DERIVADOS DE 3-(5-HIDROXI-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDINA-2,6-DIONA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEPENDIENTES DE LA PROTEÍNA CON DEDOS DE ZINC 2 DE LA FAMILIA IKAROS (IKZF2)

SOLICITUDES DE PATENTE RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad respecto de las Solicitudes de Patente Estadounidense Provisionales Números 62/695,920, presentada en Julio 10, 2018, y 62/835,543, presentada en abril 8, 2019, las cuales se incorporan por completo a la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones de 3-(5-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y su uso en el tratamiento de las 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 una enfermedad o trastorno.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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 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 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. 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 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 Heliosfl / 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-2Rα 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 (National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment & diagnosis, Common Terminology for Adverse Events (CTCAE), https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Por lo tanto, existe una gran

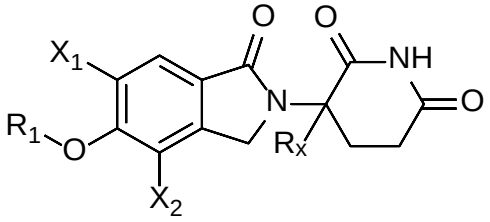
necesidad de proveer compuestos que apunten a las Tregs en tumores sin causar una activación sistémica de las células T efectoras.

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.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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 µM, y con mayor preferencia ejerciendo tal actividad en o por debajo del nivel 10 µM. 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'):

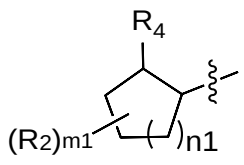


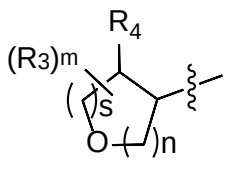
(I'),

en donde:

X_1 y X_2 son cada uno independientemente H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, (C_3-C_7)cicloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2;

R_x es H o D;

R_1 es 

o 

;

cada R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2; o

dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

cada R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, o -NH_2;

R_4 es -OR_5 o -$NR_6R_{6'}$;

R_5 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}; o

R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 8- miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_9;

cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, -CN, -OH, -$NR_{13}R_{14}$, -NH_2, -O(C_3-C_7)cicloalquilo, -O-un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, -O(C_6-

C_{10})arilo, o -O-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres R_{10} y el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{11}; o

dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}; o dos R_8 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_8 juntos con el mismo átomo al cual se unen forman un =(O);

cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, (C_3-C_6)cicloalquilo, -OH, -CN, $-NH_2$, o $-NR_{13}R_{14}$; o

dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$; o dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

cada R_{10} es independientemente en cada ocurrencia seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia seleccionado entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$;

cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, -CN, o $-NH_2$;

dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_{13} y R_{14} son cada uno independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

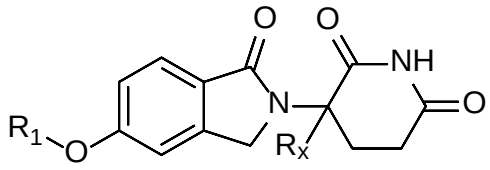
m y m1 son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n1 es 0, 1, 2, o 3; y

cada s y n es independientemente 1, 2, o 3, en donde s + n es ≤ 4;

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

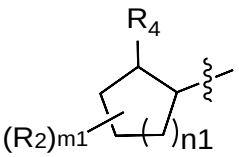
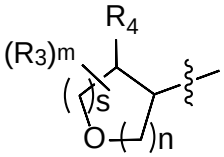
En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I') que poseen la estructura de la Fórmula (I):



(I),

en donde:

R_x es H o D;

R_1 es  o  ;

cada R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2; o

dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

cada R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, o -NH_2;

R_4 es -OR_5 o -$NR_6R_{6'}$;

R_5 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o

R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$;

cada R_7 es $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_9;

cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, -CN, -OH, o $-NH_2$, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o

dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un $(C_5\text{-}C_7)$cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, o $-NH_2$; o

dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un $(C_5\text{-}C_7)$cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$;

m y m1 son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

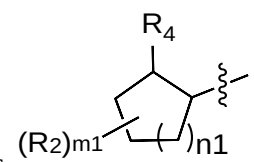
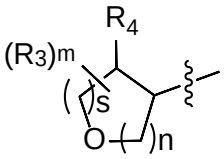
n1 es 0, 1, 2, o 3; y

cada s y n es independientemente 1, 2, o 3, en donde $s + n$ es ≤ 4;

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

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I') o Fórmula (I), en donde:

R_x es H o D;

R_1 es  o  ;

cada R_2 es independientemente en cada ocurrencia $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o $-NH_2$; o

dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$;

cada R_3 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, halógeno, -OH, o $-NH_2$;

R_4 es $-OR_5$ o $-NR_6R_{6'}$;

R_5 es H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_6\text{-}C_{10})$arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o

R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$;

cada R_7 es $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3

heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_9;

cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o $-NH_2$; o

dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un $(C_5\text{-}C_7)$cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, o $-NH_2$; o

dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un $(C_5\text{-}C_7)$cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$;

m y m1 son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n1 es 0, 1, 2, o 3; y

cada s y n es independientemente 1, 2, o 3, en donde $s + n$ es ≤ 4;

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 abundantes 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 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 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 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 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 de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rabdomiosarcoma (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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 de nasofaringe, 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 otra forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (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 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 de nasofaringe, 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 otra forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

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 reducción 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 de nasofaringe, 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 otra forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (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 reducción 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 de nasofaringe, 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 otra forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas

(NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

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 una disminución en 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 de nasofaringe, 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 otra forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (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 una disminución en 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 de nasofaringe, 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 otra forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de 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 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

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 del cáncer, en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

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 el cáncer, en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de 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, en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de 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, en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma,

cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución 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, en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

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 en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización,

la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

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 en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

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 de los niveles de proteína IKZF2, en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (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 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 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

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, en donde 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (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

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 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 cervical, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor de paratiroide, cáncer de nasofaringe, 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de 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, 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 a un método de tratamiento de 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, 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 de tratamiento de 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, 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 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, 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 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, 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 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, 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 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 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 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 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 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 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante 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, 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 método de tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante 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, 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la disminución 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, 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína 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, 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 método de tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína 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, 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la disminución de los niveles de proteína 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, 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 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 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 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 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 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 disminución 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 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 disminución 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 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 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 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 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 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 disminución 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 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 disminución 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína 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, 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de 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 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína 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, 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de 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 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la disminución de los niveles de proteína 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, 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 de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la disminución de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de 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 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 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 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 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 relates 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 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 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 disminución 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 relates 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 mediante la disminución 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 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 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 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 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 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 disminución 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 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 disminución 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 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 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 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 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 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 disminución 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 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 disminución 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 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 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 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 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 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 disminución 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 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 disminución 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 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 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 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 disminución 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 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 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 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 disminución 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 son formulados en composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, preferentemente una cantidad farmacéuticamente efectiva, de un compuesto de acuerdo con la invención y 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 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 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 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 divulgados en la presente, la administración del compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se realiza por vía oral, parenteral, subcutánea, por inyección, o por infusión.

La presente invención provee degradadores de IKZF2 que son agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades como el 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 tratarse mediante los compuestos de la presente invención 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 de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago,

colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoides, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, 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, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).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 diversos tipos de enfermedades, incluidas 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.

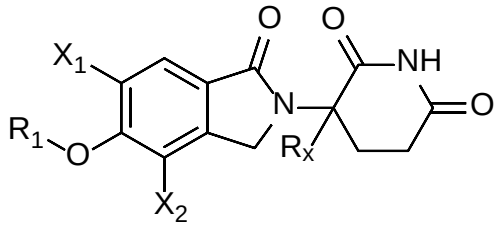
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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 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. 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 µM, y con mayor preferencia ejerciendo tal actividad en o por debajo del nivel de 10 µM. 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. 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'):



(I'),

o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R_x, X_1, X_2, y R_1 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 as 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

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

En los grupos, radicales, o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono es a menudo especificado antes del grupo, por ejemplo, (C_1-C_{10}) 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 descripto 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 descriptos incluyen, entre otros, halógeno, oxo, -OH, -CN, -COOH, -CH_2CN, -O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, -O-(C_2-C_6)alquenilo, -O-(C_2-C_6)alquinilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, -OH, -$OP(O)(OH)_2$, -$OC(O)$(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)$(C_1-C_6)alquilo, -$OC(O)O$(C_1-C_6)alquilo, -NH_2, -NH((C_1-C_6)alquilo), -N((C_1-C_6)alquilo)$_2$, -$NHC(O)$(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH$(C_1-C_6)alquilo, -$S(O)_2$(C_1-C_6)alquilo, -$S(O)NH$(C_1-C_6)alquilo, y $S(O)N$((C_1-C_6)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-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquilo, -O-(C_2-C_6)alquenilo, -O-(C_2-C_6)alquinilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, -OH, -$OP(O)(OH)_2$, -$OC(O)$(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)$(C_1-C_6)alquilo, -$OC(O)O$(C_1-C_6) alquilo, -NH_2, -NH((C_1-C_6)alquilo), -N((C_1-C_6)alquilo)$_2$, -$S(O)_2$-(C_1-C_6)alquilo, -$S(O)NH$(C_1-C_6)alquilo, y $S(O)N$((C_1-C_6)alquilo)$_2$. Los sustituyentes están en si mismos

opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo tienen 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, antracenilo, fenalenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, tetrahidrobenzoanulenilo 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 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. Los radicales aromáticos son opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descriptos 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, quinolilo, benzopiranilo, 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, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofuran, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 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-1Δ^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, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[l,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 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, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuran, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina,3,4-dihidro-lH-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuran, 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.

“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.

“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.

“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.

“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).

"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, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo S-óxido, tiomorfolinilo S-dióxido, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo, 1,4-dioxanilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, ditiolanilo, y homotropanilo.

“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.

"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.

"Amino" hace referencia a un sustituyente que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, $-NH_2$).

"Hidroxialquilo" hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos -OH. Los ejemplos de grupos de hidroxialquilo incluyen: $HO-CH_2-$, $HO-CH_2CH_2-$, y $CH_2-CH(OH)-$.

"Espirocicloalquilo" o "espirociclilo" hace referencia 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 (C_3-C_{12}) espirocicloalquilo es un espirociclo que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono.

"Espiroheterocicloalquilo" o "espiroheterociclilo" 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.

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 descriptos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente Capítulo 5: "Diseño y aplicaciones de profármacos" (*del inglés: "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.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente pp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 y pp. 172-178 y pp. 949-982; Profármacos como nuevos sistemas de administración *(del inglés: 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, pp. 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 hidrobrómico, 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 hemisúlfico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosicosfónico (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, ^{1}H 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 descriptos 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.

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

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.

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.

"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.

"Administrar", "administrando", o "administración" hace referencia a administrar directamente un compuesto descripto 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.

“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), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im) (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir), (Is), y (It) 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 descriptas 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, leucemia mielógena aguda, linfomas y mieloma múltiple, linfoma no de Hodgkin, leucemia linfática aguda (ALL), 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 (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo (TNBC), 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, rabdomiosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Edwing, plasmocitoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

"Simultáneamente" o "simultáneo" cuando se refiere a un método de tratamiento o uso terapéutico significa una combinación de un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más segundos agentes administrándose el compuesto y el único o más segundos agentes por la misma vía y al mismo tiempo.

"Separadamente" o "separado" cuando se refiere a un método de tratamiento o uso terapéutico significa con una combinación de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más segundos agentes administrándose el compuesto y el único o más segundos agentes por diferentes vías y aproximadamente al mismo tiempo.

Por administración terapéutica "durante un período de tiempo" se entiende, en referencia a un método de tratamiento o uso terapéutico con una combinación de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más segundos agentes, la administración del compuesto y el único o más segundos agentes por las mismas o diferentes vías y en diferentes momentos. En algunas formas de realización, la administración del compuesto o el único o más segundos agentes ocurre antes de que comience la administración del otro. De esta manera, es posible administrar uno de los ingredientes activos (es decir, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o uno o más segundos agentes) durante varios meses antes de administrar el otro ingrediente o ingredientes activos. En este caso, no se produce administración simultánea. Otra administración terapéutica durante un período de tiempo consiste en la administración a lo largo del tiempo de los dos o más ingredientes activos de la combinación usando diferentes frecuencias de administración para cada uno de los ingredientes activos, por lo que en ciertos momentos en el tiempo se produce la administración simultánea de todos los ingredientes activos mientras que en otros solo una parte de los ingredientes activos de la combinación pueden administrarse (por ejemplo, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en tanto la administración del único o más segundos agentes en el tiempo podría ser tal que un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, fuese administrado una vez al día y el único o más segundos agentes una vez cada cuatro semanas.)

Los compuestos pueden administrarse simultáneamente (como una preparación única o preparación separada), secuencialmente, por separado, o durante un período de tiempo a la otra modalidad de terapia o tratamiento farmacológico. En general, una terapia de combinación prevé la administración de dos o más medicamentos durante un ciclo de tratamiento único.

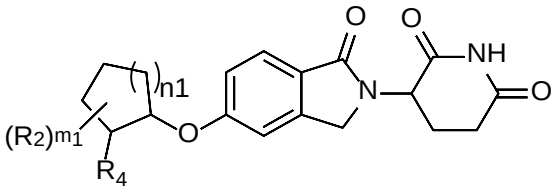
"Enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2" hace referencia a cualquier enfermedad o trastorno que es directamente o indirectamente afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

"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') o 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.

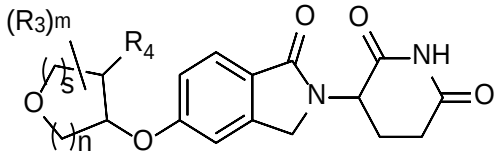
En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ia):



(Ia),

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

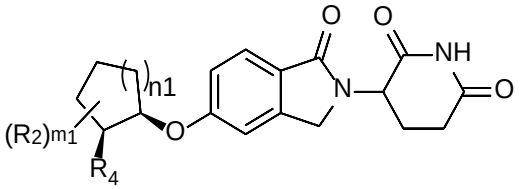
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ib):



(Ib),

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

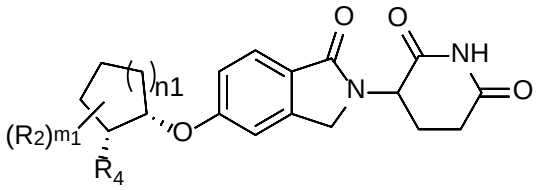
En aún otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (lc):



(Ic),

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

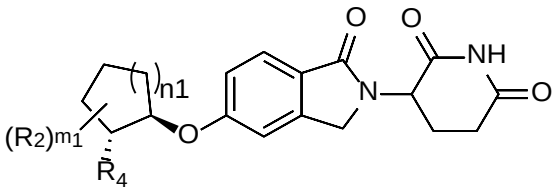
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Id):



(Id),

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

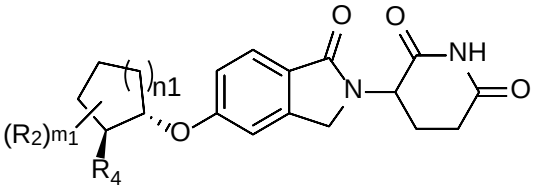
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ie):



(Ie),

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

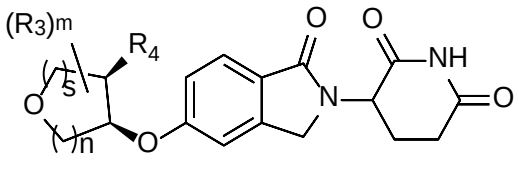
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (If):



(If),

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

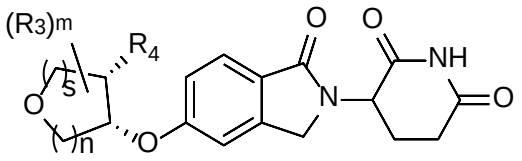
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ig):



(Ig),

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

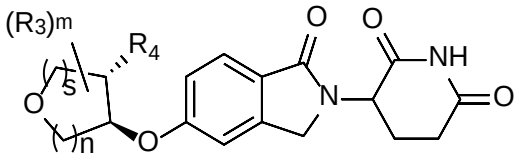
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ih):



(Ih),

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

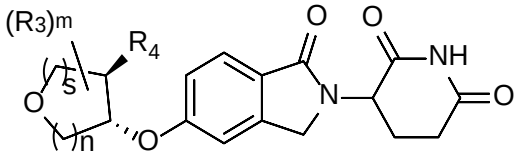
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ii):



(Ii),

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

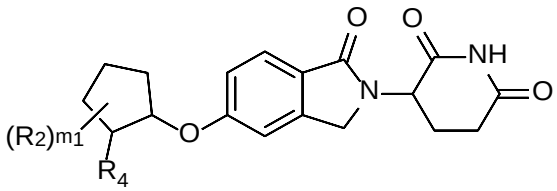
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ij):



(Ij),

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

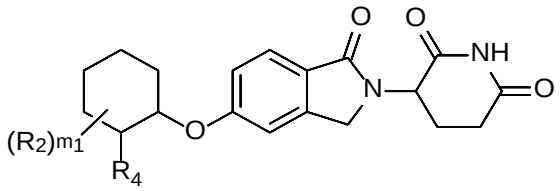
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ik):



(Ik),

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

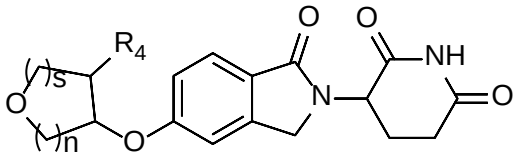
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Il):



(Il),

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

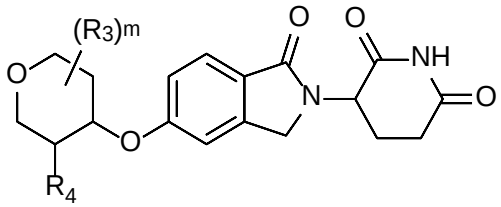
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Im):



(Im),

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

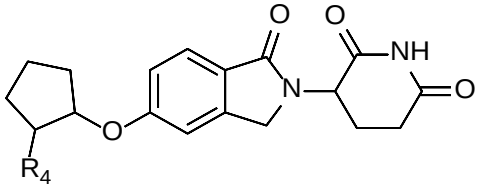
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (In):



(In),

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

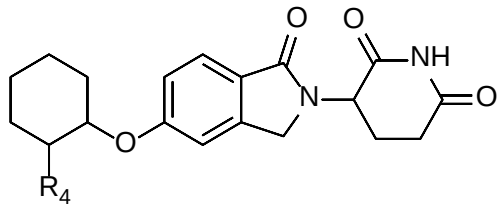
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Io):



(Io),

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

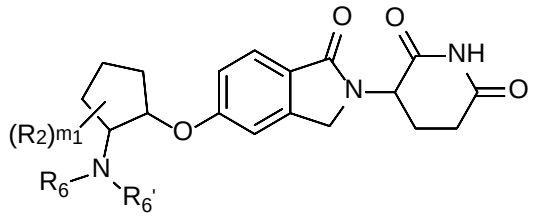
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ip):



(Ip),

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

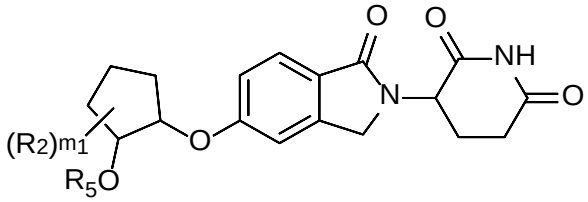
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Iq):



(Iq),

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

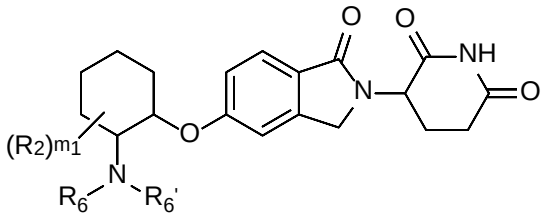
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ir):



(Ir),

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

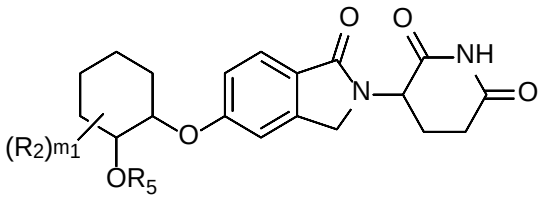
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Is):



(Is),

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

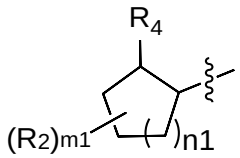
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (It):



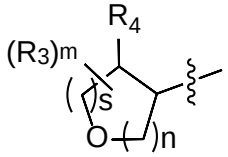
(It),

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

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores (por ejemplo, las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io), (p), (Iq), (Ir), (Is), y (It)), R_1 es



. En otra forma de realización, R_1 es



.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, X_1 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, (C_3-C_7)cicloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, X_1 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_3)haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En aún otra forma de realización, X_1 es H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, (C_3-C_7)cicloalquilo, o halógeno. En otra forma de realización, X_1 es H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, o halógeno. En aún otra forma de realización, X_1 es H, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, X_1 es H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En aún otra forma de realización, X_1 es H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, halógeno, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, X_1 es H, (C_1-C_4)alquilo, halógeno, -OH, o -NH_2. En aún otra forma de realización, X_1 es H, halógeno, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, X_1 es H.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, X_2 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, (C_3-C_7)cicloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, X_2 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_3)haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En aún otra forma de realización, X_2 es H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, (C_3-C_7)cicloalquilo, o halógeno. En otra forma de realización, X_2 es H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, o halógeno. En aún otra forma de realización, X_2 es H, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, X_2 es H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En aún otra forma de realización, X_2 es H, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, halógeno, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, X_2 es H, (C_1-C_4)alquilo, halógeno, -OH, o -NH_2. En aún otra forma de realización, X_2 es H, halógeno, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, X_2 es H.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, X_1 es H y X_2 es (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, (C_3-C_7)cicloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de

realización, X_1 es (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, (C_3-C_7)cicloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2 y X_2 es H. En aún otra forma de realización, X_1 es H y X_2 es H.

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

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_3)haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_3)haloalcoxi, o halógeno. En aún otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, o (C_1-C_3)haloalcoxi. En aún otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, halógeno, o -CN. En aún otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, halógeno, o -CN. En otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo o (C_1-C_3)haloalquilo. En aún otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo o -CN. En otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo. En aún otra forma de realización, R_2 es independientemente en cada ocurrencia metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo. En aún otra forma de realización, dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un anillo heteroarílico de 5 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un anillo heteroarílico de 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo, o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes un fenilo. En aún otra forma de realización,

dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo.

En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno.

En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_3)haloalcoxi, halógeno, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_3)haloalcoxi, o halógeno. En otra forma de realización, R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)alcoxi, (C_1-C_3)haloalquilo, o (C_1-C_3)haloalcoxi. En otra forma de realización, R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, o halógeno. En otra forma de realización, R_3 es halógeno, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, halógeno, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, halógeno, o -OH. En otra forma de realización, R_3 es (C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_3)haloalquilo. En otra forma de realización, R_3 es (C_1-C_6)alquilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_4 es -OR_5. En otra forma de realización, R_4 es -$NR_6R_{6'}$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_5 es (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el

alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, R_5 es (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, o (C_1-C_3)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, R_5 es (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_3)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_5 es (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres

sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo. En aún otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_5 es H, (C_1-C_3)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, R_6 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}.

En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos

seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, R_6 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7.

En otra forma de realización, R_6 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}.

En otra forma de realización, R_6 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma

de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7.

En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}.

En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_6 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$ es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos

seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}.

En otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$ es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7.

En otra forma de realización, $R_{6'}$ es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}.

En otra forma de realización, $R_{6'}$ es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo,

o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7.

En otra forma de realización, $R_{6'}$es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En otra forma de realización, $R_{6'}$es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, $R_{6'\text{ es H o}}$ (C_1-C_6)alquilo.

En otra forma de realización, $R_{6'}$es H, (C_1-C_6)alquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, $R_{6'}$es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, o (C_6-C_{10})arilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo, en donde el alquilo es sustituido con uno a tres R_7. En aún otra forma de realización, $R_{6'}$ es H o (C_1-C_6)alquilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 8- miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8. En otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo

heterocicloalquílico de 5- a 8- miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8. R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 6- a 8- miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8. R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 7- u 8- miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

En otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8. En otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8. En aún otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8. En otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8. En aún otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8.

En otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 6- o 7- miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8. En aún otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 4 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8. En otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 5 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8. En aún otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8. En otra forma de realización, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres R_8.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2. En aún otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En aún otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En aún otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En aún otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, sustituido

con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, y halógeno. En otra forma de realización, R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_9. En otra forma de realización, cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_9. En aún otra forma de realización, cada R_7 es (C_6-C_{10})arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_9.

En otra forma de realización, cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_9. En aún otra forma de realización, cada R_7 es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_9. En otra forma de realización, cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_9. En aún otra forma de realización, cada R_7 es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S o (C_6-C_{10})arilo, en donde el heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_9.

En otra forma de realización, cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_9. En aún otra forma de realización, cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo sustituido con uno a tres R_9. En otra forma de realización, cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, cada R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_9. En otra forma de realización, cada R_7 es (C_6-C_{10})arilo sustituido con uno a tres R_9. En aún otra forma de realización, cada R_7 es (C_6-C_{10})arilo.

En otra forma de realización, cada R_7 es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituido con uno a tres R_9. En aún otra forma de realización, cada R_7 es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, sustituido con uno a tres R_9. En otra forma de realización, cada R_7 es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, cada R_7 es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados

entre O, N, y S, opcionalmente sustituido con uno a tres R_9. En otra forma de realización, cada R_7 es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, sustituido con uno a tres R_9. En aún otra forma de realización, cada R_7 es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -CN, -OH, -$NR_{13}R_{14}$, -NH_2, -O(C_3-C_7)cicloalquilo, -O-un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, -O(C_6-C_{10})arilo, o -O-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres R_{10} y el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{11}. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -CN, -OH, -$NR_{13}R_{14}$, y -NH_2. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia -$NR_{13}R_{14}$, -NH_2, -O(C_3-C_7)cicloalquilo, -O-un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, -O(C_6-C_{10})arilo, o -O-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -CN, -OH, -$NR_{13}R_{14}$, -O(C_3-C_7)cicloalquilo, -O-un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, -O(C_6-C_{10})arilo, o -O-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con un o dos R_{10} y el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{11}.

En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -CN, -OH, o -NH_2, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, halógeno, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con (C_3-C_7)cicloalquilo, un

anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y (C_6-C_{10})arilo.

En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, halógeno, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, halógeno, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, halógeno, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, halógeno, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_3-C_7)cicloalquilo y un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, halógeno, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, halógeno, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, halógeno, -CN, o -OH, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_3-C_7)cicloalquilo y (C_6-C_{10})arilo.

En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada

ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En aún otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, o halógeno. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, o -OH. En aún otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, -CN, -OH, o -NH_2. En aún otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, o halógeno. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo o halógeno. En otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, halógeno, o -CN. En aún otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno o -CN. En aún otra forma de realización, cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_6)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_5)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_6)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_5)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 6- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_5)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4- a 5- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}.

En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_6)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_7)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen

forman un (C_5)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_7)cicloalquilo.

En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_7)cicloalquilo opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5)cicloalquilo opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6)cicloalquilo opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_7)cicloalquilo opcionalmente sustituidos con dos R_{15}.

En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6- o 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos

seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6- o 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En aún otra forma de realización, dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}.

En otra forma de realización, dos R_8 cuando se encuentran sobre el mismo átomo de carbono juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)espirocicloalquilo o un anillo espiroheterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}. En otra forma de realización, dos R_8 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}.

En otra forma de realización, dos R_8 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_8 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_8 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo. En otra forma de realización, dos R_8 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_8 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un fenilo.

En otra forma de realización, dos R_8 juntos con el mismo átomo al cual se unen forman un =(O).

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, (C_3-C_6)cicloalquilo, -OH, -CN, -NH_2, o -$NR_{13}R_{14}$. En otra forma de realización, R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, (C_3-C_6)cicloalquilo, -OH, -CN, o $NR_{13}R_{14}$. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-

C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, o -CN. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, o -CN. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, halógeno, o -CN. En aún otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, o halógeno. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, o halógeno. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, o halógeno. En aún otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, o -CN. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo o (C_1-C_3)haloalquilo. En aún otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia halógeno o -CN. En otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo o halógeno. En aún otra forma de realización, cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)haloalquilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, y -CN. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos. En aún otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los

átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_6)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_7)cicloalquilo.

En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6- o 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo o heteroarilo de 5 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo o heteroarilo de 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un fenilo o heteroarilo de 5 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un fenilo o heteroarilo de 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un fenilo. En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un heteroarilo

de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un heteroarilo de 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada R_{10} es (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_{10} es (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, cada R_{10} es (C_6-C_{10})arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S

En otra forma de realización, cada R_{10} es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo. En aún otra forma de realización, cada R_{10} es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_{10} es (C_3-C_7)cicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, cada R_{10} es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S o (C_6-C_{10})arilo. En aún otra forma de realización, cada R_{10} es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_{10} es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R_{10} es (C_3-C_7)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, cada R_{10} es (C_6-C_{10})arilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, o -CN. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, o -CN. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, halógeno, o -CN. En aún otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, o halógeno. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, o halógeno. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, o halógeno. En aún otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia

(C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, o -CN. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo o (C_1-C_3)haloalquilo. En aún otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia halógeno o -CN. En otra forma de realización, cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo o halógeno.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, o -CN. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, o -CN. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, halógeno, o -CN. En aún otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia halógeno, -OH, -CN, o -NH_2. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, o halógeno. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, o halógeno. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, o halógeno. En aún otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3)haloalquilo, o -CN. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo o (C_1-C_3)haloalquilo. En aún otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia halógeno o -CN. En otra forma de realización, cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_3)alquilo o halógeno.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_6)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_5)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2

heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o a anillo heterocicloalquílico de 6- o 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o a un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o a anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_6)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_5)cicloalquilo.

En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6- o 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_{13} es seleccionado entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{13} es seleccionado entre (C_1-C_6)alquilo y (C_1-C_6)haloalquilo. En otra forma de realización, R_{13} es seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{13} es seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo y un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, cada R_{13} es seleccionado entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S

En otra forma de realización, R_{13} es seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo y (C_6-C_{10})arilo. En aún otra forma de realización, R_{13} es seleccionado entre un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{13} es seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, R_{13} es seleccionado entre un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S y (C_6-C_{10})arilo. En aún otra forma de realización, R_{13} es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{13} es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{13} es (C_3-C_7)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, cada R_{13} es (C_6-C_{10})arilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_{14} es seleccionado entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{14} es seleccionado entre (C_1-C_6)alquilo y (C_1-C_6)haloalquilo. En otra forma de realización, R_{14} es seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{14} es seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo y un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, R_{14} es seleccionado entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, R_{14} es seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo y (C_6-C_{10})arilo. En aún otra forma de realización, R_{14} es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{14} es seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, R_{14} es seleccionado entre un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S y (C_6-C_{10})arilo. En aún otra forma de realización, R_{14} es un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{14} es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_{14} es (C_3-C_7)cicloalquilo. En aún otra forma de realización, R_{14} es (C_6-C_{10})arilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_6)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_5)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o a anillo heterocicloalquílico de 6- o 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o a un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o a anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_7)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_6)cicloalquilo. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_5)cicloalquilo.

En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 6- o 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 6- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R_{15} juntos con los átomos a los

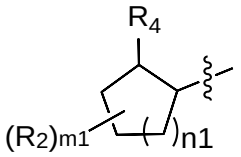
cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4- o 5- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

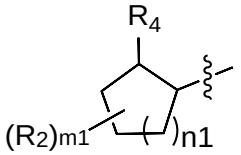
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, m es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, m es 0 o 1. En aún otra forma de realización, m es 1 o 2. En otra forma de realización, m es 0. En aún otra forma de realización, m es 1. En otra forma de realización, m es 2.

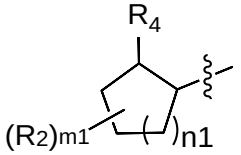
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, m1 es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, m1 es 0 o 1. En aún otra forma de realización, m1 es 1 o 2. En otra forma de realización, m1 es 0. En aún otra forma de realización, m1 es 1. En otra forma de realización, m1 es 2.

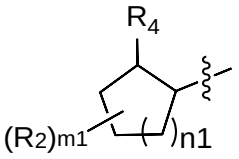
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, n1 es 1, 2, o 3. En otra forma de realización, n1 es 0 o 1. En otra forma de realización, n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, n1 es 2 o 3. En otra forma de realización, n1 es 0. En otra forma de realización, n1 es 1. En otra forma de realización, n1 es 2. En otra forma de realización, n1 es 3.

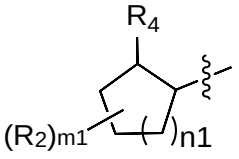
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, cada s y n es independientemente 1, 2, o 3, en donde s + n es ≤ 4. En otra forma de realización, cada s y n es independientemente 1 o 2, en donde s + n es ≤ 4. En otra forma de realización, cada s y n es independientemente 2 o 3, en donde s + n es ≤ 4. En otra forma de realización, s es 1 y n es 1. En otra forma de realización, s es 2 y n es 2. En otra forma de realización, s es 1 y n es 2. En otra forma de realización, s es 2 y n es 1. En otra forma de realización, s es 3 y n es 1. En otra forma de realización, s es 1 y n es 3.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  y R_4 es $-OR_5$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

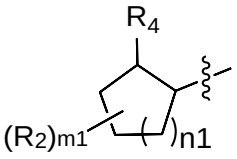
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  y n1 es 1 o 2.

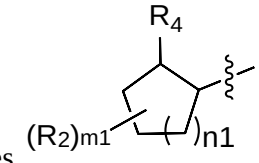
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n1 es 1 o 2, y R_4 es $-OR_5$.

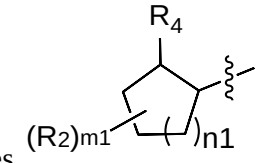
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n1 es 1 o 2, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 1 o 2 y R_4 es $-OR_5$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 1 o 2 y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

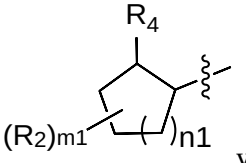
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n1 es 1 o 2, y m1 es 0.

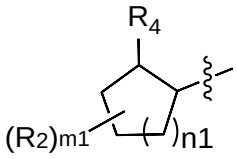
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n1 es 1 o 2, m1 es 0, y R_4 es $-OR_5$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n1 es 1 o 2, m1 es 0, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

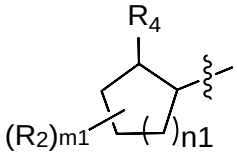
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, m1 es 0 y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, m1 es 0 y R_4 es $-OR_5$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  y m1 es 0.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es 

, m1 es 0, y R_4 es $-OR_5$.

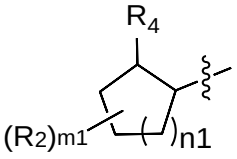
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es 

, m1 es 0, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

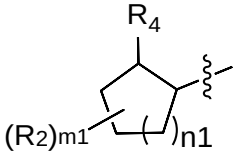
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 1 o 2 y m1 es 0.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 1 o 2, m1 es 0, y R_4 es $-OR_5$.

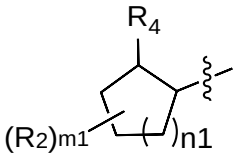
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 1 o 2, m1 es 0, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es 

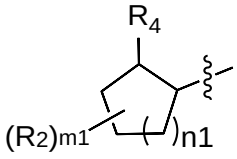
, n1 es 1 o 2, y m1 es 2.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es 

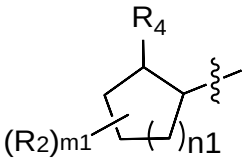
, n1 es 1 o 2, m1 es 2, y R_4 es $-OR_5$.

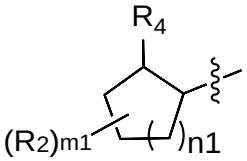
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es 

, n1 es 1 o 2, m1 es 2, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es 

y m1 es 2.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m1 es 2, y R_4 es $-OR_5$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m1 es 2, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

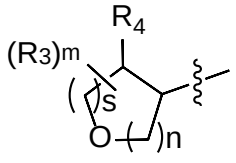
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 1 o 2 y m1 es 2.

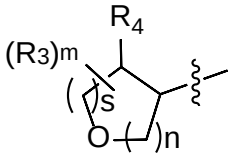
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 1 o 2, m1 es 2, y R_4 es $-OR_5$.

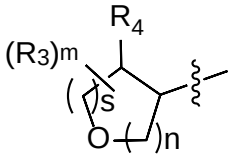
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n1 es 1 o 2, m1 es 2, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

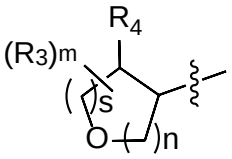
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, m1 es 2 y R_4 es $-OR_5$.

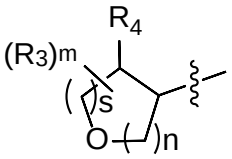
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, m1 es 2 y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

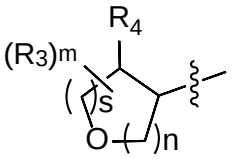
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n es 2 y s es 1 o 2.

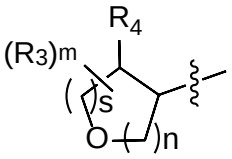
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  y R_4 es $-OR_5$.

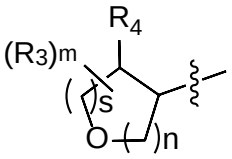
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

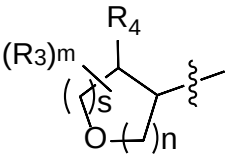
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n es 2, s es 1 o 2, y m es 0 o 1.

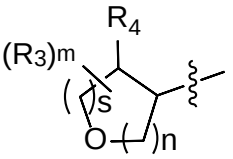
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n es 2, s es 1 o 2, m es 0 o 1, y R_4 es $-OR_5$.

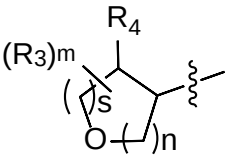
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n es 2, s es 1 o 2, m es 0 o 1, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

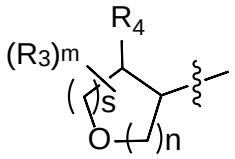
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n es 2, s es 1 o 2, m es 0 o 1, y R_4 es $-OR_5$.

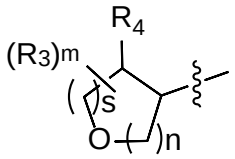
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , n es 2, s es 1 o 2, m es 0 o 1, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  y m es 0 o 1.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0 o 1, y R_4 es $-OR_5$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0 o 1, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0 o 1, y R_4 es $-OR_5$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0 o 1, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n es 2, s es 1 o 2, y m es 0 o 1.

En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n es 2, s es 1 o 2, m es 0 o 1, y R_4 es $-OR_5$.

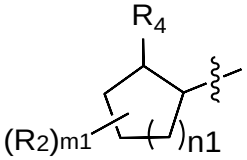
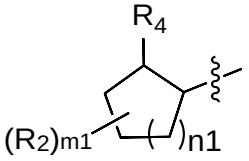
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n es 2, s es 1 o 2, m es 0 o 1, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

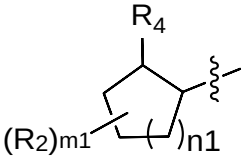
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n es 2, s es 1 o 2 y R_4 es $-OR_5$.

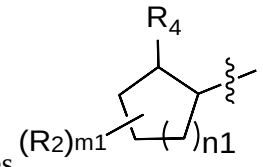
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, n es 2, s es 1 o 2 y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

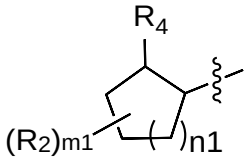
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, m es 0 o 1, y R_4 es $-OR_5$.

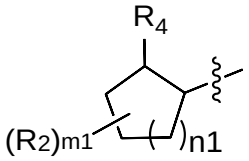
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, m es 0 o 1, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

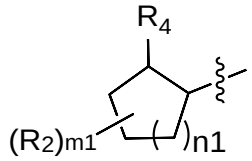
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-OR_5$, y R_5 es H, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_6\text{-}C_{10})$arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-OR_5$, y R_5 es H, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres $(C_6\text{-}C_{10})$arilo.

En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-OR_5$, R_5 es H, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_6\text{-}C_{10})$arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y

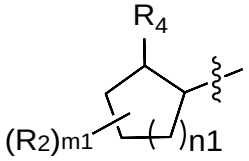
n1 es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

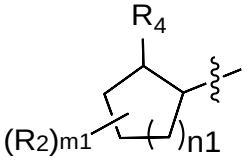
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 0. En otra forma de realización, R_1 es 

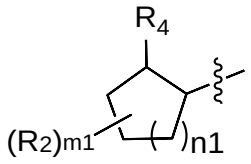
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es 

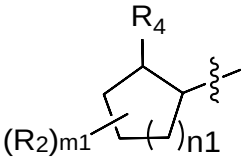
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 2.

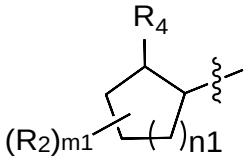
En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

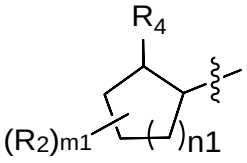
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es

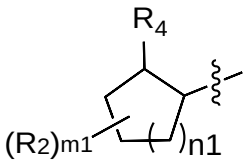


, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 0. En otra forma de realización, R_1 es 

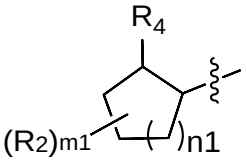
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 is2.

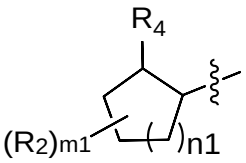
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -OR_5, y R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R_1 es 

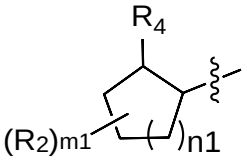
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, y R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo.

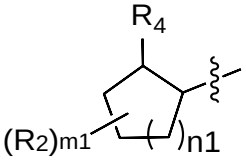
En otra forma de realización, R_1 es 

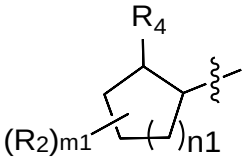
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 0, 1, o 2.

En otra forma de realización, R_1 es 

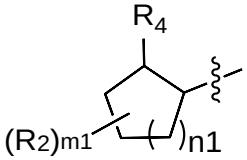
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo

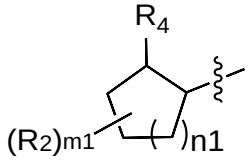
opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

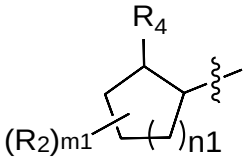
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 0. En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es 

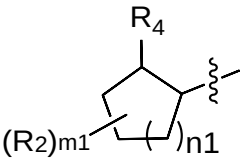
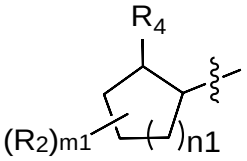
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y n1 es 2.

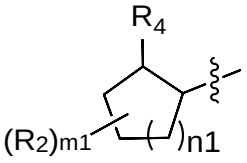
En otra forma de realización, R_1 es 

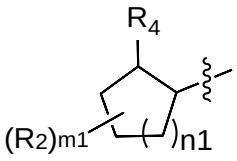
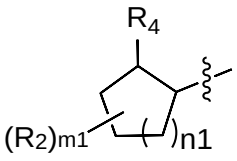
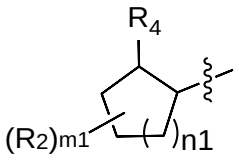
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

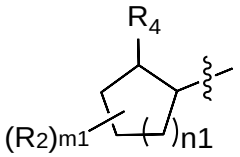
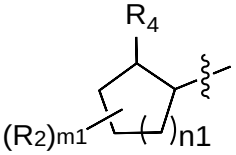
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

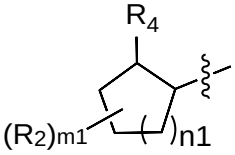
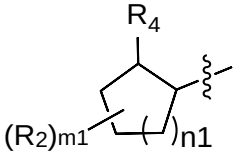
, m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 0. En otra forma de realización, R_1

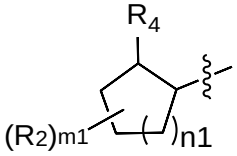
es  , m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -OR_5, R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 2.

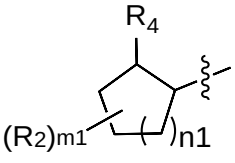
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, y R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

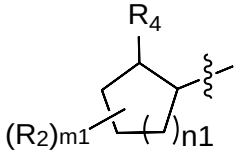
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, y n1 es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y

opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, y n1 es 0. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, y n1 es 2.

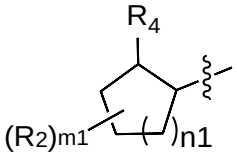
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, o $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, o $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, y R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9.

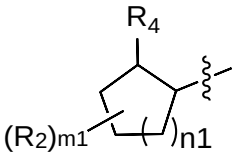
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, o $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de

4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

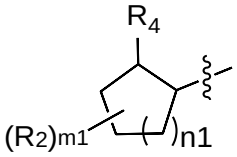
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 0.

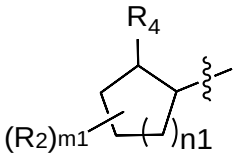
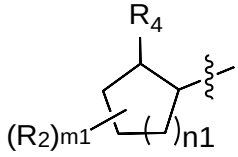
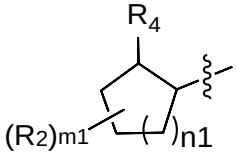
En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es 

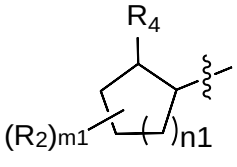
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y

opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 2.

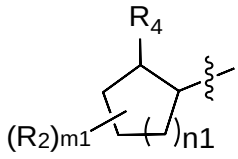
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, y R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9.

En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos

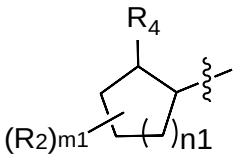
adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 0.

En otra forma de realización, R_1 es 

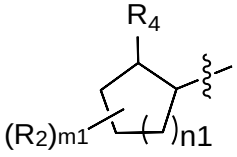
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es



, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 2.

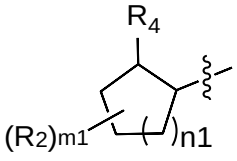
En otra forma de realización, R_1 es 

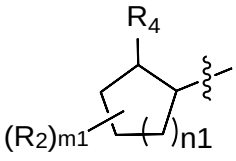
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, y R_7 es (C_6-C_{10})arilo.

En otra forma de realización, R_1 es 

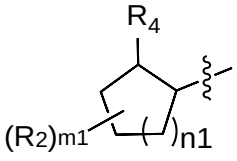
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de

4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 0, 1, o 2.

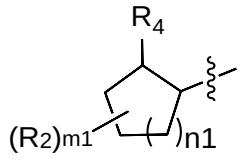
En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

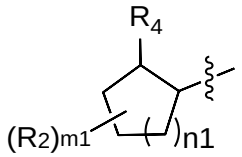
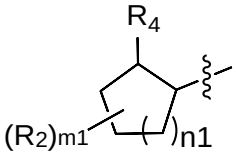
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 0.

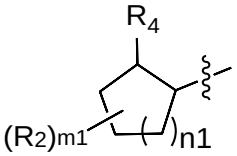
En otra forma de realización, R_1 es 

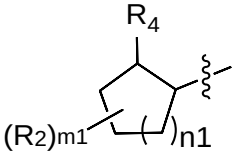
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es

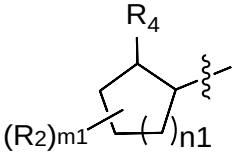
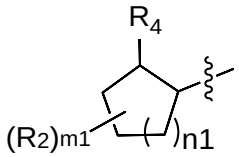


, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)haloalquilo, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 2.

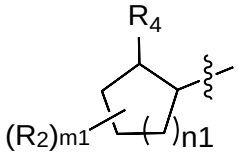
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, y R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7.

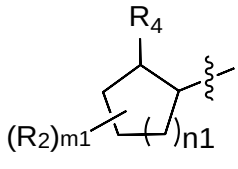
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9.

En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 0, 1, o 2.

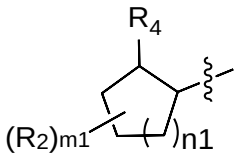
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente

sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 0.

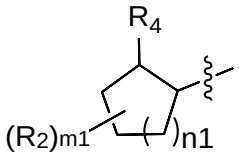
En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es 

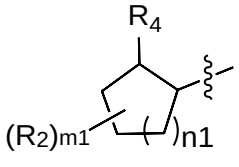
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 2.

En otra forma de realización, R_1 es 

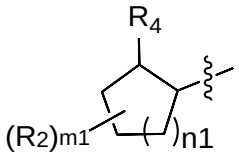
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9.

En otra forma de realización, R_1 es 

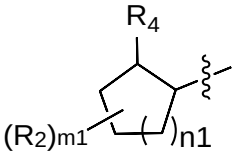
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 0, 1, o 2.

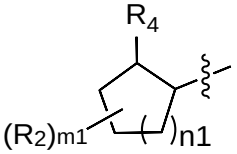
En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-

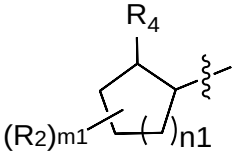
C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

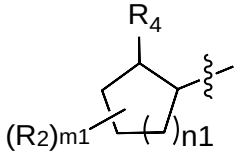
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 0.

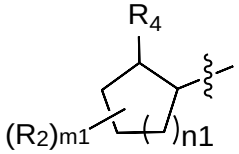
En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es 

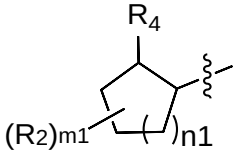
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'\text{ es H o }}$(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 2.

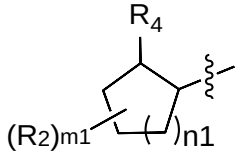
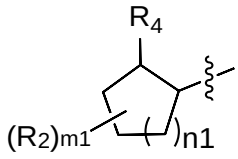
En otra forma de realización, R_1 es 

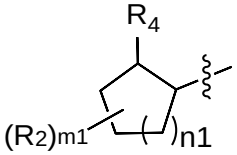
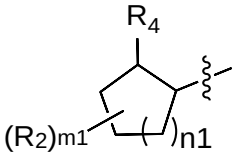
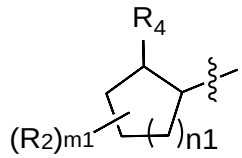
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es (C_6-C_{10})arilo. En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

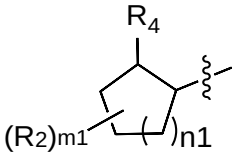
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-

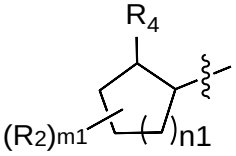
C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H, (C_1-C_6)haloalquilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 2.

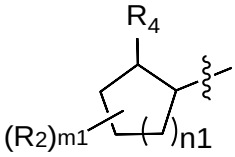
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9.

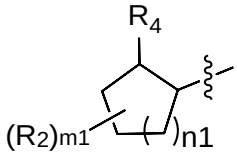
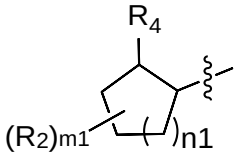
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo o (C_6-C_{10})arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o (C_1-C_6)alquilo

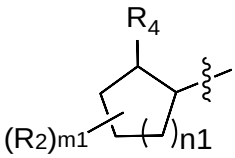
opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo o $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9, y n1 es 2.

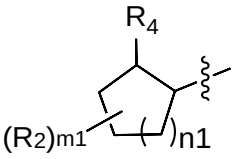
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y $R_{6'}$ es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7.

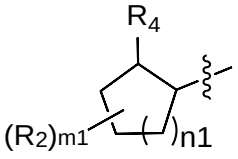
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9.

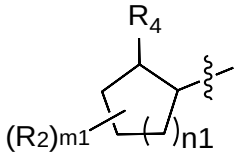
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es

 , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_9, y n1 es 2.

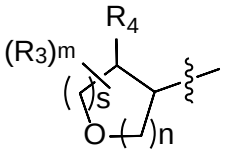
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7,

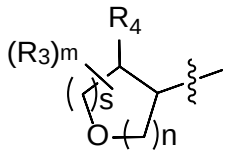
y R_7 es (C_6-C_{10})arilo. En otra forma de realización, R_1 es 

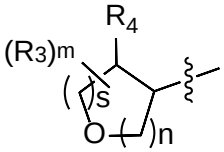
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1 o 2. En otra forma de realización, R_1 es 

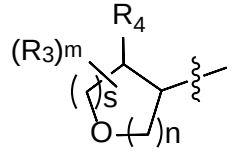
, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 1. En otra forma de realización, R_1 es 

, m1 es 0, R_4 es -$NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, R_7 es (C_6-C_{10})arilo, y n1 es 2.

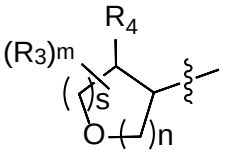
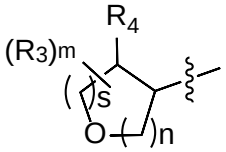
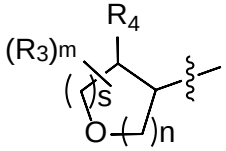
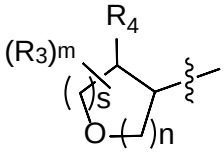
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es 

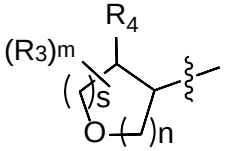
, m es 0, n es 1, y s es 1. En otra forma de realización, R_1 es 

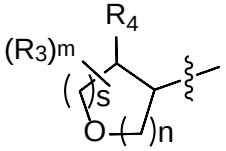
, m es 0, n es 1, s es 1, y R_4 es -OR_5. En otra forma de realización, R_1 es 

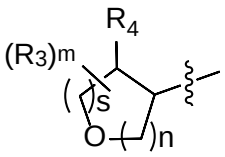
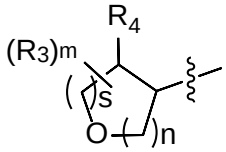
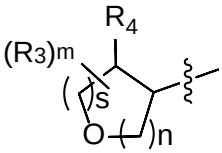
, m es 0, n es 1, s es 1, R_4 es -OR_5, y R_5 es H, (C_6-C_{10})arilo, o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo. En otra forma de realización, R_1 es 

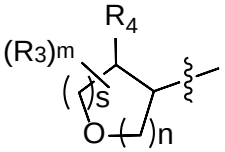
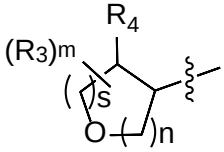
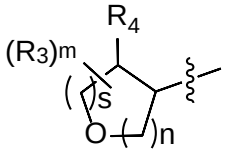
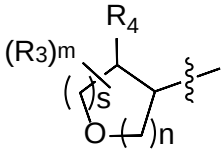
, m es 0, n es 1, s es 1, R_4 es -OR_5, y R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo.

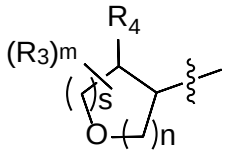
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0, n es 1, s es 1, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 1, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 1, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 1, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo o $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9.

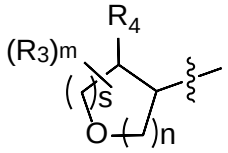
En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 1, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_9.

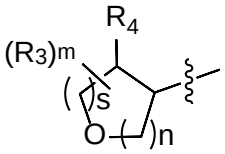
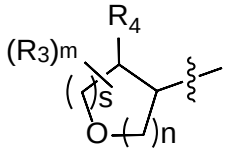
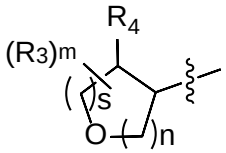
En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 1, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo.

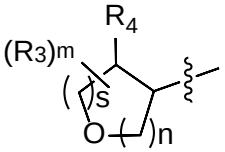
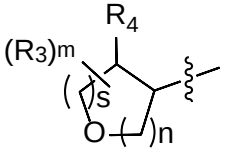
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0, n es 2, y s es 1. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1, y R_4 es $-OR_5$. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1, R_4 es $-OR_5$, y R_5 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres $(C_6\text{-}C_{10})$arilo.

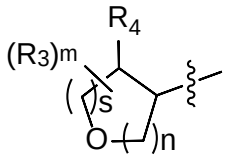
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo o $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9.

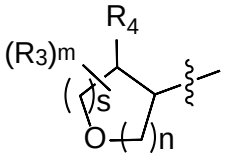
En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es (C_6-C_{10})arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_9.

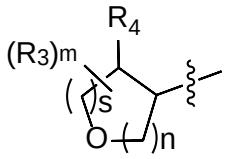
En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es (C_6-C_{10})arilo.

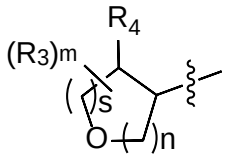
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0, n es 2, y s es 2. En otra forma de realización, R_1 es  , n es 2, s es 2, y R_4 es $-OR_5$. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 2, R_4 es $-OR_5$, y R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres (C_6-C_{10})arilo.

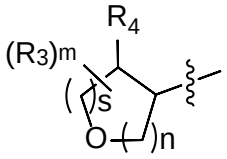
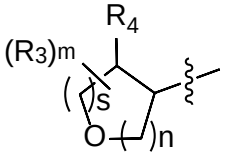
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 2, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es

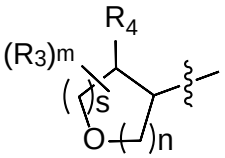
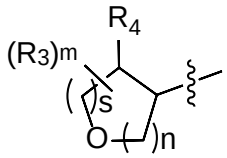
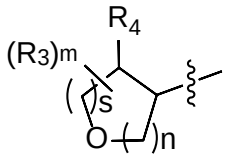
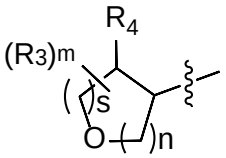


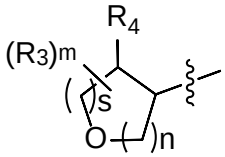
, m es 0, n es 2, s es 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo o $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9.

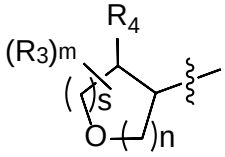
En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_9.

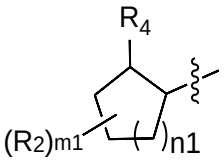
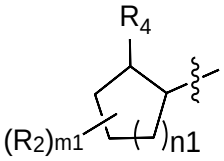
En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo.

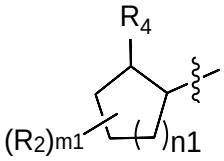
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1 o 2, y R_4 es $-OR_5$. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1 o 2, R_4 es $-OR_5$ y R_5 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres $(C_6\text{-}C_{10})$arilo.

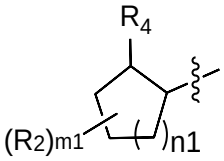
En algunas formas de realización de las fórmulas anteriores, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1 o 2, y R_4 es $-NR_6R_{6'}$. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1 o 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1 o 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7. En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1 o 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$ es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo o $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, en donde el cicloalquilo y arilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos R_9.

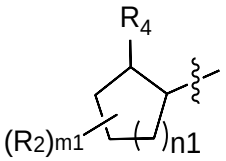
En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1 o 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_9.

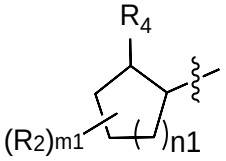
En otra forma de realización, R_1 es  , m es 0, n es 2, s es 1 o 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, y R_7 es $(C_6\text{-}C_{10})$arilo.

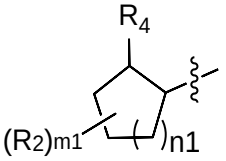
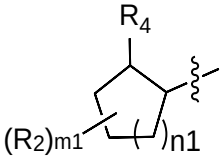
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 1, 2, o 3, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8. En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 2 o 3, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

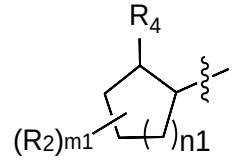
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 1 o 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

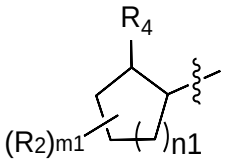
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

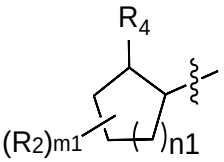
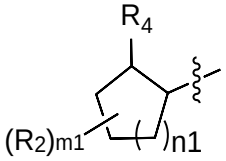
En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 3, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, $R_{6'}$es H o (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7, o R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 1, 2, o 3, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8. En aún otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 2 o 3, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 1 o 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido

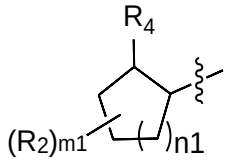
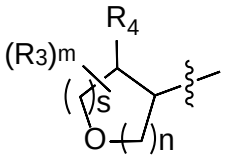
con uno a cuatro R_8. En aún otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 1, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

En otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 2, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8. En aún otra forma de realización, R_1 es  , m1 es 0, n1 es 3, R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8.

Forma de realización 1: Un compuesto de la Fórmula (I'), en donde:

X_1 y X_2 son cada uno independientemente H, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o $-NH_2$;

R_x es H o D;

R_1 es  o  ;

cada R_2 es independientemente en cada ocurrencia $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o $-NH_2$; o

dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

cada R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, o -NH_2;

R_4 es -OR_5 o -$NR_6R_{6'}$;

R_5 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_2-C_6)hidroxialquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 y en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{12}; o

R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquílico de 4- a 8- miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_9;

cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, -CN, -OH, -$NR_{13}R_{14}$, -NH_2, -O(C_3-C_7)cicloalquilo, -O-un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, -O(C_6-C_{10})arilo, o -O-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres R_{10} y el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{11}; o

dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con dos R_{15}; o dos R_8 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_8 juntos con el mismo átomo al cual se unen forman un =(O);

cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2; o

dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2; o dos R_9 cuando se encuentran sobre los átomos adyacentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

cada R_{10} es independientemente en cada ocurrencia seleccionado entre (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

cada R_{11} es independientemente en cada ocurrencia seleccionado entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

cada R_{12} es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2;

dos R_{12} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_{13} y R_{14} son cada uno independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

dos R_{15} juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_4-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

m y m1 son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

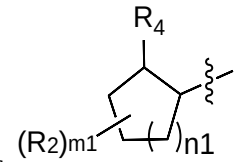
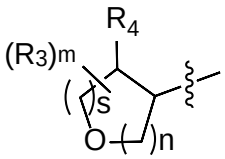
n1 es 0, 1, 2, o 3; y

cada s y n es independientemente 1, 2, o 3, en donde s + n es $\leq$ 4;

o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, y tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 2. El compuesto de la forma de realización 1, de la Fórmula (I), en donde:

R_x es H o D;

R_1 es  o  ;

cada R_2 es independientemente en cada ocurrencia $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o $-NH_2$; o

dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$;

cada R_3 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, halógeno, OH, o $-NH_2$;

R_4 es $-OR_5$ o $-NR_6R_{6'}$;

R_5 es H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_6\text{-}C_{10})$arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o

R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y $-NH_2$;

cada R_7 es $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3

heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_9;

cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, -CN, -OH, o -NH_2, en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o

dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2; o

dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

m y m1 son cada uno independientemente 0, 1, o 2;

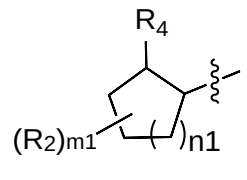
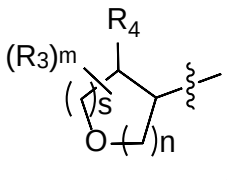
n1 es 0, 1, 2, o 3; y

cada s y n es independientemente 1, 2, o 3, en donde s + n es ≤ 4;

o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, y tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

<u>Forma de realización 2A</u>. El compuesto de la forma de realización 1, de la Fórmula (I), en donde:

R_x es H o D;

R_1 es  o  ;

cada R_2 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2; o

dos R_2 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un (C_3-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o dos R_2 juntos cuando se encuentran sobre los átomos de carbono adyacentes forman un fenilo o un anillo heteroarílico de 5- o 6- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados

entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

cada R_3 es (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_1-C_6)haloalcoxi, halógeno, -OH, o -NH_2;

R_4 es -OR_5 o -$NR_6R_{6'}$;

R_5 es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_6-C_{10})arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_6 y $R_{6'}$ son cada uno independientemente H, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres R_7; o

R_6 y $R_{6'}$ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_8; o

R_2 y R_6 juntos con los átomos de carbono y nitrógeno a los cuales se unen forman un anillo heterocicloalquílico de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S, y opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

cada R_7 es (C_3-C_7)cicloalquilo, un anillo heterocicloalquílico de 4- a 7- miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10})arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_9;

cada R_8 es independientemente en cada ocurrencia halógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -CN, -OH, o -NH_2; o

dos R_8 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 4 a 7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

cada R_9 es independientemente en cada ocurrencia (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, o -NH_2; o

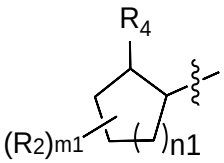
dos R_9 juntos con los átomos a los cuales se unen forman un (C_5-C_7)cicloalquilo o un anillo heterocicloalquílico de 5- a 7- miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)haloalquilo, halógeno, -OH, -CN, y -NH_2;

m y m1 son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n1 es 0, 1, 2, o 3; y

cada s y n es independientemente 1, 2, o 3, en donde s + n es ≤ 4;

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

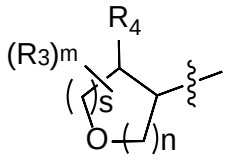
Forma de realización 3. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, 2, y 2A, en donde R_1 es 

.

Forma de realización 4. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, 2, y 2A, en donde n1 es 0, 1, o 2.

Forma de realización 5. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 3 y 2A, en donde m1 es 0.

Forma de realización 6. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 3 y 2A, en donde m1 es 2.

Forma de realización 7. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, 2, y 2A, en donde R_1 es 

.

Forma de realización 8. El compuesto de la forma de realización 7, en donde n es 2 y s es 1 o 2.

Forma de realización 9. El compuesto de la forma de realización 7 o 8, en donde m es 0 o 1.

Forma de realización 10. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, 2, y 2A, de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, y tautómero farmacéuticamente aceptable de mismo.

Forma de realización 11. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, 2, y 2A, de la Fórmula (Ic), Fórmula (Id), Fórmula (Ie), Fórmula (If), Fórmula (Ig), Fórmula (Ih), Fórmula (Ii), o Fórmula (Ij), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, y tautómero farmacéuticamente aceptable de mismo.

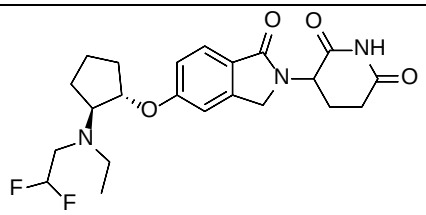
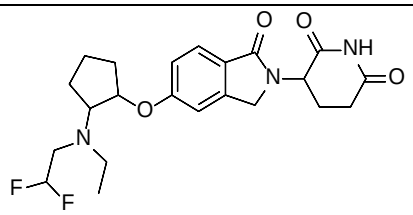
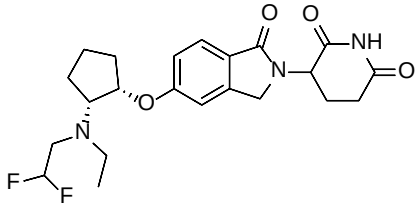
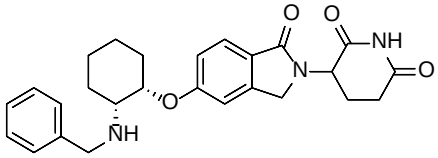
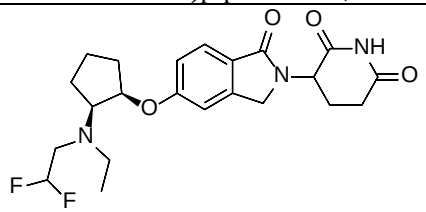
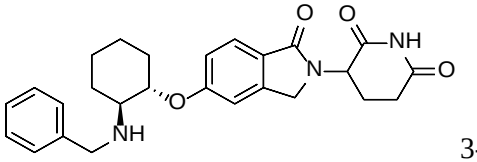
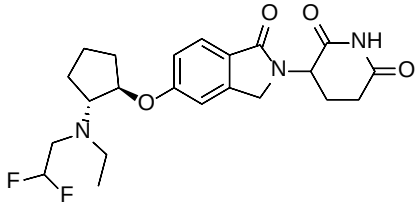
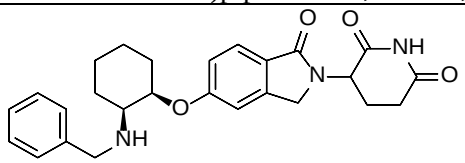
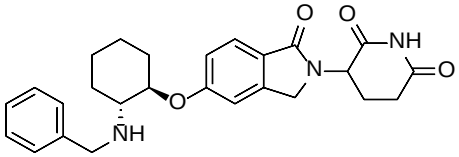
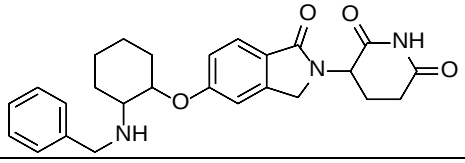
Forma de realización 12. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, 2, y 2A, de la Fórmula (Ik), Fórmula (Il), Fórmula (Im), Fórmula (In), Fórmula (Io), o Fórmula (Ip), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, y tautómero farmacéuticamente aceptable de mismo.

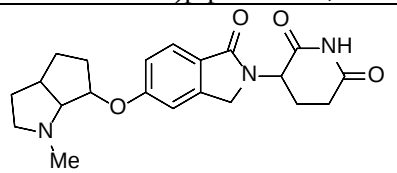
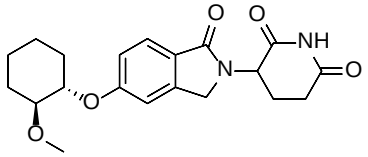
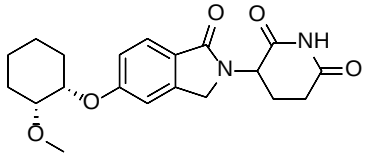
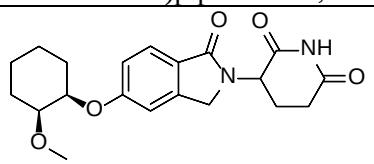
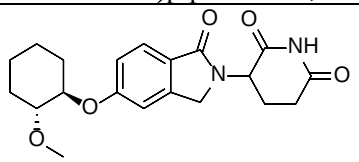
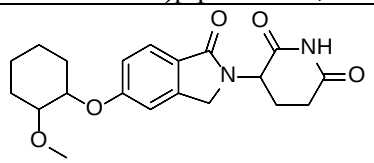
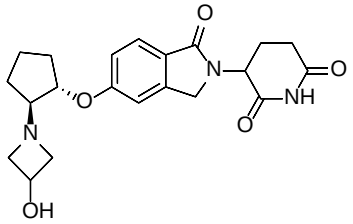
Forma de realización 13. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 12 y 2A, en donde R_4 es $-OR_5$.

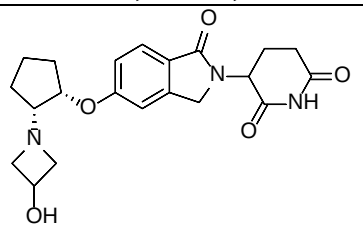
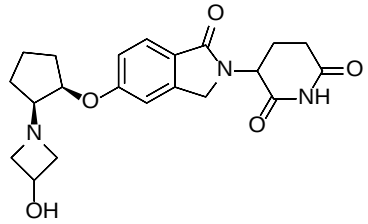
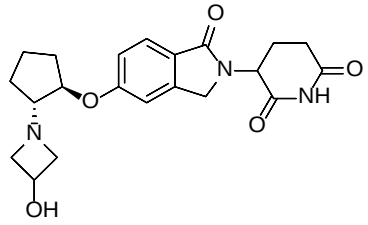
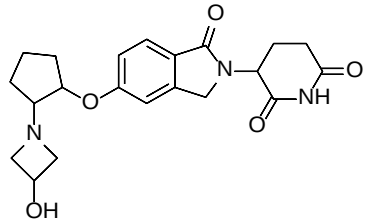
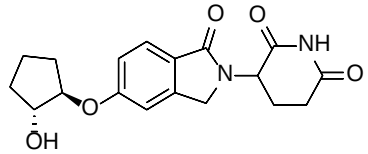
Forma de realización 14. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1 a 12 y 2A, en donde R_4 es $-NR_6R_{6'}$.

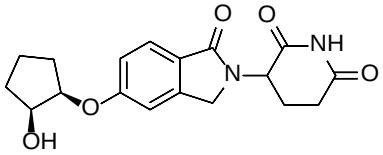
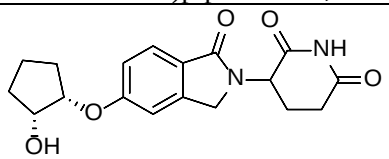
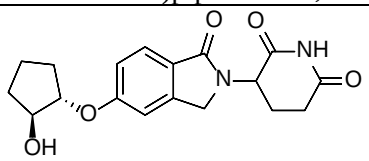
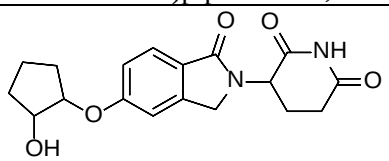
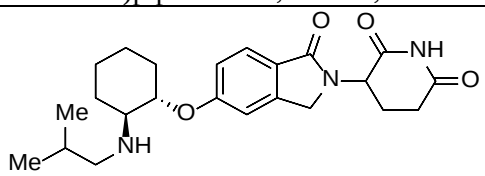
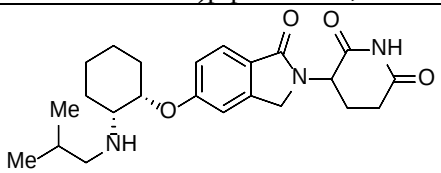
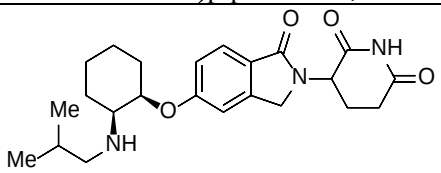
Forma de realización 15. El compuesto de cualquiera de las formas de realización 1, 2, y 2A, de la Fórmula (Iq), Fórmula (Ir), Fórmula (Is), o Fórmula (It), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, y tautómero farmacéuticamente aceptable de mismo.

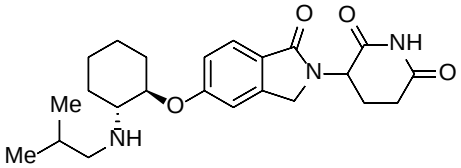
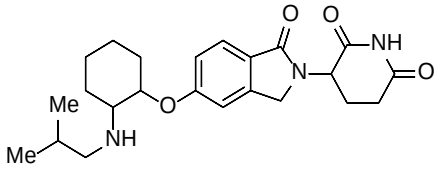
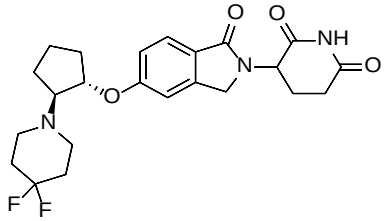
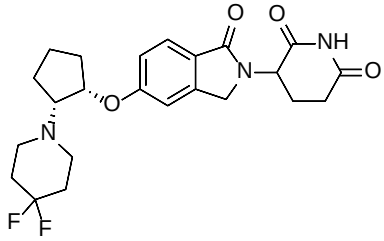
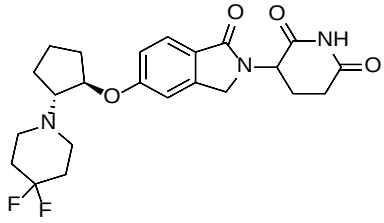
Forma de realización 16. El compuesto de la forma de realización 1 seleccionado entre:

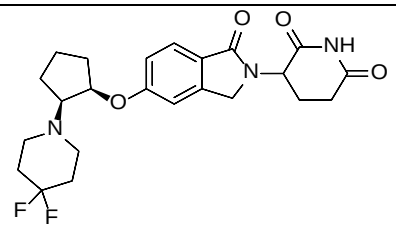
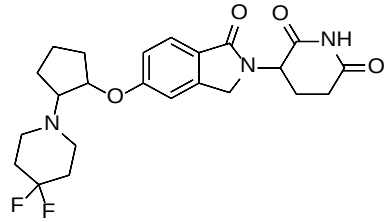
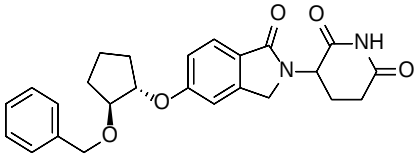
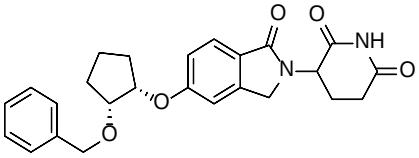
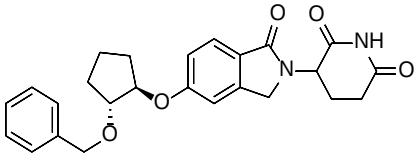
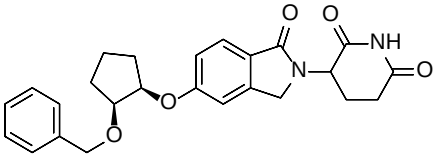
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-((2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
	 3-(5-(((1R,2R)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
	

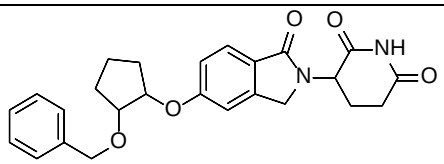
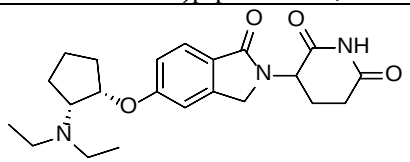
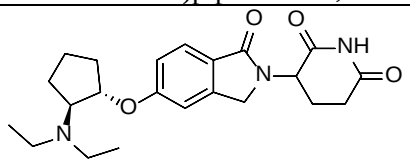
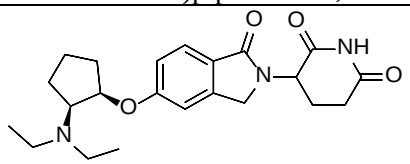
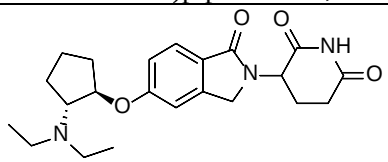
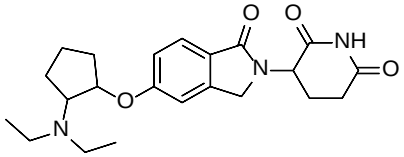
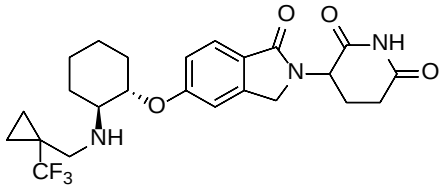
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((1-metiloctahidrociclopenta[b]pirrol-6-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-metoxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-metoxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-metoxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-metoxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-metoxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


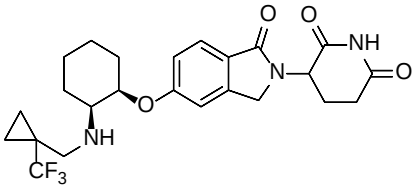
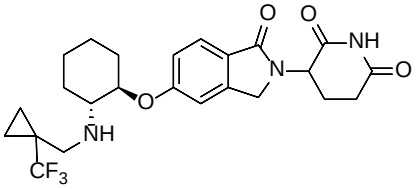
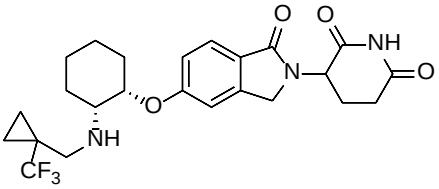
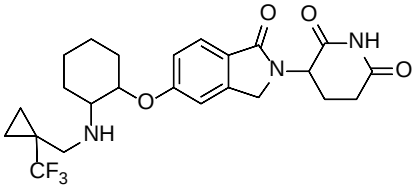
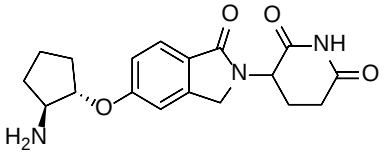
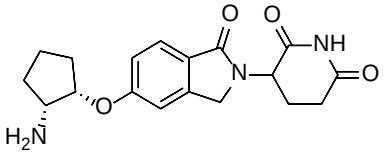
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

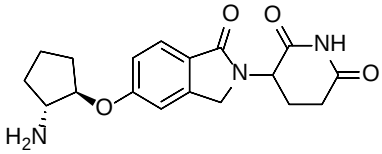
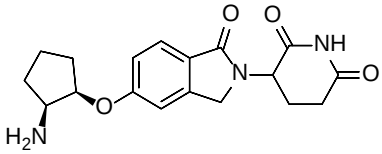
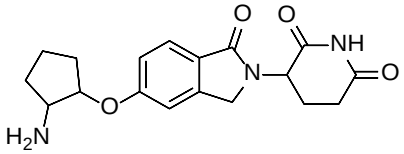
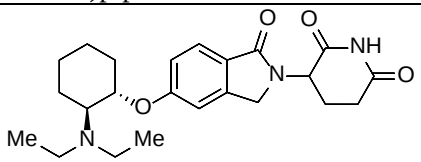
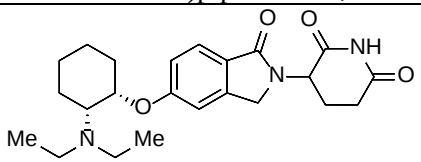
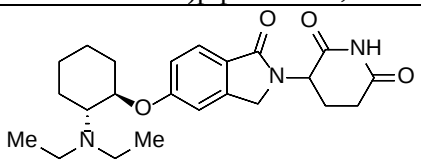
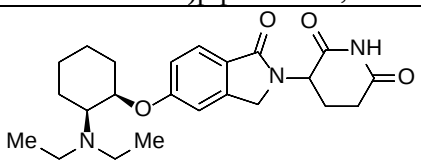
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-hidroxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(isobutilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(isobutilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(isobutilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

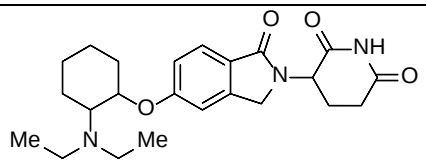
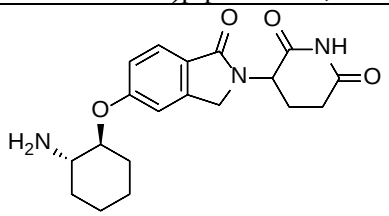
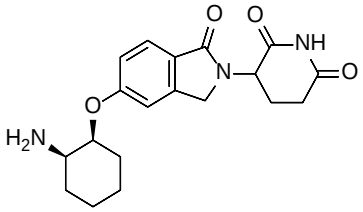
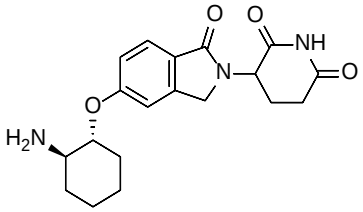
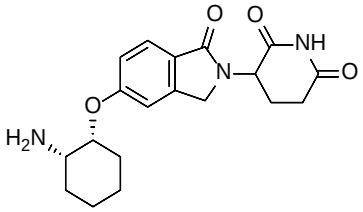
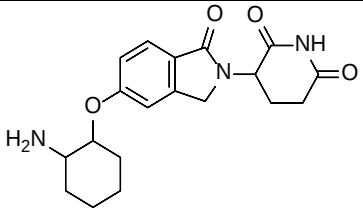
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(isobutilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(isobutilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

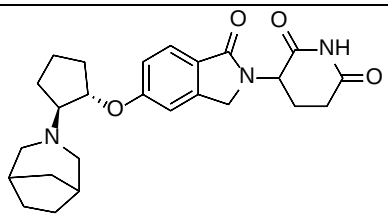
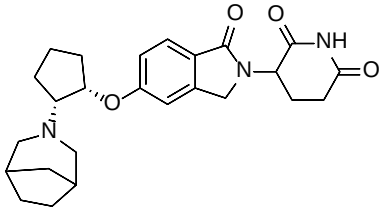
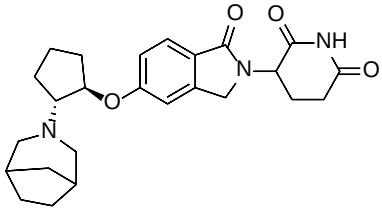
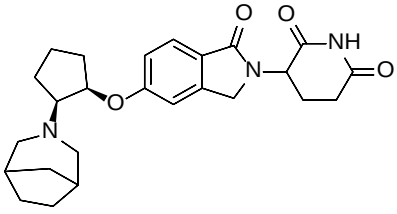
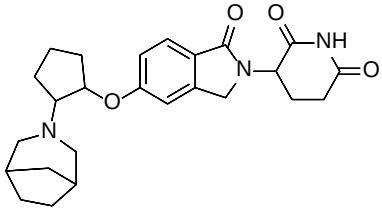
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

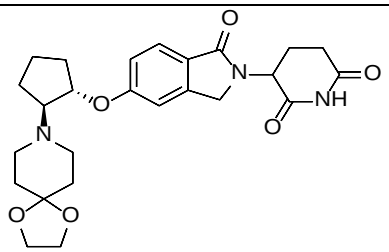
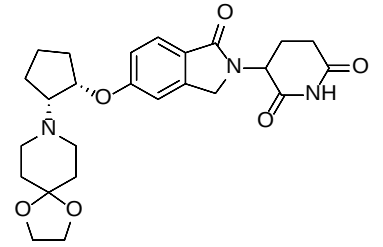
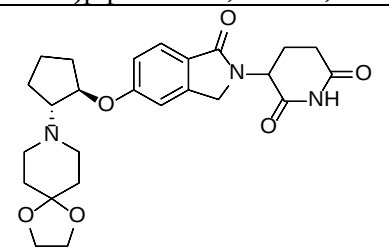
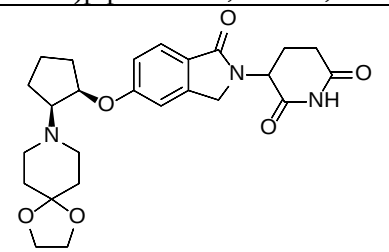
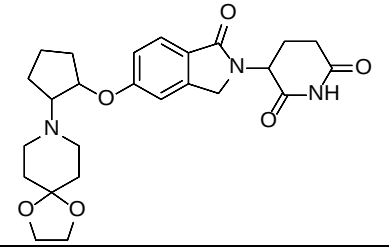
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(benciloxi)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

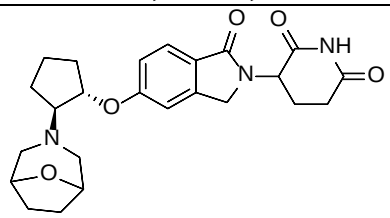
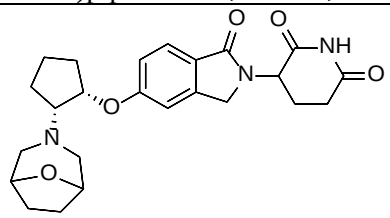
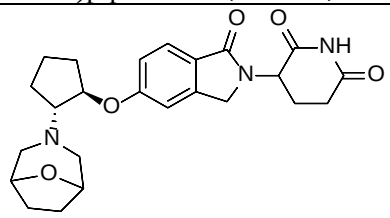
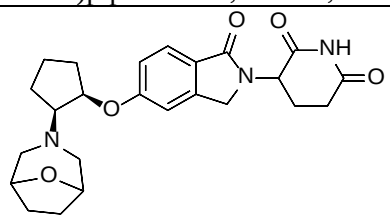
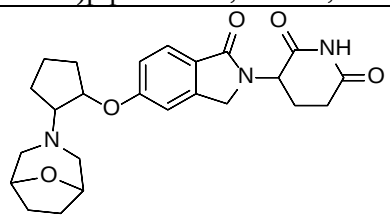
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

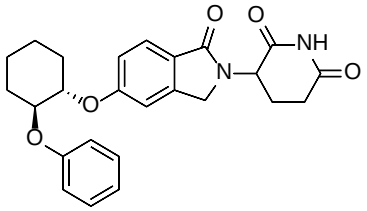
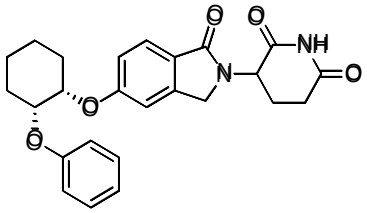
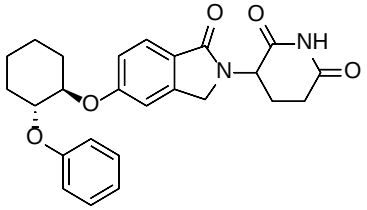
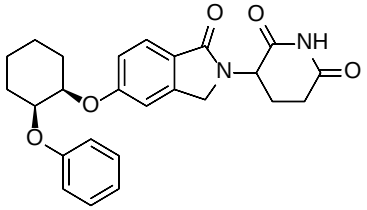
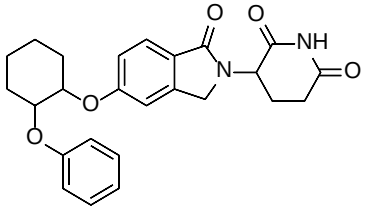
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

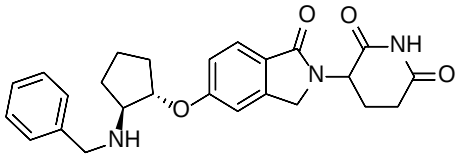
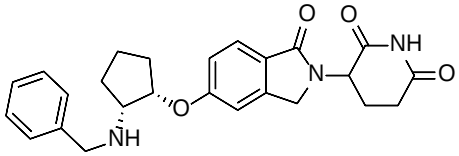
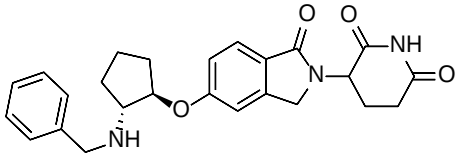
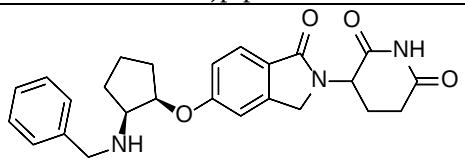
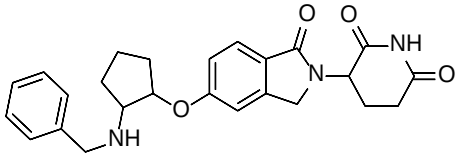
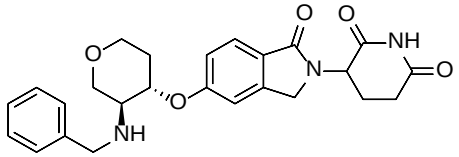
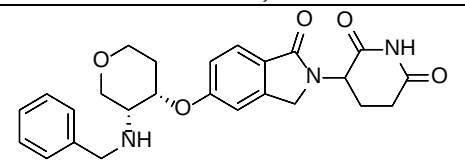
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

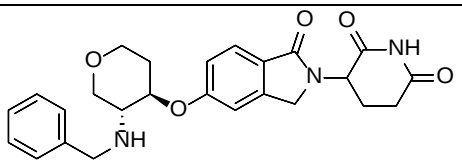
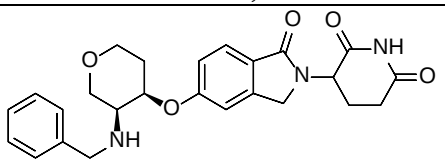
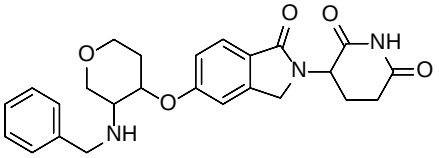
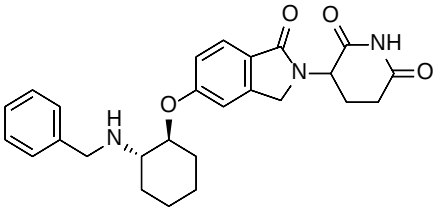
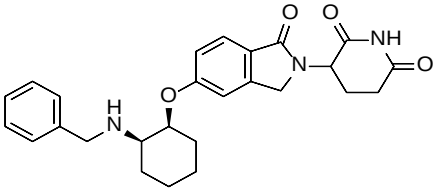
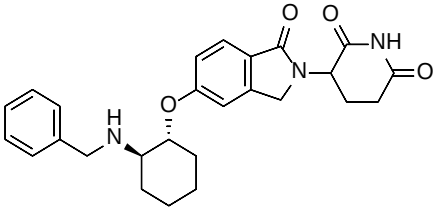
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

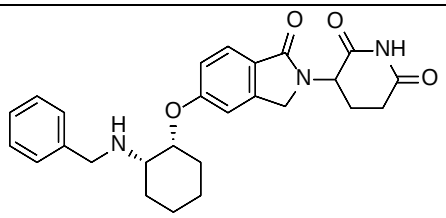
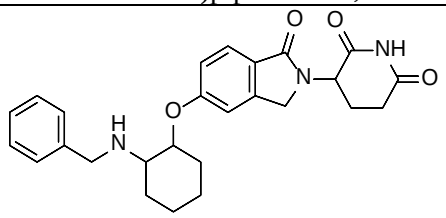
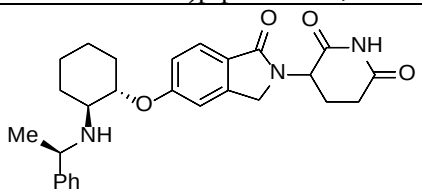
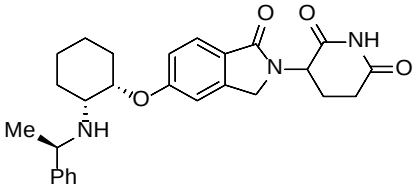
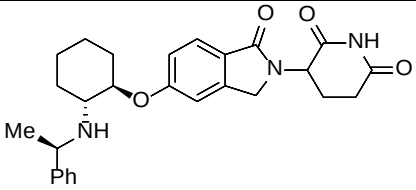
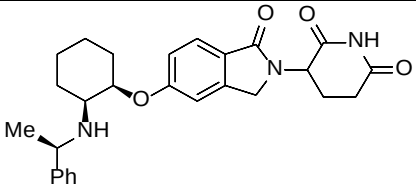
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


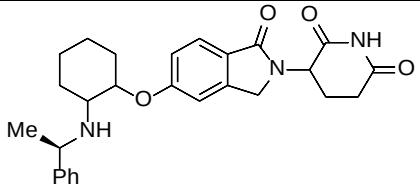
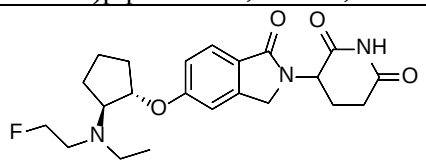
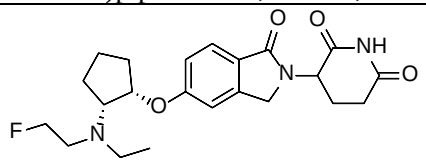
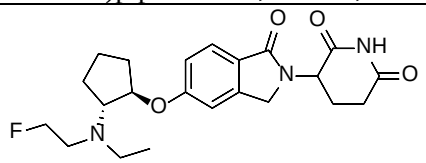
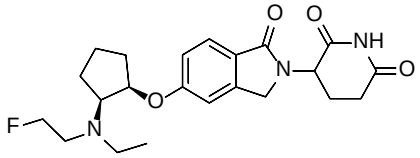
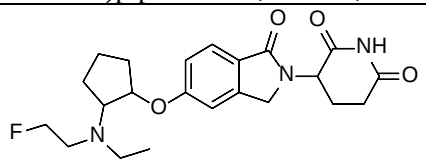
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

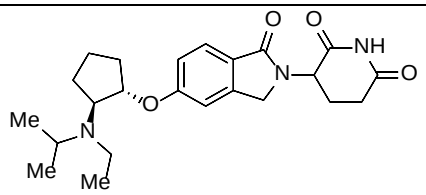
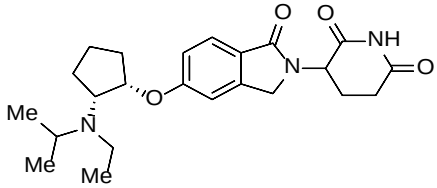
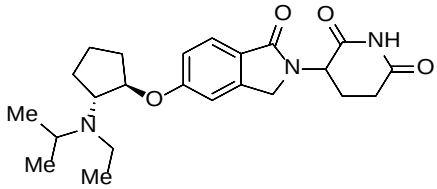
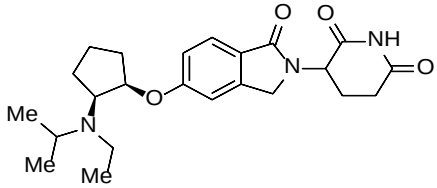
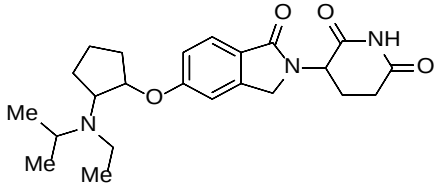
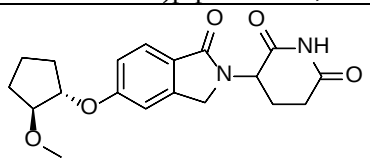
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

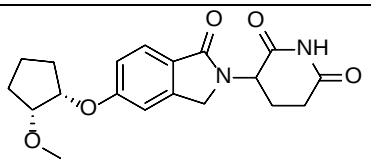
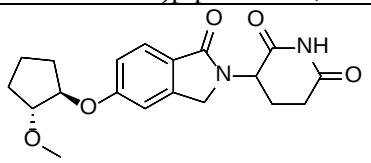
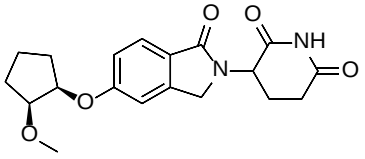
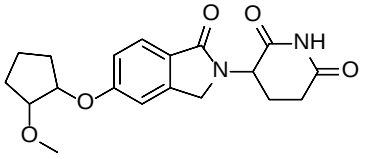
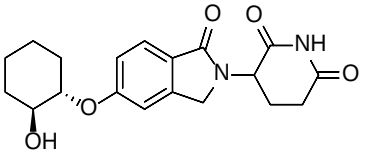
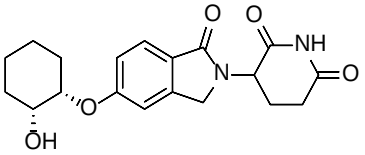
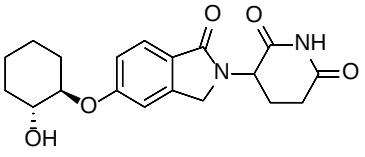
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(bencilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(bencilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(bencilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(bencilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3S,4S)-3-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3R,4S)-3-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

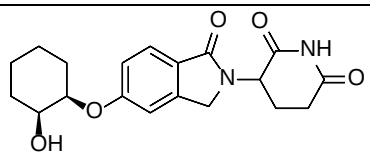
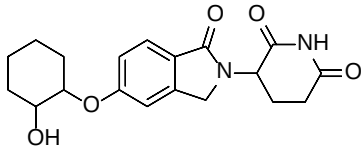
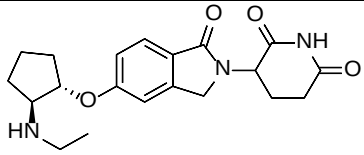
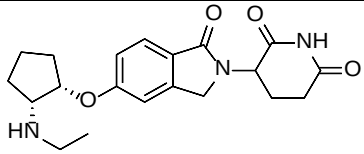
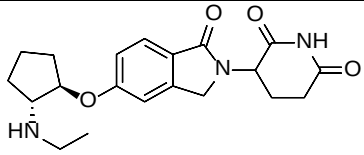
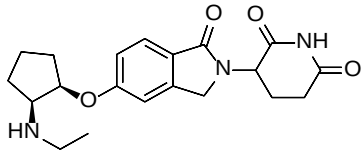
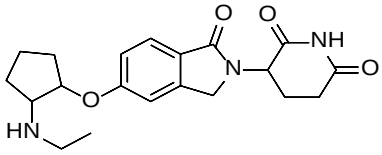
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((3R,4R)-3-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3S,4R)-3-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((3-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

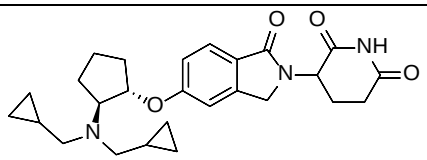
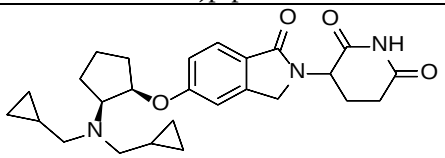
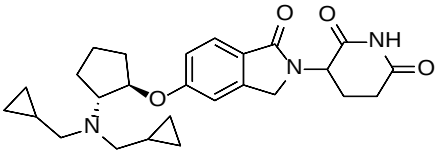
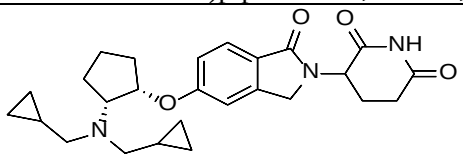
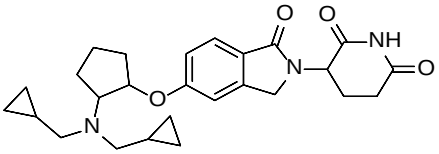
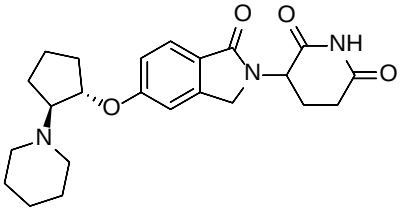
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


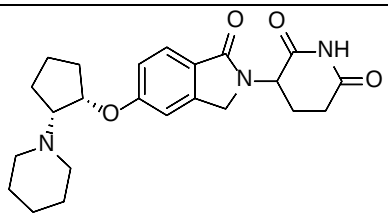
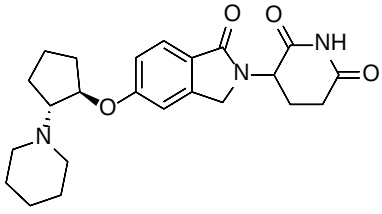
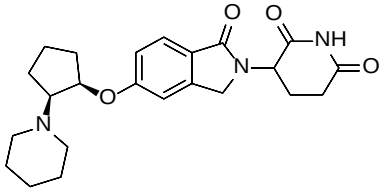
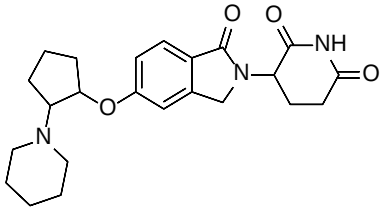
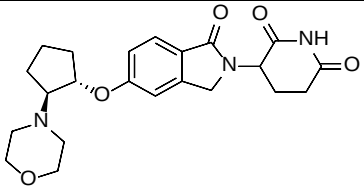
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

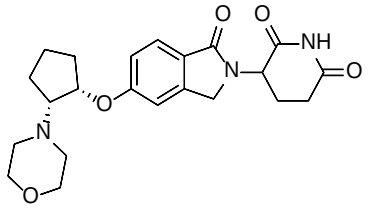
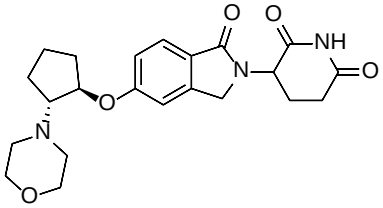
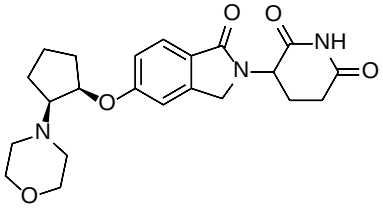
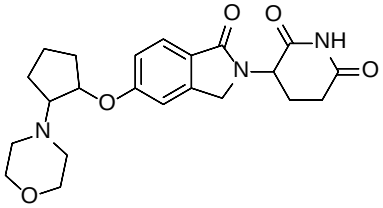
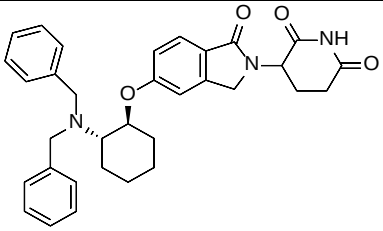
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(isopropil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etil(isopropil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etil(isopropil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etil(isopropil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etil(isopropil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

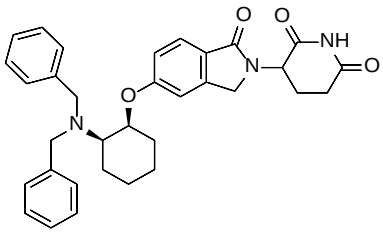
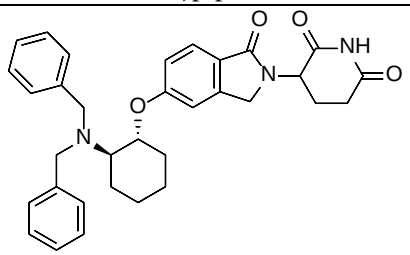
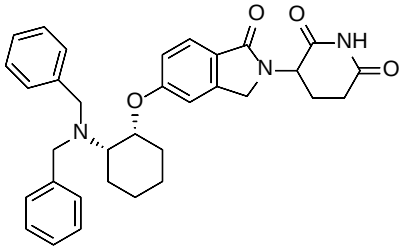
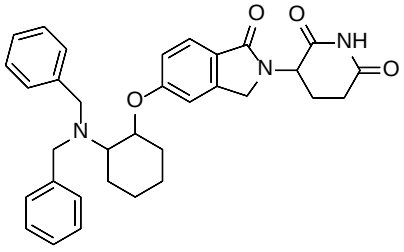
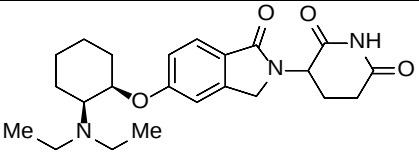
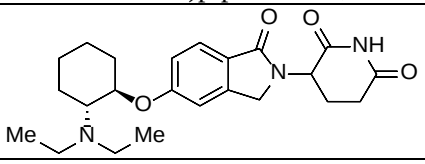
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-metoxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-metoxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-metoxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

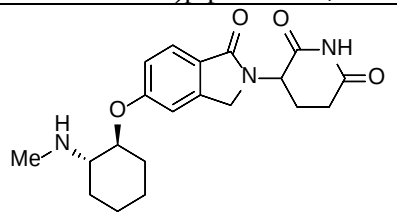
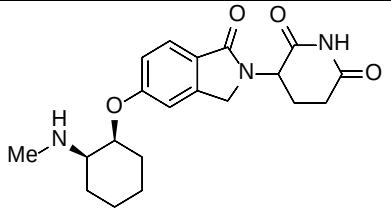
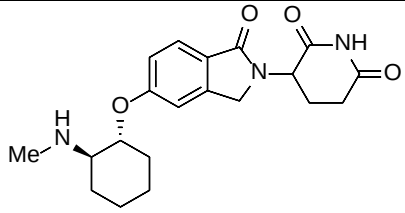
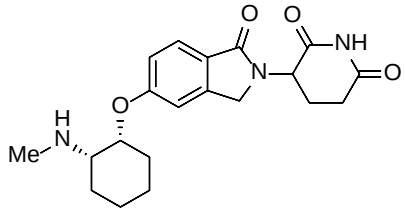
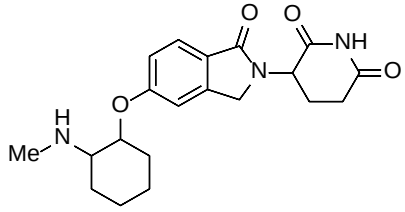
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-hidroxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

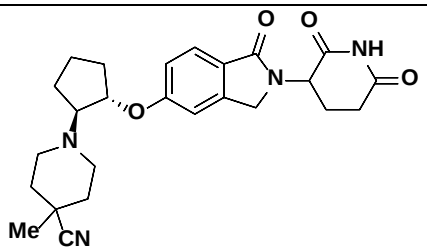
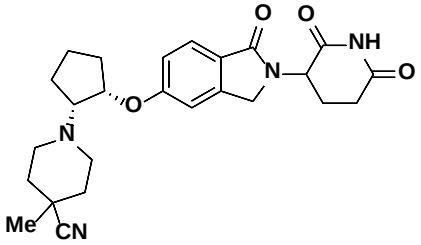
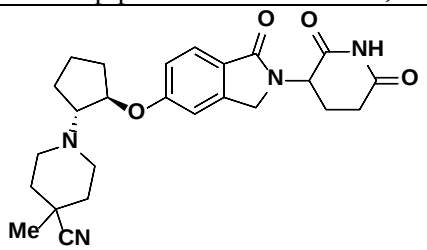
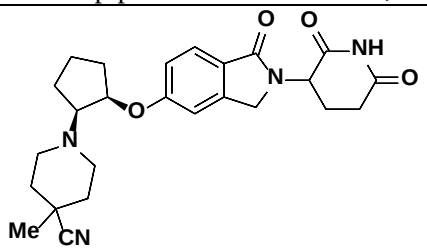
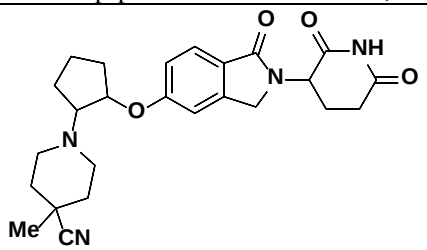
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(bis(ciclopropilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(bis(ciclopropilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(bis(ciclopropilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(bis(ciclopropilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(bis(ciclopropilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

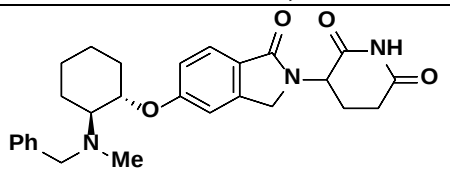
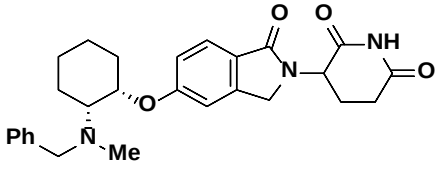
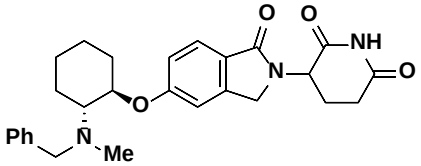
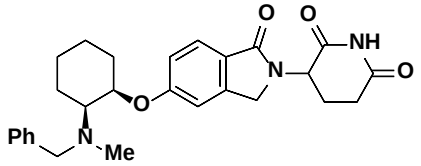
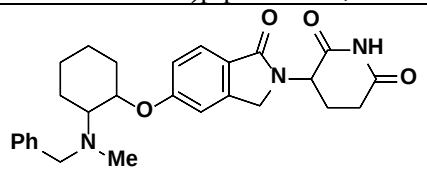
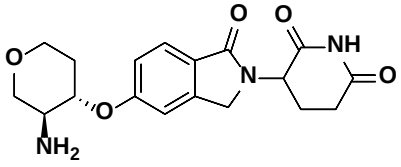
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-morfolinociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

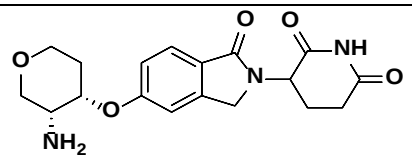
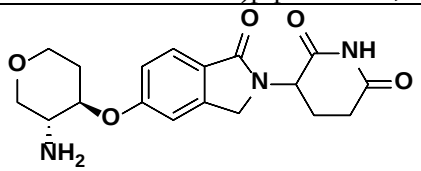
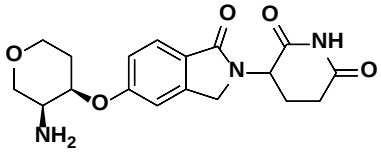
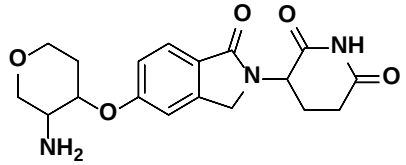
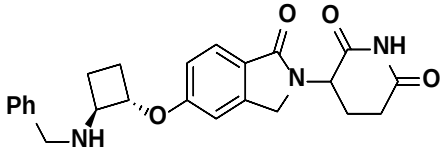
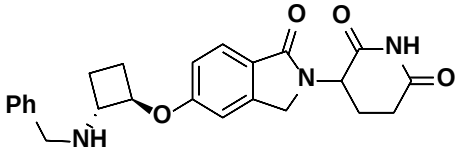
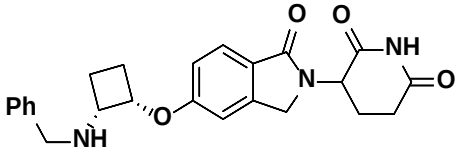
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-morfolinociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-morfolinociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-morfolinociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-morfolinociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

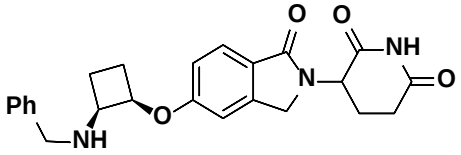
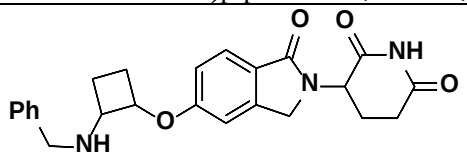
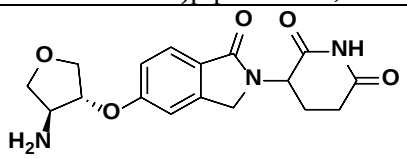
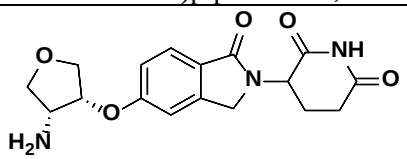
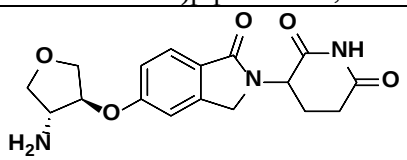
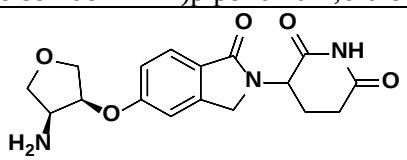
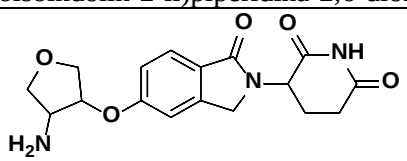
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 *cis*-3-(5-((2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


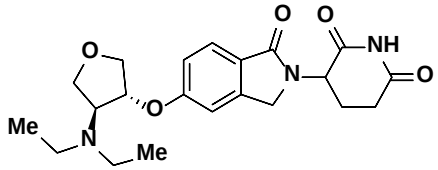
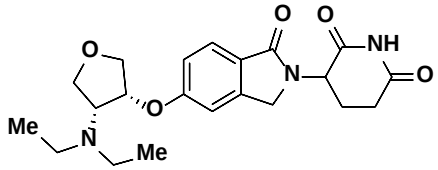
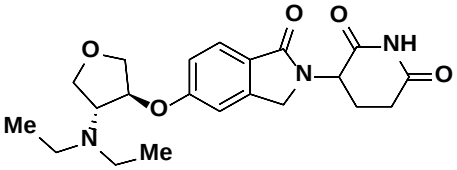
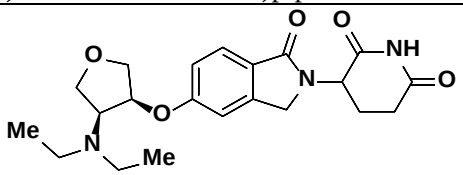
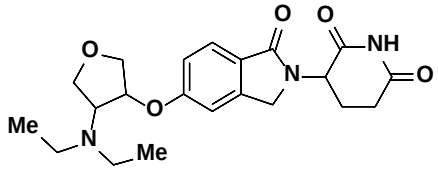
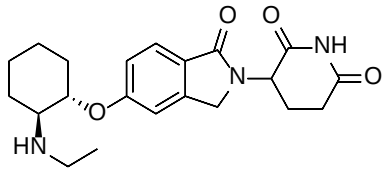
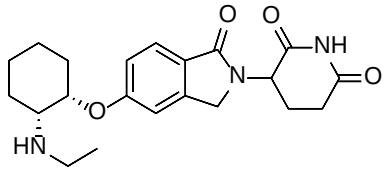
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
trans-3-(5-((2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(metilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

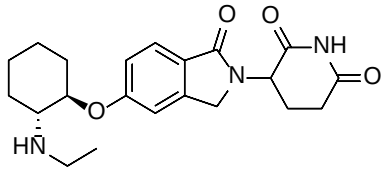
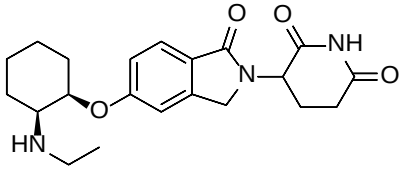
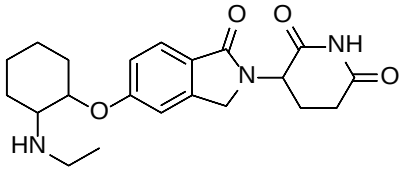
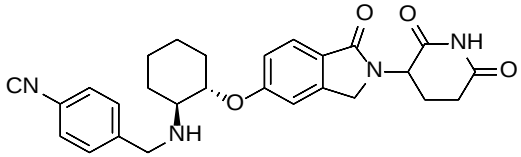
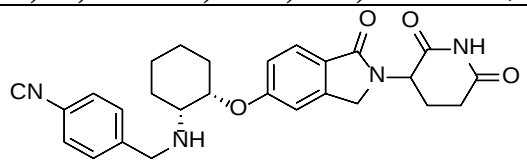
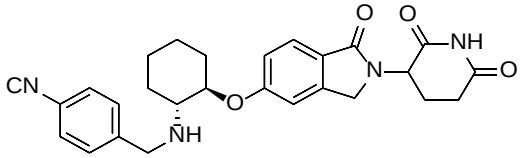
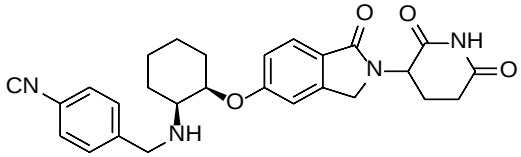
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;
 1-((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;
 1-((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;
 1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;


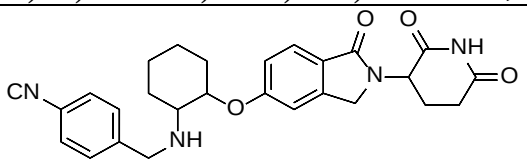
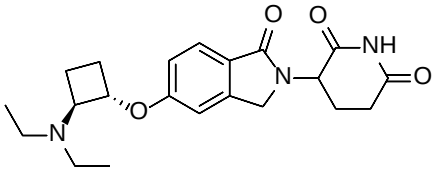
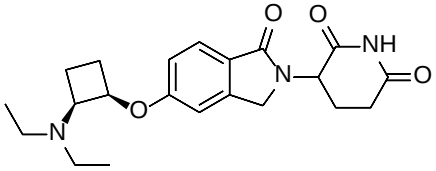
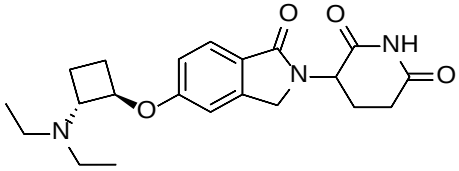
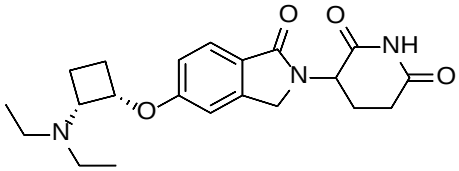
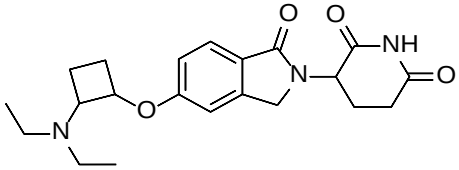
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(bencil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(bencil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(bencil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(bencil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

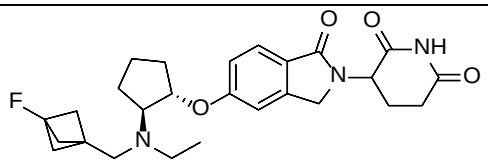
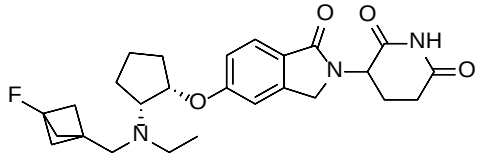
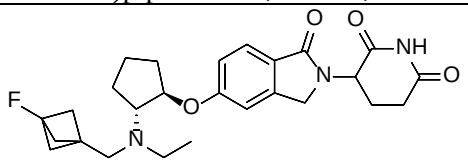
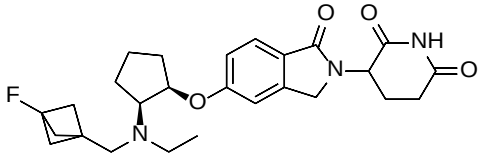
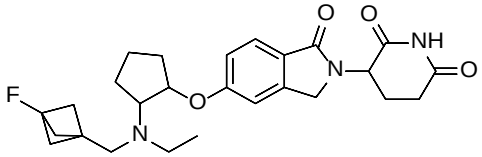
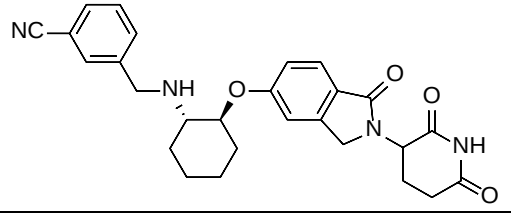
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3S,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((1R,2R)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((1S,2R)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

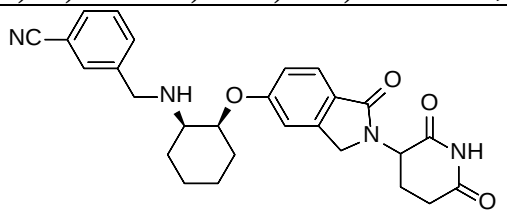
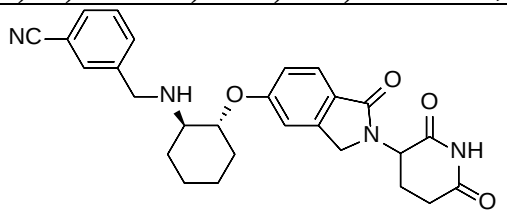
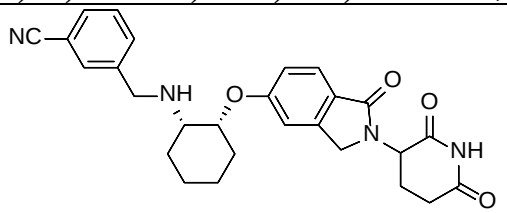
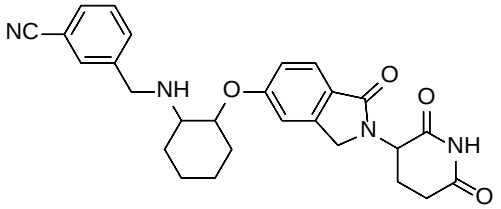
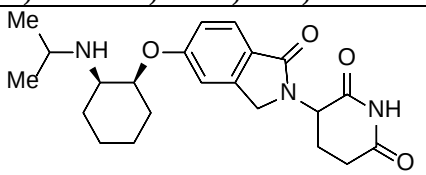
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((1R,2S)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3R,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3S,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((4-aminotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

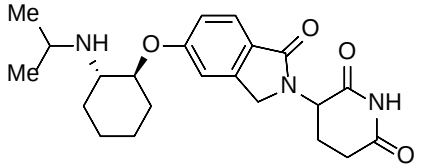
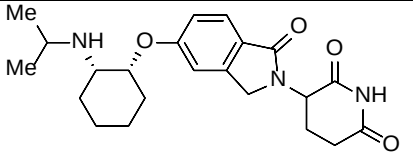
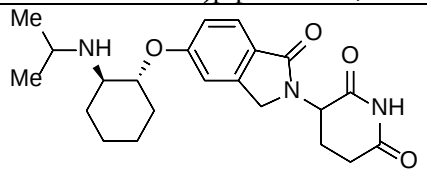
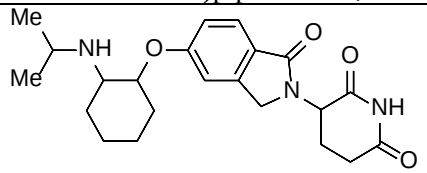
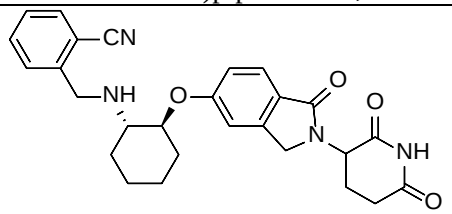
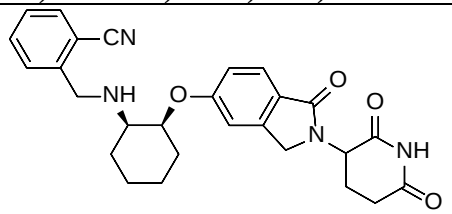
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((3R,4S)-4-(dietilamino)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3R,4R)-4-(dietilamino)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3S,4R)-4-(dietilamino)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((3S,4S)-4-(dietilamino)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((4-(dietilamino)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

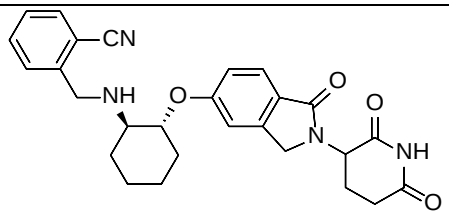
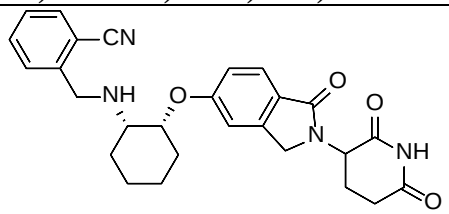
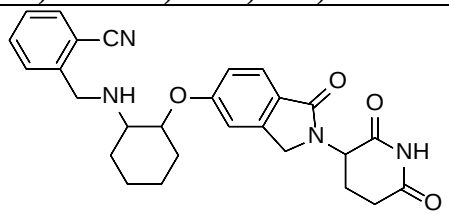
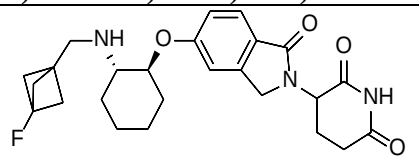
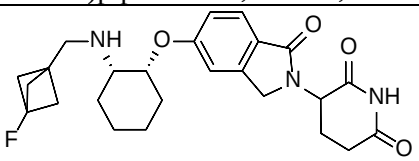
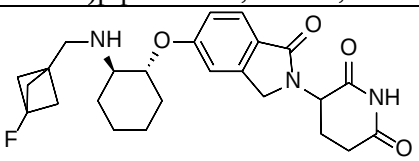
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;


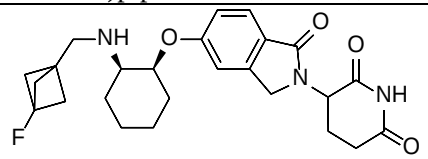
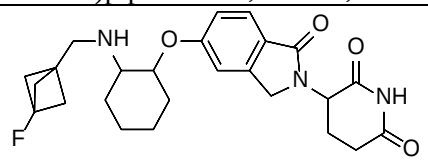
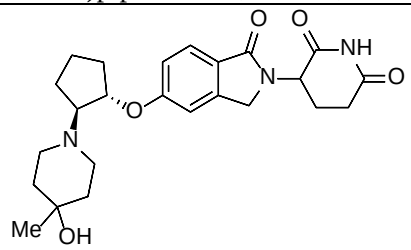
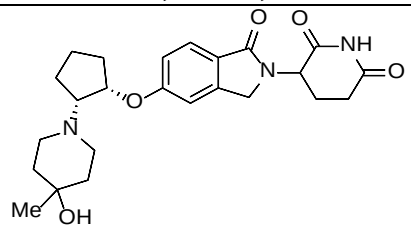
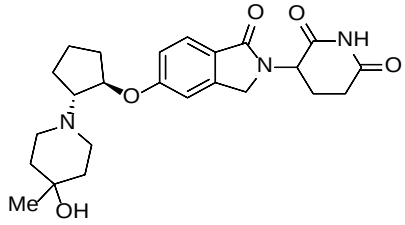
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 3-(5-((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((1R,2S)-2-(dietilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((1R,2R)-2-(dietilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((1S,2R)-2-(dietilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(2-(dietilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

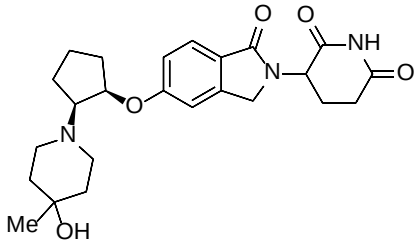
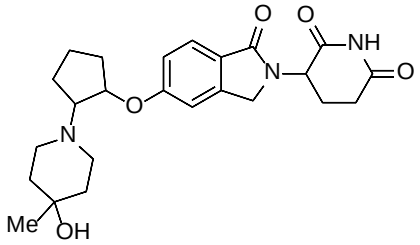
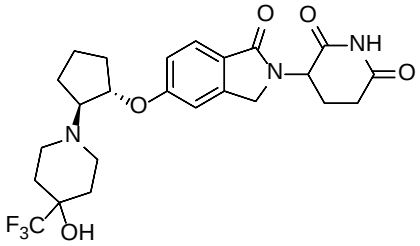
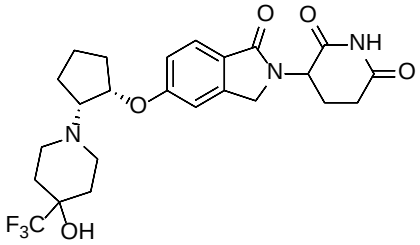
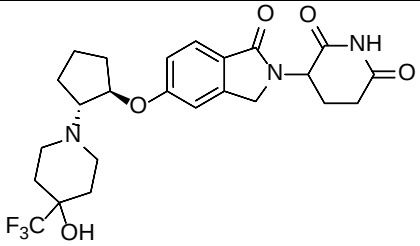
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etil((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etil((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etil((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etil((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


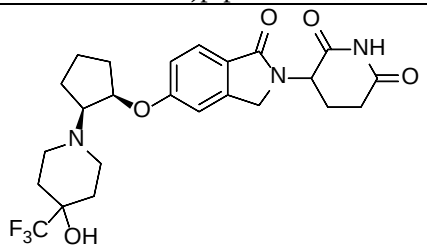
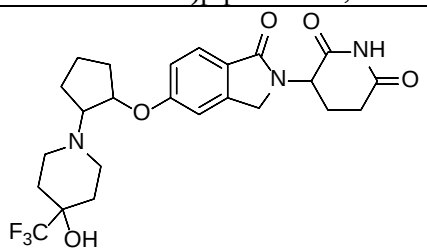
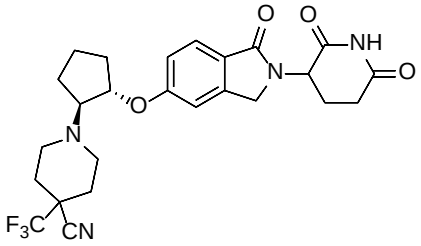
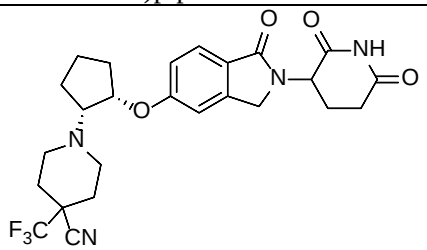
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 3-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(isopropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

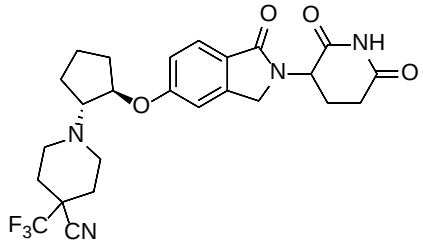
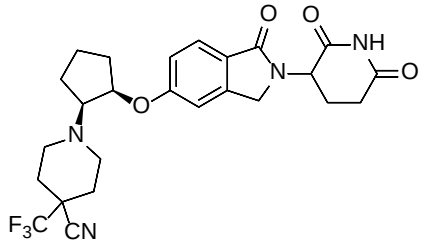
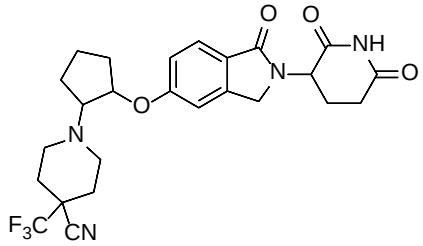
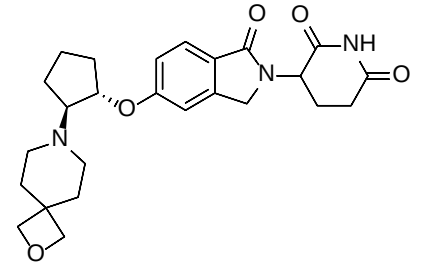
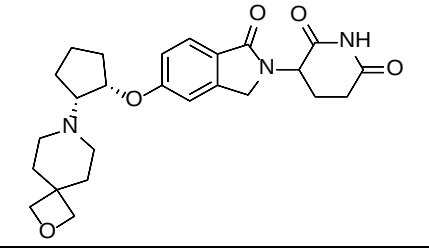
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(isopropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(isopropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(isopropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(isopropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 2-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 2-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;

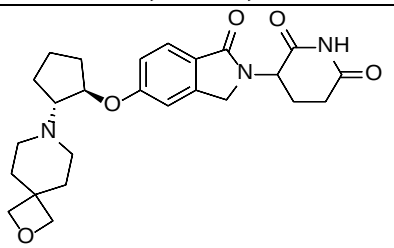
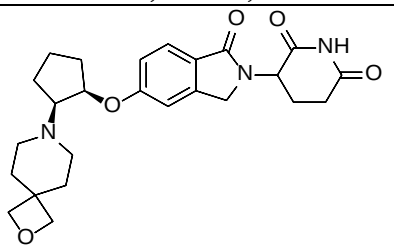
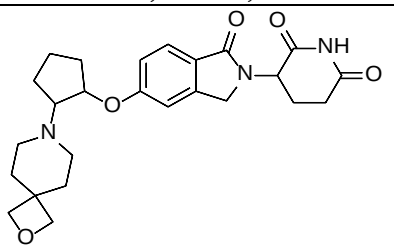
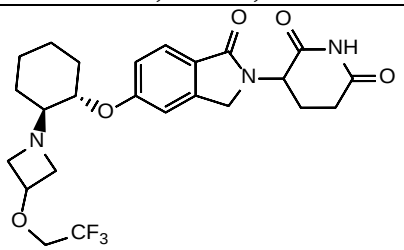
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 2-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 2-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 2-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


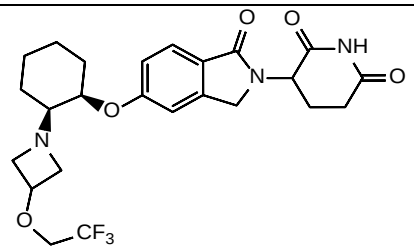
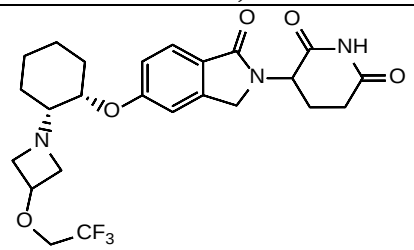
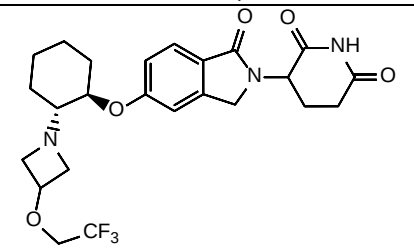
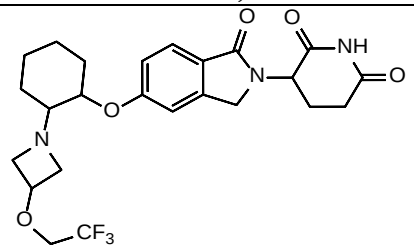
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

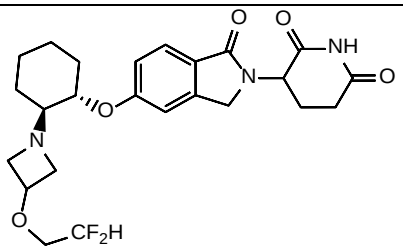
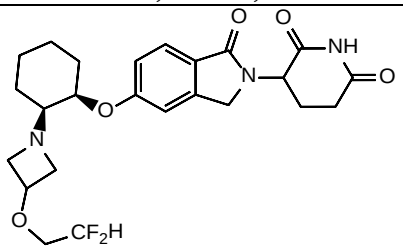
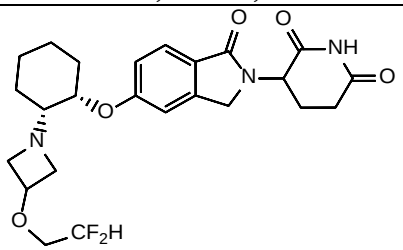
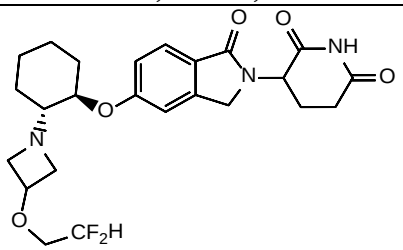
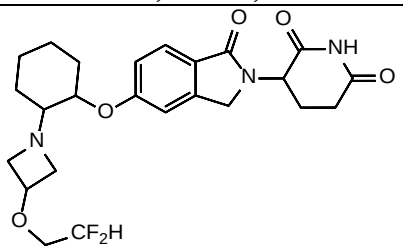
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


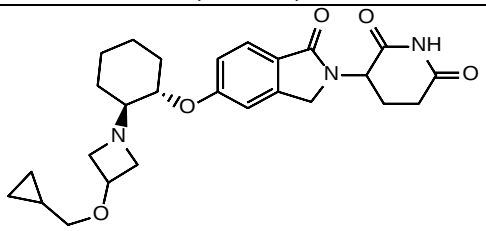
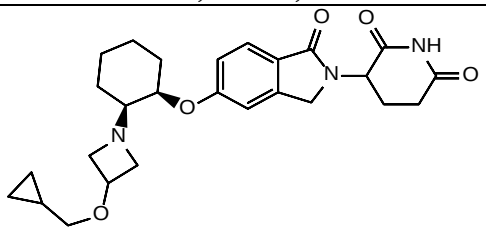
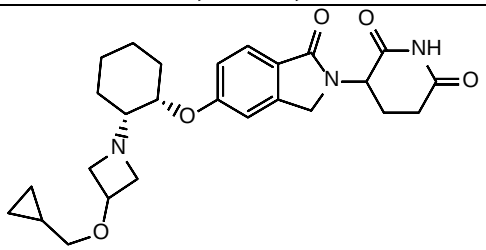
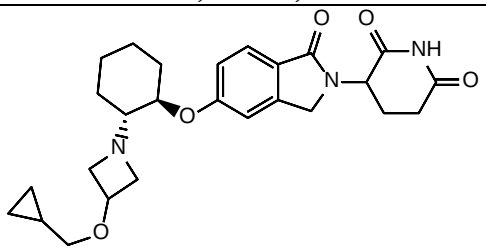
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-(trifluorometil)piperidina-4-carbonitrilo;
 1-((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-(trifluorometil)piperidina-4-carbonitrilo;

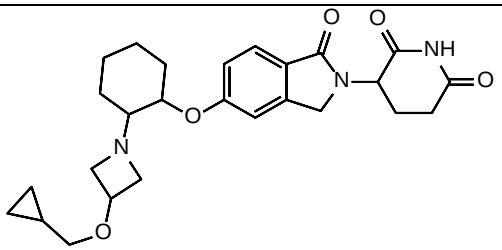
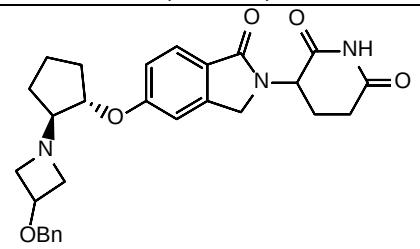
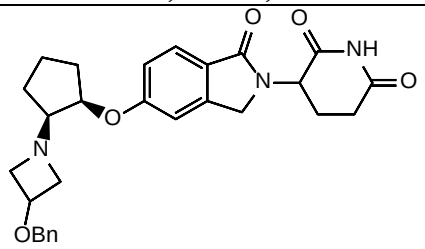
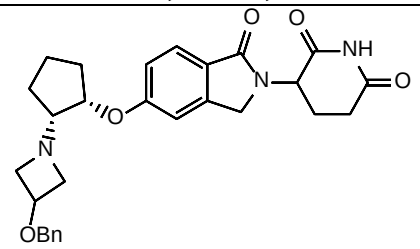
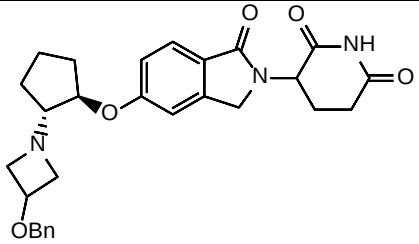
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 1-((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-(trifluorometil)piperidina-4-carbonitrilo;
 1-((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-(trifluorometil)piperidina-4-carbonitrilo;
 1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-(trifluorometil)piperidina-4-carbonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


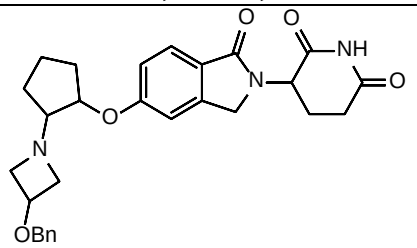
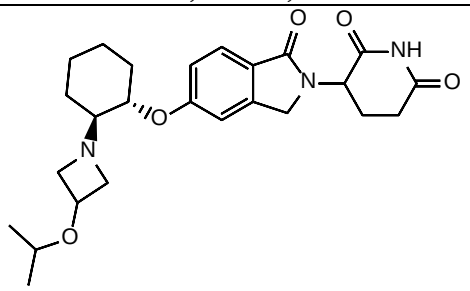
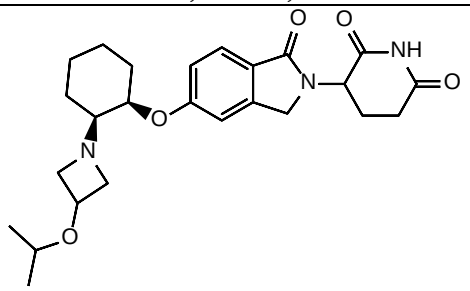
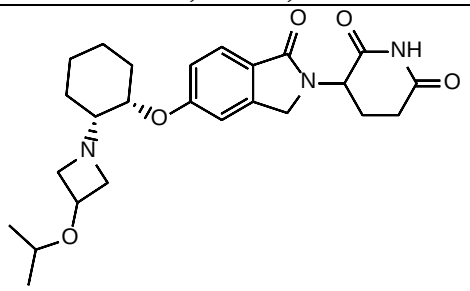
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

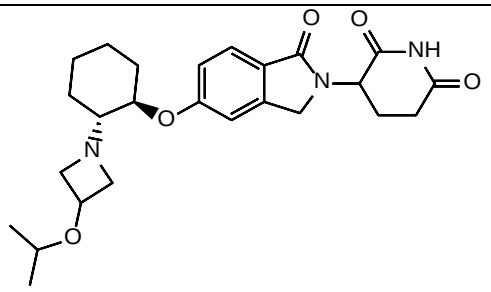
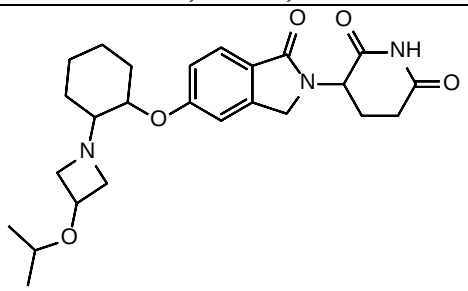
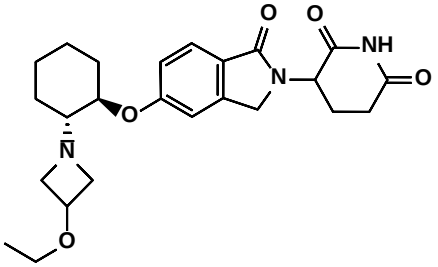
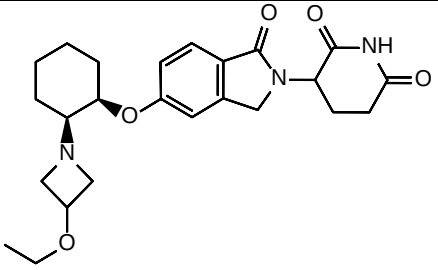
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

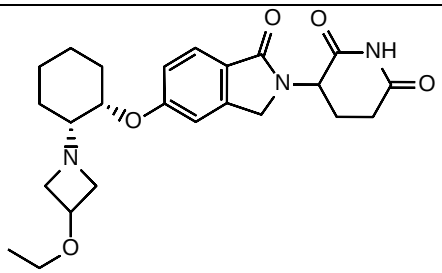
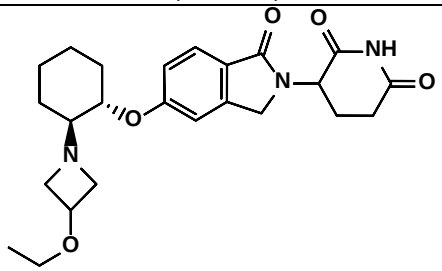
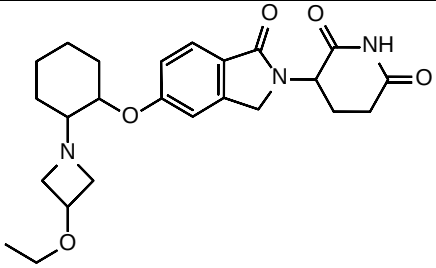
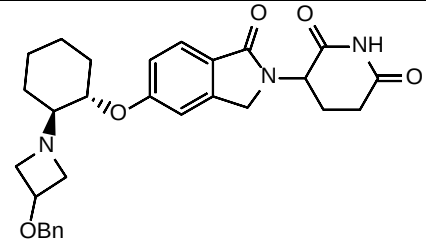
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


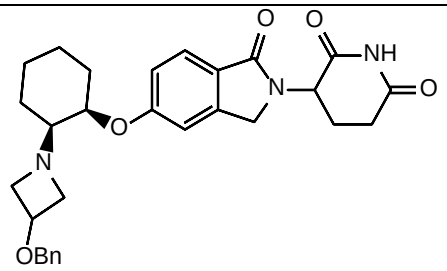
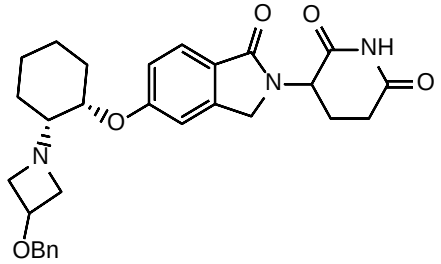
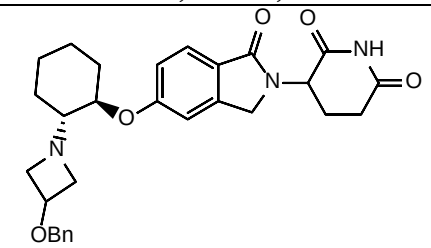
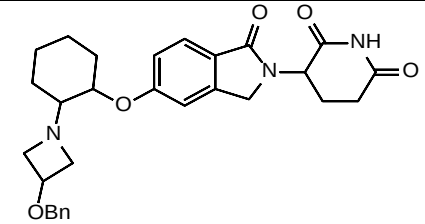
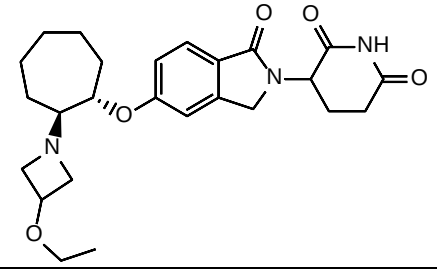
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(ciclopropilmetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(ciclopropilmetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(ciclopropilmetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(ciclopropilmetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

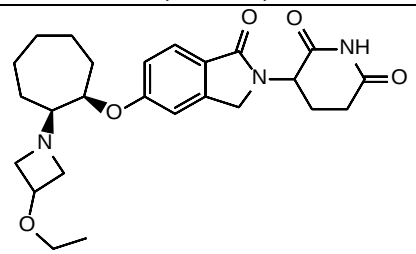
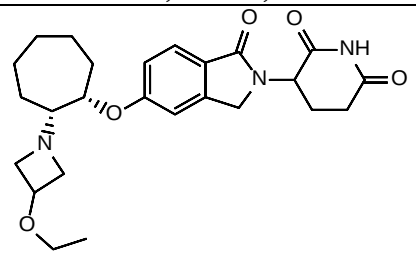
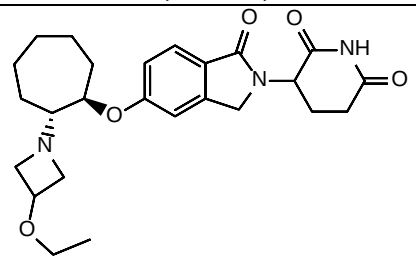
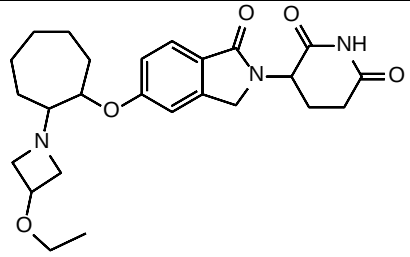
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(3-(ciclopropilmetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


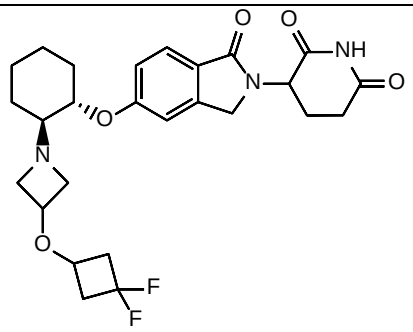
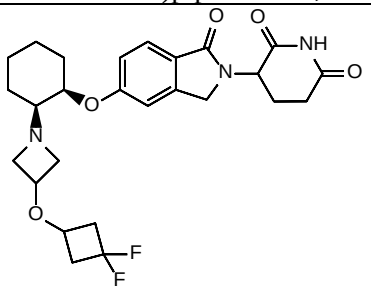
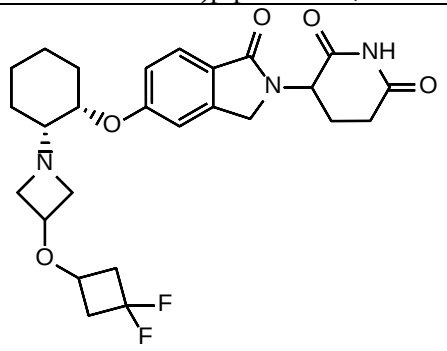
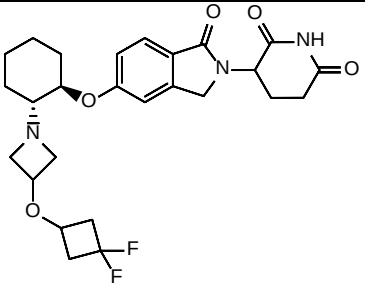
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

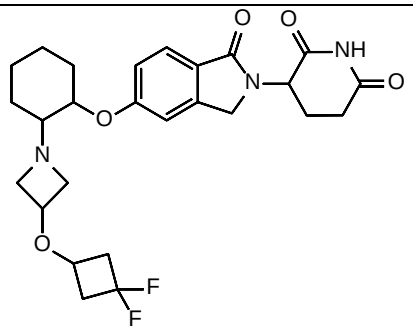
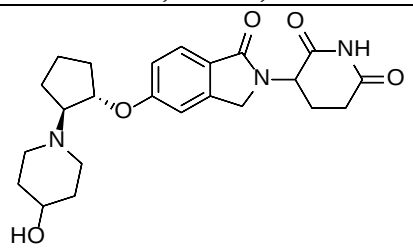
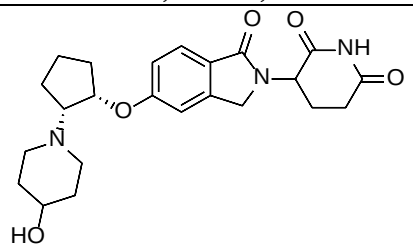
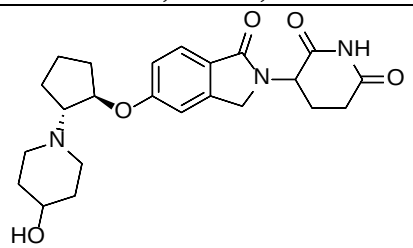
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

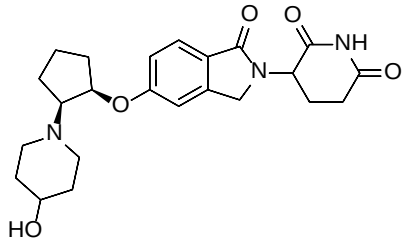
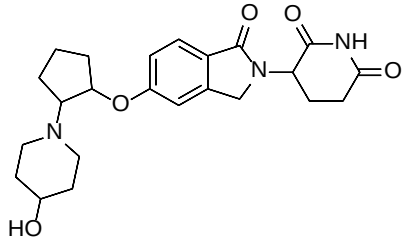
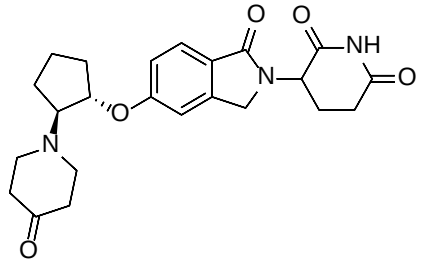
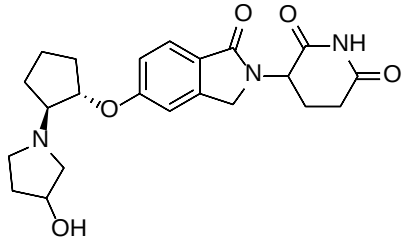
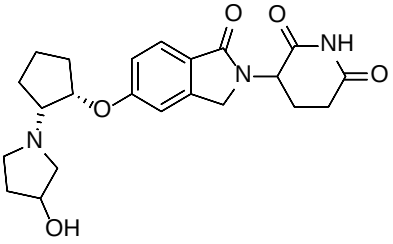
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-etoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

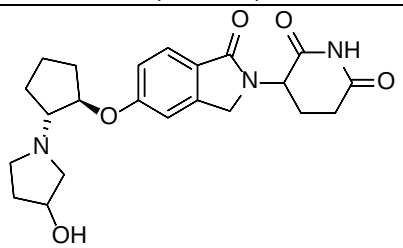
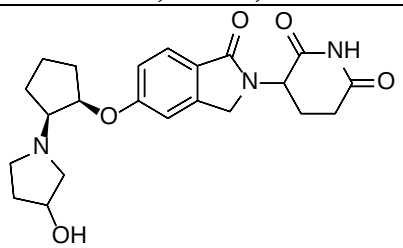
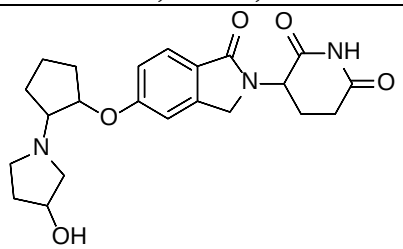
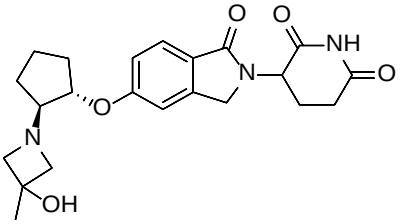
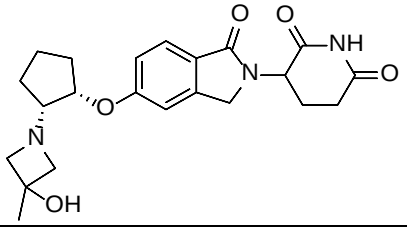
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


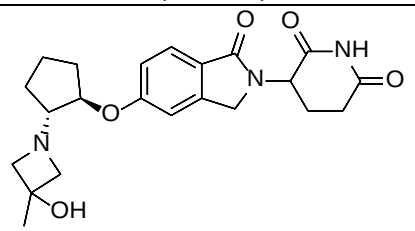
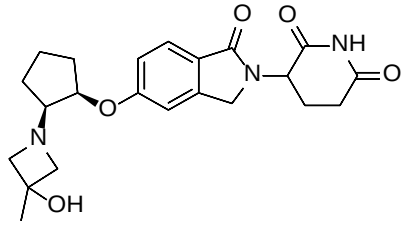
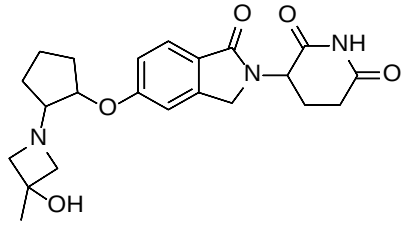
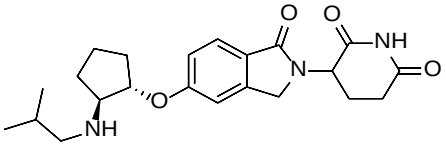
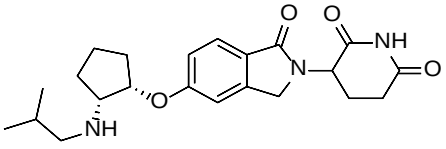
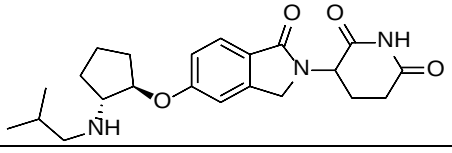
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-etoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

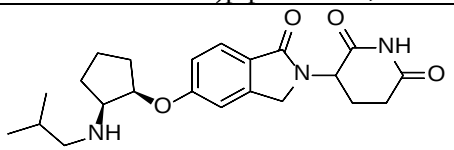
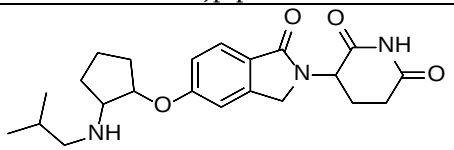
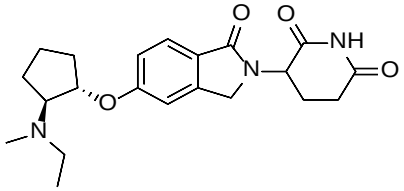
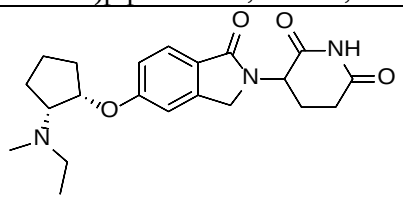
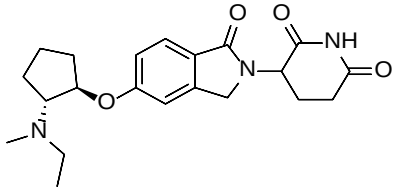
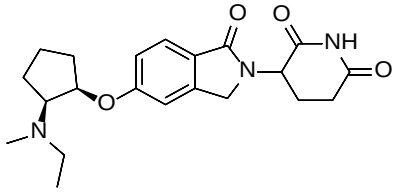
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

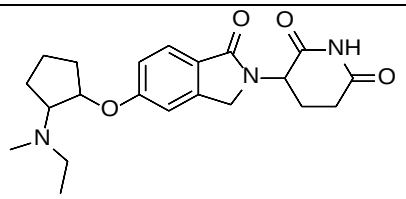
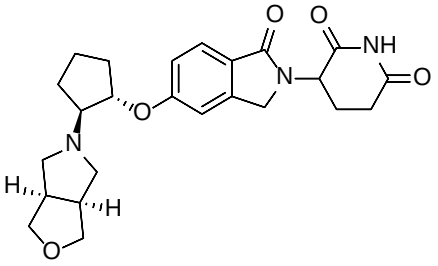
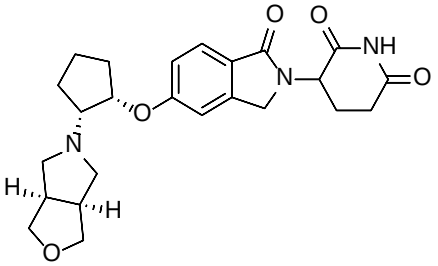
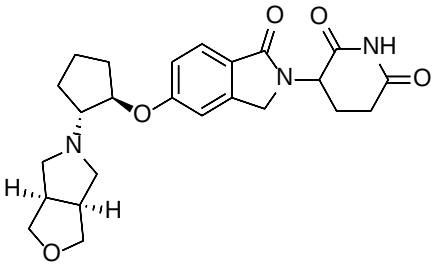
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

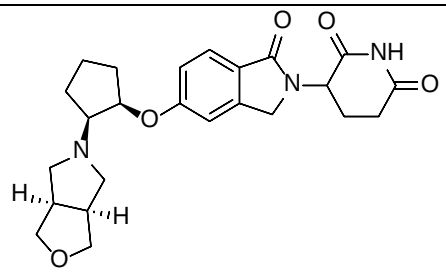
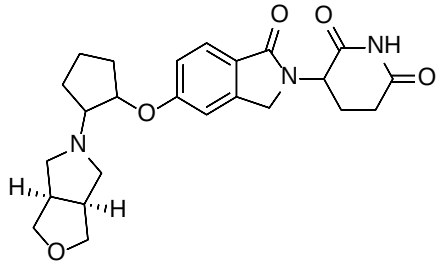
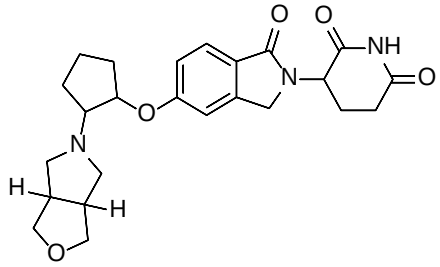
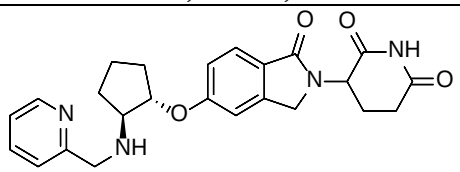
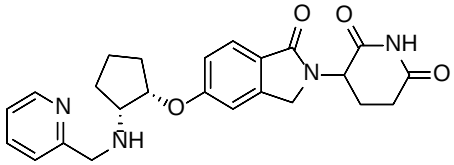
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(4-oxopiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


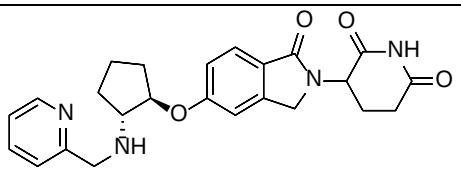
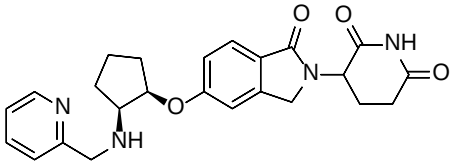
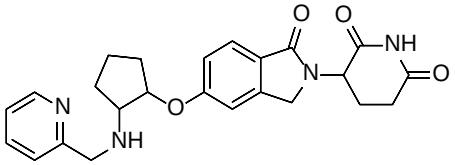
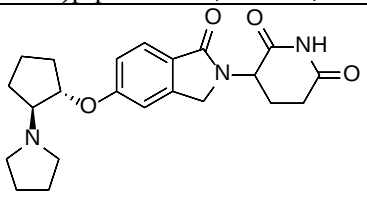
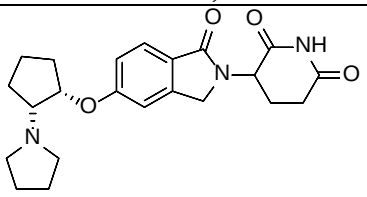
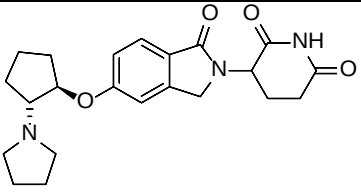
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


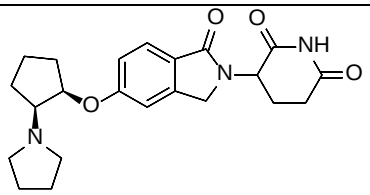
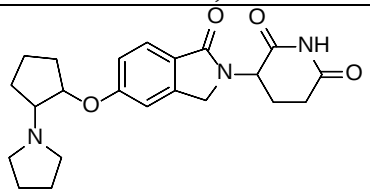
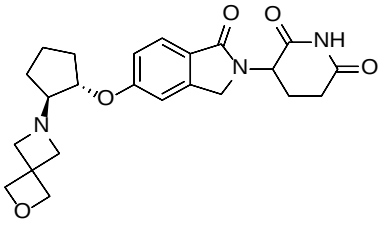
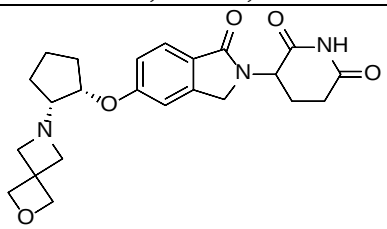
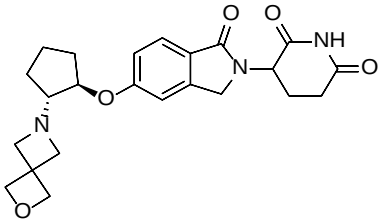
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(isobutilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(isobutilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


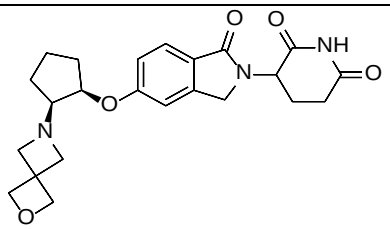
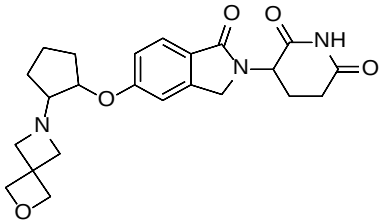
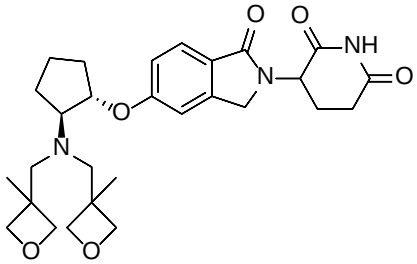
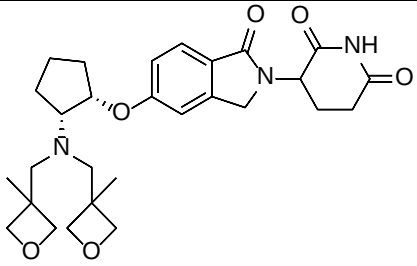
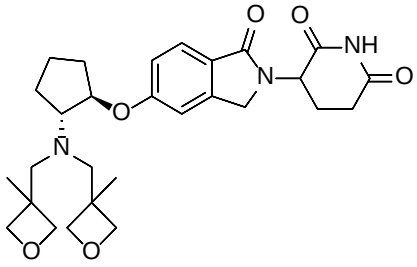
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(isobutilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(isobutilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(isobutilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etil(metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etil(metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etil(metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

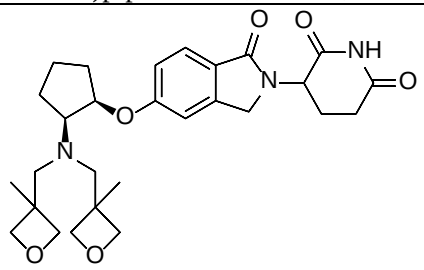
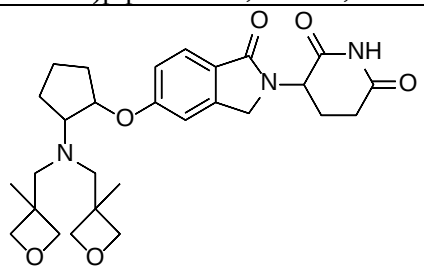
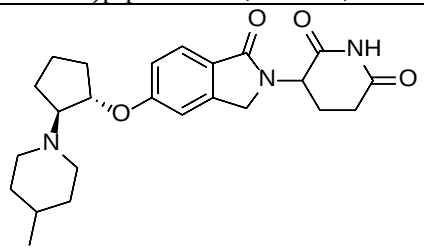
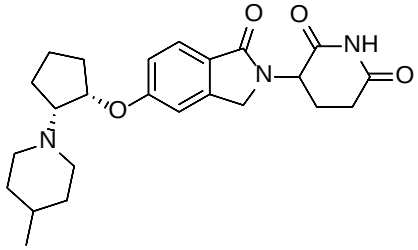
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(etil(metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

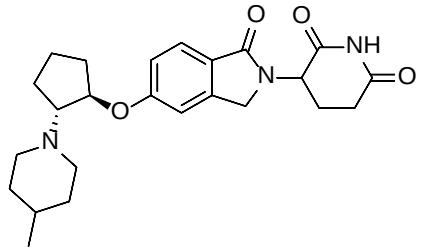
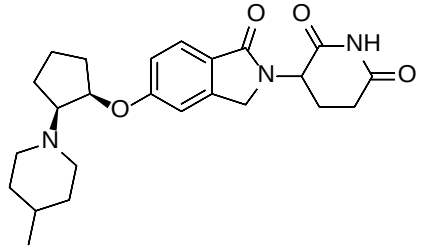
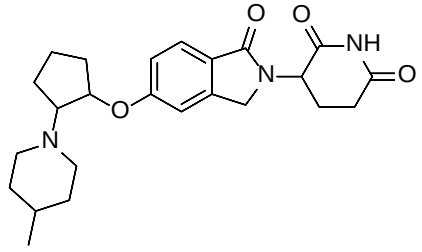
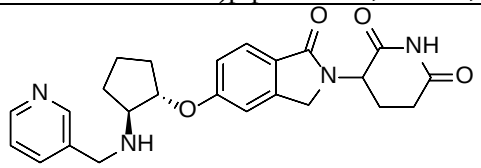
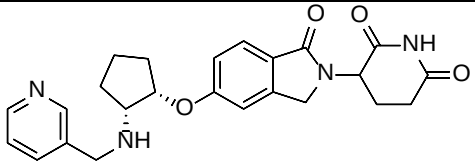
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

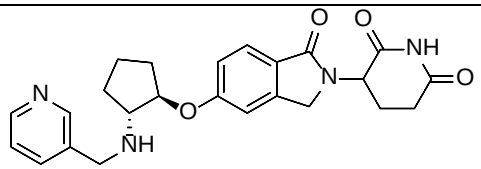
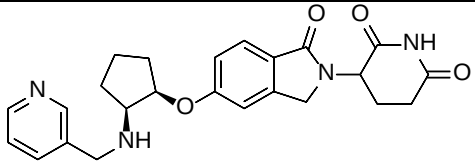
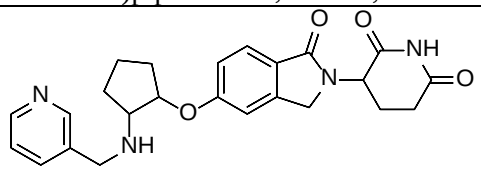
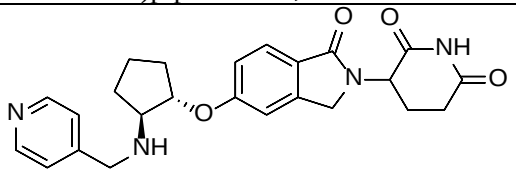
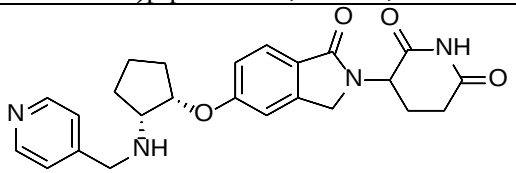
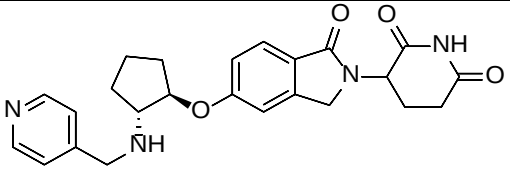
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

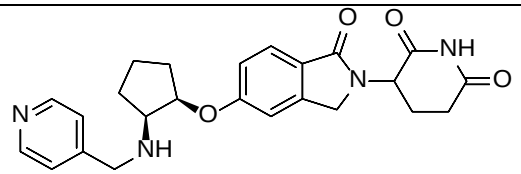
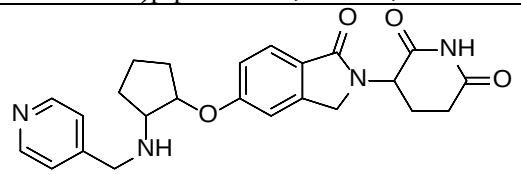
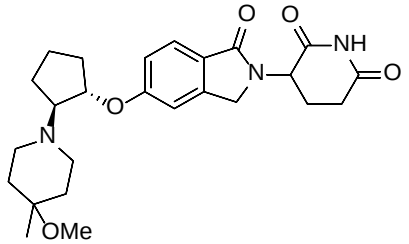
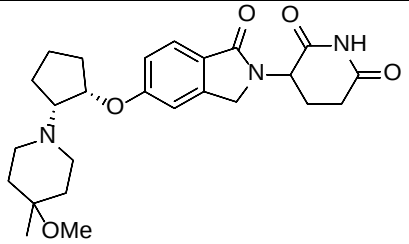
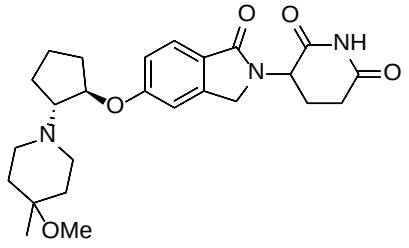
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(pirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

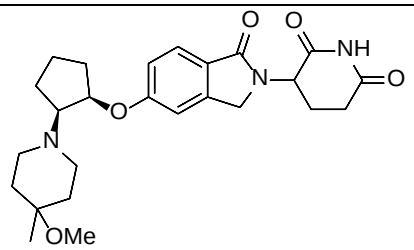
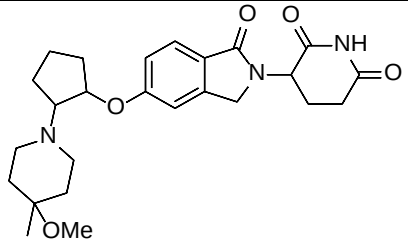
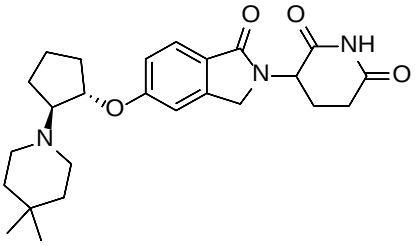
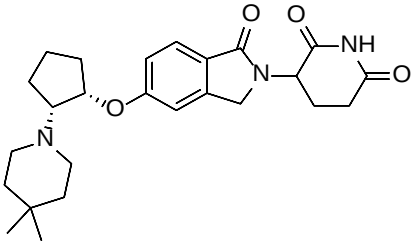
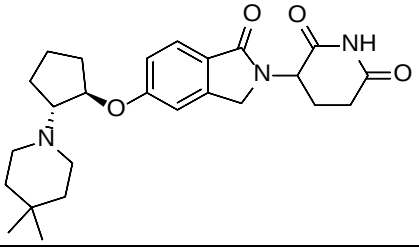
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-((2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1S,2S)-2-(bis((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(bis((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


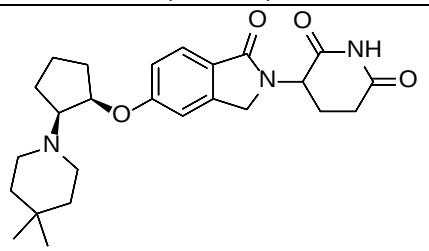
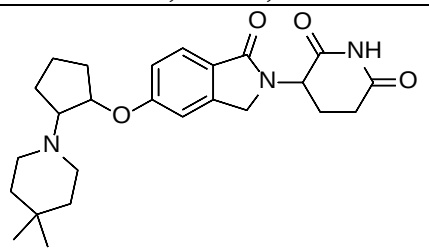
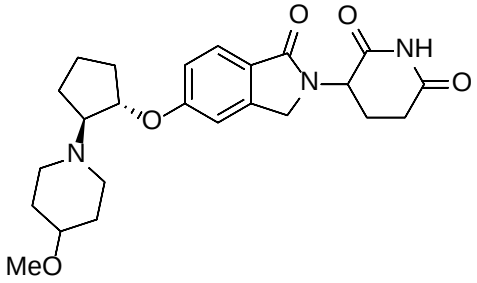
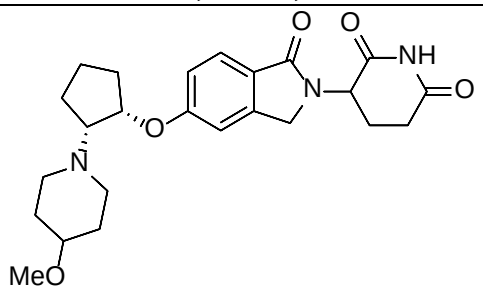
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(bis((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(bis((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(bis((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

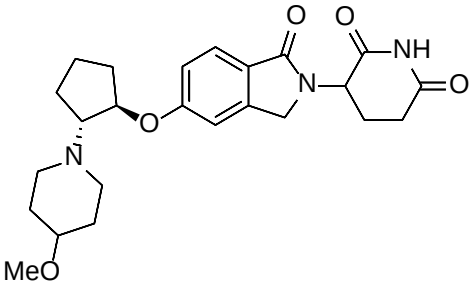
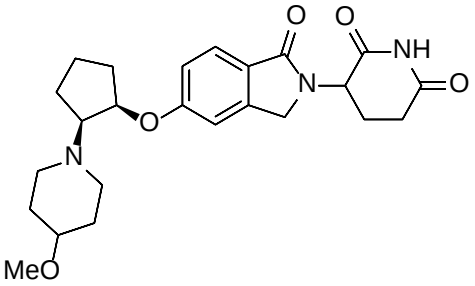
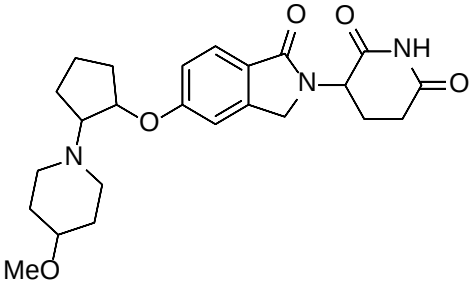
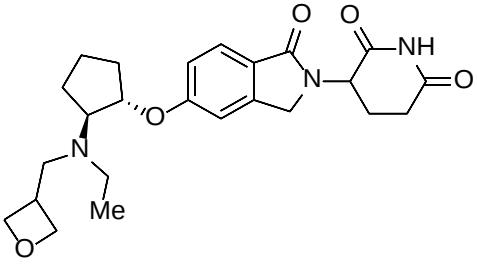
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

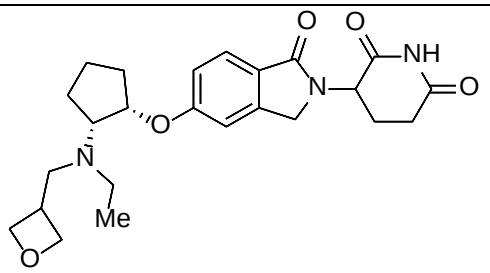
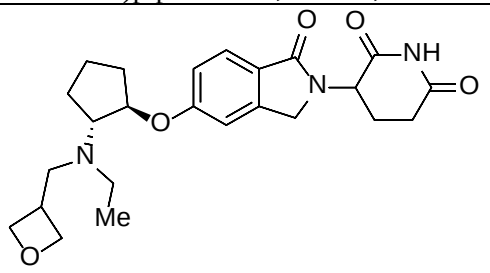
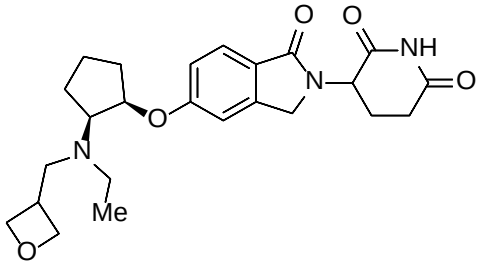
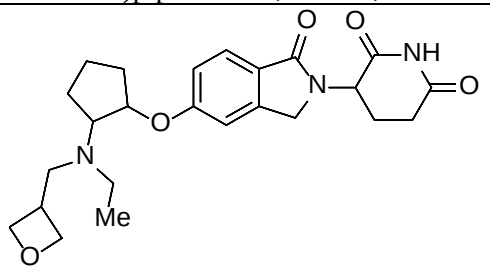
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

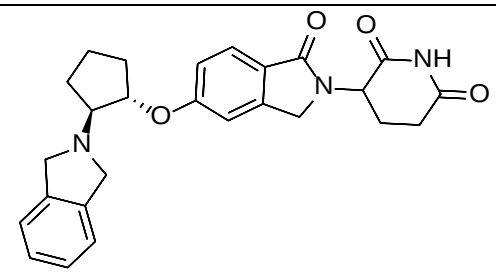
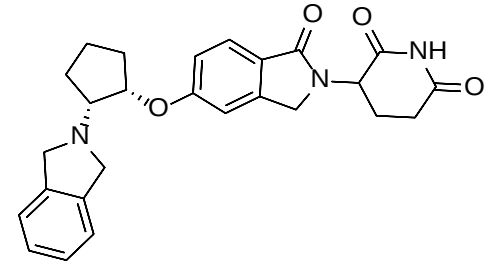
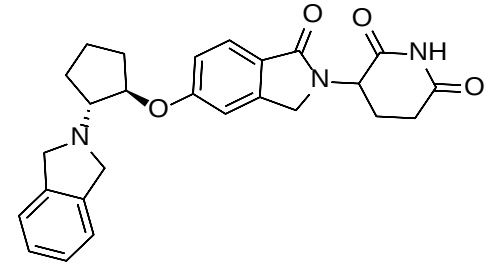
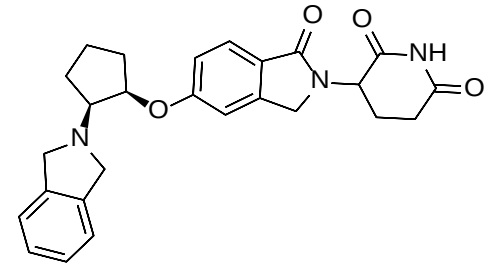
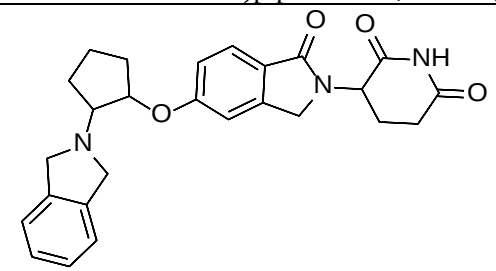
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

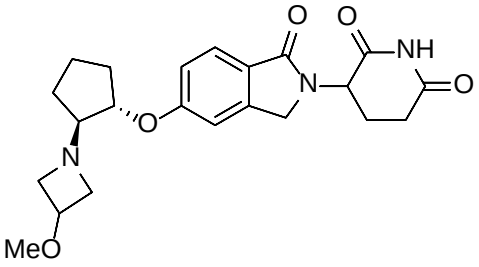
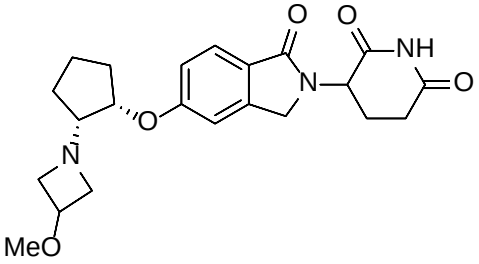
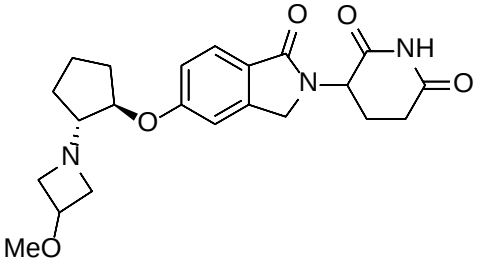
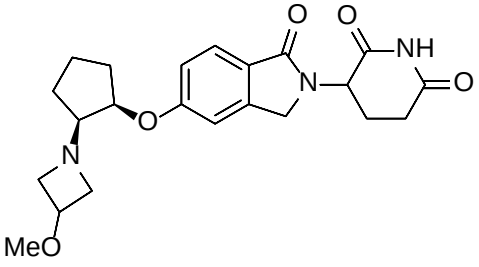
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


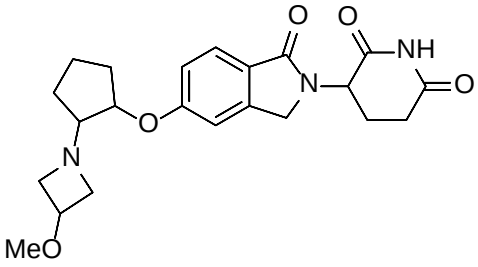
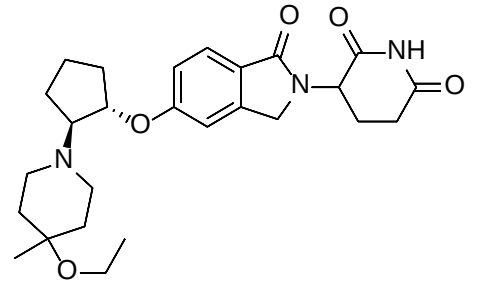
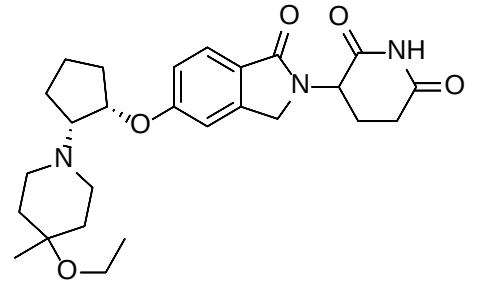
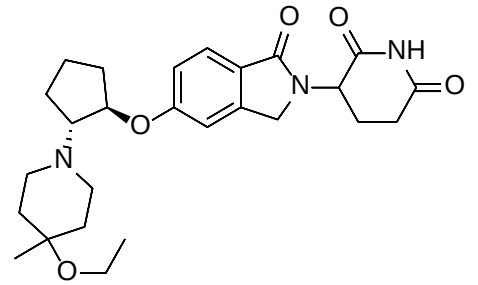
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

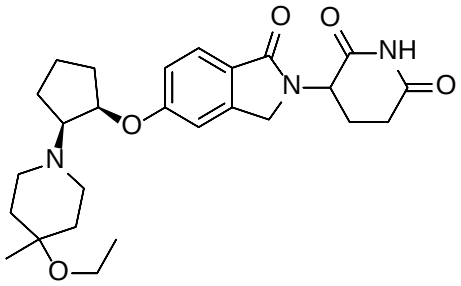
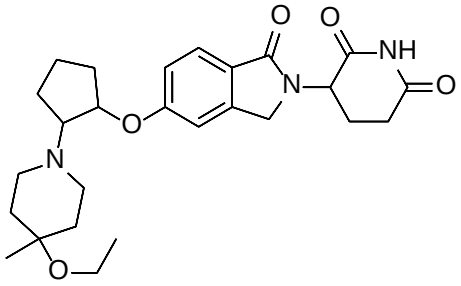
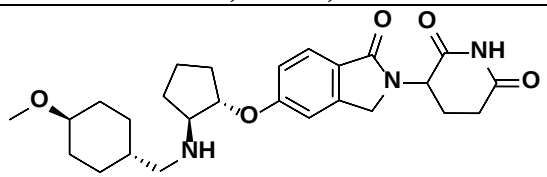
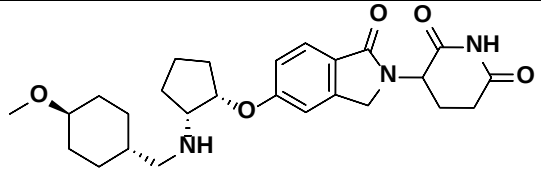
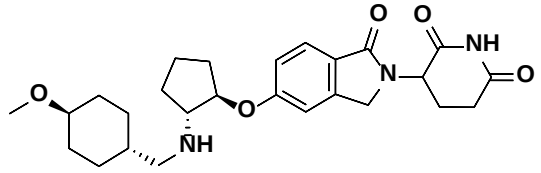
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-metoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(oxetan-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

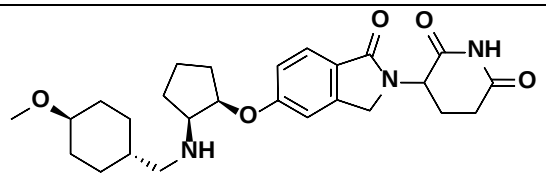
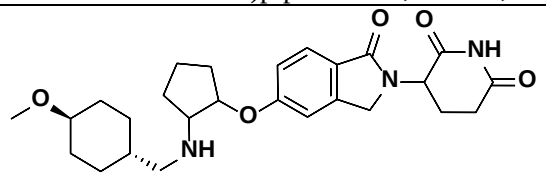
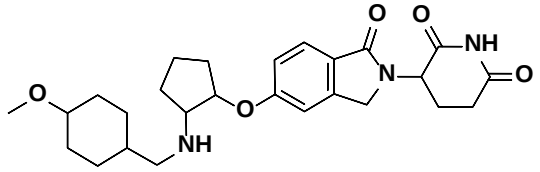
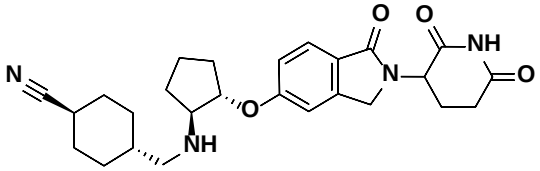
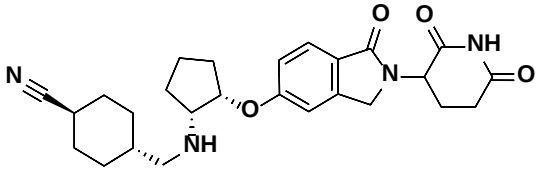
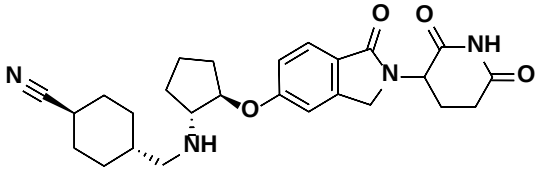
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etil(oxetan-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etil(oxetan-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etil(oxetan-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etil(oxetan-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

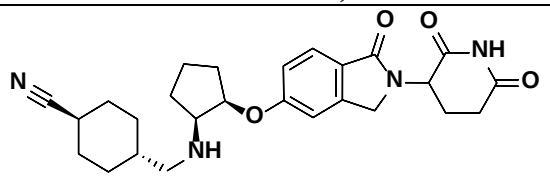
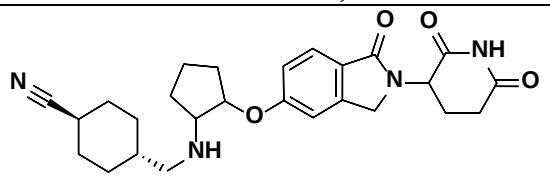
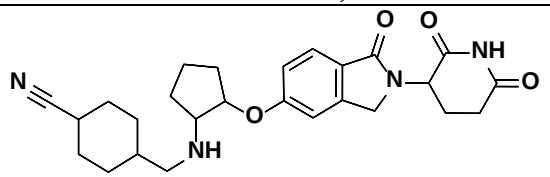
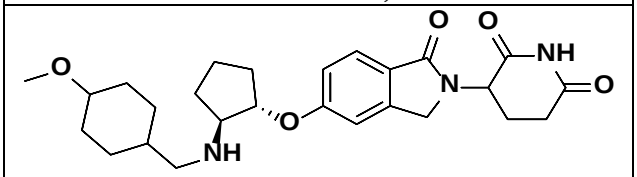
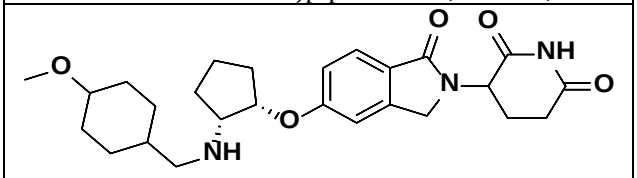
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(isoindolin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(isoindolin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(isoindolin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(isoindolin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(isoindolin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

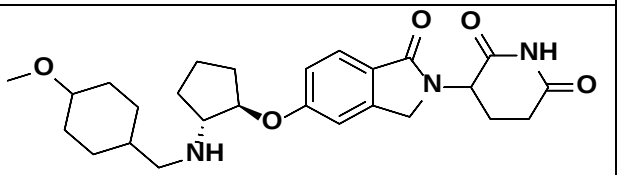
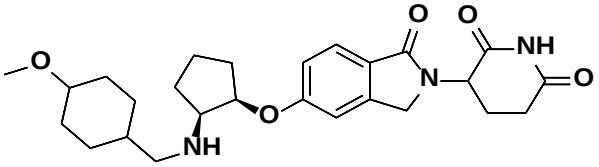
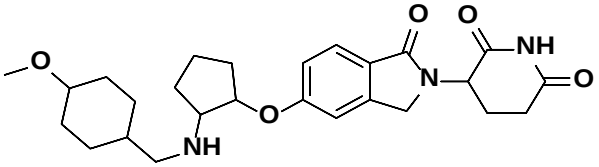
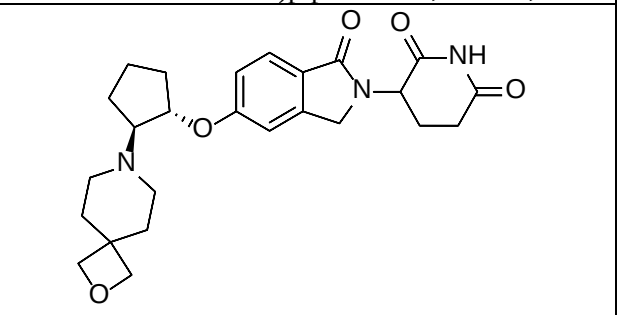
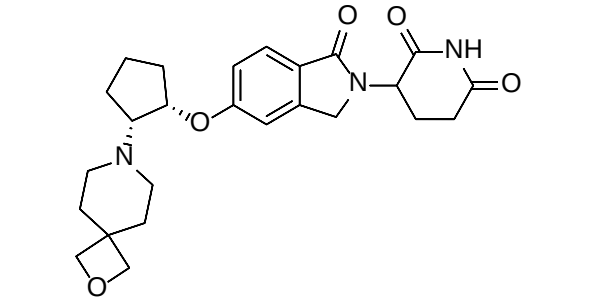
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

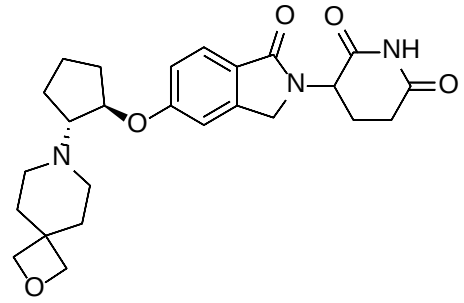
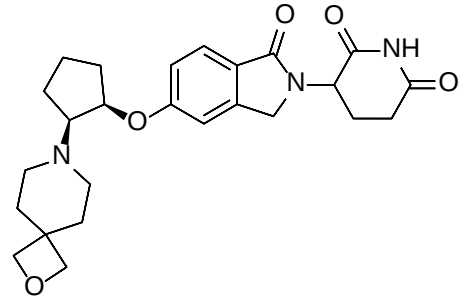
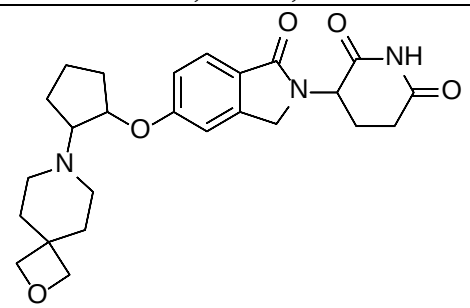
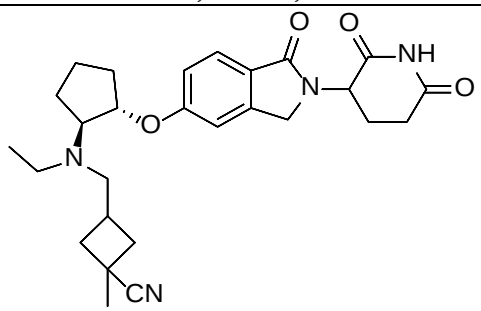
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-etoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-etoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-etoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

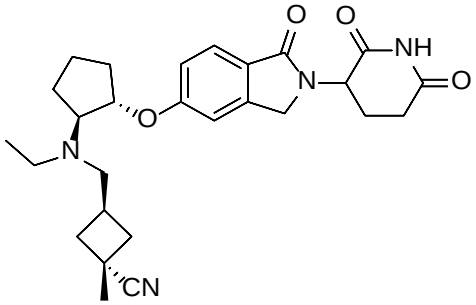
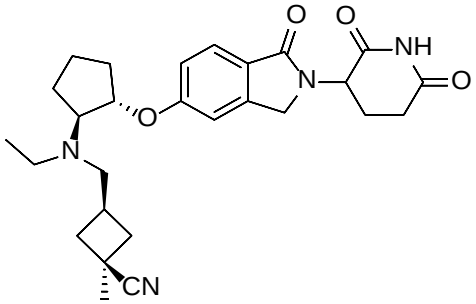
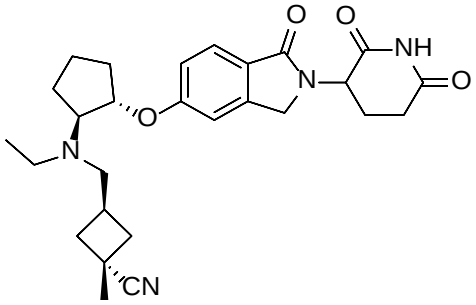
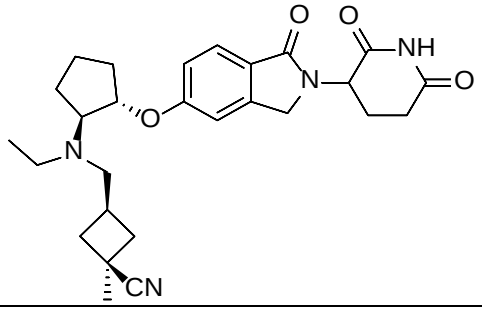
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-etoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-etoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

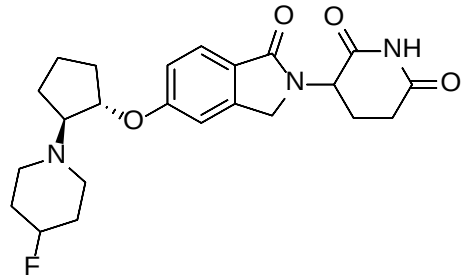
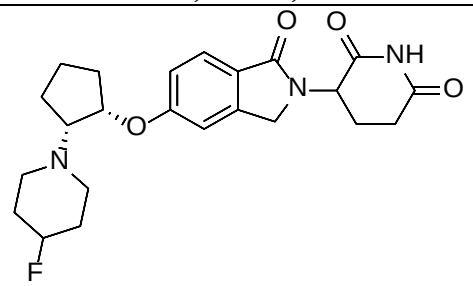
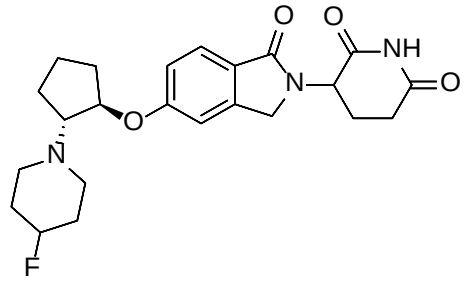
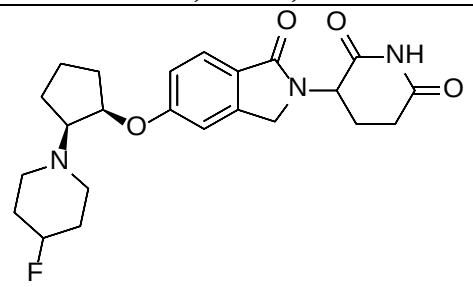
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-((((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 (1S,4R)-4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonitrilo;
 (1R,4r)-4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonitrilo;
 (1R,4r)-4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-

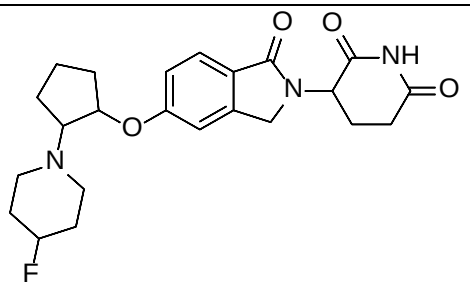
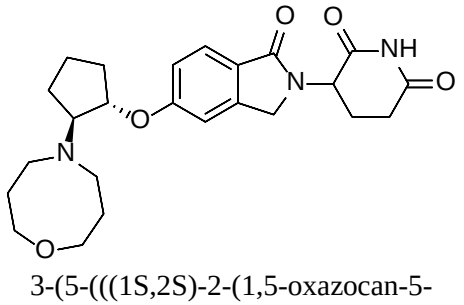
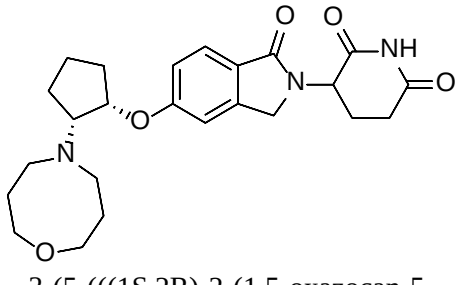
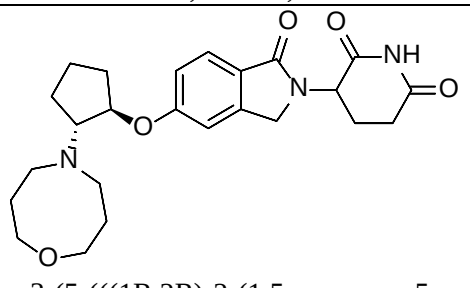
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
il)oxi)ciclopentil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonitrilo;
 (1S,4r)-4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonitrilo;
 (1r,4r)-4-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonitrilo;
 4-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

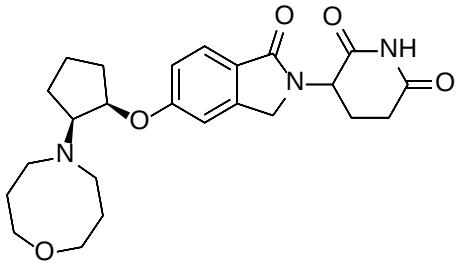
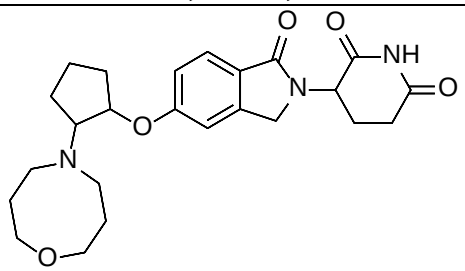
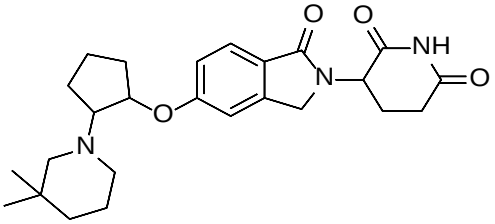
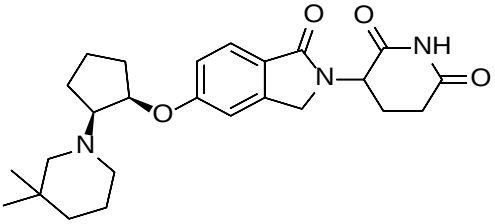
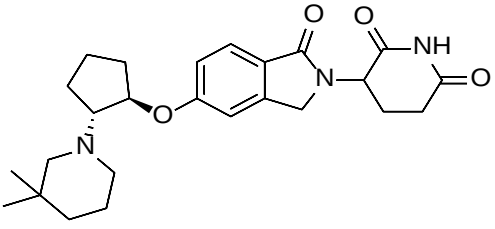
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

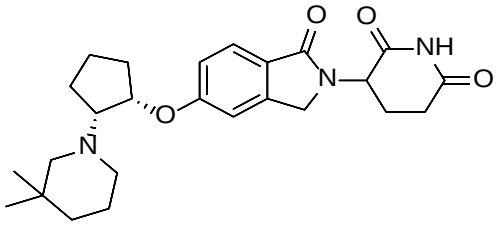
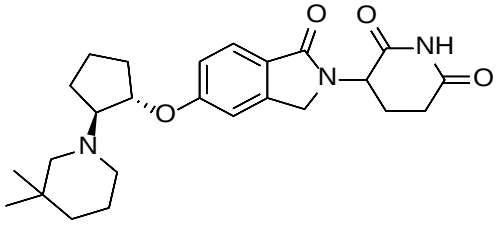
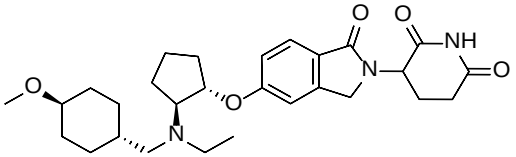
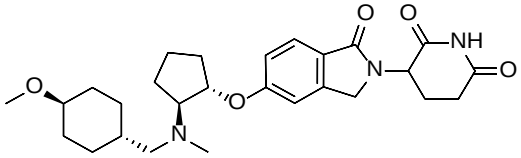
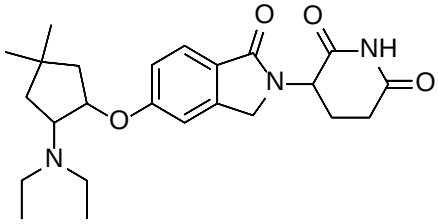
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;

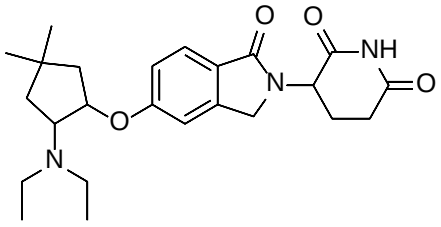
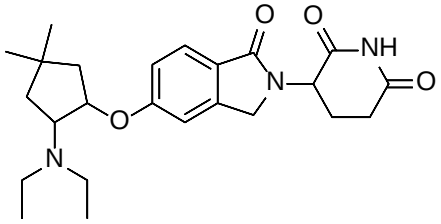
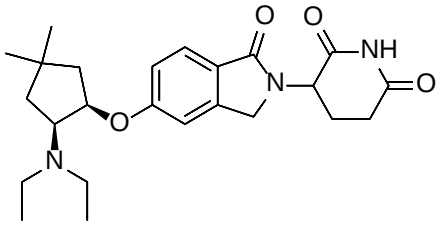
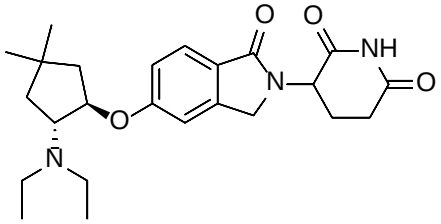
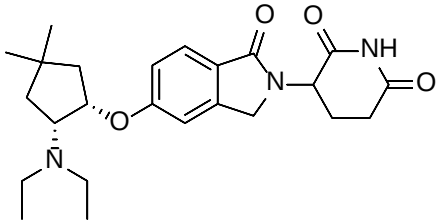
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 (1S,3R)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 (1R,3S)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 *trans*-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;


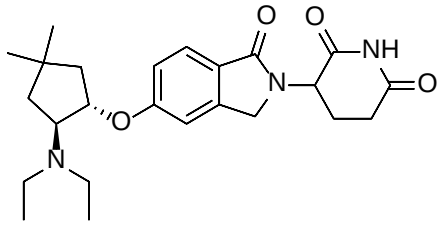
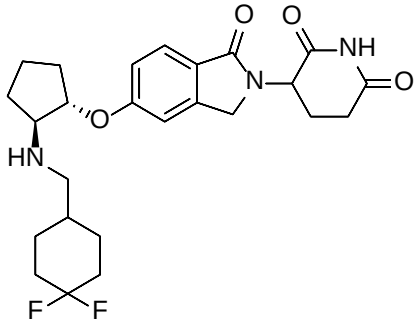
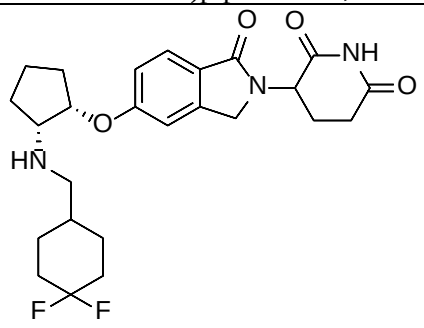
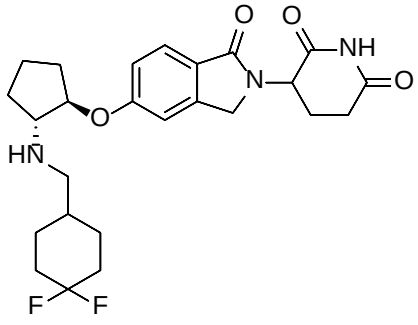
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
cis-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

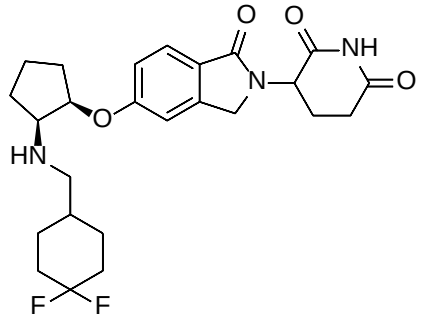
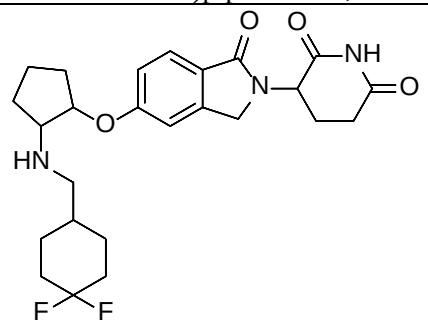
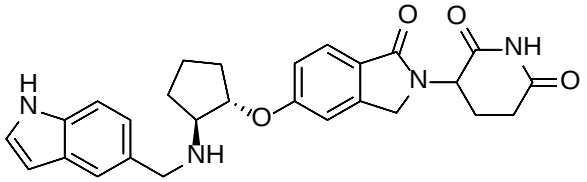
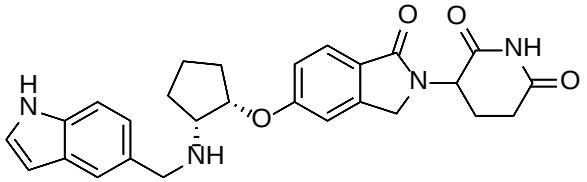
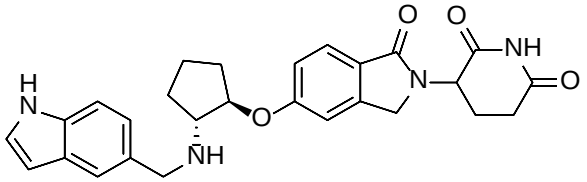
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-oxazocan-5-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,5-oxazocan-5-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,5-oxazocan-5-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

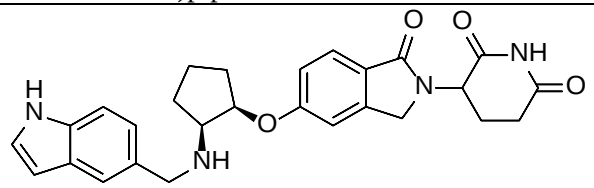
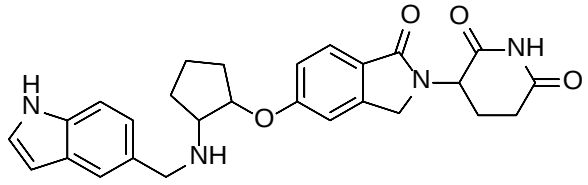
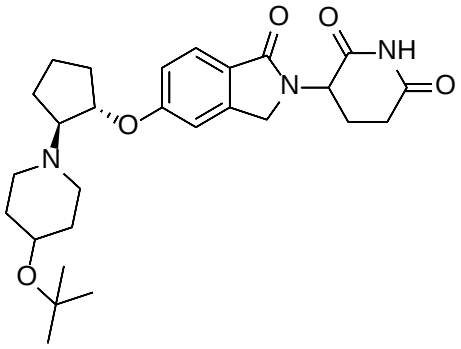
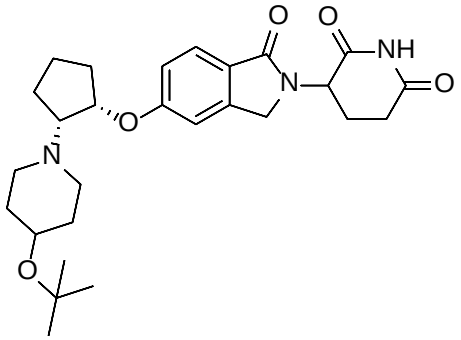
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,5-oxazocan-5-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(1,5-oxazocan-5-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

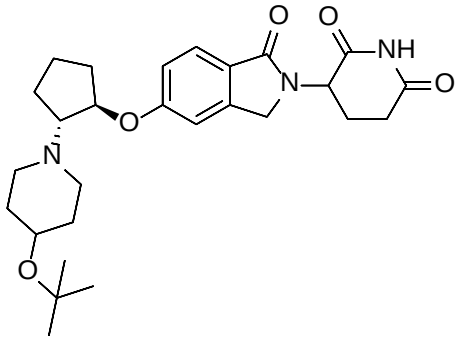
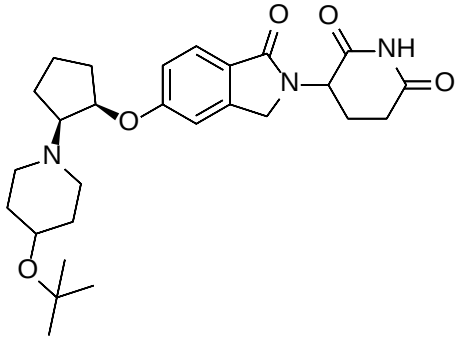
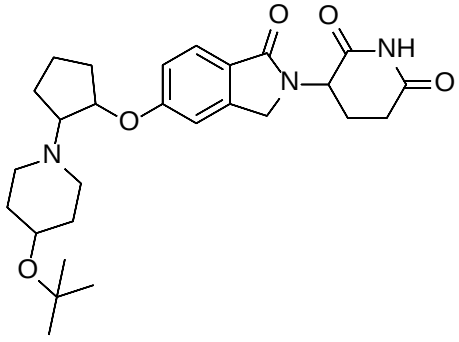
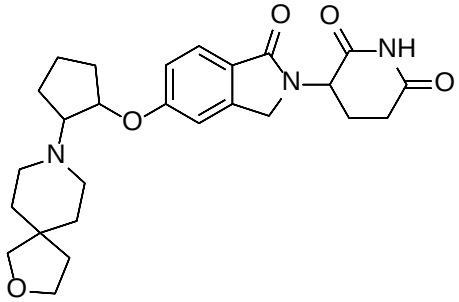
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)(metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 *trans*-3-(5-((2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

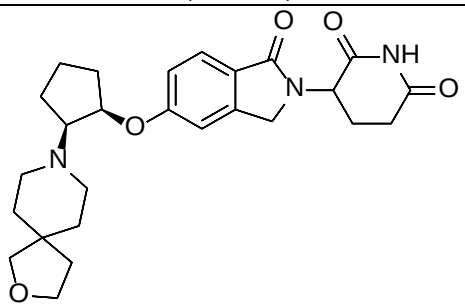
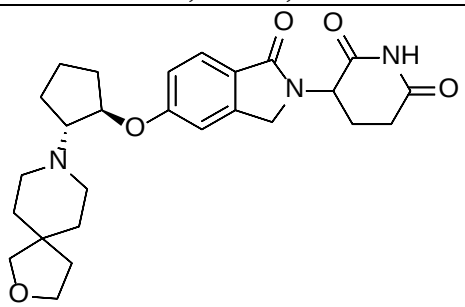
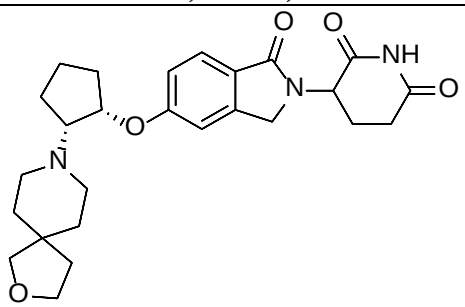
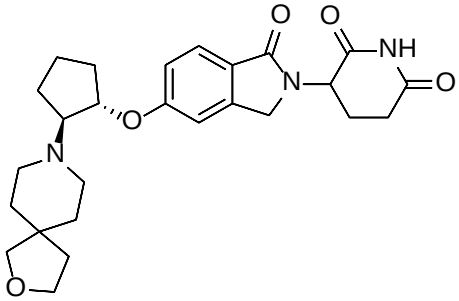
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 *cis*-3-(5-((2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

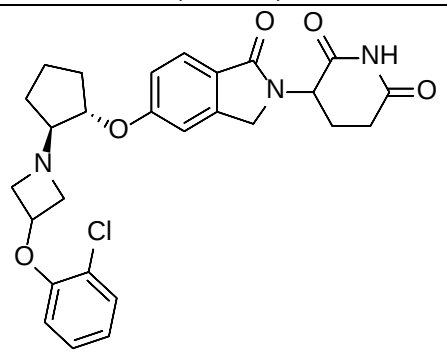
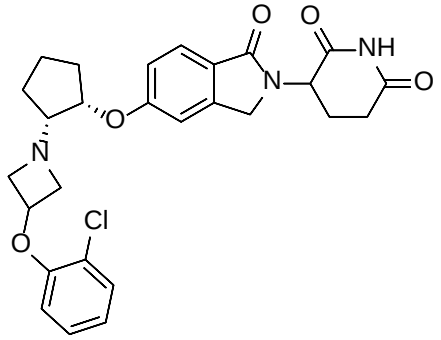
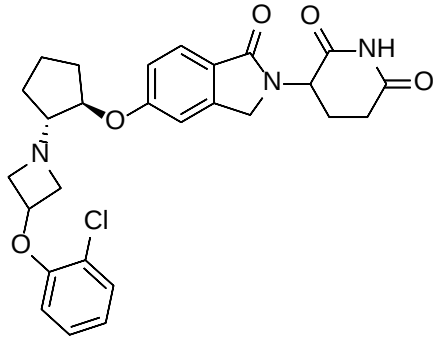
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

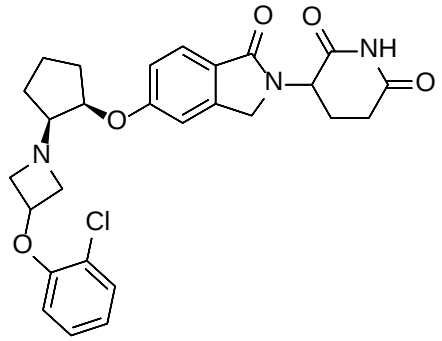
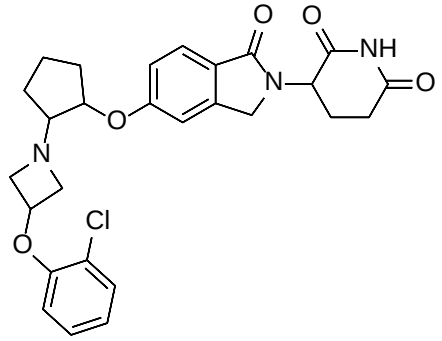
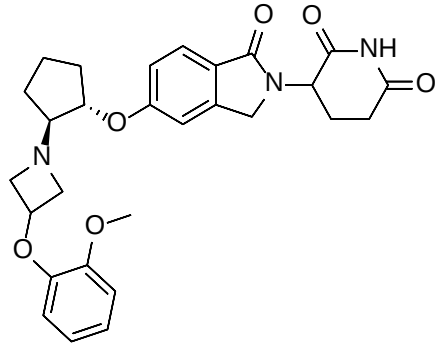
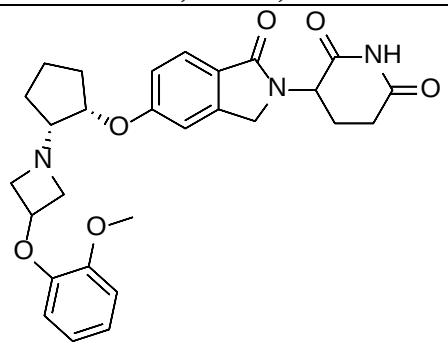
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1H-indol-5-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1H-indol-5-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


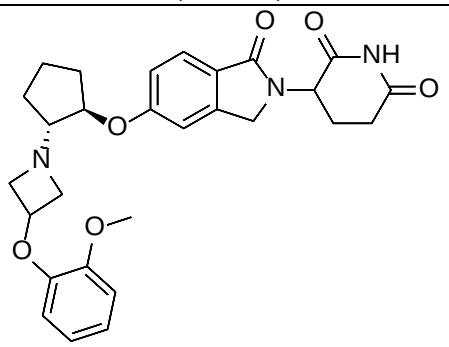
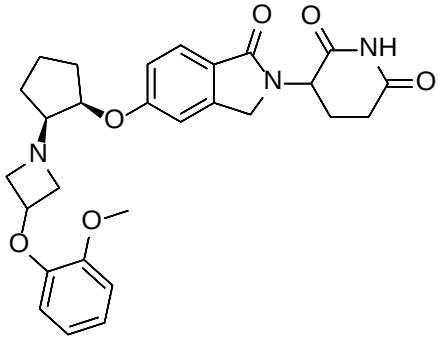
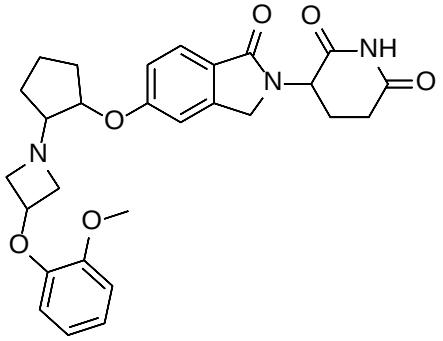
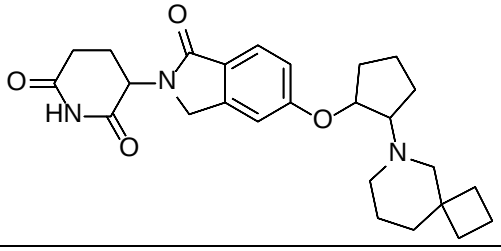
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(((1H-indol-5-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1H-indol-5-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((1H-indol-5-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(terc-butoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(terc-butoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

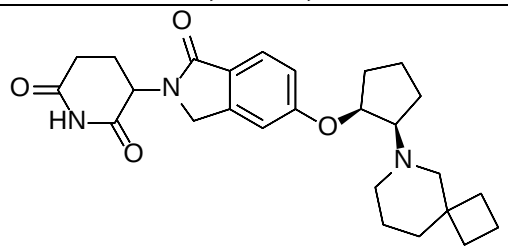
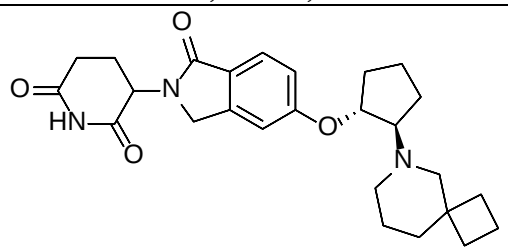
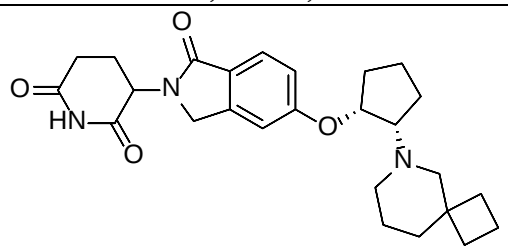
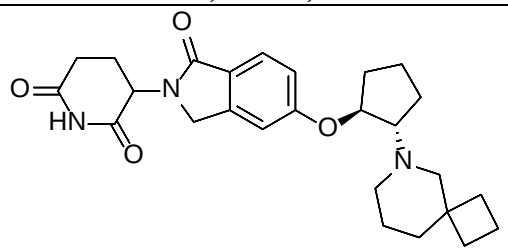
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(terc-butoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(terc-butoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-(terc-butoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


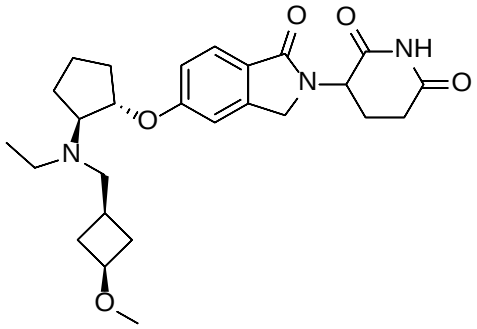
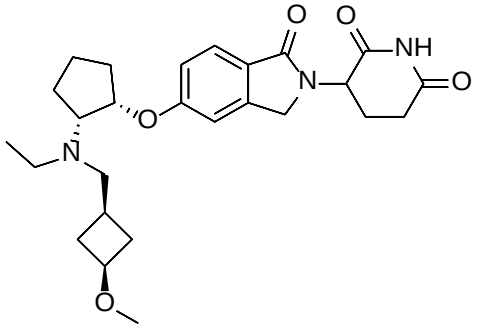
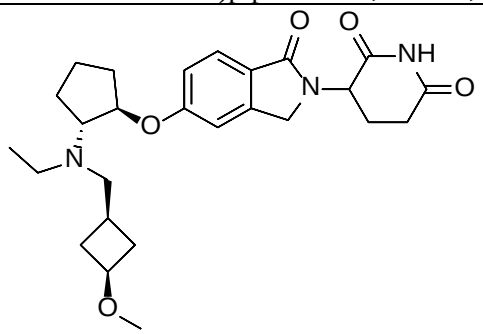
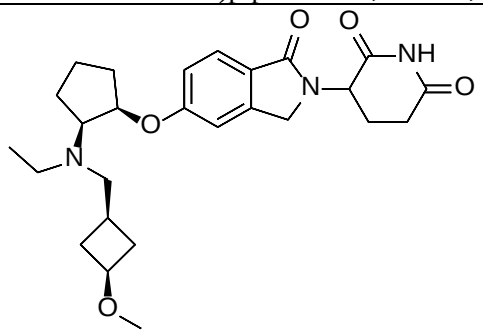
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


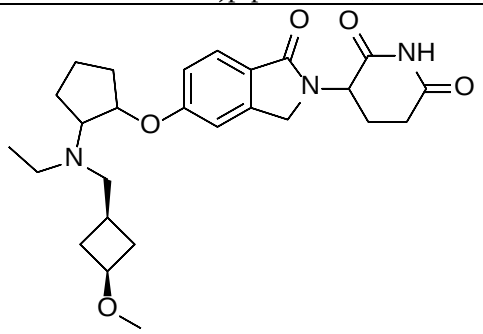
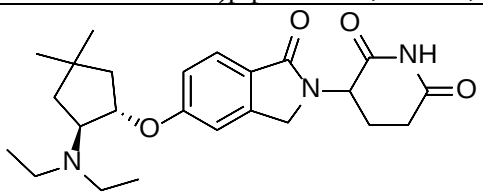
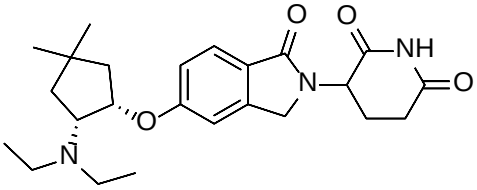
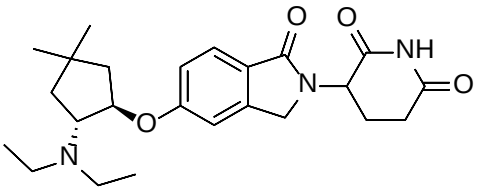
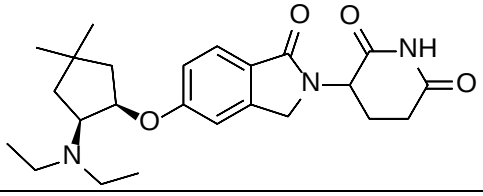
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

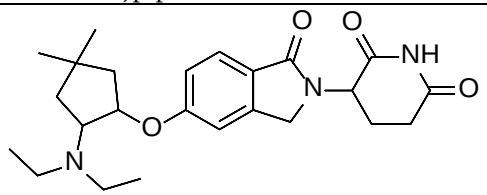
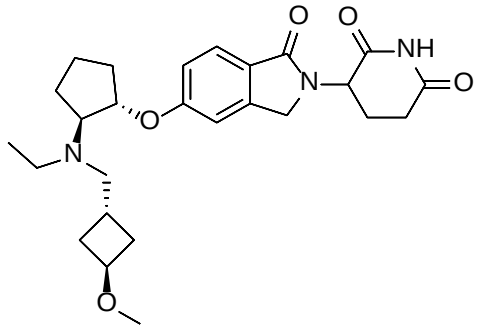
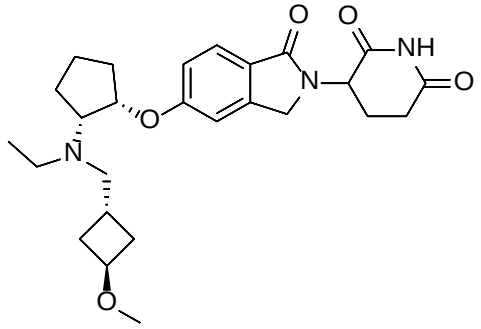
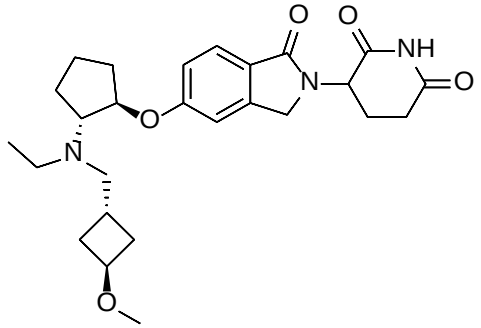
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


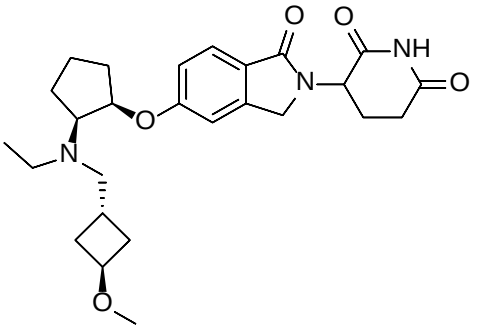
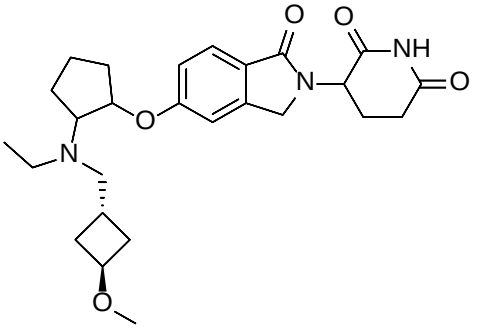
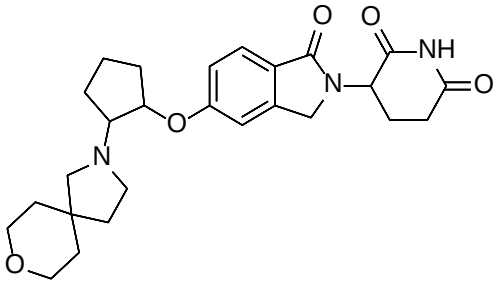
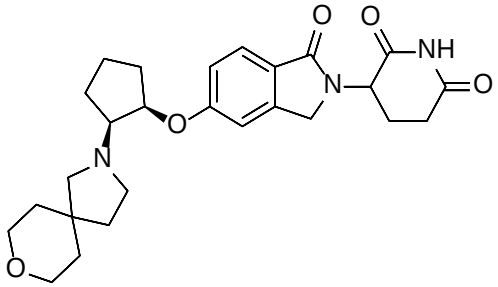
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


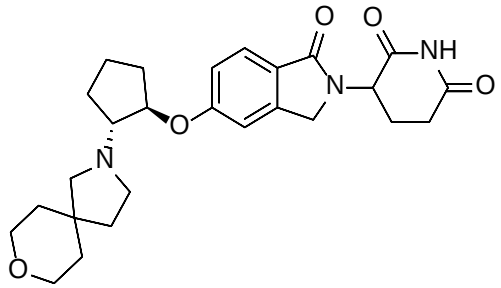
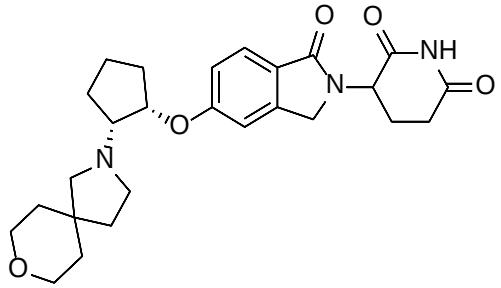
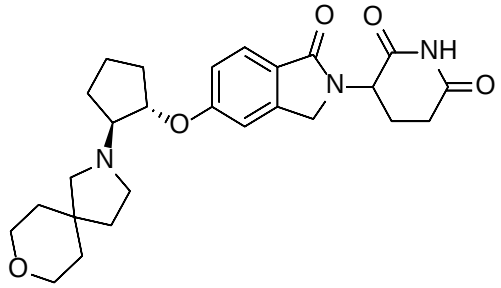
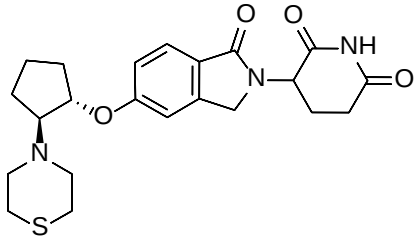
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

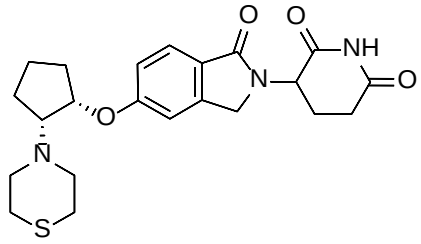
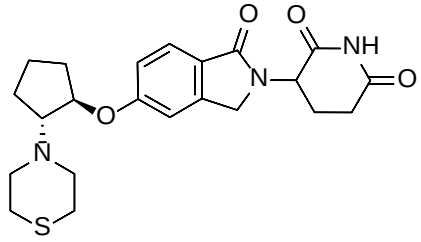
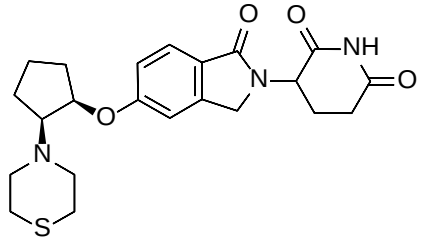
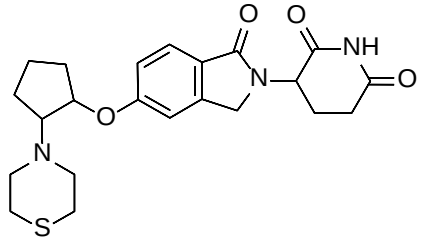
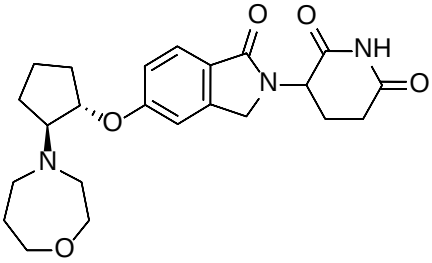
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(((1S,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etil(((1s,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etil(((1s,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


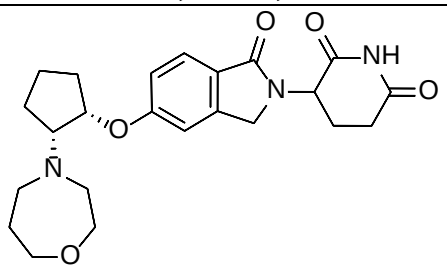
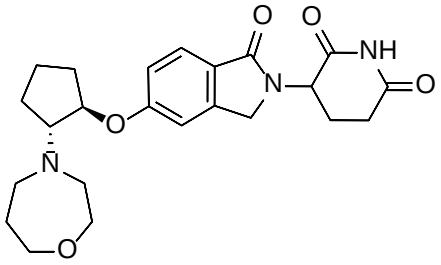
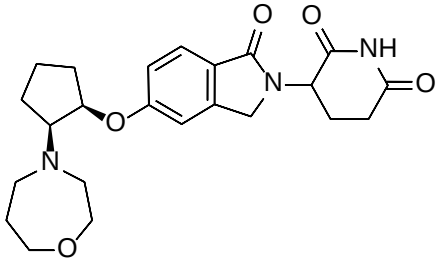
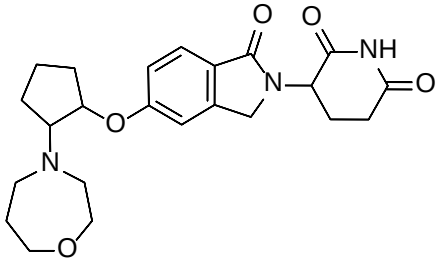
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2S)-2-(etil(((1s,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etil(((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


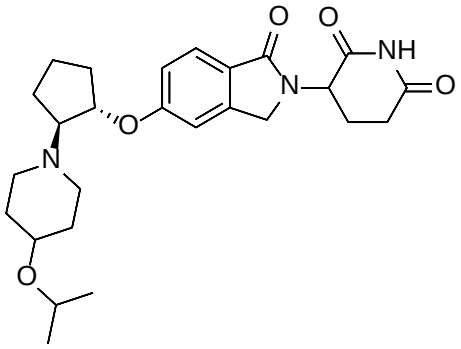
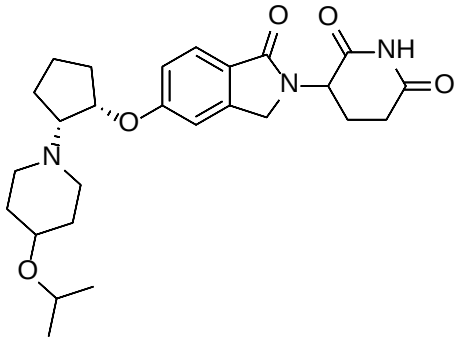
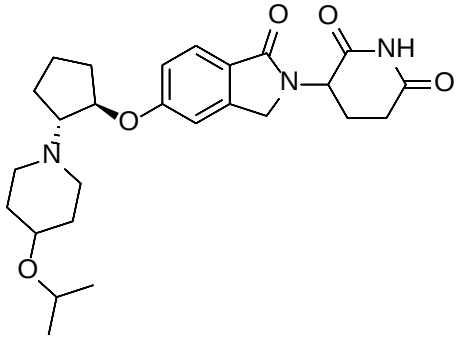
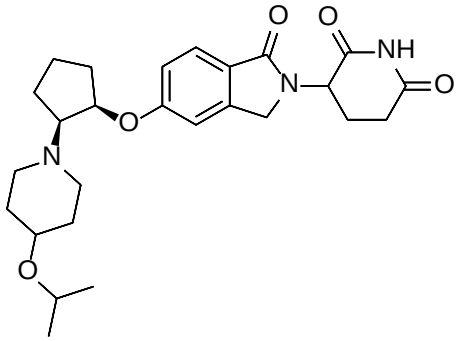
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(((1R,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etil(((1r,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etil(((1r,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

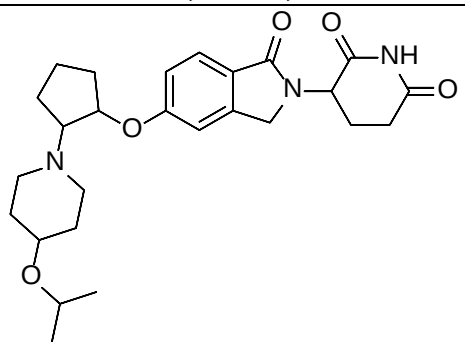
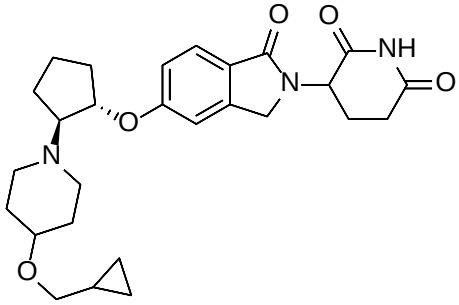
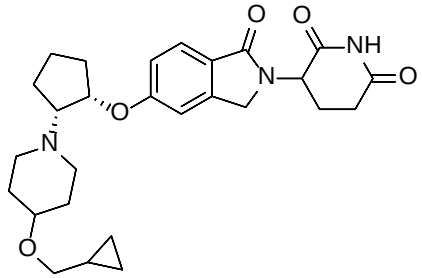
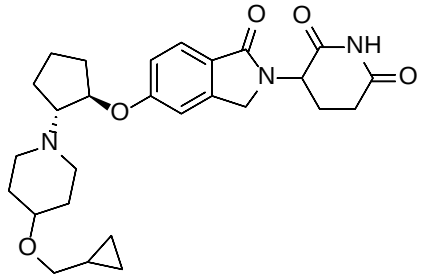
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etil(((1r,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etil(((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

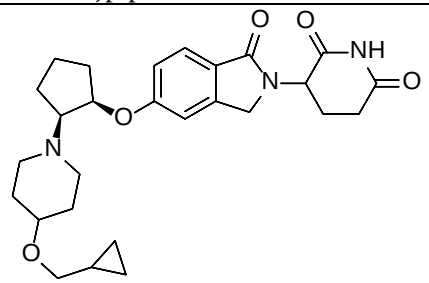
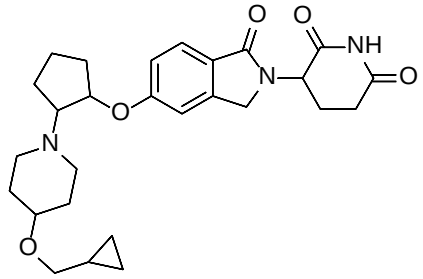
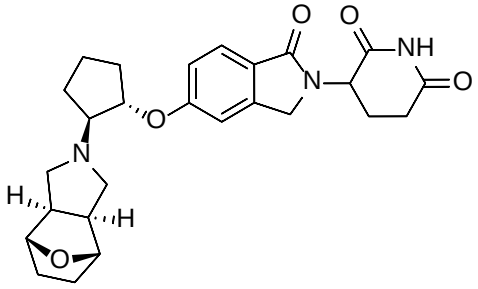
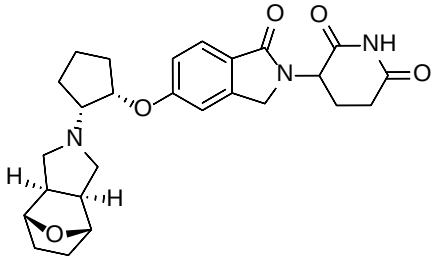
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-tiomorfolinociclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

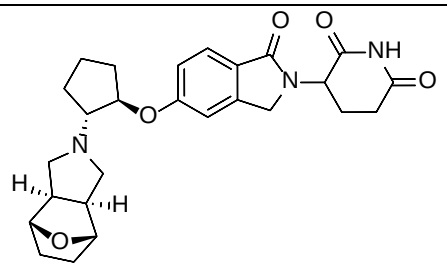
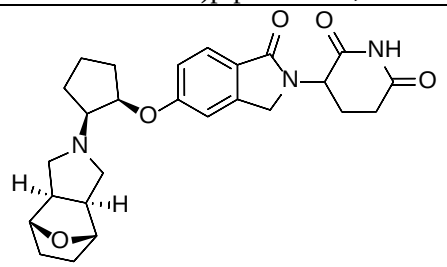
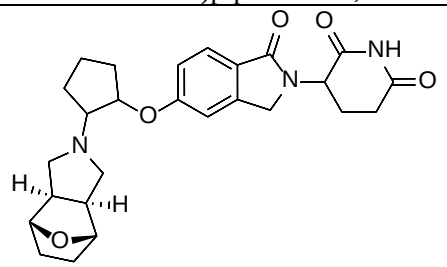
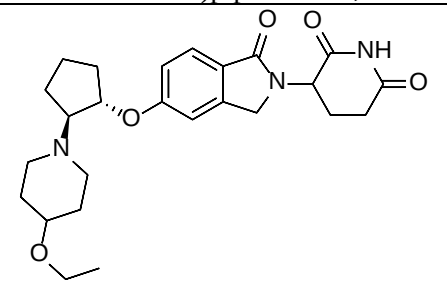
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-tiomorfolinociclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-tiomorfolinociclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-tiomorfolinociclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-tiomorfolinociclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


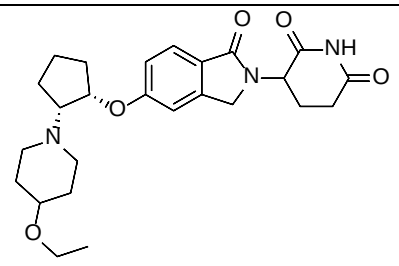
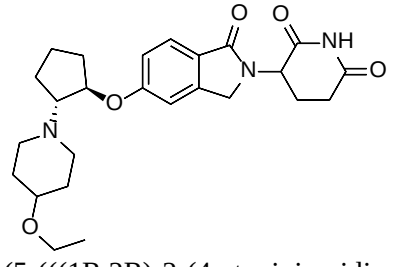
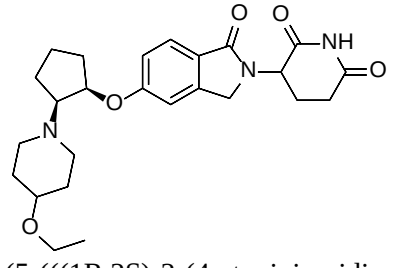
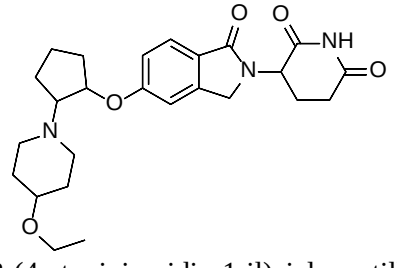
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-oxazepan-4-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-oxazepan-4-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-oxazepan-4-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-oxazepan-4-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(1,4-oxazepan-4-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

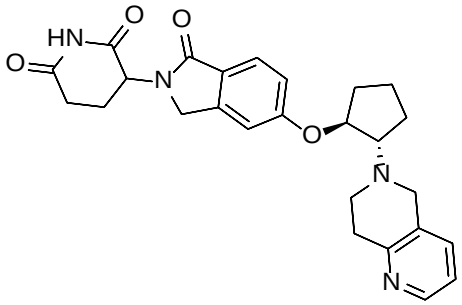
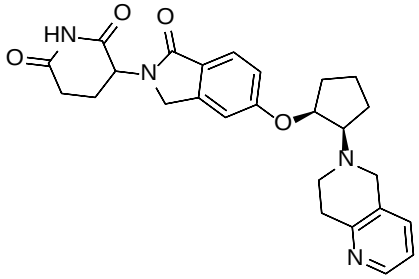
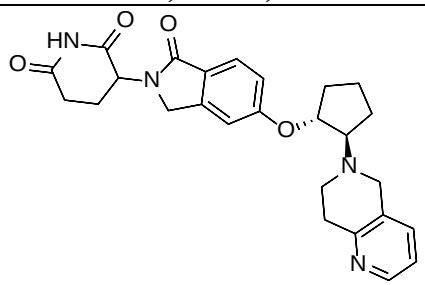
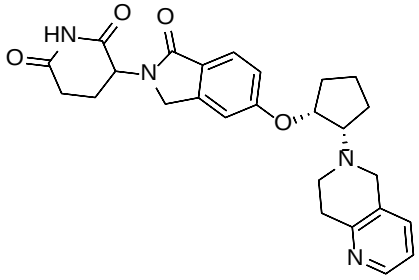
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-isopropoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-isopropoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-isopropoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


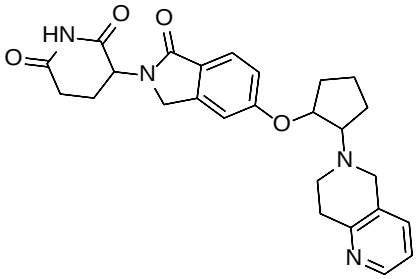
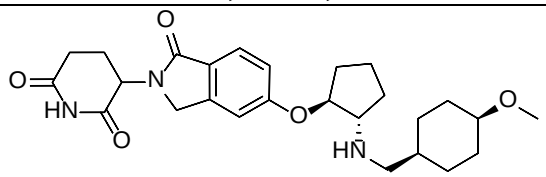
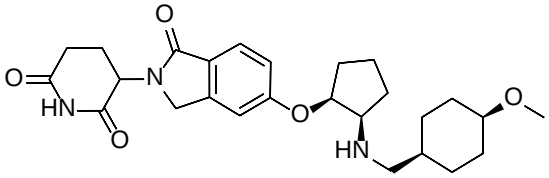
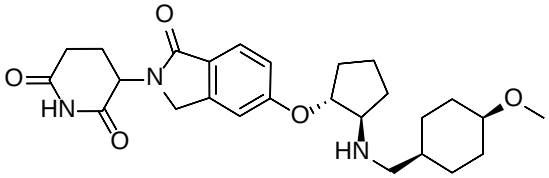
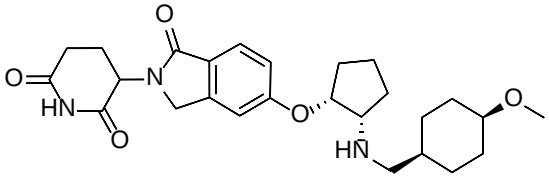
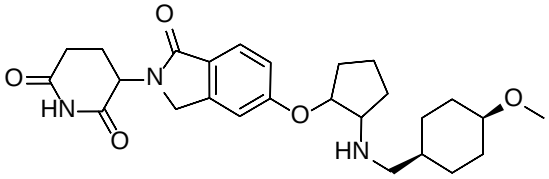
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2S)-2-(4-isopropoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-isopropoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


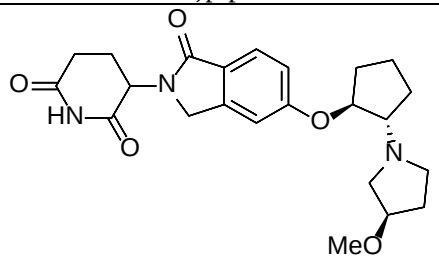
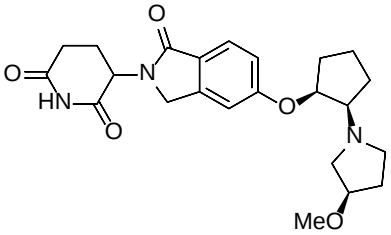
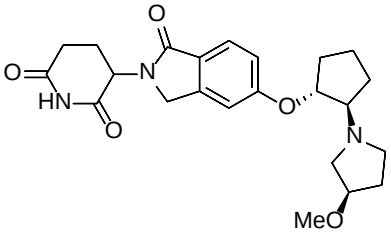
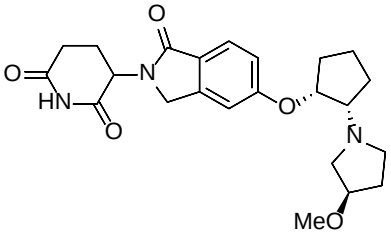
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

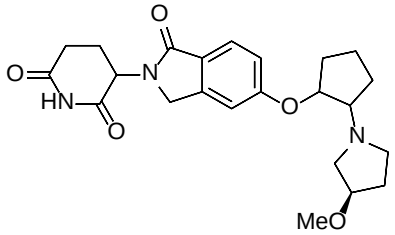
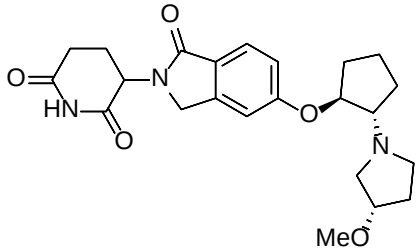
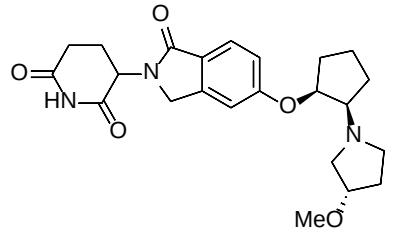
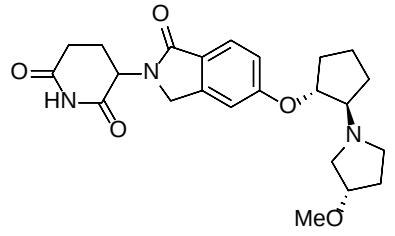
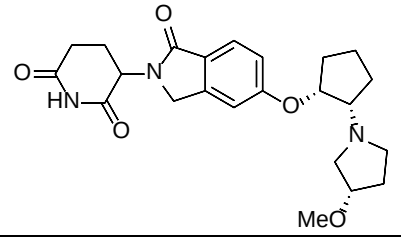
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-((3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-etoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

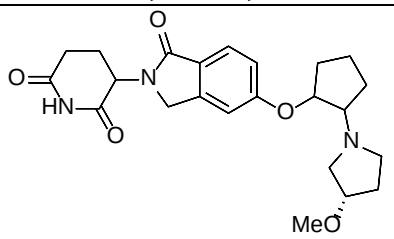
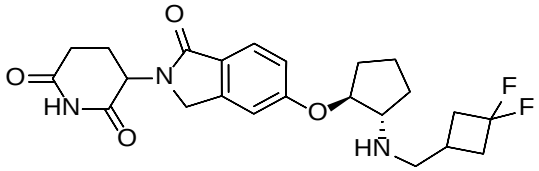
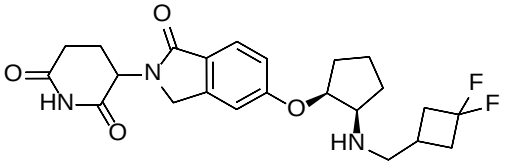
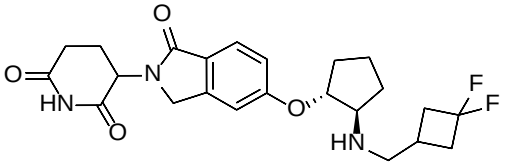
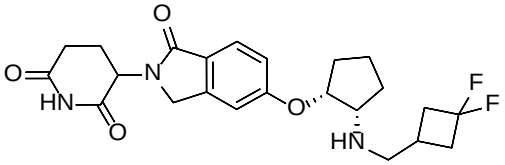
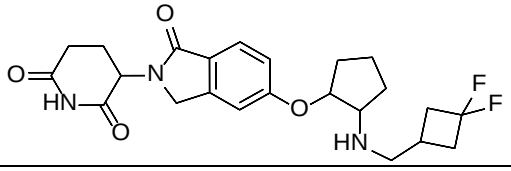
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-etoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-etoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-etoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-etoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

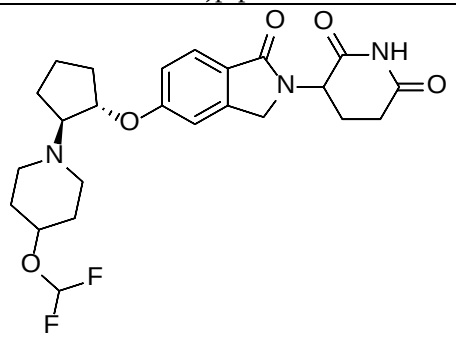
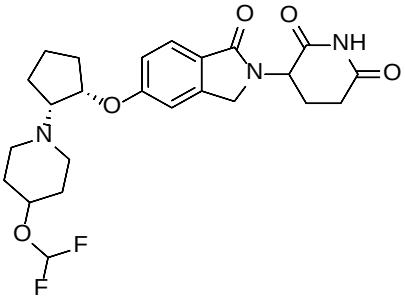
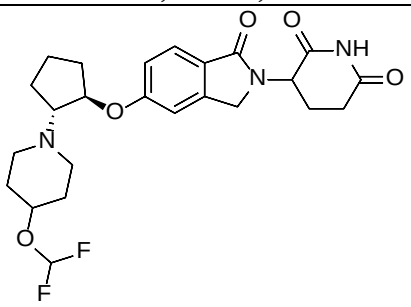
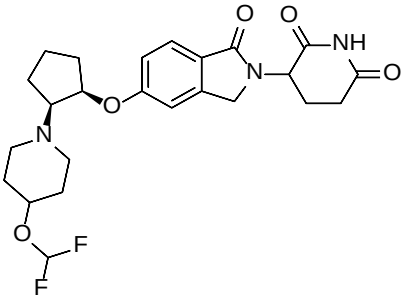
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

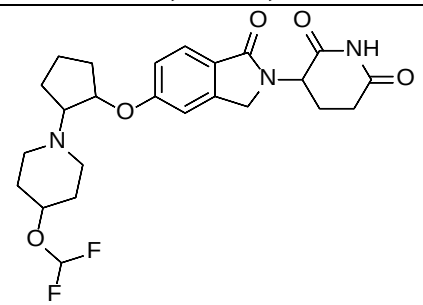
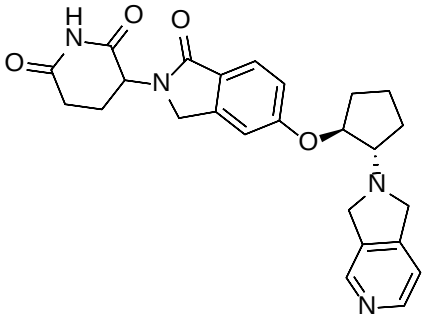
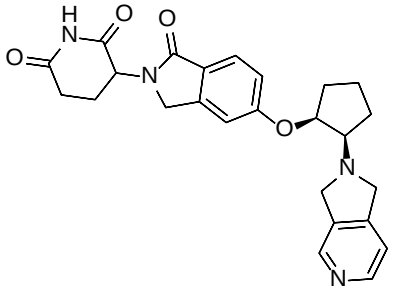
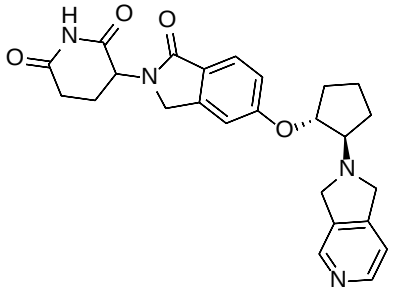
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1S,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1s,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1s,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


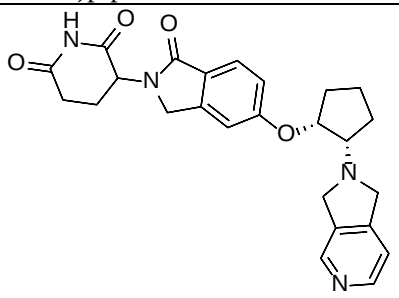
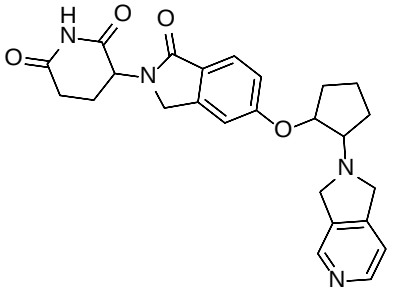
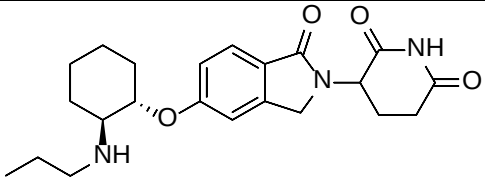
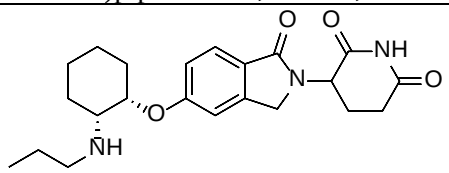
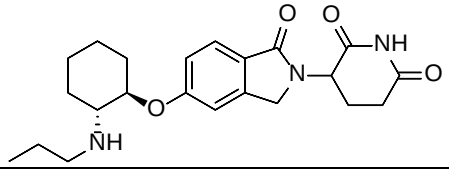
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-((((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

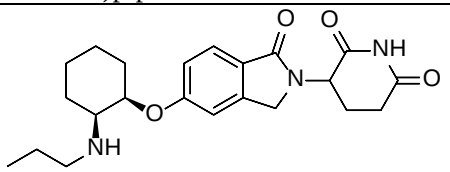
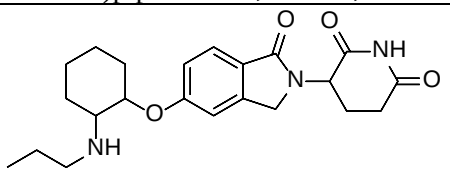
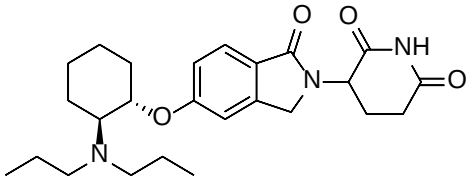
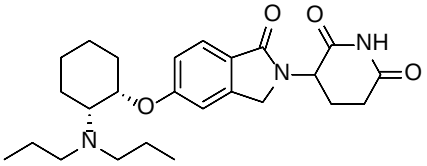
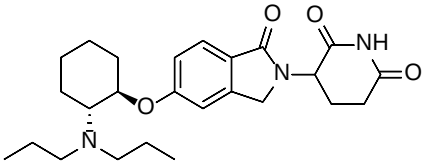
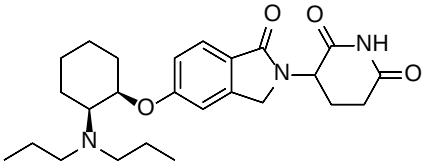
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


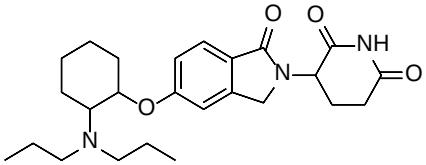
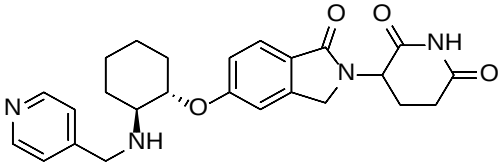
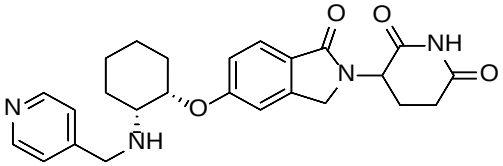
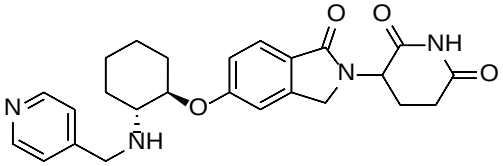
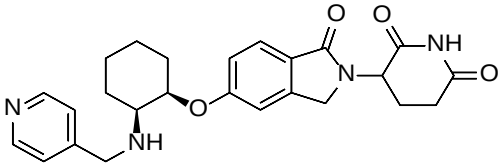
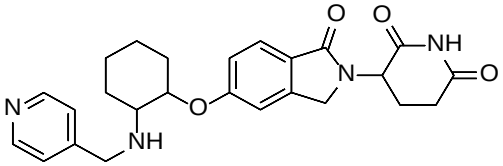
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2S)-2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


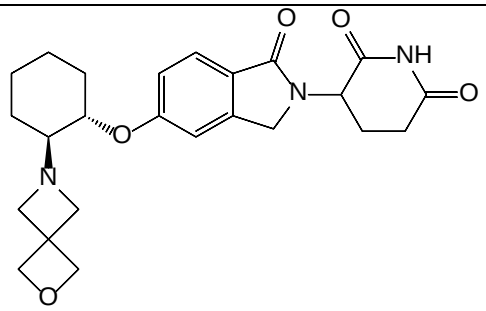
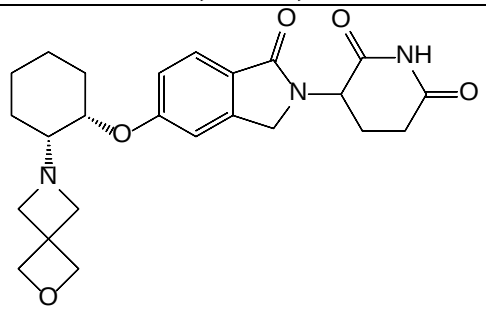
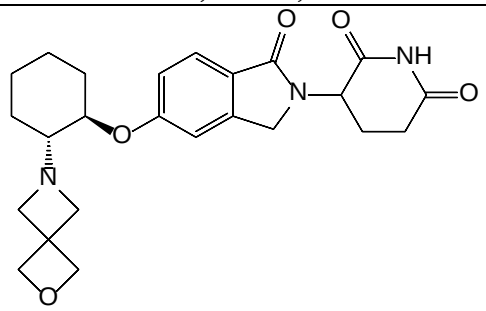
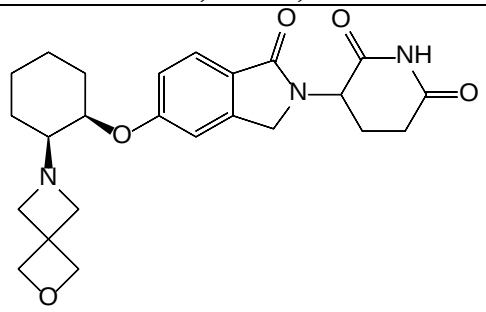
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(difluorometoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(difluorometoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(difluorometoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


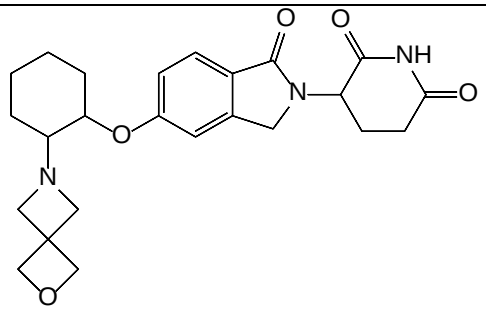
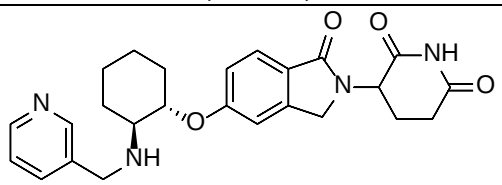
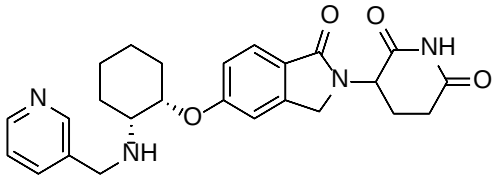
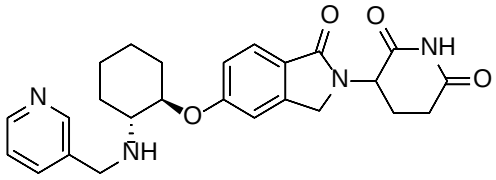
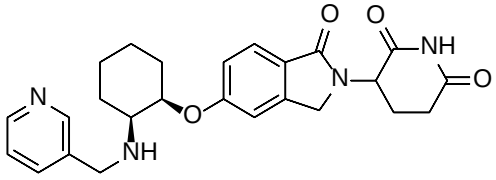
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(difluorometoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-(difluorometoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


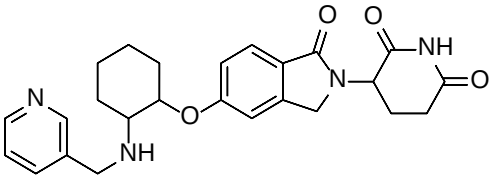
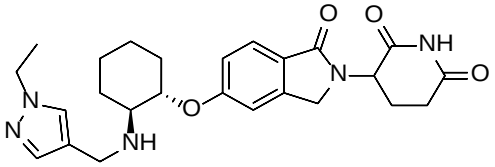
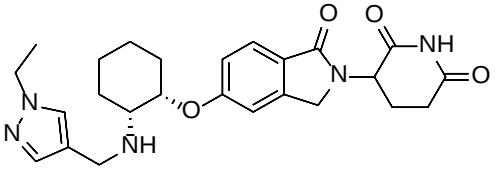
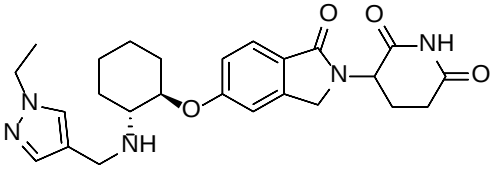
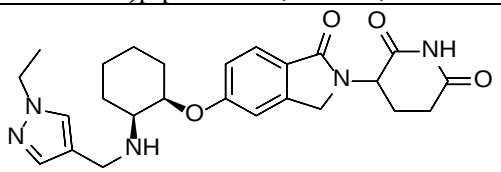
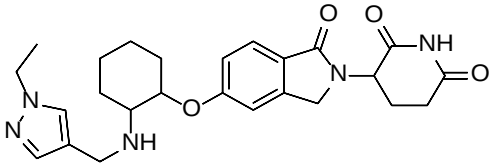
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(propilamino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(propilamino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


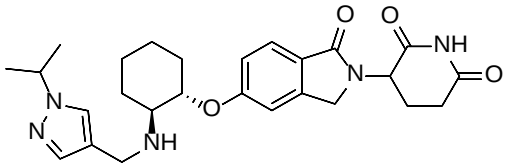
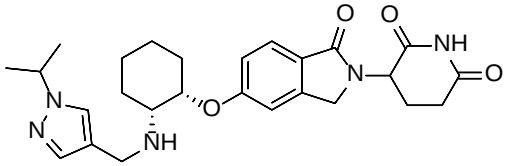
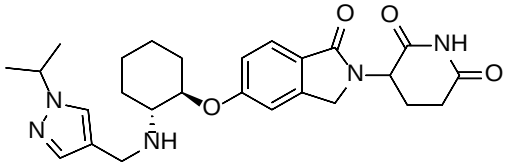
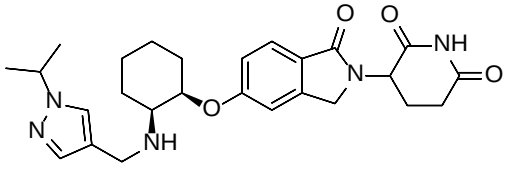
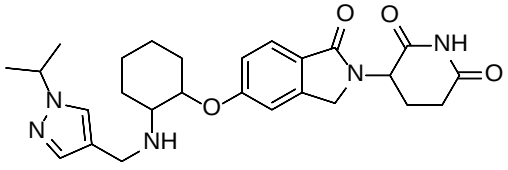
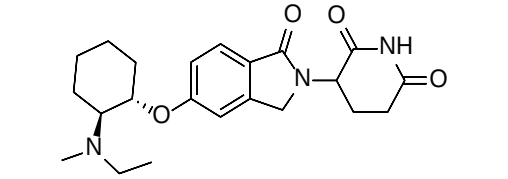
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(propilamino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(propilamino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(propilamino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dipropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dipropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dipropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dipropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

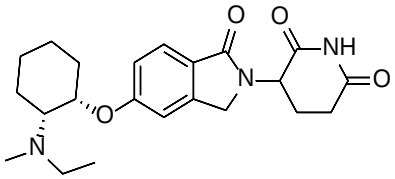
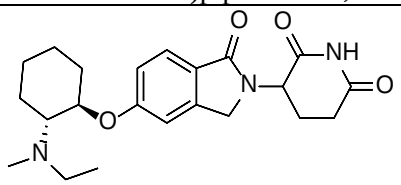
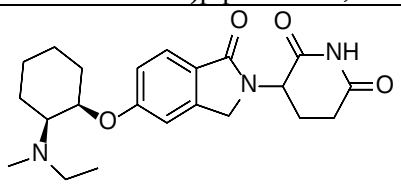
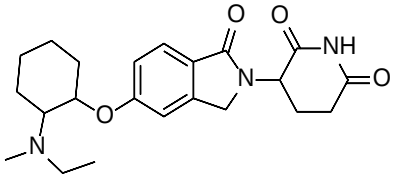
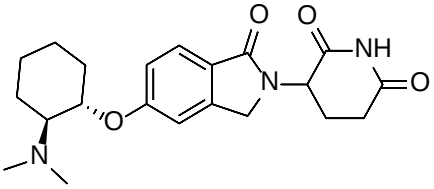
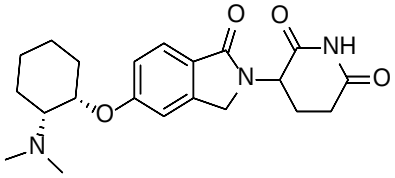
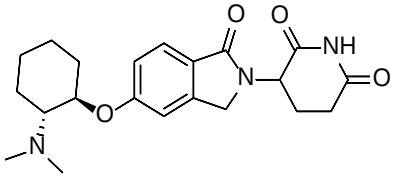
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(dipropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

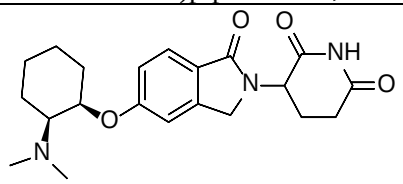
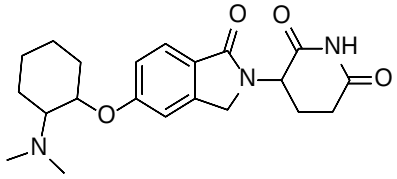
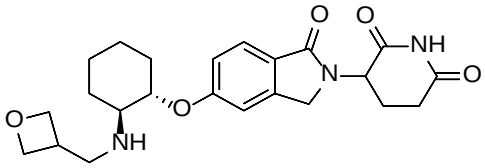
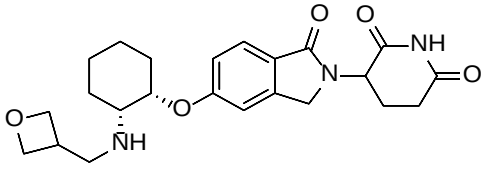
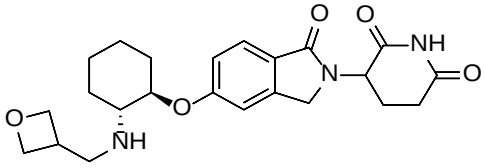
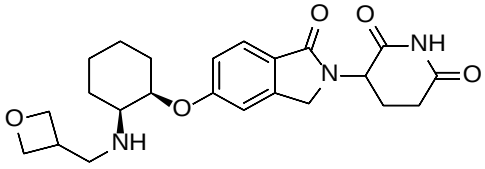
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

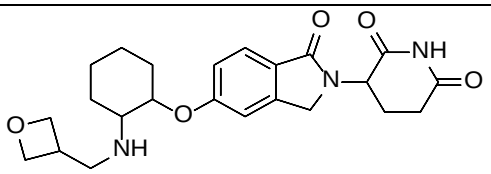
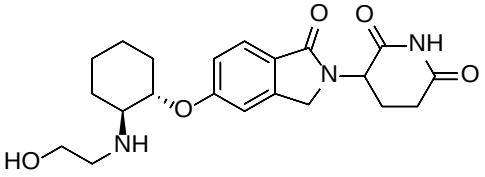
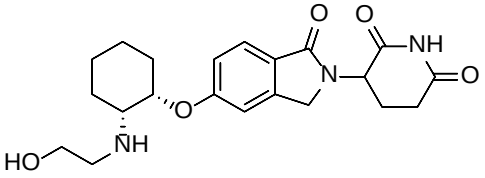
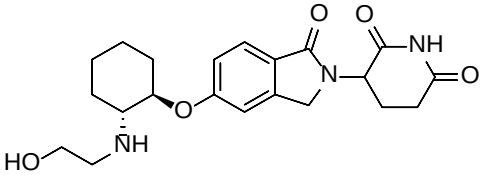
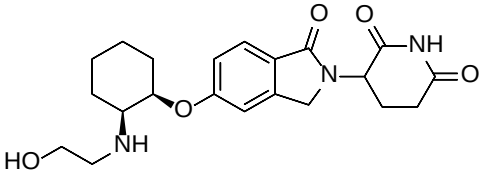
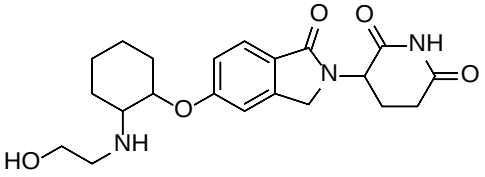
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

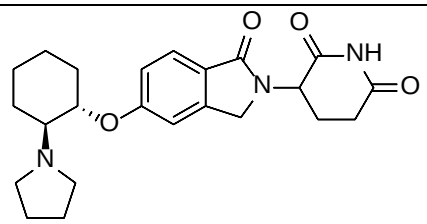
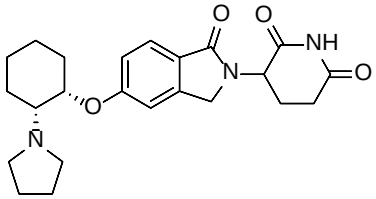
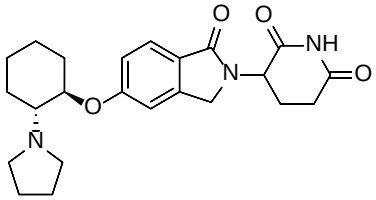
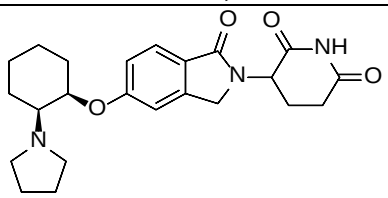
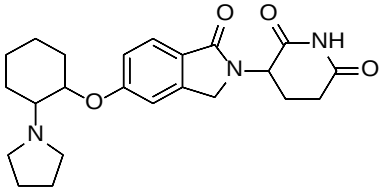
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-((2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

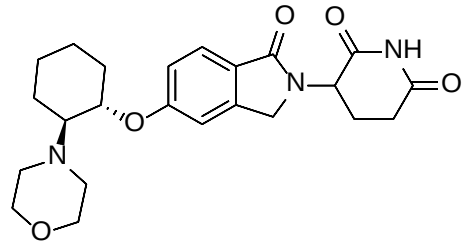
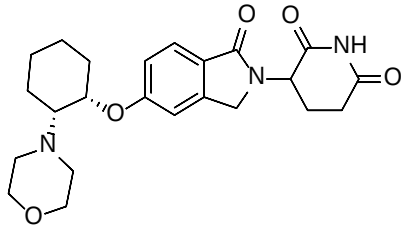
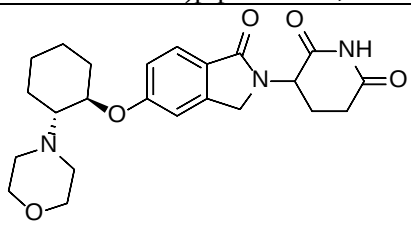
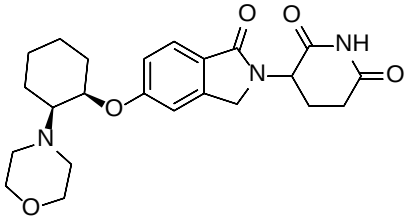
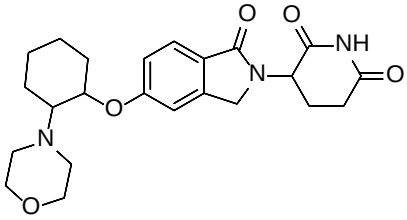
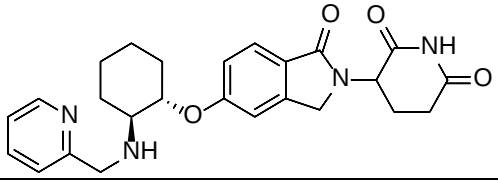
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

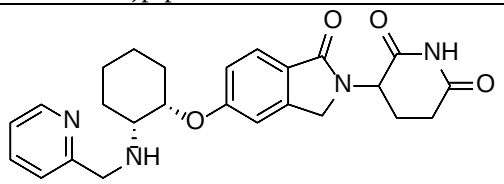
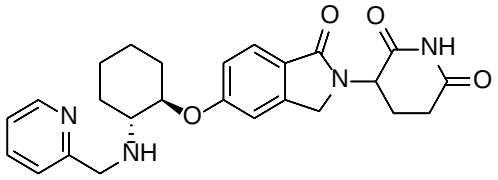
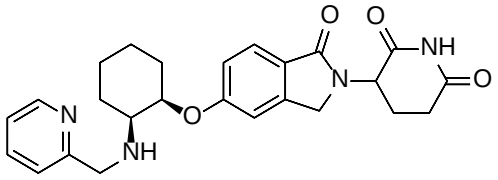
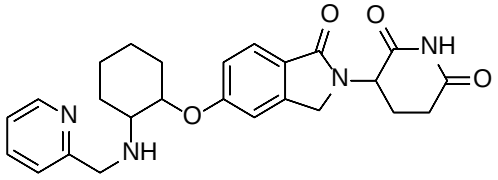
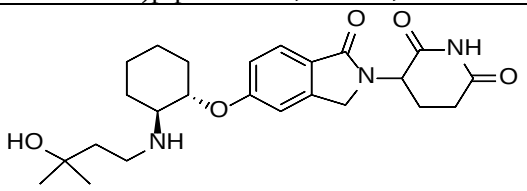
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


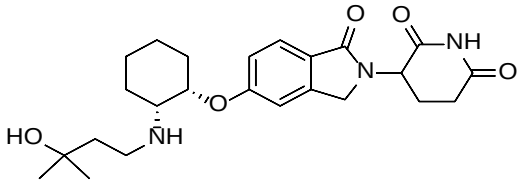
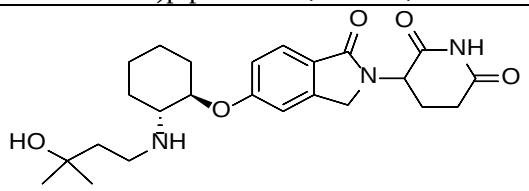
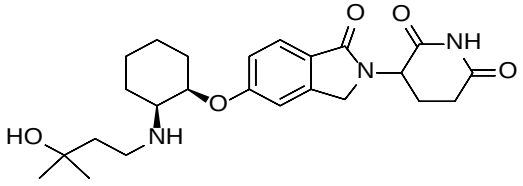
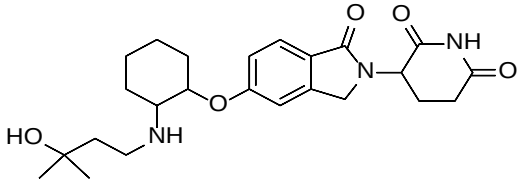
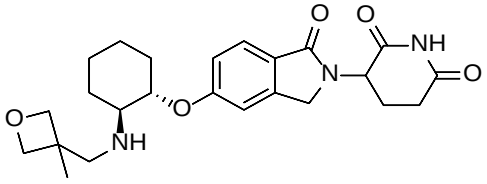
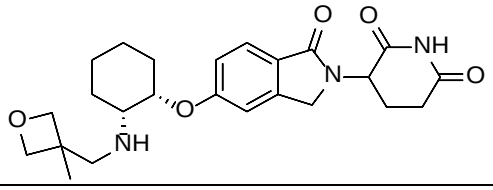
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

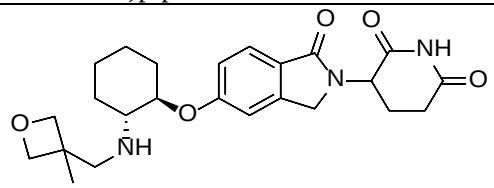
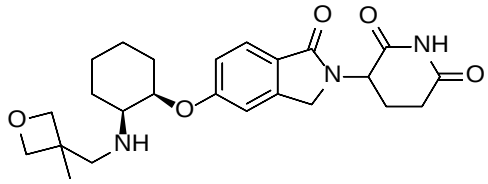
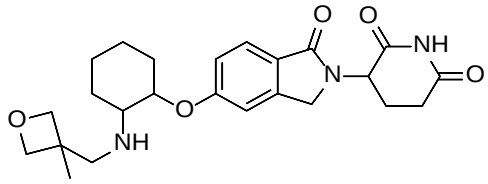
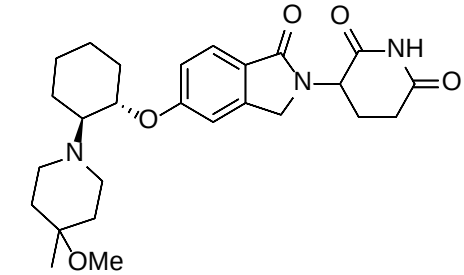
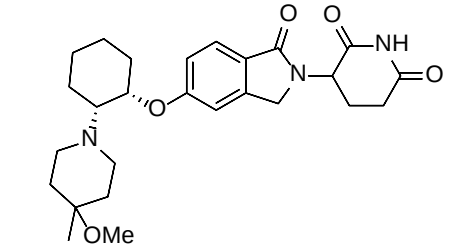
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-((oxetan-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-hidroxietil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-hidroxietil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-hidroxietil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-hidroxietil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-((2-hidroxietil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

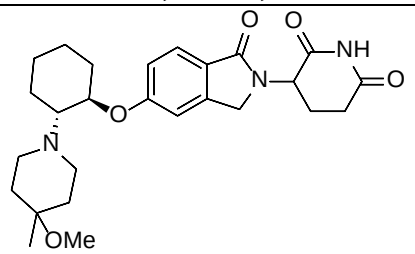
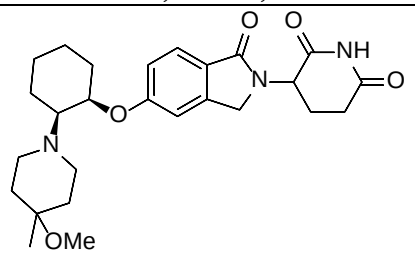
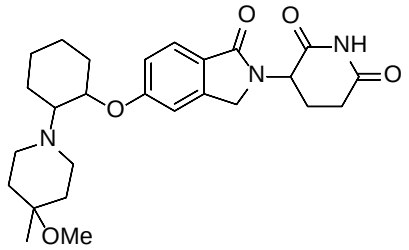
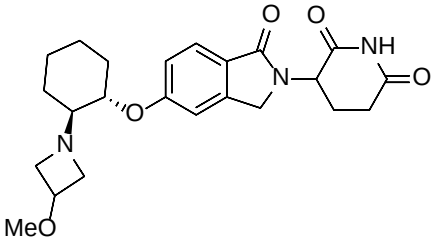
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

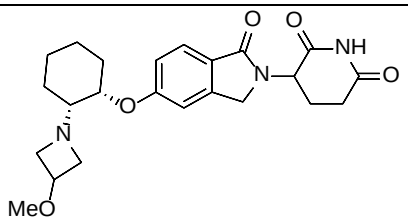
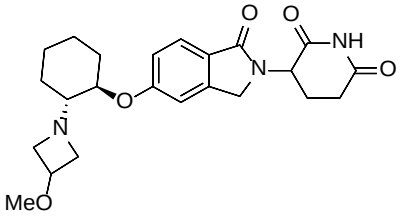
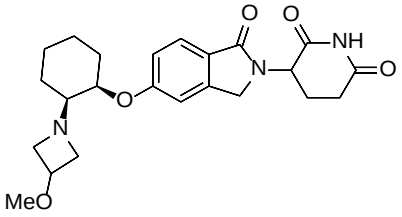
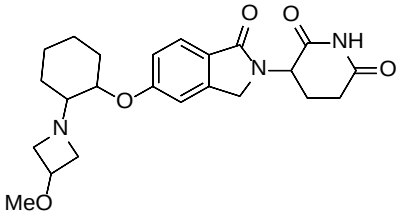
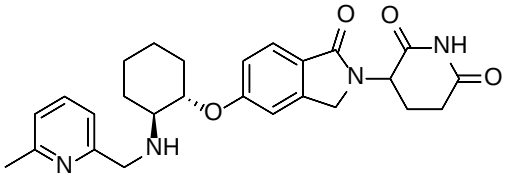
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-morfolinociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-morfolinociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-morfolinociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-morfolinociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-morfolinociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


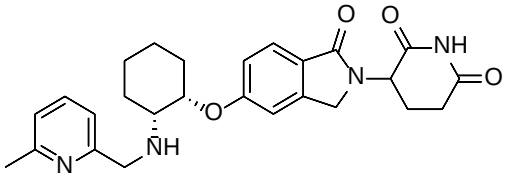
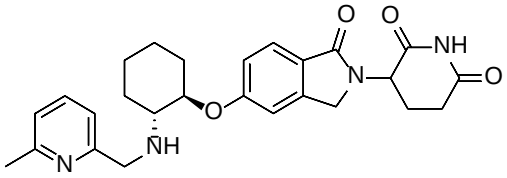
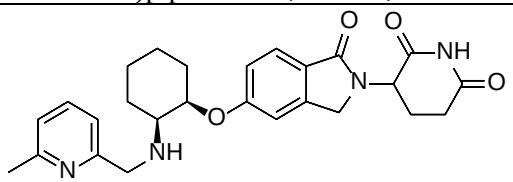
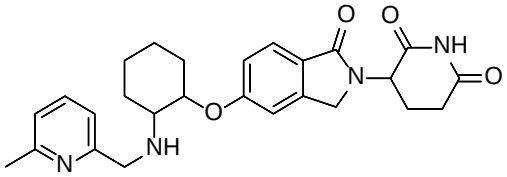
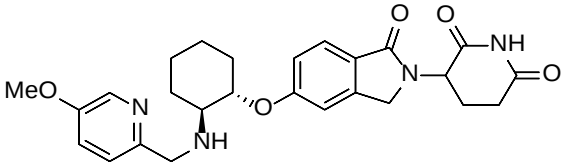
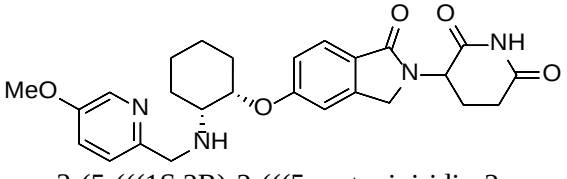
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

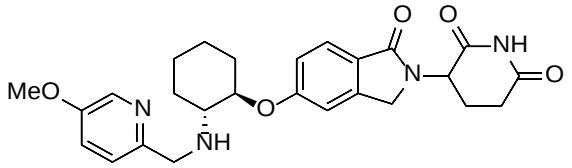
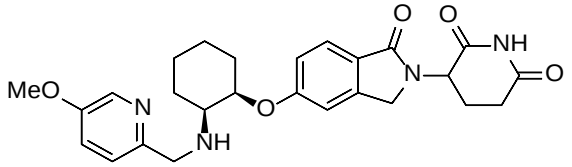
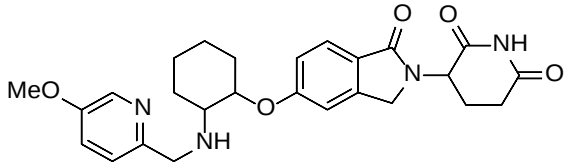
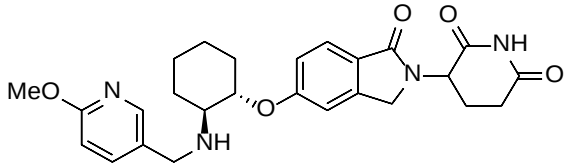
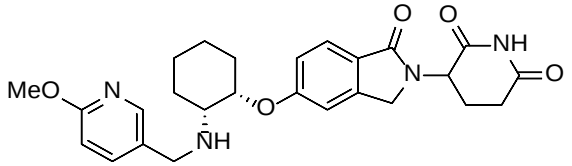
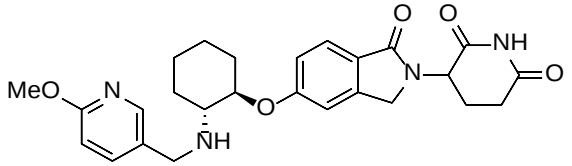
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-((2-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


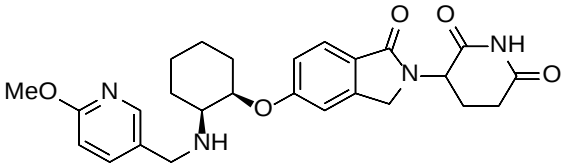
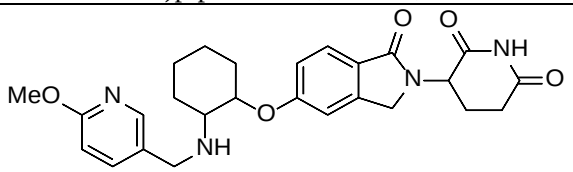
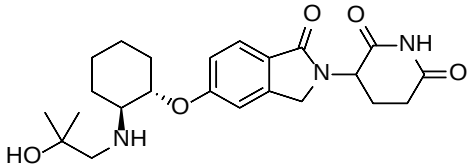
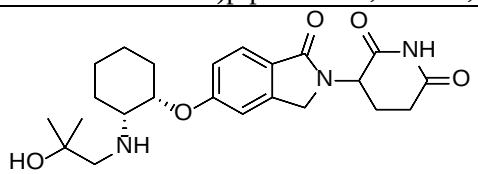
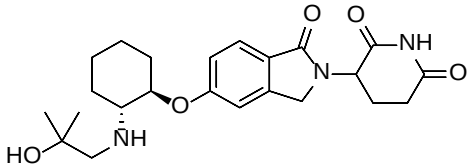
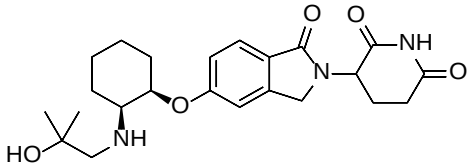
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


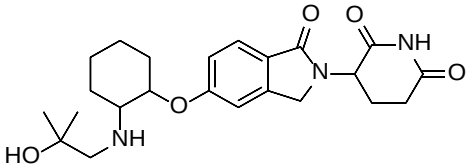
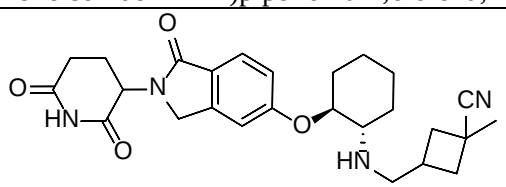
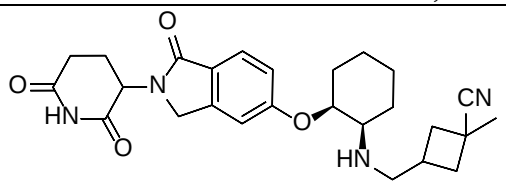
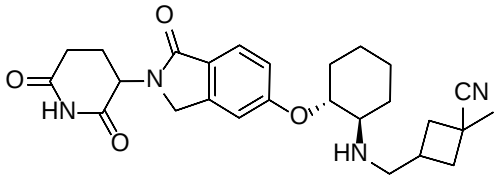
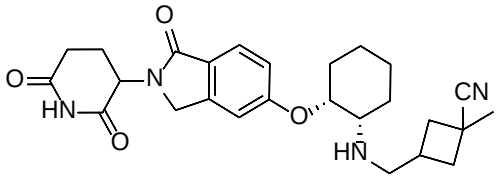
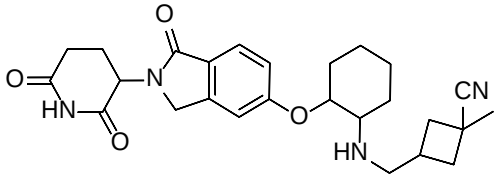
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

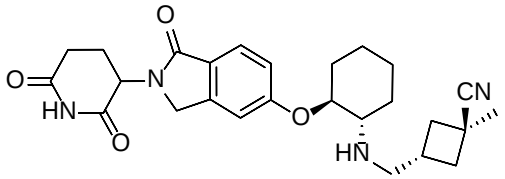
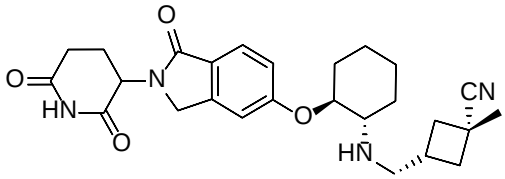
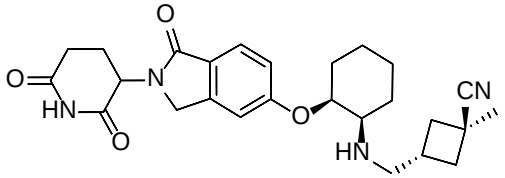
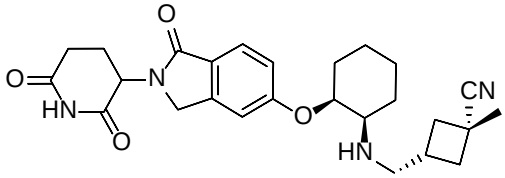
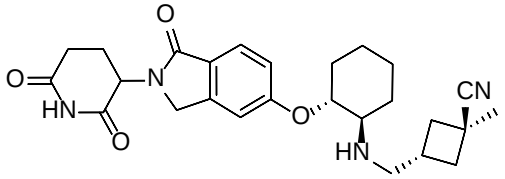
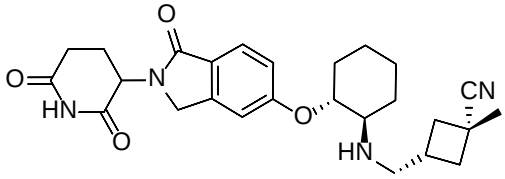
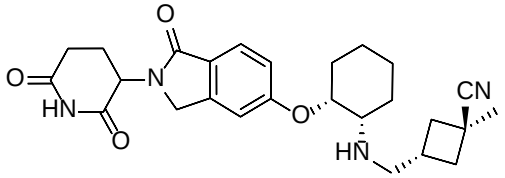
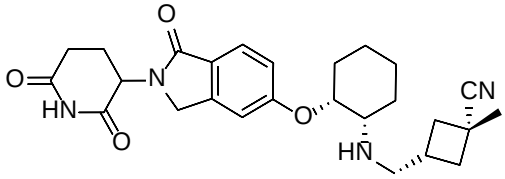
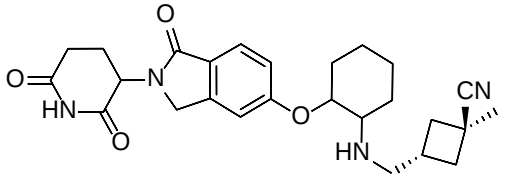
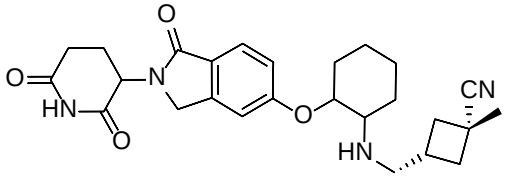
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

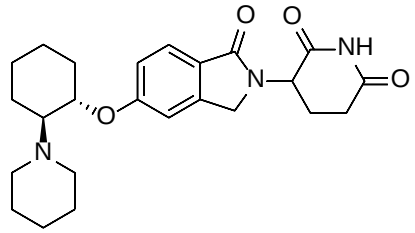
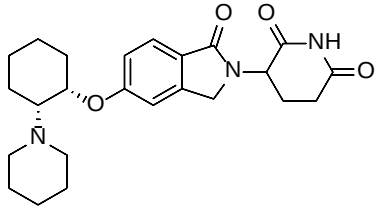
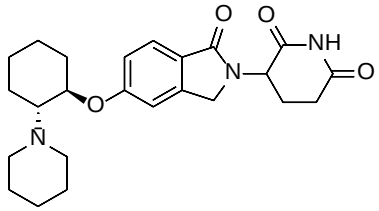
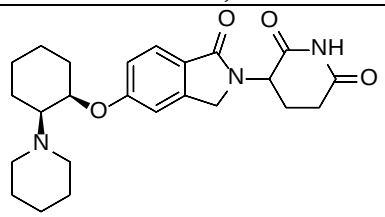
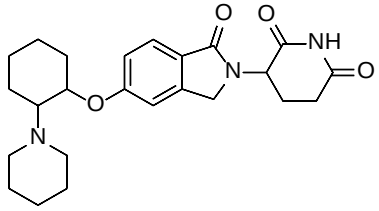
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((5-metoxipiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((5-metoxipiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

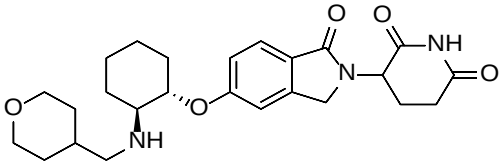
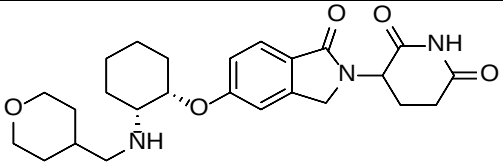
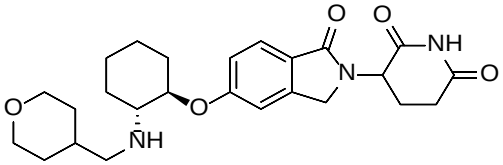
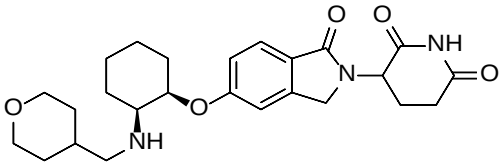
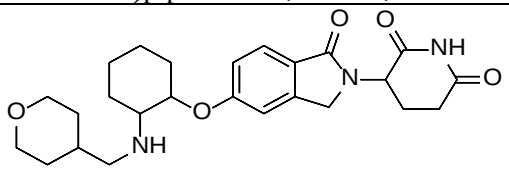
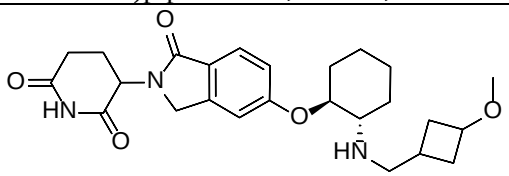
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((5-metoxipiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((5-metoxipiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((5-metoxipiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

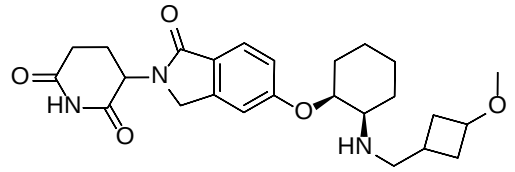
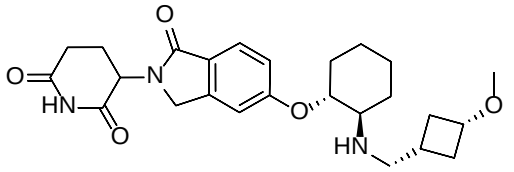
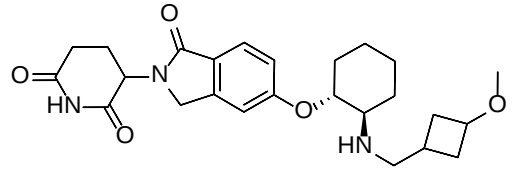
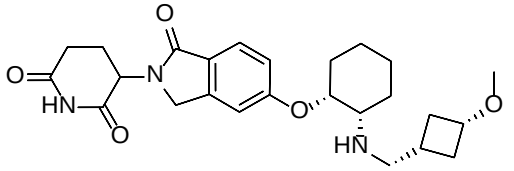
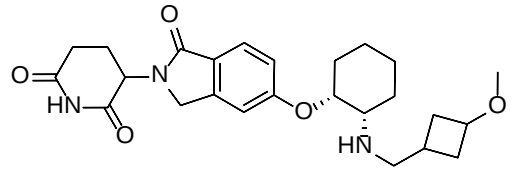
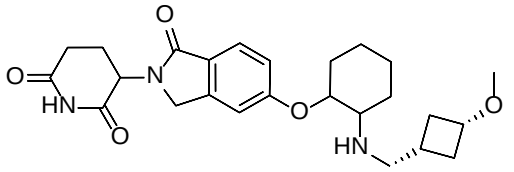
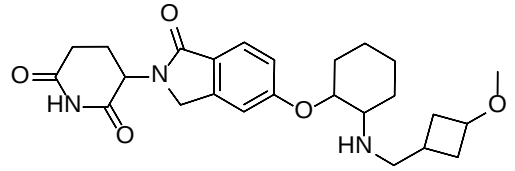
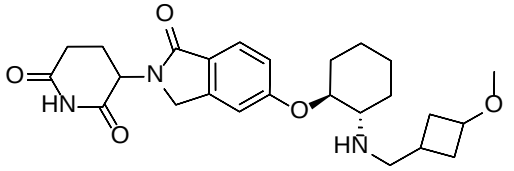
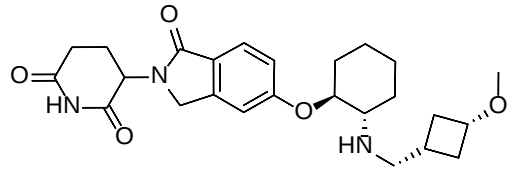
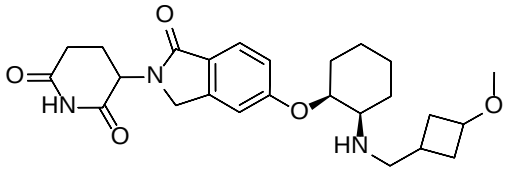
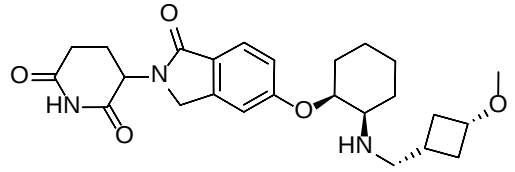
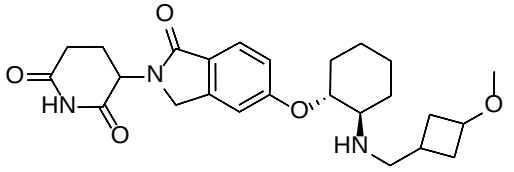
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

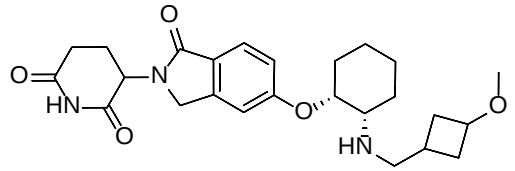
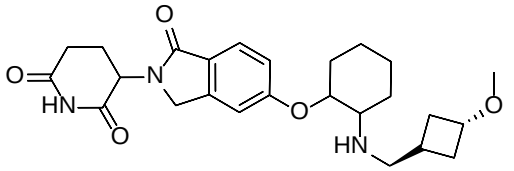
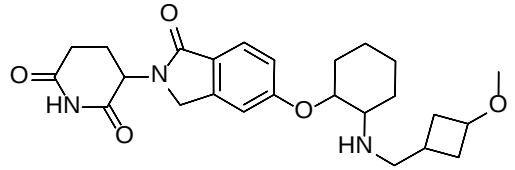
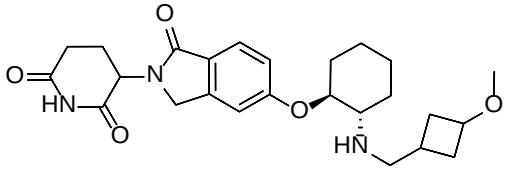
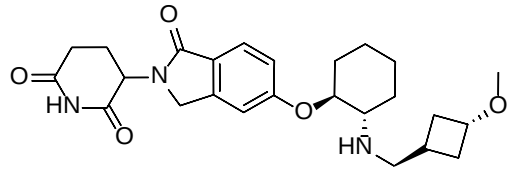
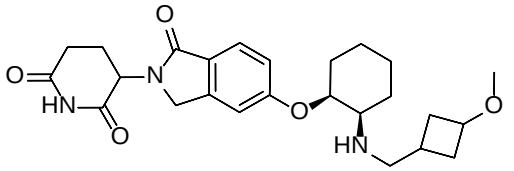
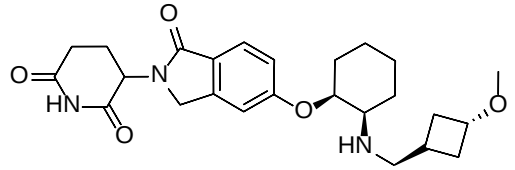
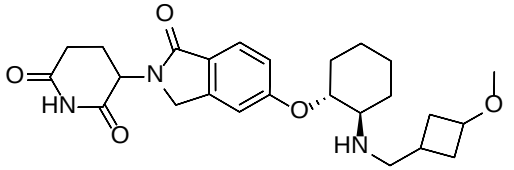
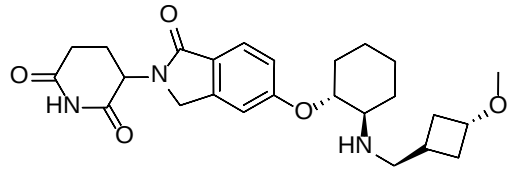
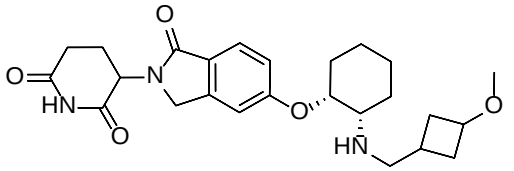
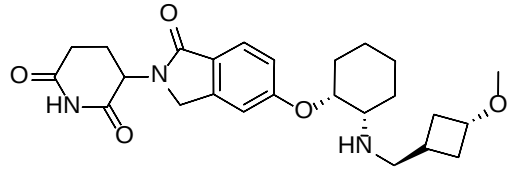
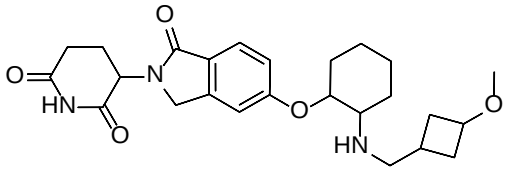
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 3-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;

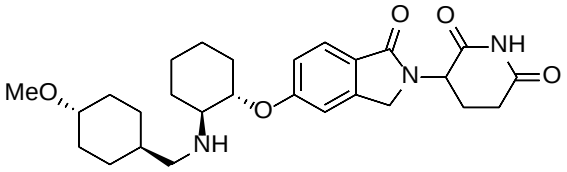
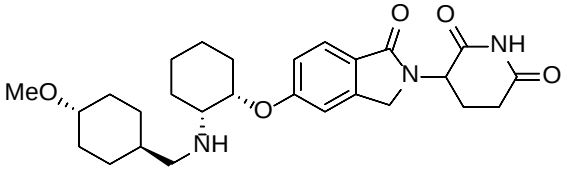
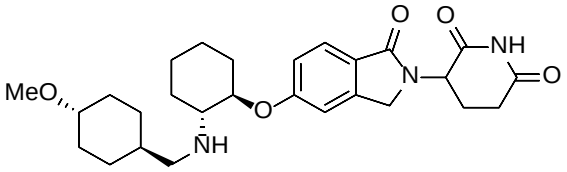
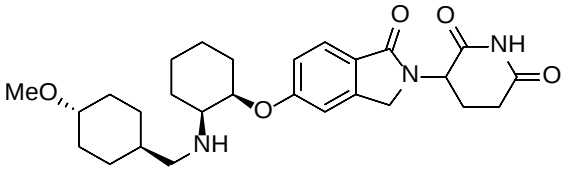
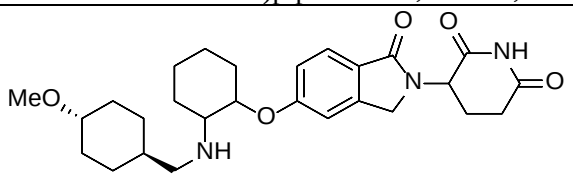
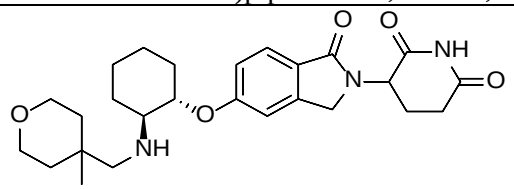
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 (1S,3R)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;	 (1R,3S)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 (1R,3R)-3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;	 (1S,3s)-3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 (1R,3R)-3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;	 (1S,3s)-3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 (1S,3r)-3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;	 (1R,3s)-3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;
 (1r,3r)-3-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;	 (1s,3s)-3-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo;

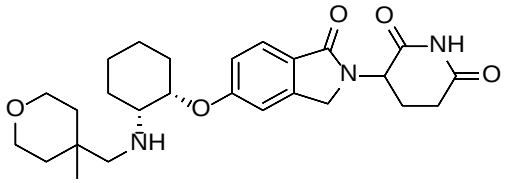
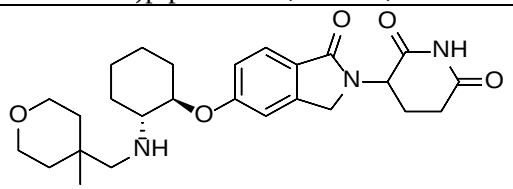
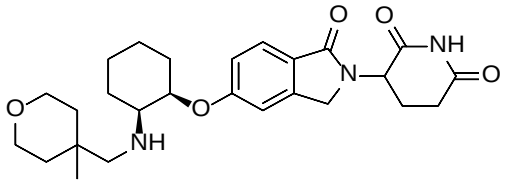
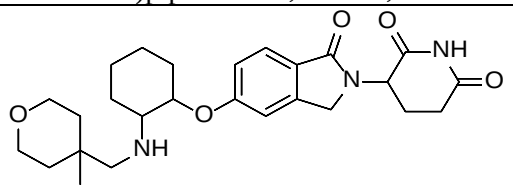
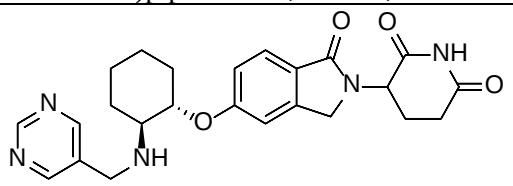
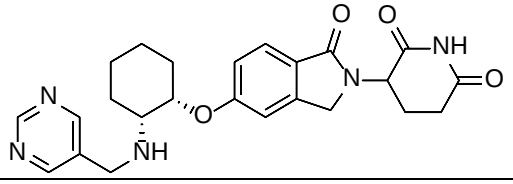
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(piperidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(piperidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(piperidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

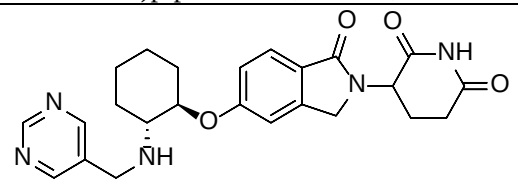
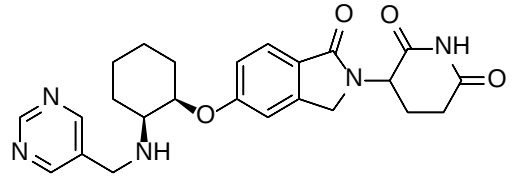
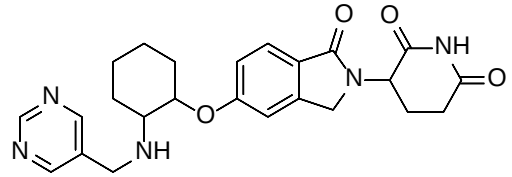
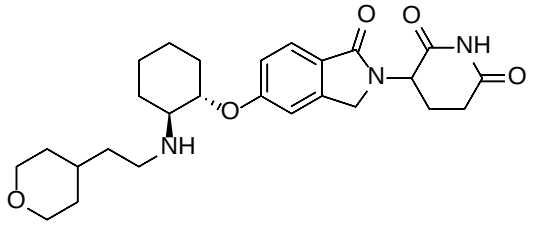
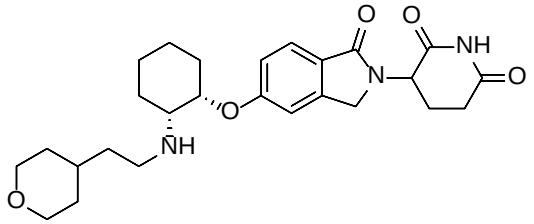
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

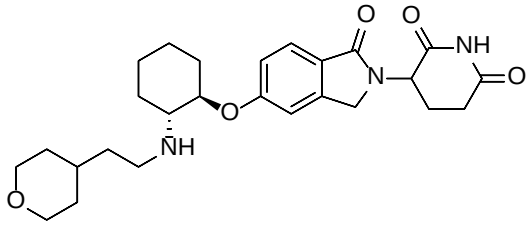
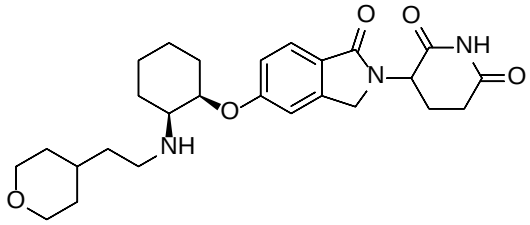
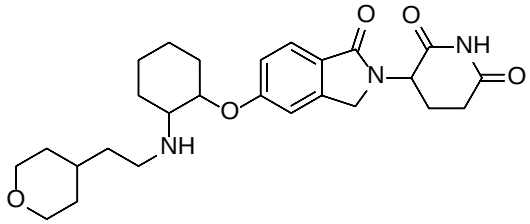
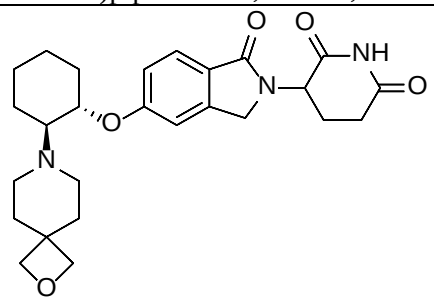
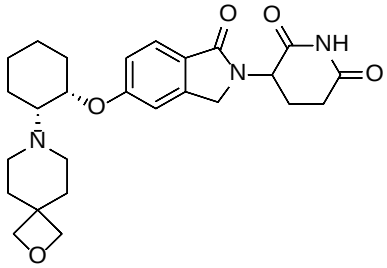
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1s,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1s,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	 3-(5-((2-((((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(((*cis*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1S,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(((*cis*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1s,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(((*cis*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

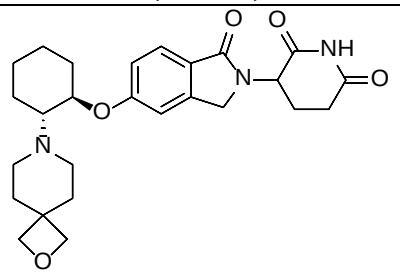
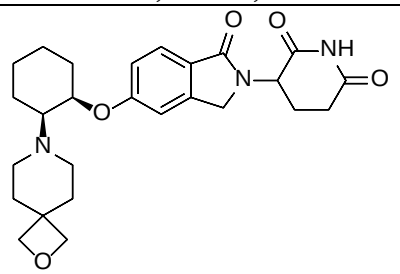
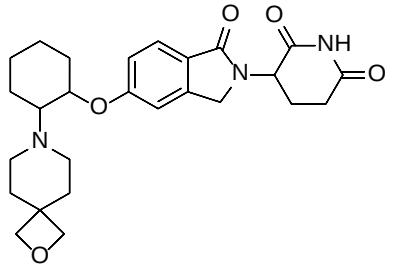
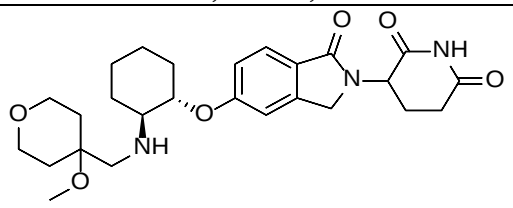
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto	Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((*cis*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-((2-((((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((*cis*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(((*trans*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(((*trans*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1s,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(((*trans*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1s,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(((*trans*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1s,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;	 3-(5-((2-(((*trans*-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

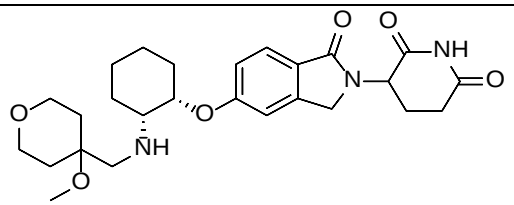
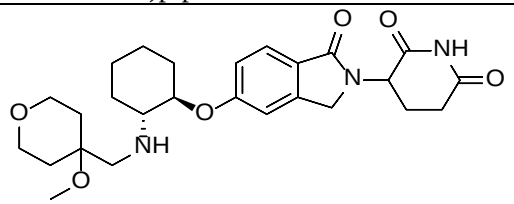
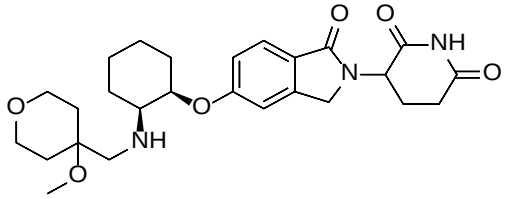
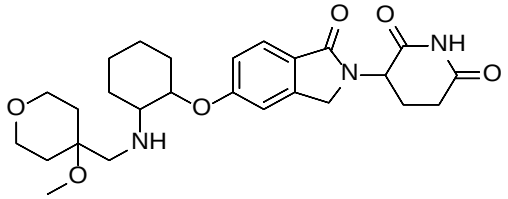
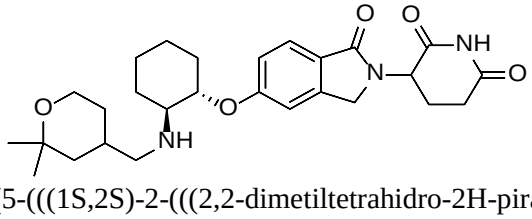
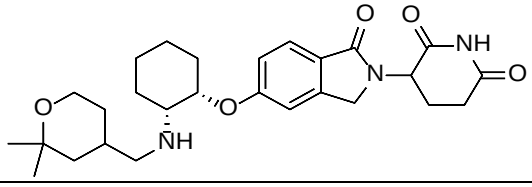
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-((((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

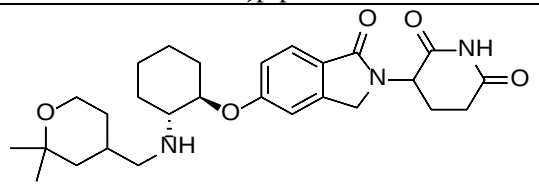
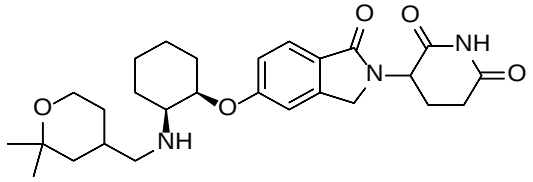
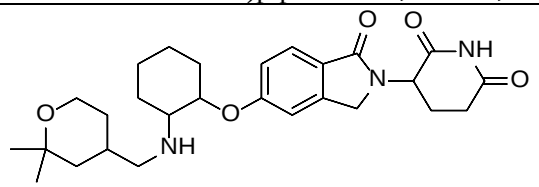
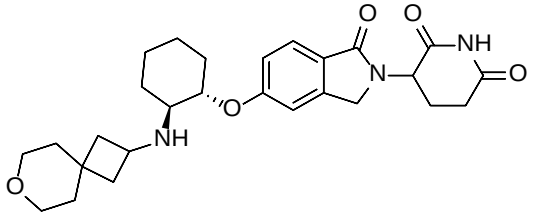
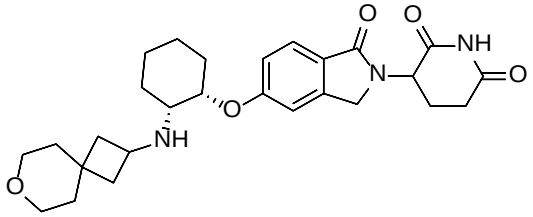
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((pirimidin-5-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


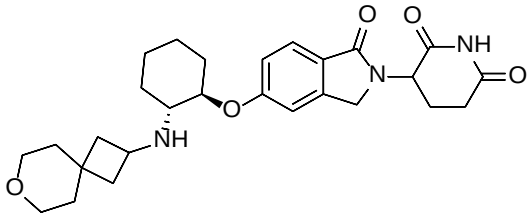
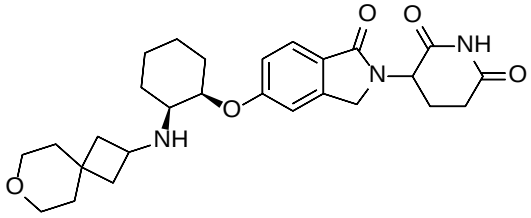
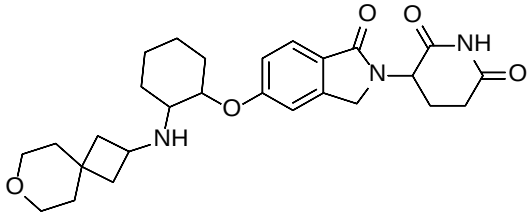
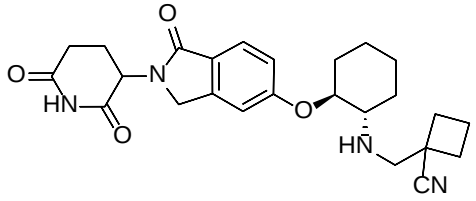
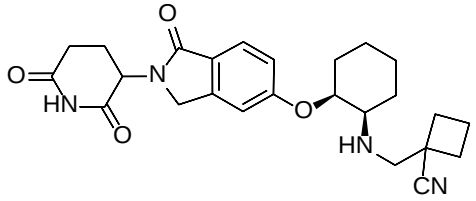
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((pirimidin-5-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((pirimidin-5-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((pirimidin-5-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-((pirimidin-5-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

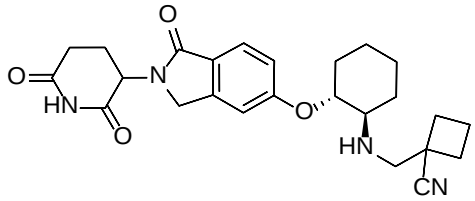
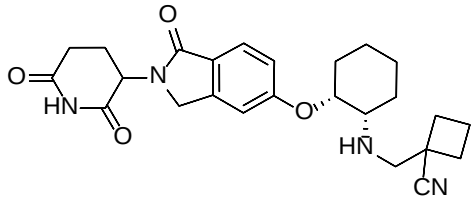
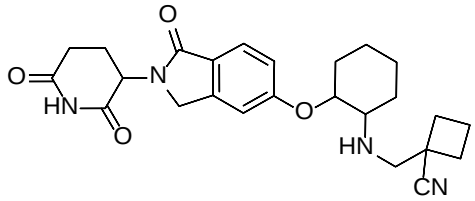
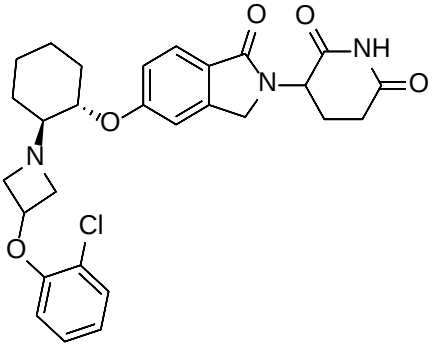
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


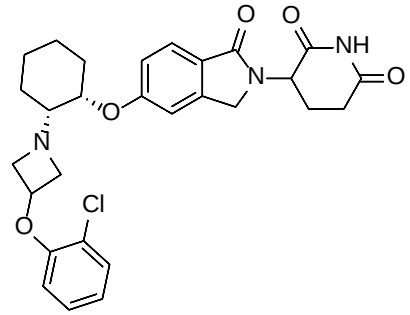
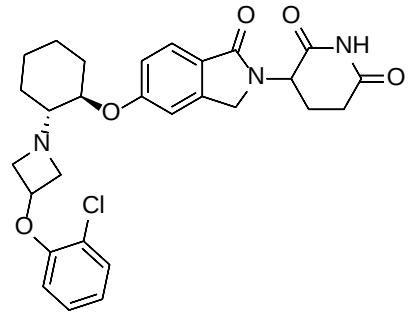
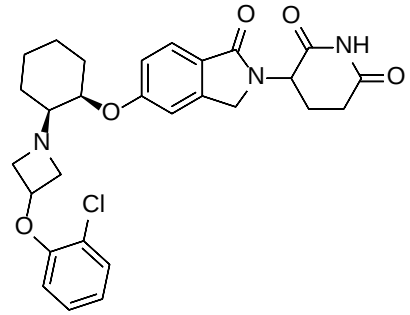
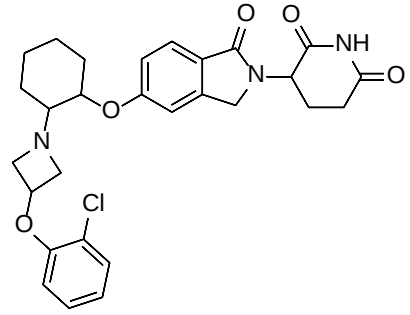
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

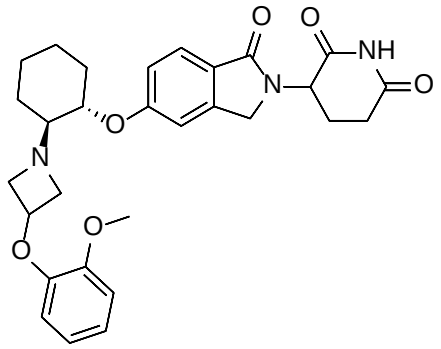
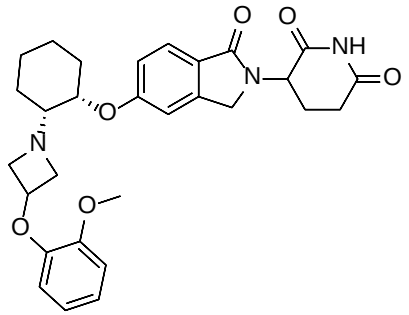
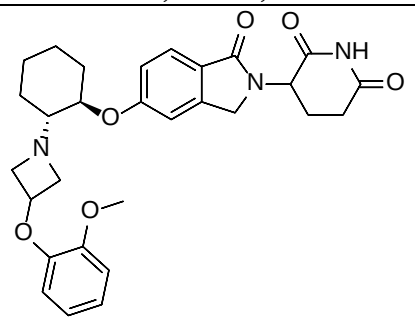
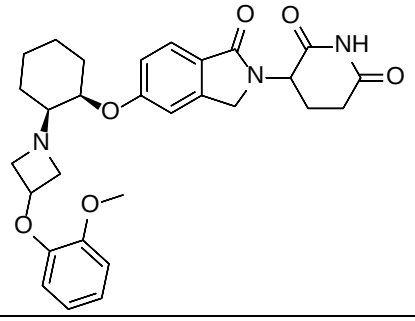
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


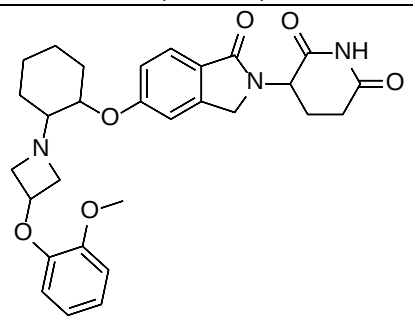
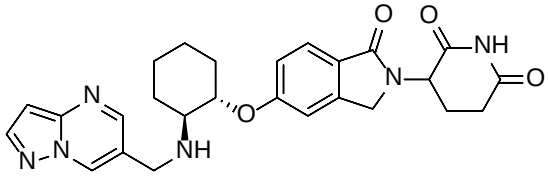
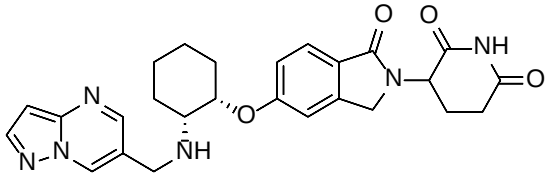
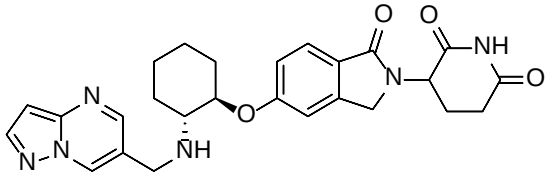
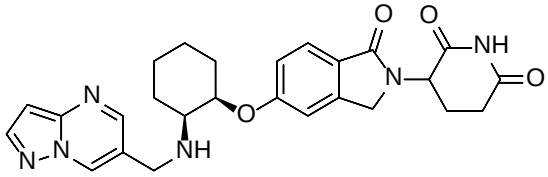
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

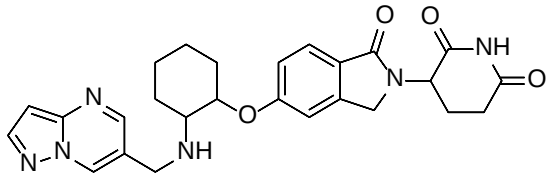
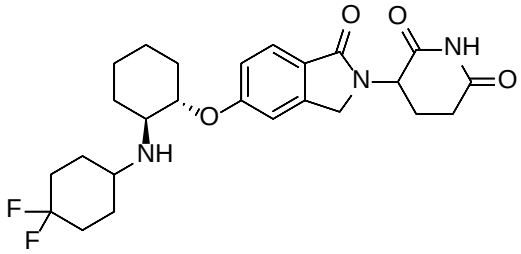
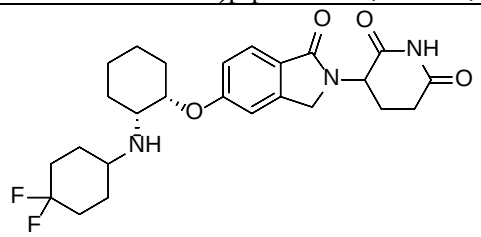
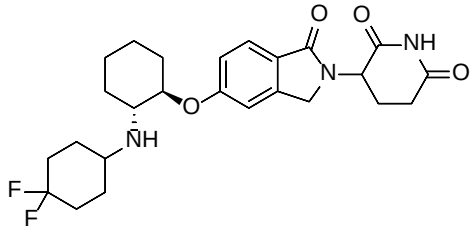
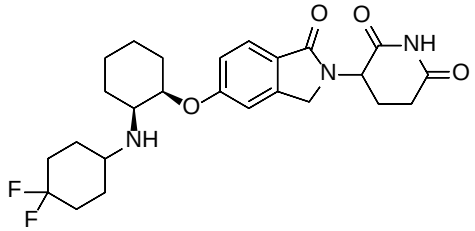
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-((7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1R,2S)-2-((7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-((7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 1-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 1-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo;

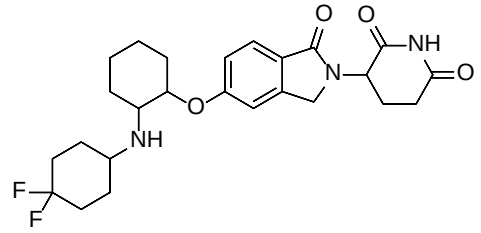
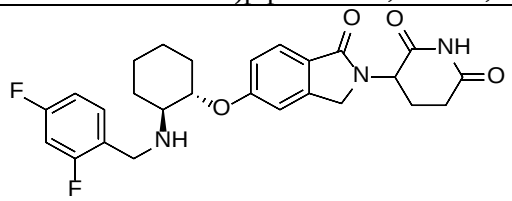
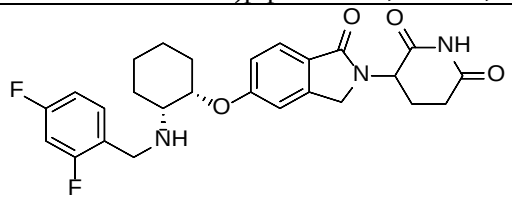
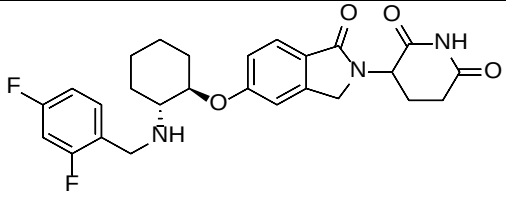
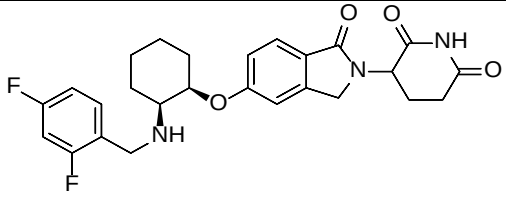
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 1-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 1-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 1-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

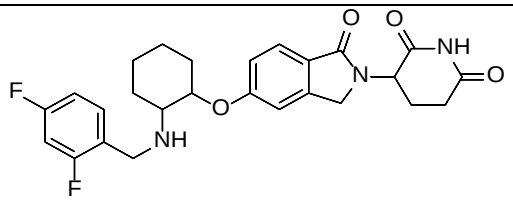
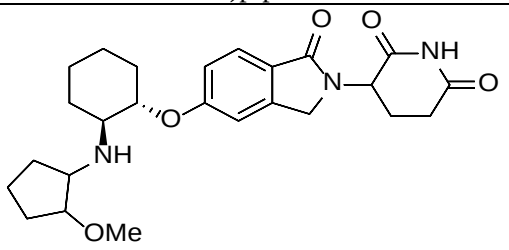
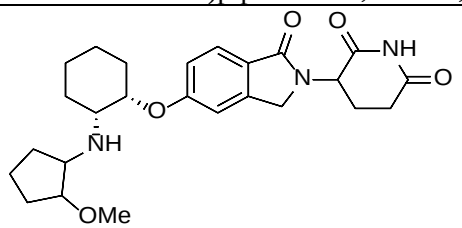
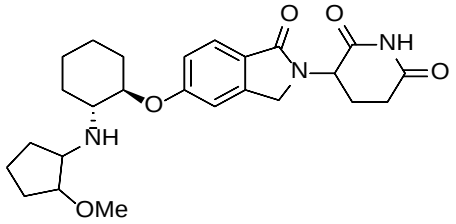
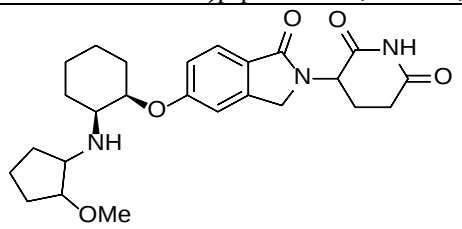
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

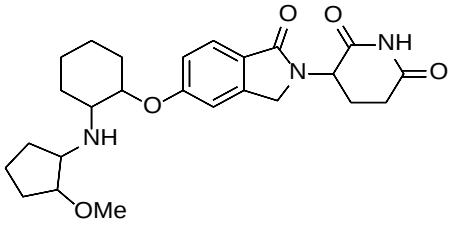
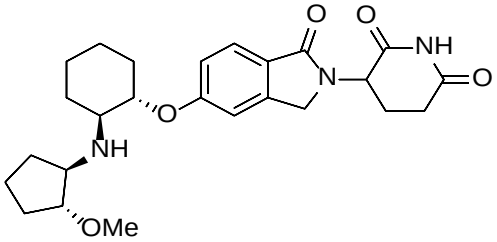
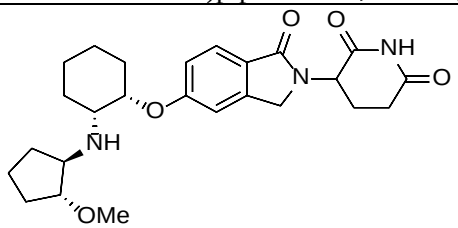
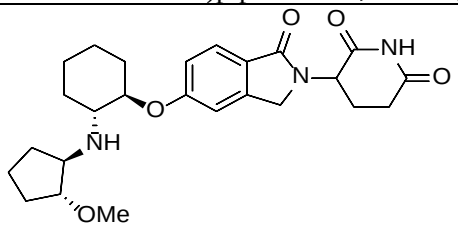
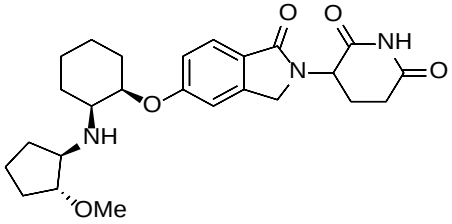
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


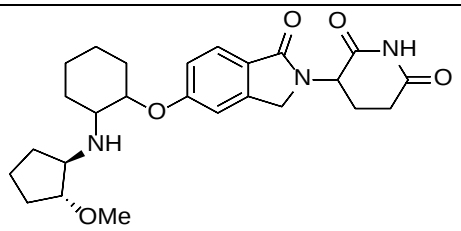
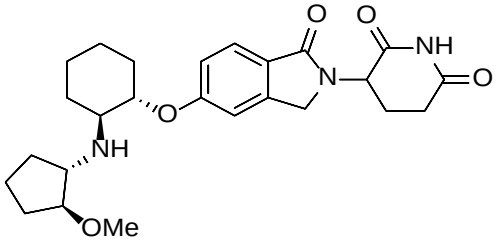
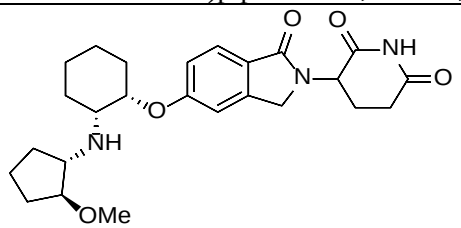
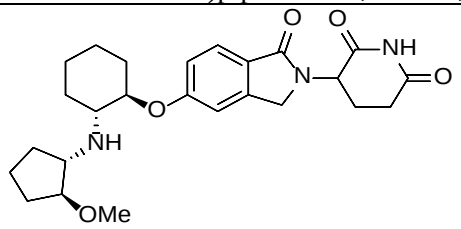
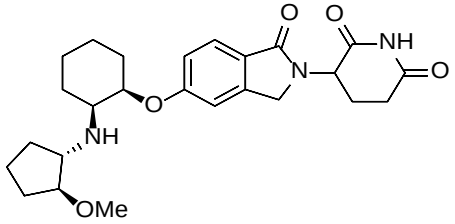
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-((pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-((pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

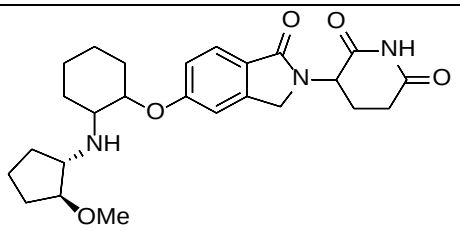
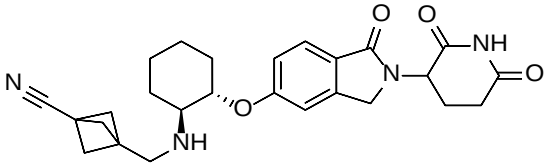
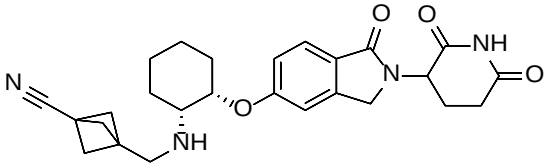
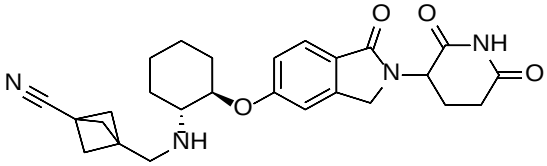
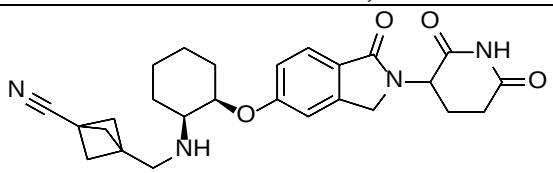
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-((2-((pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

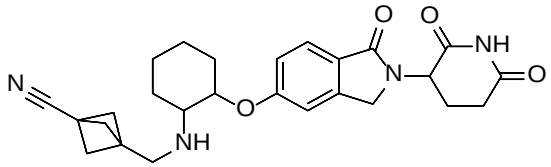
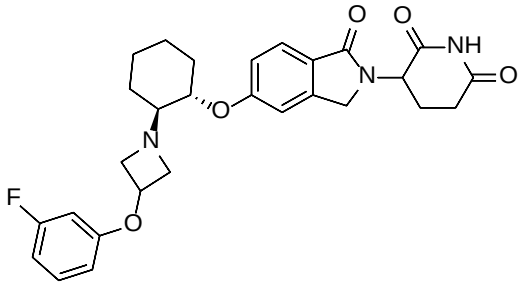
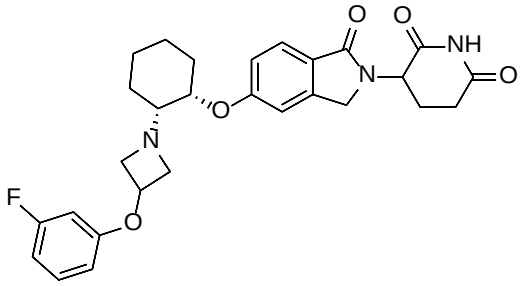
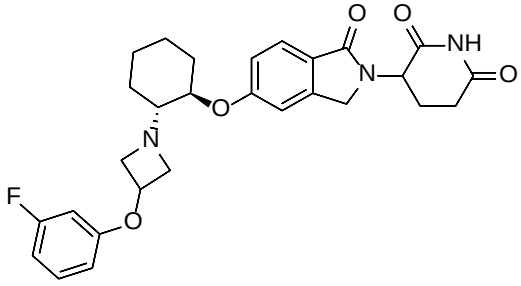
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,4-difluorobencil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2,4-difluorobencil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2,4-difluorobencil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2,4-difluorobencil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

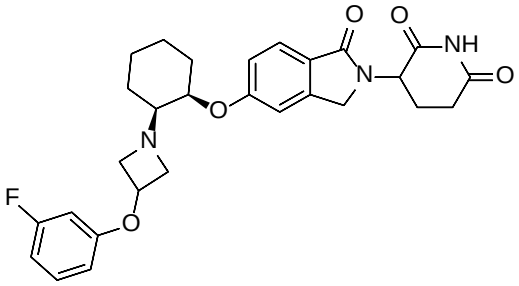
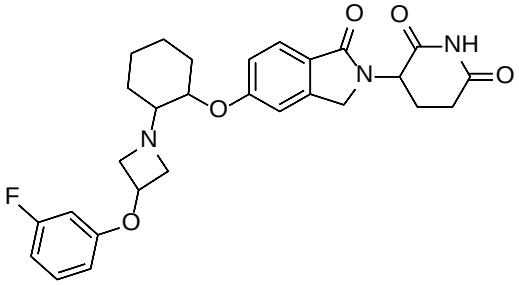
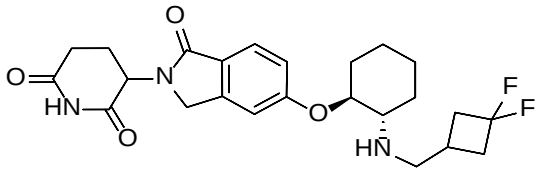
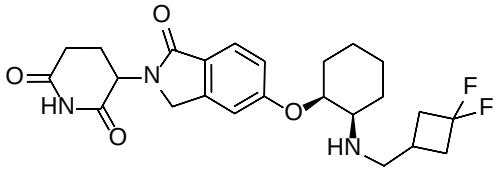
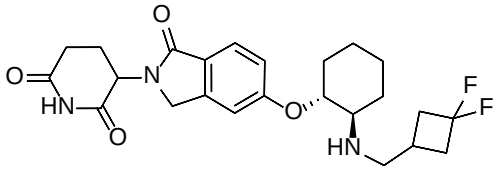
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-((2,4-difluorobencil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

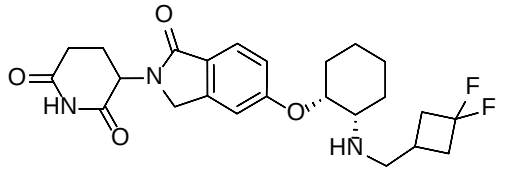
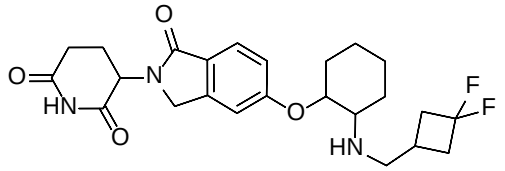
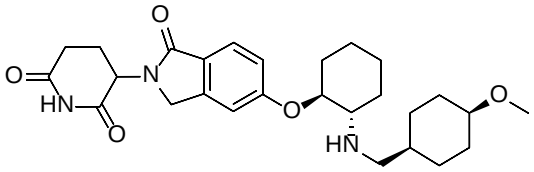
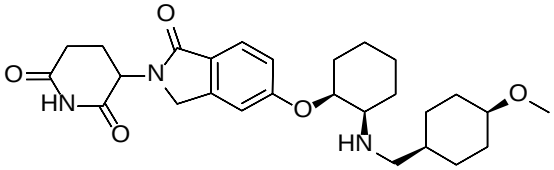
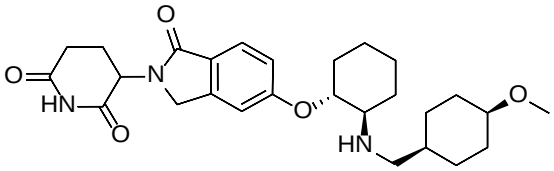
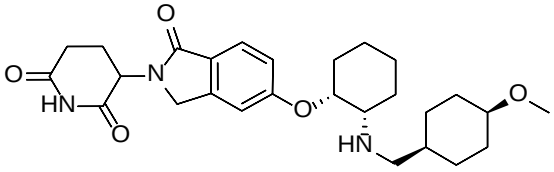
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-((2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

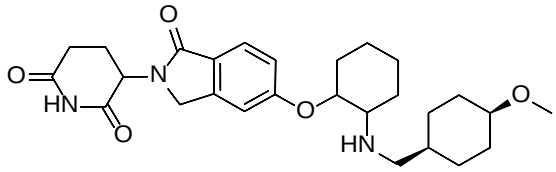
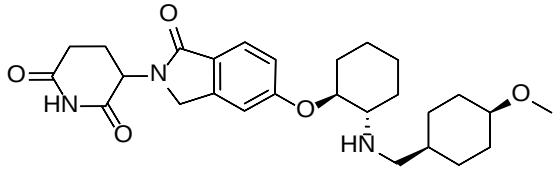
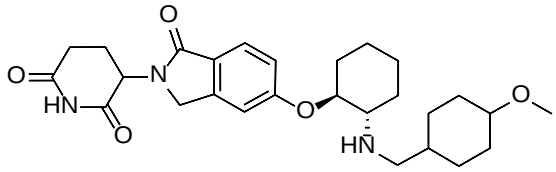
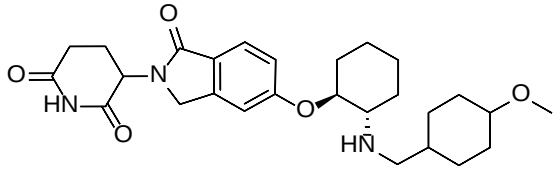
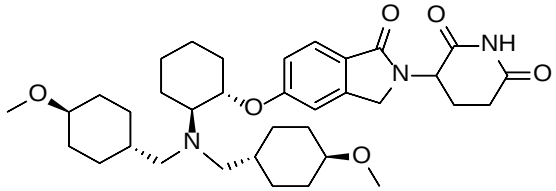
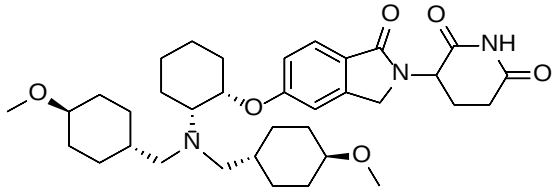
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

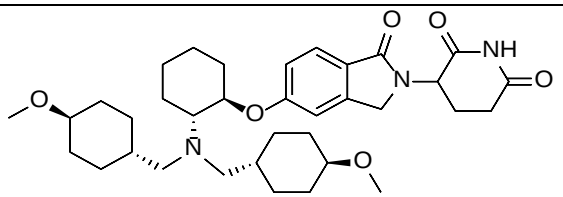
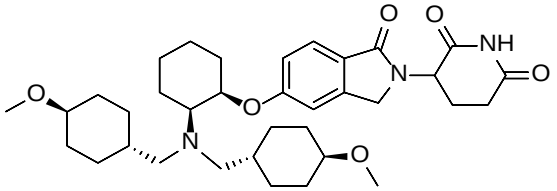
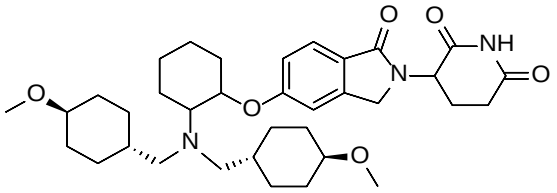
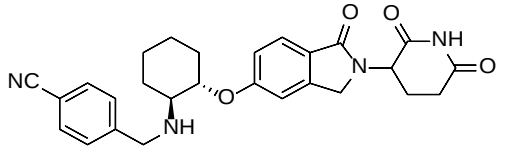
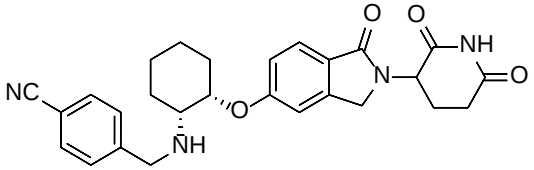
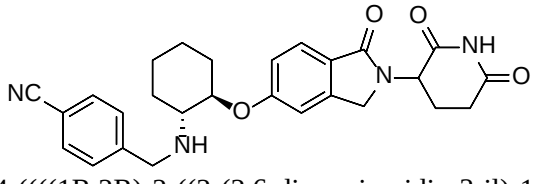
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo;
 3-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo;
 3-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo;
 3-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo;

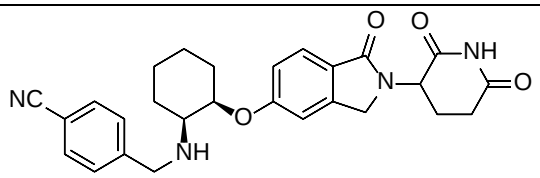
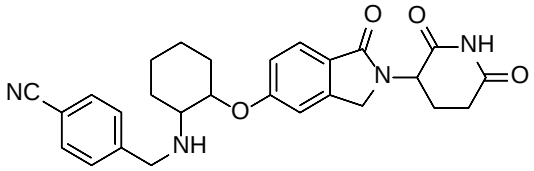
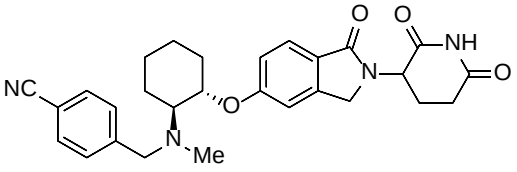
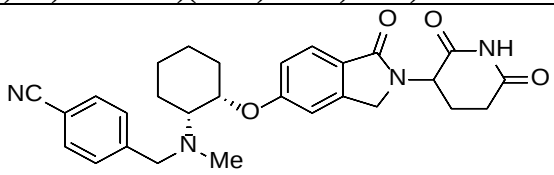
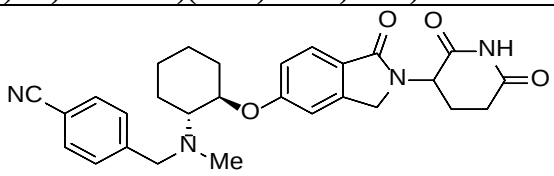
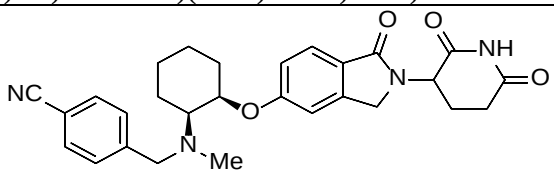
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

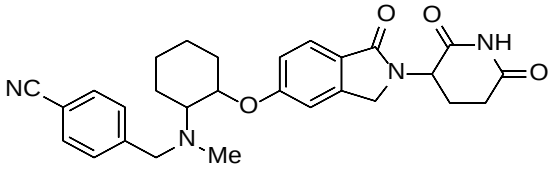
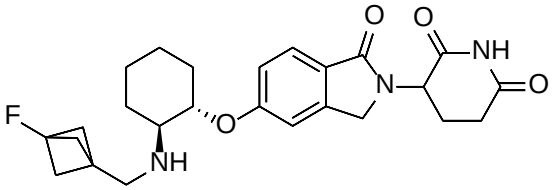
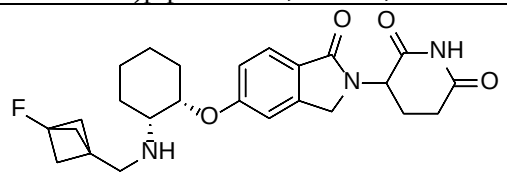
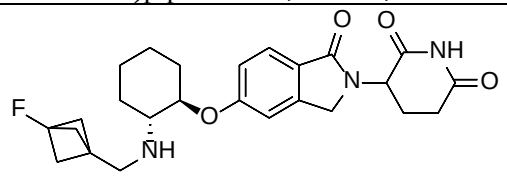
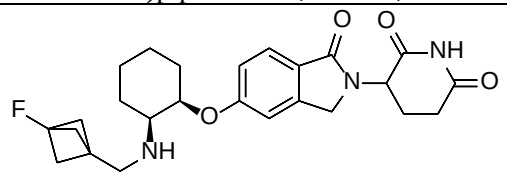
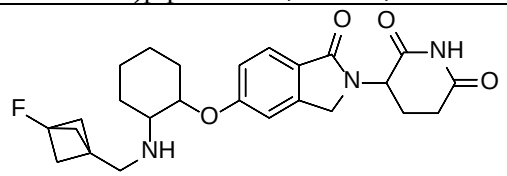
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

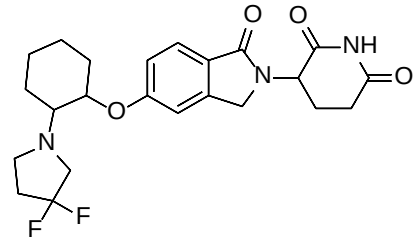
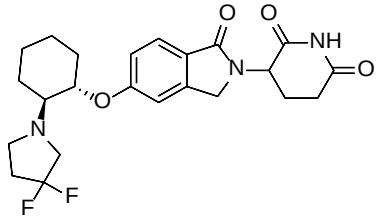
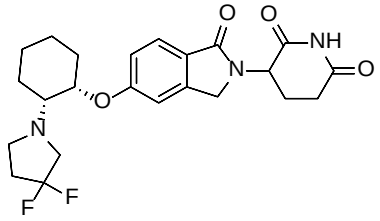
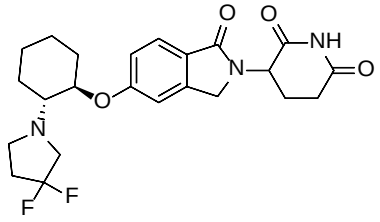
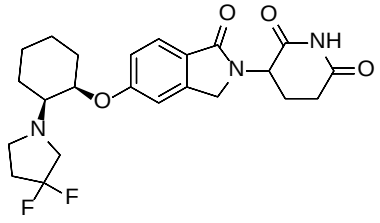
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1S,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1s,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1s,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

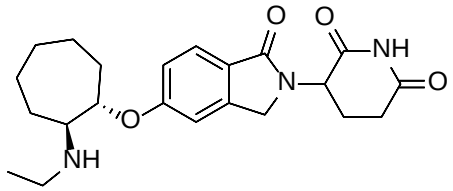
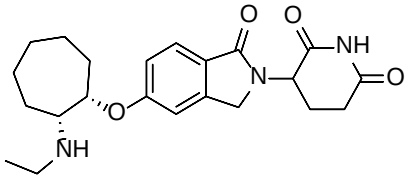
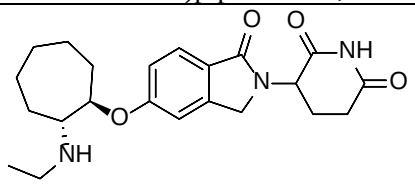
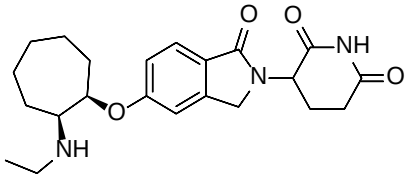
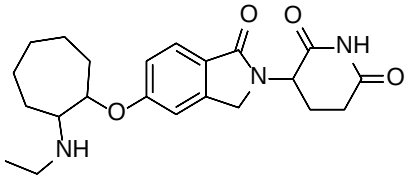
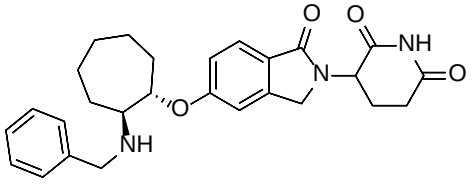
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-((((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((*cis*-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((*trans*-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(bis(((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(bis(((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

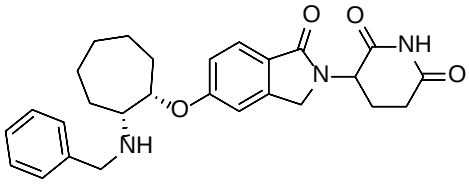
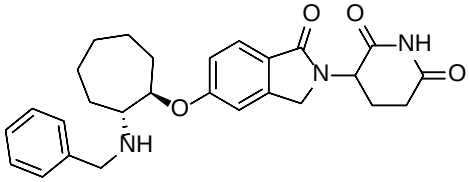
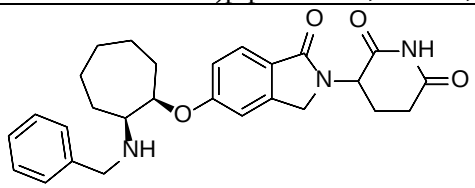
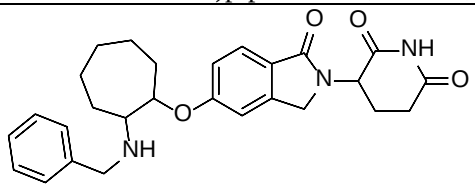
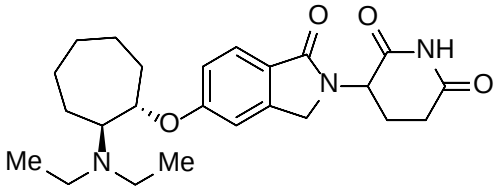
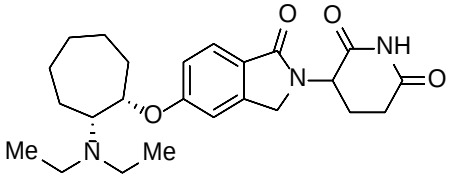
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(bis(((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(bis(((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(bis(((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;

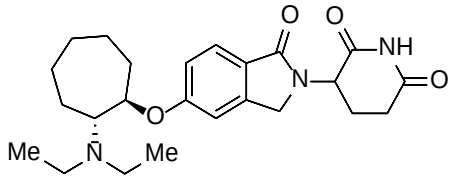
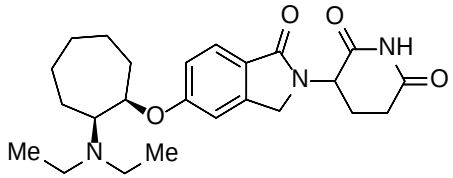
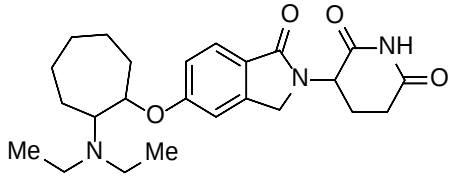
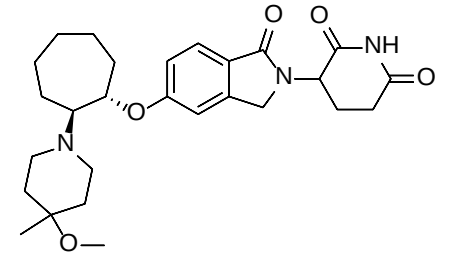
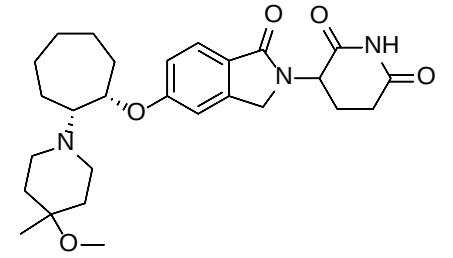
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)(metil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-((((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)(metil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-((((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)(metil)amino)metil)benzonitrilo;
 4-((((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)(metil)amino)metil)benzonitrilo;

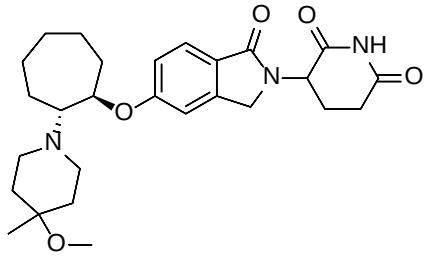
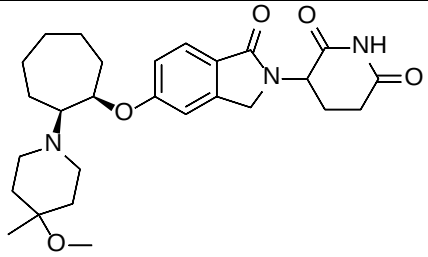
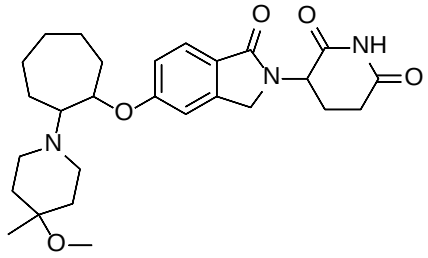
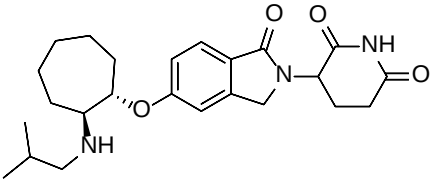
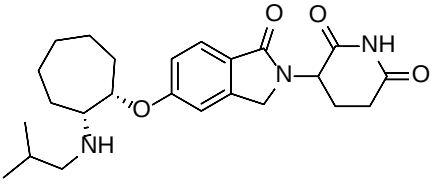
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 4-(((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)(metil)amino)metil)benzonitrilo;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

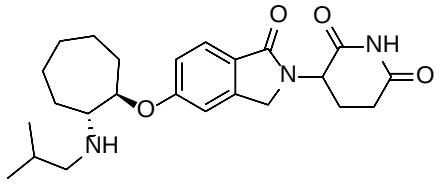
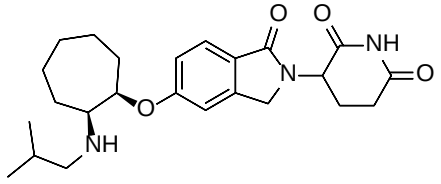
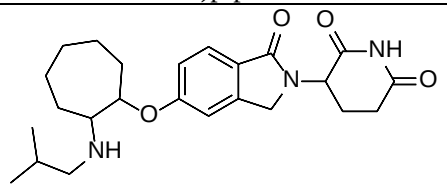
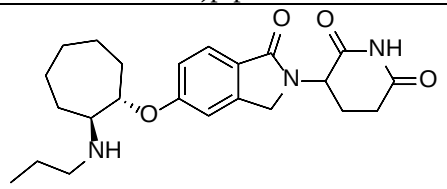
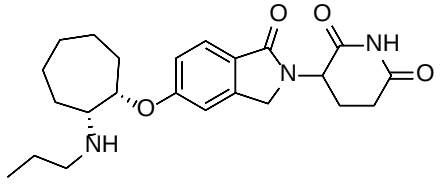
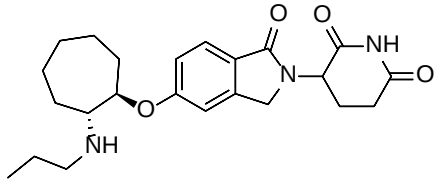
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

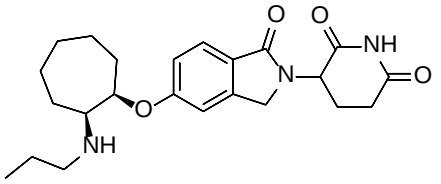
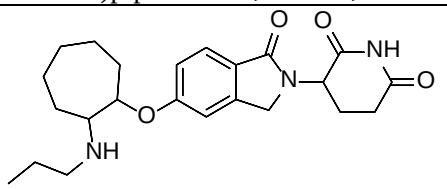
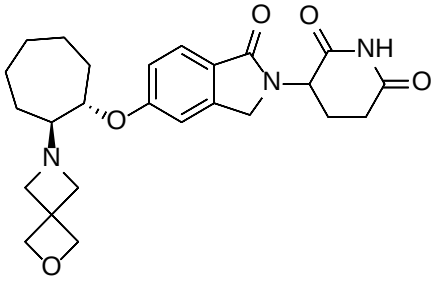
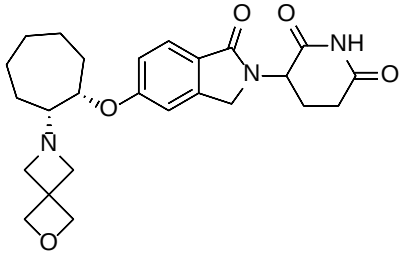
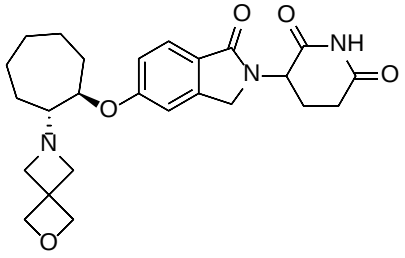
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(etilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(etilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(etilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(etilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

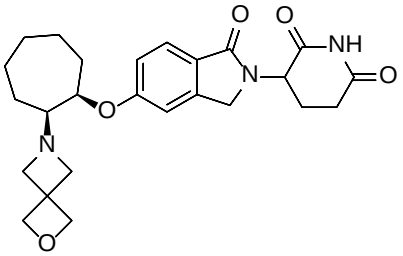
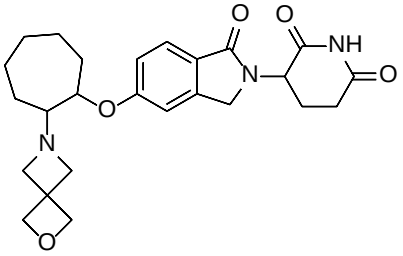
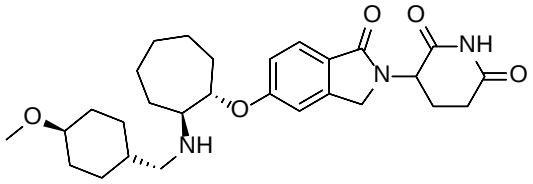
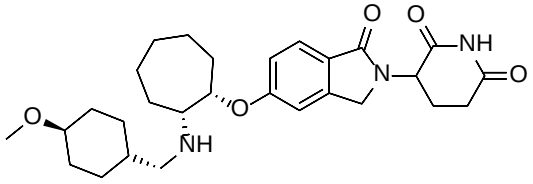
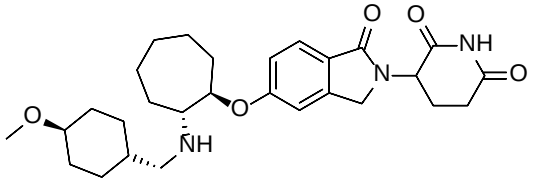
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(bencilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(bencilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(bencilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(bencilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

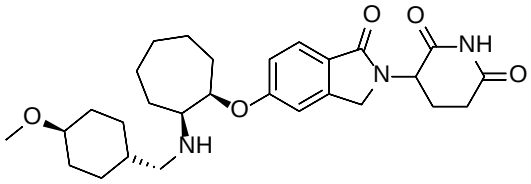
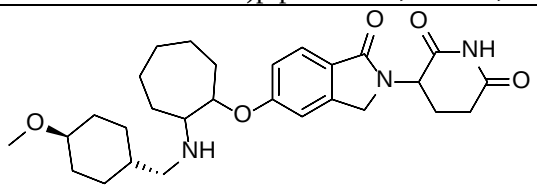
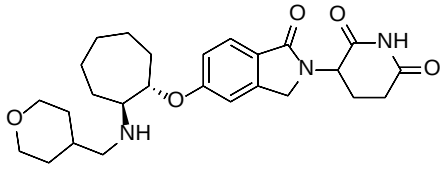
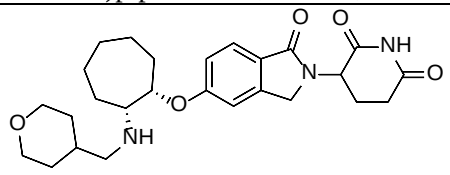
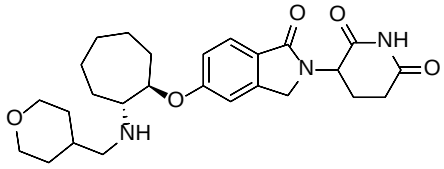
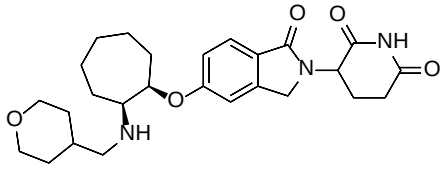
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(dietilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

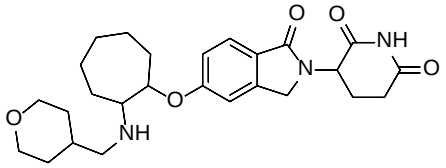
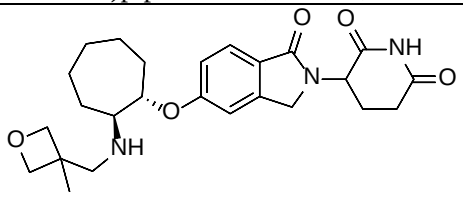
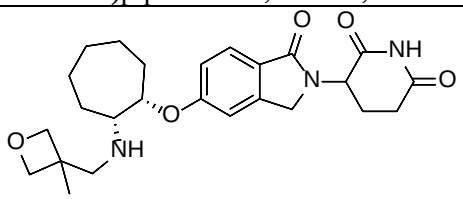
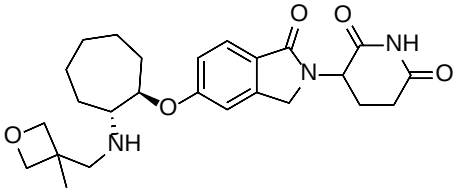
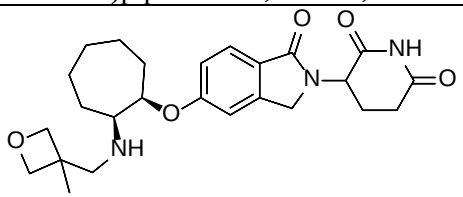
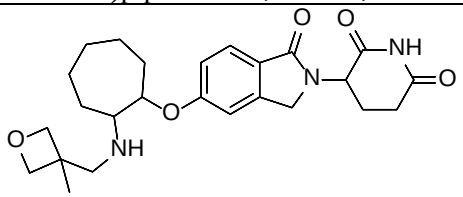
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(isobutilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(isobutilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

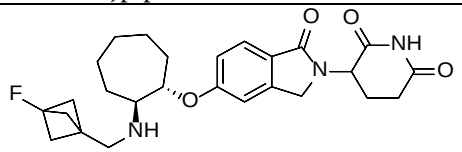
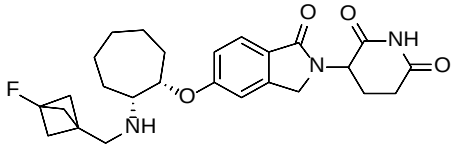
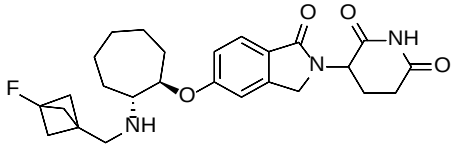
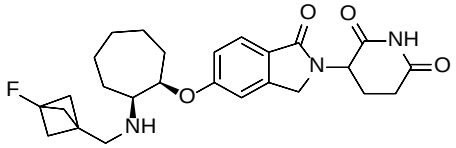
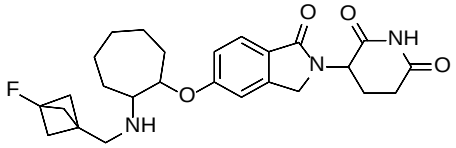
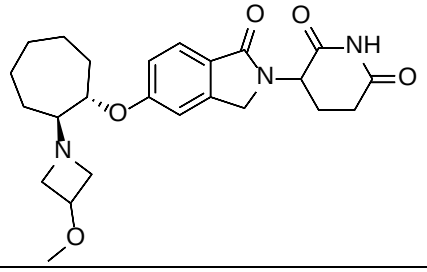
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2R)-2-(isobutilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(isobutilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(isobutilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(propilamino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(propilamino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(propilamino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

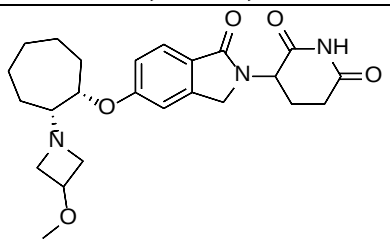
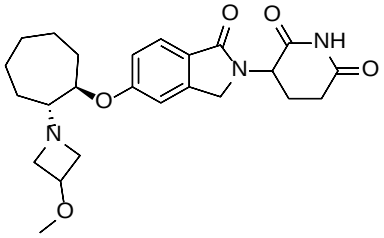
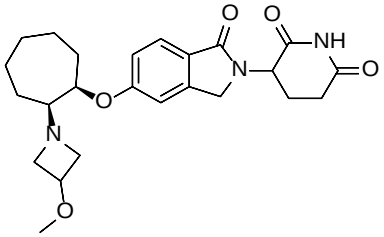
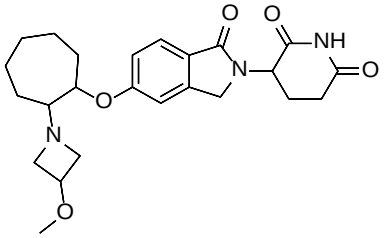
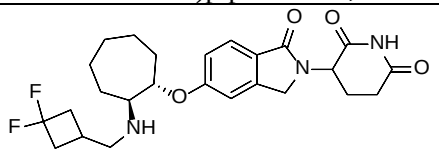
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(propilamino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(propilamino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

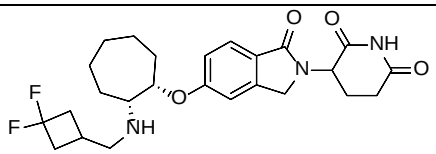
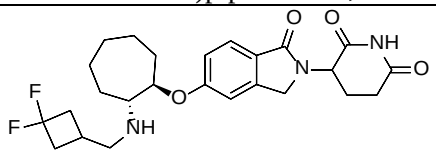
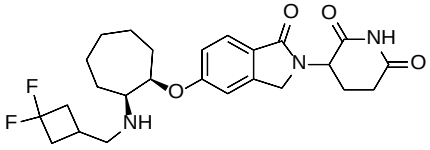
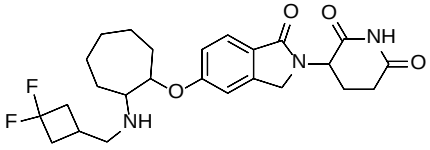
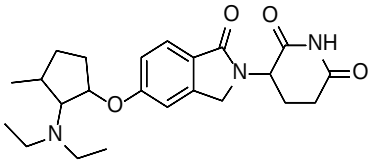
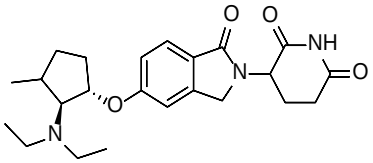
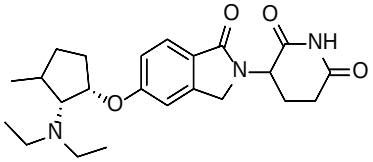
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

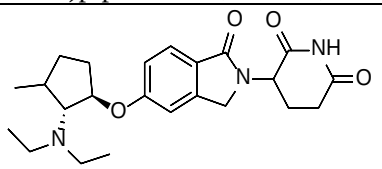
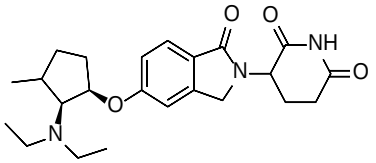
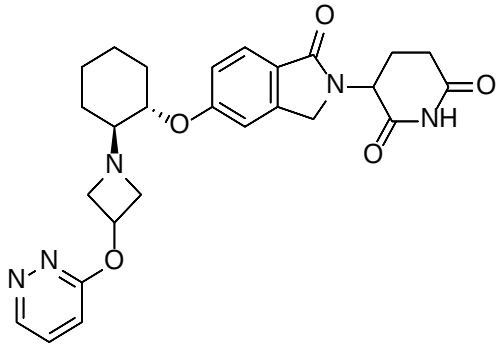
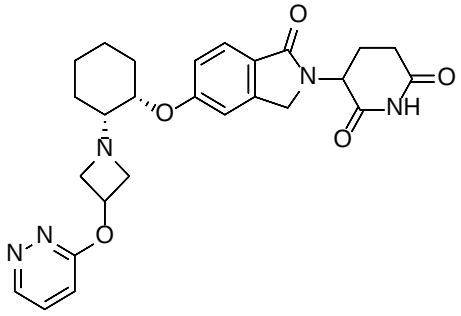
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-((((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)cicloheptil)oxi) isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

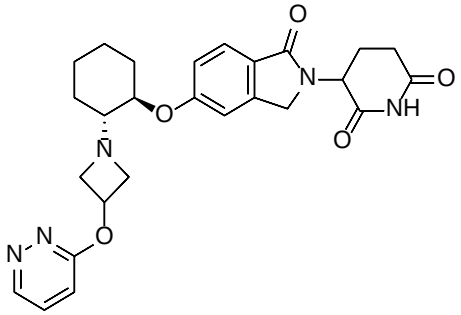
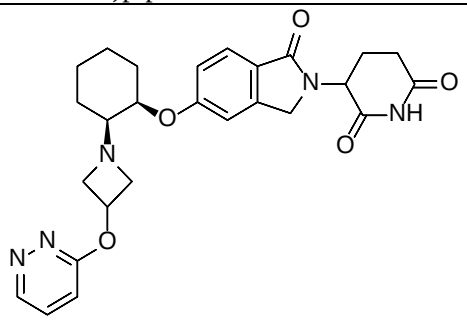
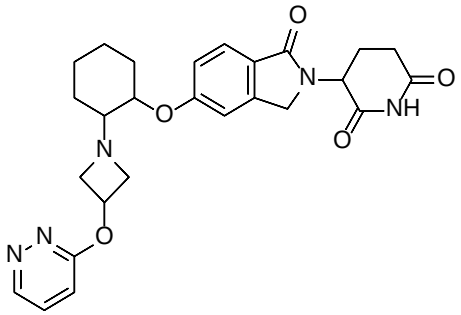
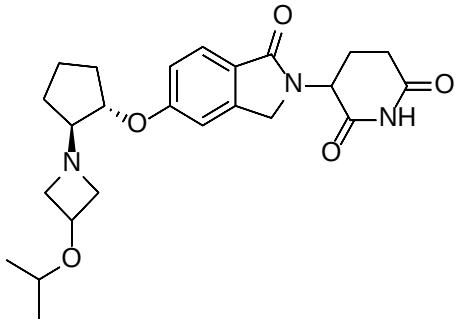
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-((2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


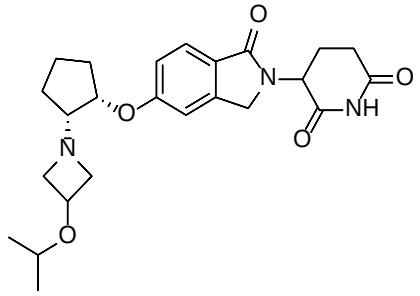
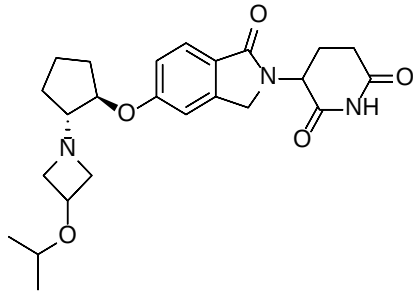
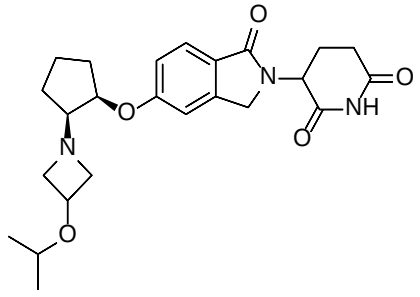
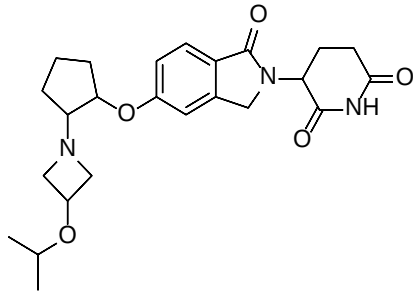
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


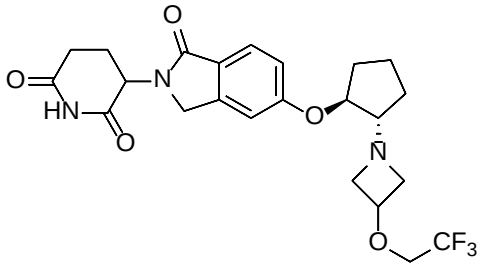
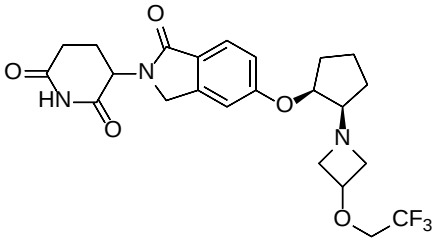
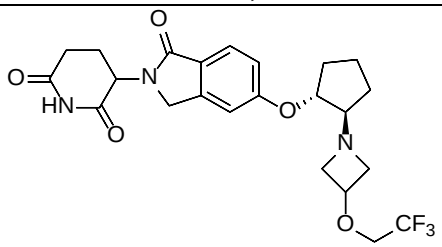
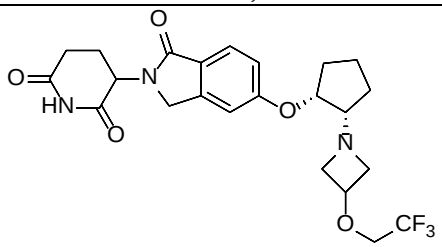
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-metoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

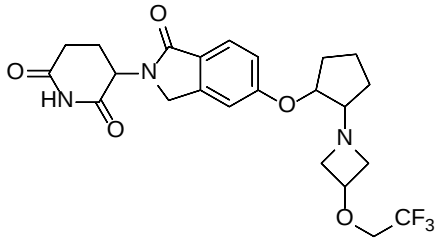
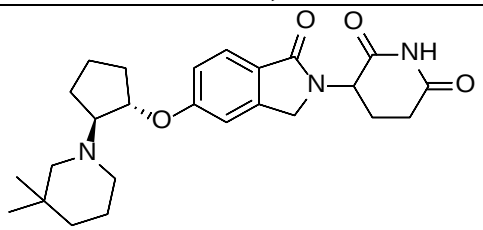
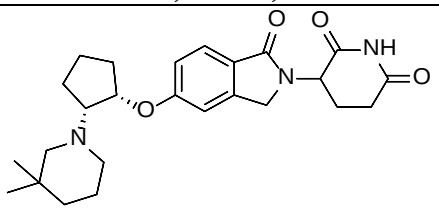
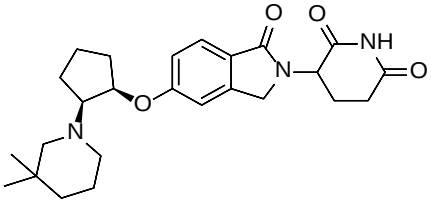
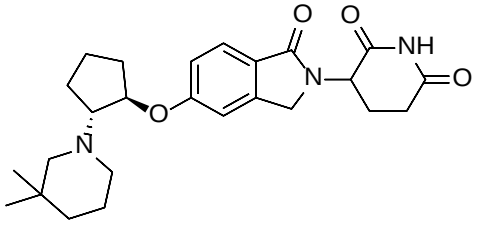
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


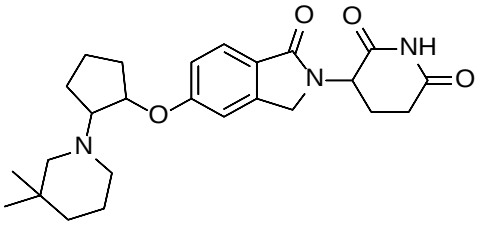
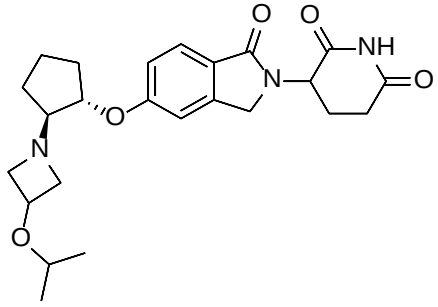
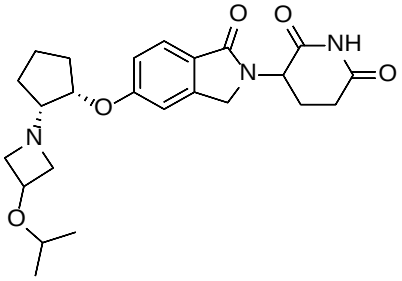
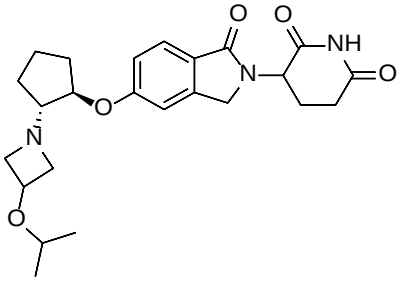
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(piridazin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(3-(piridazin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

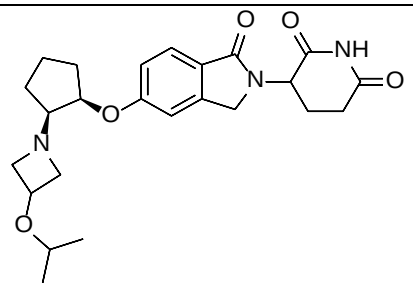
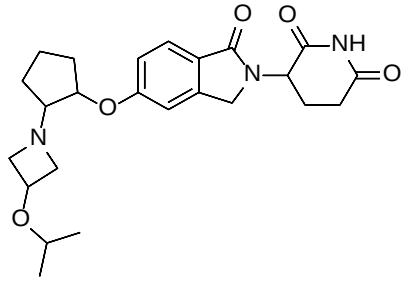
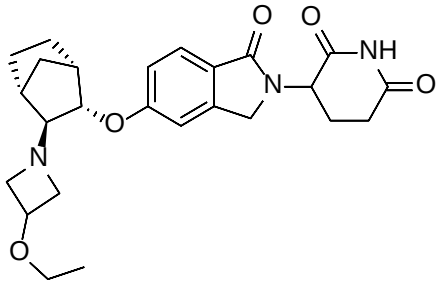
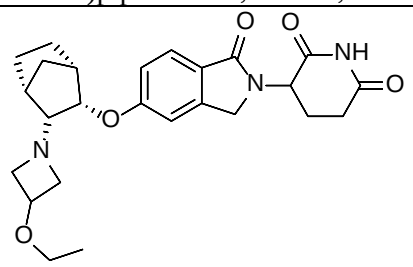
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(3-(piridazin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(3-(piridazin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(3-(piridazin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

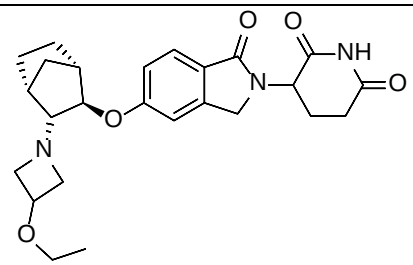
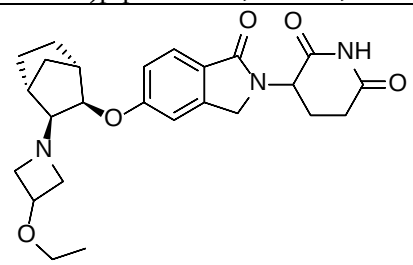
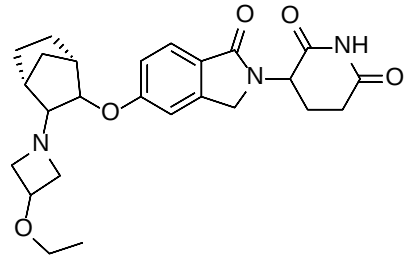
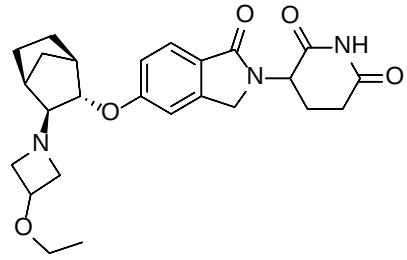
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

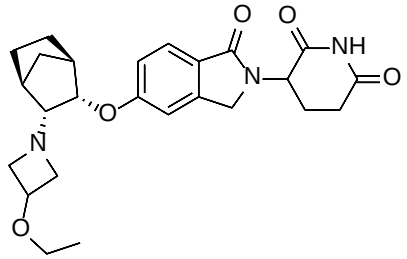
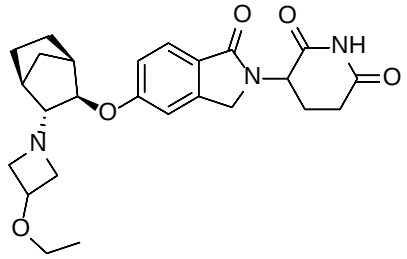
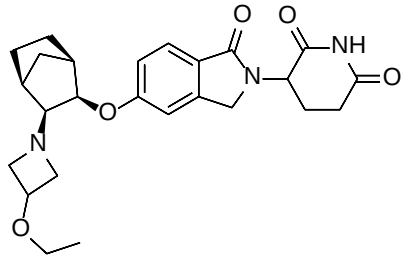
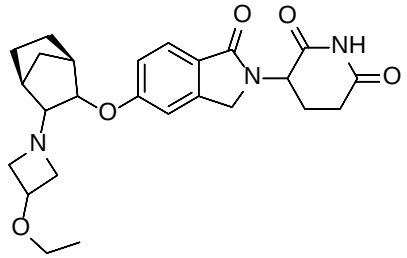
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

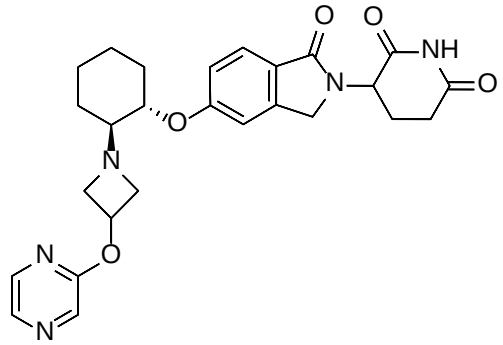
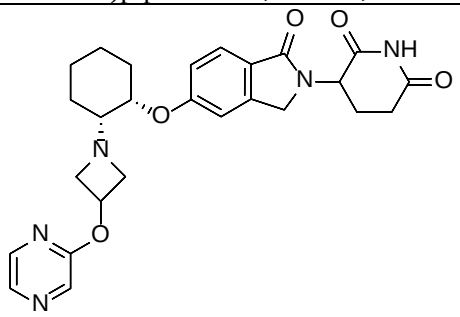
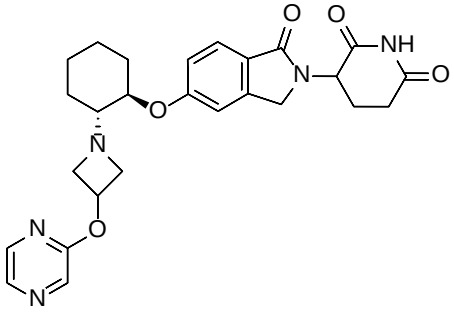
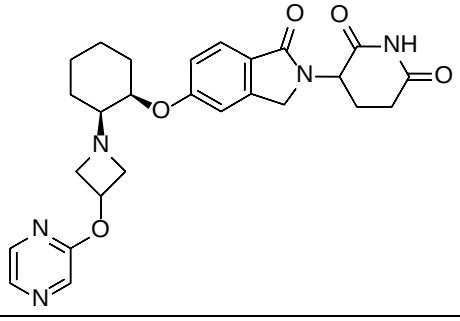
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-((2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

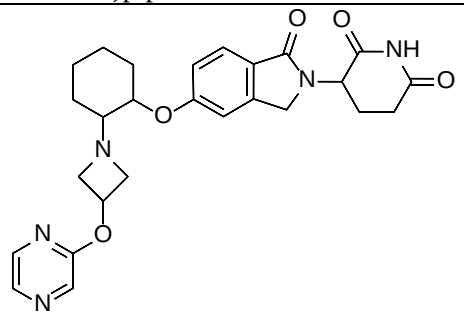
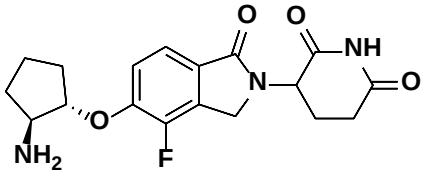
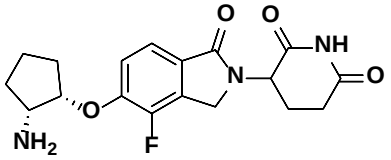
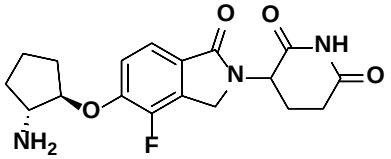
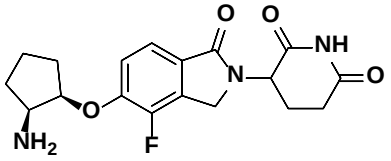
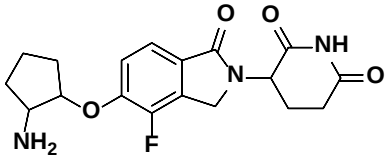
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-((2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

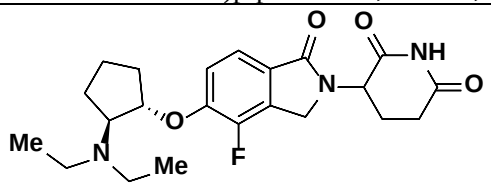
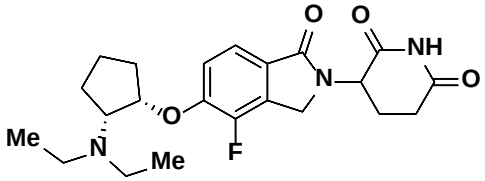
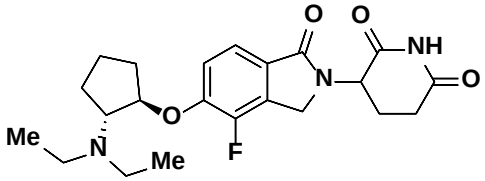
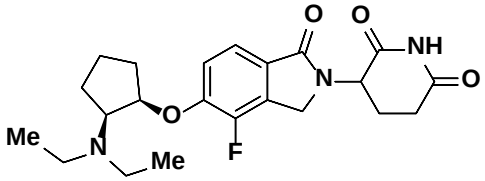
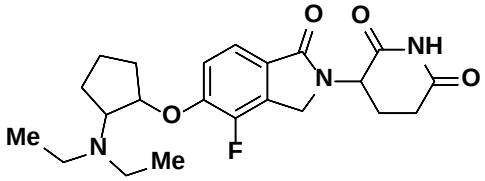
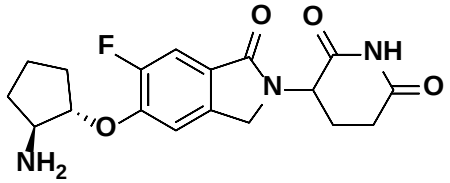
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S,3S,4R)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S,3R,4R)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

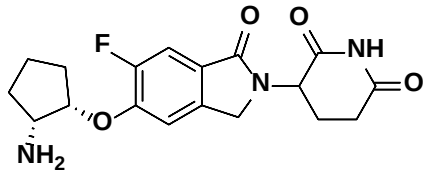
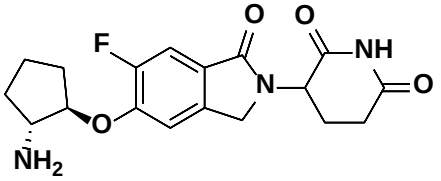
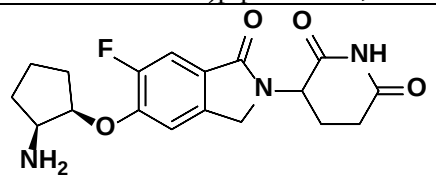
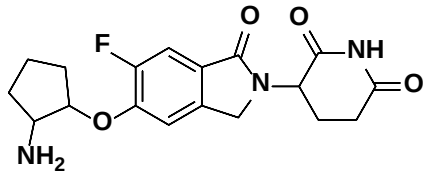
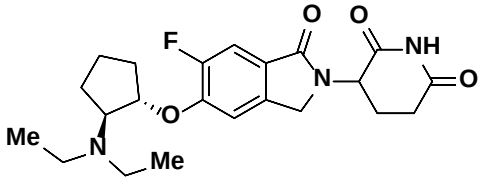
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R,3R,4R)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,4R)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S,3S,4S)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

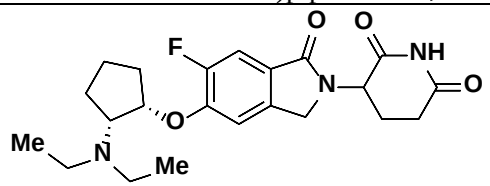
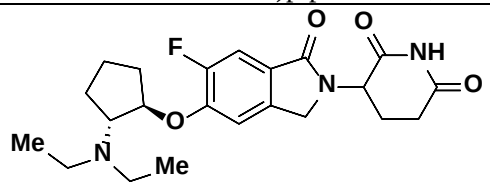
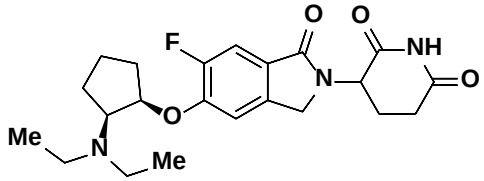
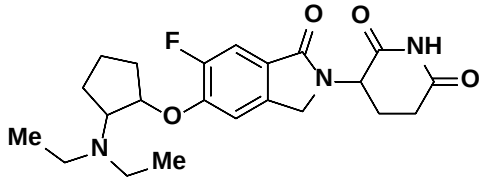
Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1R,2S,3R,4S)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R,3R,4S)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R,3S,4S)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,4S)-3-(3-etoxiazetidin-1-il)biciclo[2,2,1]heptan-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(pirazin-2-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1S,2R)-2-(3-(pirazin-2-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-(3-(pirazin-2-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(3-(pirazin-2-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(1-oxo-5-((2-(3-(pirazin-2-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-aminociclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-aminociclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-((2-aminociclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
 3-(5-(((1S,2R)-2-aminociclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-aminociclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-((2-aminociclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;


Estructura del Compuesto/ Nombre del Compuesto
3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; and
 3-(5-((2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.

o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Forma de realización 18. La composición farmacéutica de la Forma de Realización 17 que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional.

Forma de realización 19. La composición farmacéutica de la Forma de Realización 17 o la Forma de realización 18 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2.

Forma de realización 20. Un método para degradar IKZF2 que comprende administrar al paciente que lo necesite un compuesto de cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 21. Un método para tratar una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende administrar al paciente que lo necesite un compuesto de cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 22. Un método para modular los niveles de proteína IKZF2 que comprende administrar al paciente que lo necesite un compuesto de cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 23. Un método para reducir la proliferación de una célula, en donde el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto de cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y reducir los niveles de proteína IKZF2.

Forma de realización 24. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar al paciente que lo necesite un compuesto de cualquiera de las Formas de Realización 1-15 y 2A, o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Forma de realización 25. El método de la Forma de realización 24, en donde 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 de paratiroides, cáncer de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoide y sarcoma de Ewing.

Forma de realización 26. El método de la Forma de realización 24, en donde el cáncer es un cáncer para el cual la respuesta inmune es deficiente o un cáncer inmunogénico.

Forma de realización 27. Un método para reducir los niveles de proteína IKZF2 en un sujeto que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable.

Forma de realización 28. El método de cualquiera de las Formas de Realización 20-27, en donde la administración se realiza por vía oral, parenteral, subcutánea, por inyección, o por infusión.

Forma de realización 29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2.

Forma de realización 30. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se ve afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2.

Forma de realización 31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, 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 un trastorno asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2.

Forma de realización 32. El compuesto de la forma de realización 31, en donde la enfermedad o desorden 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 de paratiroides, cáncer de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoide y sarcoma de Ewing.

Forma de realización 33. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Formas de Realización 1-16 y 2A, 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.

Forma de realización 34. El uso de la Forma de realización 33, en donde 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 de paratiroides, cáncer de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoide y sarcoma de Ewing.

Forma de realización 35. El método de la Forma de realización 24, en donde el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de

nasofaringe (CPN), cáncer colorrectal con microsatélites estables (MSCCR), timoma, tumor carcinoide, leucemia mielógena aguda y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

Forma de realización 36. El compuesto de la forma de realización 31, en donde la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (CPN), cáncer colorrectal con microsatélites estables (MSCCR), timoma, tumor carcinoide, leucemia mielógena aguda y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

Forma de realización 37. El uso de la Forma de realización 33, en donde la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (CPN), cáncer colorrectal con microsatélites estables (MSCCR), timoma, tumor carcinoide, leucemia mielógena aguda y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

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 enatiómeros (+) 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.

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 (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.

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 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 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente conforme se definen en el presente, por ejemplo, aquellos en los cuales isótopos radiactivos, tales como ^{3}H, ^{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, ^{2}H o ^{3}H), 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 substrato, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. 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, ^{2}H 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, D_2O, 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 reducen 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 reducen 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 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 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 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 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 descriptos 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.

E. Métodos de síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I') o 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 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 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') o 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. 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 Compounds" by E.L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

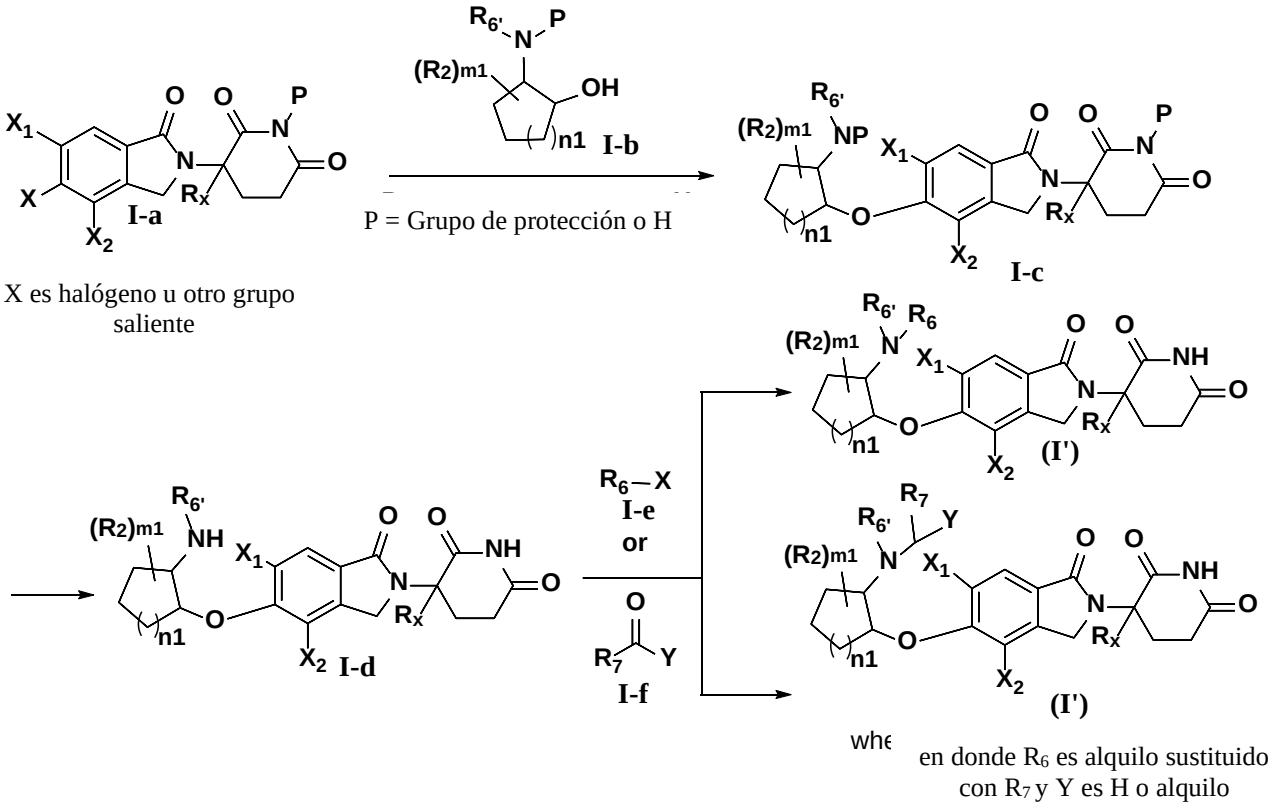
Los compuestos descriptos en la presente pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o sintetizados mediante procesos enzimáticos orgánicos, inorgánicos y/o conocidos.

Preparación de los Compuestos

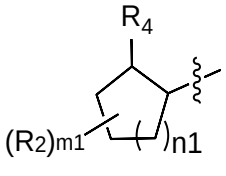
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas muy conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos que se describen a continuación, junto con los métodos 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 descriptos 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**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **III-a**, **III-b**, **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d1**, **IV-d2**, **IV-e1**, **IV-e2**, **IV-f**, **V-a**, **V-b**, **V-c1**, **V-c2**, **V-d1**, y **V-d2**. 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.

Esquema General I

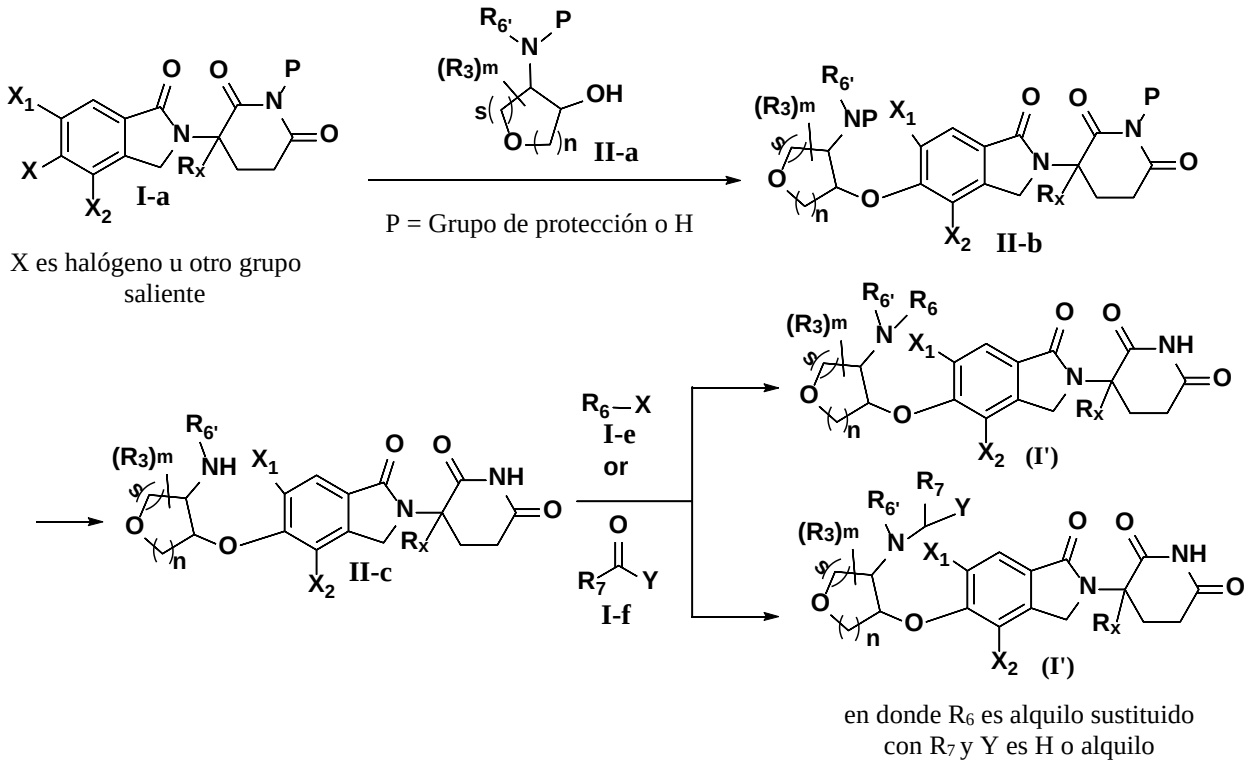


en donde R_x, R_2, $R_{6'}$, R_7, X_1, X_2, m1, y n1 están definidos en la Fórmula (I').

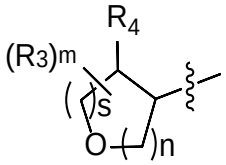
La forma general de preparar los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_1 es  , R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es alquilo sustituido con R_7 o alquilo opcionalmente sustituido usando los compuestos intermedios **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, e I-**f** está delineada en el Esquema General I. El acoplamiento de **I-a** con 1,2-aminoalcohol **I-b** usando un catalizador (por ejemplo, $Ni(glyme)Cl_2$ con 4,4-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (dtbbpy)) y un fotocatalizador (por ejemplo, 4,4′-bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-N1,N1′]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C] Iridio(III)hexafluorofosfato ($Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$)), una base (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (TMP), quinuclidina o carbonato de potasio (K_2CO_3)), y en un disolvente, (por ejemplo, acetonitrilo (MeCN)), bajo irradiación de luz LED azul da como resultado **I-c**. Cuando P es un grupo protector (por ejemplo, *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) o 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM)), el compuesto intermedio **I-c** es desprotegido usando un ácido fuerte como ácido trifluoroacético (TFA), ácido metanosulfónico (MsOH) o ácido clorhídrico (HCl) en un disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), MeCN, o diclorometano (DCM)) opcionalmente a temperatura elevada para proveer **I-d**. La aminación reductiva de **I-d** con aldehído o cetona **I-f** provee los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_6 es un alquilo sustituido. Alternativamente, los

compuestos de la Fórmula (I') en donde R_6 es un alquilo opcionalmente sustituido pueden obtenerse por alquilación de **I-d** con haluro de alquilo, tosilato o mesilato **I-e** en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina (Et_3N), N,N-diisopropiletilamina (*i*-Pr_2NEt), carbonato de cesio (Cs_2CO_3), etc.), en un disolvente (por ejemplo, MeCN, N,N-dimetilformamida (DMF), etc.), y opcionalmente a temperatura elevada.

Esquema General II



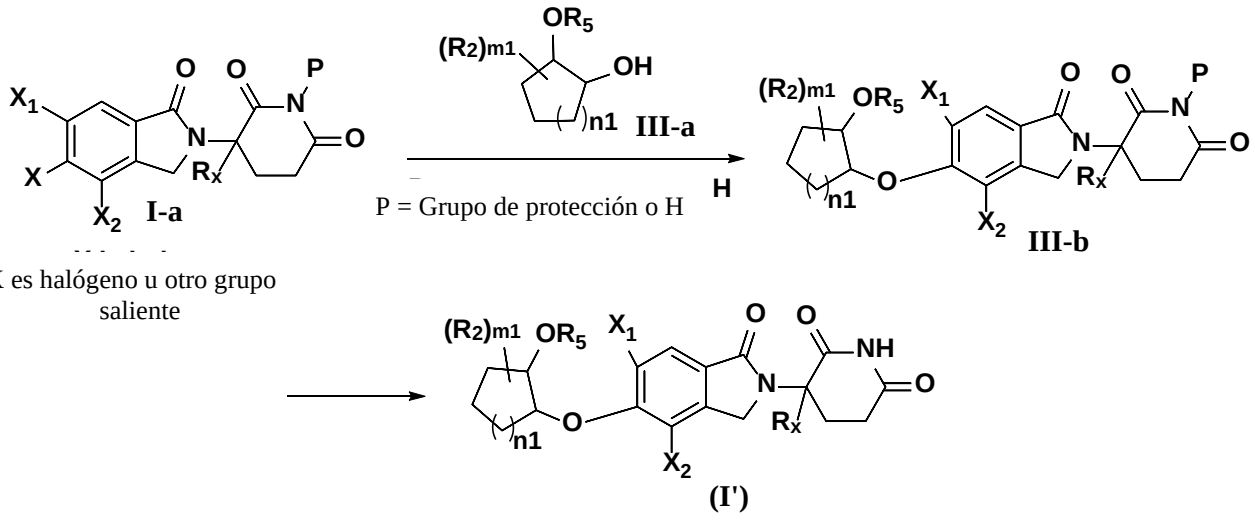
en donde R_x, R_3, $R_{6'}$, R_7, X_1, X_2, m, n, y s están definidos en la Fórmula (I').



La forma general de preparar los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_1 es , R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es alquilo sustituido con R_7 o alquilo opcionalmente sustituido usando los compuestos intermedios **I-a**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **I-e**, e I-**f** está delineada en el Esquema General II. El acoplamiento de **I-a** con 1,2-aminoalcohol **II-a** usando un catalizador (por ejemplo, $Ni(glyme)Cl_2$ con 4,4-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (dtbbpy)) y un fotocatalizador (por ejemplo, 4,4′-bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-N1,N1′]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]Iridio(III) hexafluorofosfato($Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$)), una base (por ejemplo, TMP, quinuclidina o K_2CO_3), y en un disolvente, (por ejemplo, MeCN), bajo irradiación de luz LED azul da como resultado **II-b**. Cuando P es un grupo protector (por ejemplo, Boc o SEM), el compuesto intermedio **II-b** es desprotegido usando un ácido fuerte como TFA, MsOH, o HCl en un disolvente (por ejemplo, THF, MeCN, o DCM) opcionalmente a temperatura elevada para proveer **II-c**. La aminación reductiva de **II-c** con aldehído o

cetona **I-f** provee los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_6 es un alquilo sustituido. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_6 es un alquilo opcionalmente sustituido pueden obtenerse por alquilación de **II-c** con haluro de alquilo, tosilato o mesilato **I-e** en presencia de una base (por ejemplo, Et_3N, *i*-Pr_2NEt, Cs_2CO_3, etc.), en un disolvente (por ejemplo, MeCN, DMF, etc.), y opcionalmente a temperatura elevada.

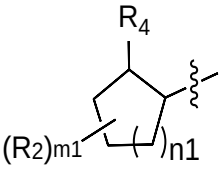
Esquema General III



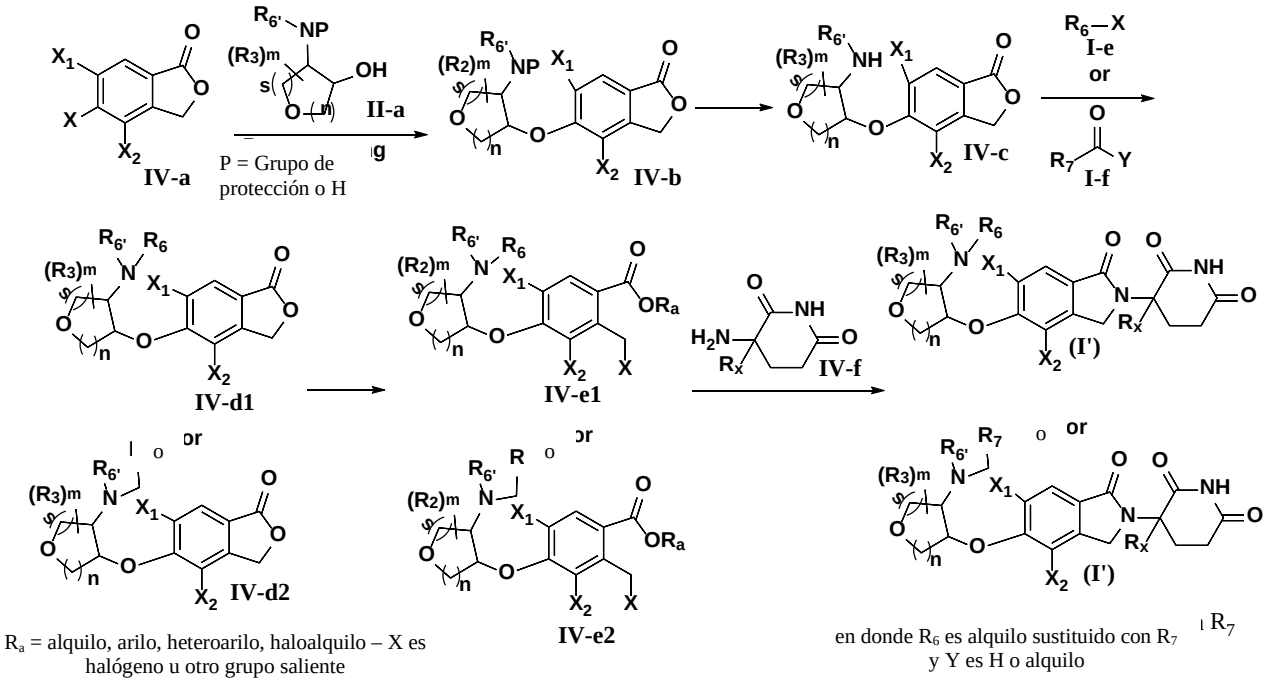
X es halógeno u otro grupo saliente

en donde R_4 es $-OR_5$

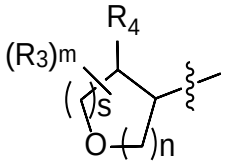
en donde R_x, R_2, R_5, X_1, X_2, m1, y n1 están definidos en la Fórmula (I').

La forma general de preparar los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_1 es  y R_4 es $-OR_5$, usando los compuestos intermedios **I-a**, **III-a**, e I**II-b** está delineada en el Esquema General III. El acoplamiento de **I-a** con 1,2-dioles o 1,2-éteralcoholes **III-a** usando un catalizador (por ejemplo, Ni(glyme)Cl_2 con 4,4-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (dtbbpy)) y un fotocatalizador (por ejemplo, 4,4′-bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-N1,N1′]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]Iridio(III)hexafluorofosfato(Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy] PF_6)), una base (por ejemplo, TMP, quinuclidina o K_2CO_3), y en un disolvente, (por ejemplo, MeCN), bajo irradiación de luz LED azul da como resultado **III-b**. Cuando P es un grupo protector (por ejemplo, SEM), el compuesto intermedio **III-b** es desprotegido usando un ácido fuerte como TFA, MsOH, o HCl en un disolvente (por ejemplo, THF, MeCN, o DCM) opcionalmente a temperatura elevada para proveer los compuestos deseados de la Fórmula (I') en donde R_5 es H o alquilo sustituido.

Esquema General IV



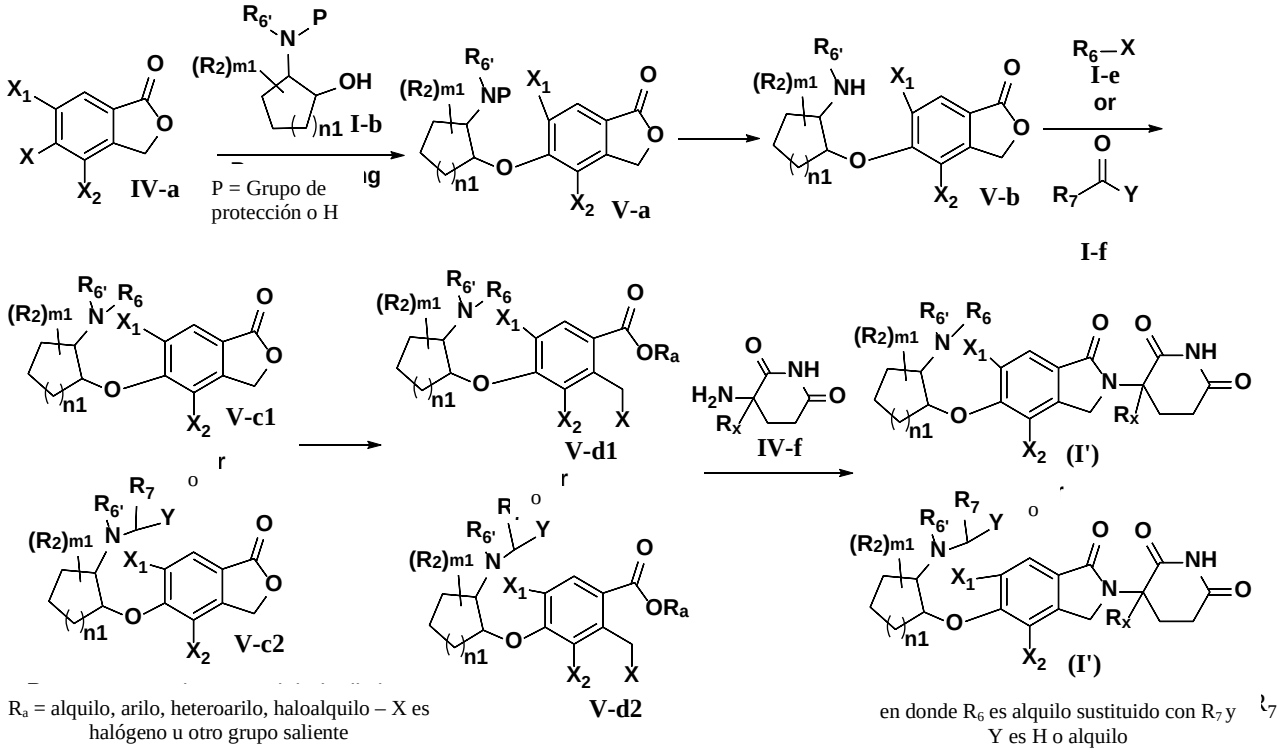
en donde R_x, R_3, $R_{6'}$, R_7, X_1, X_2, m, n, y s están definidos en la Fórmula (I').



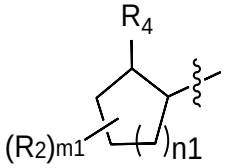
La forma general de preparar los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_1 es , R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es alquilo sustituido con R_7 o alquilo opcionalmente sustituido usando los compuestos intermedios **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d1**, **IV-d2**, **IV-e1**, **IV-e2**, **IV-f**, **I-e**, e I-**f** está delineada en el Esquema General IV. El acoplamiento de **IV-a** con 1,2-aminoalcohol **II-a** usando un catalizador (por ejemplo, $Ni(glyme)Cl_2$ con 4,4-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (dtbbpy)) y un fotocatalizador, (por ejemplo, 4,4′-bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-N1,N1′]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]Iridio(III) hexafluorofosfato($Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]\ PF_6$)), una base (por ejemplo, TMP, quinuclidina, o K_2CO_3), y en un disolvente, (por ejemplo, MeCN), bajo irradiación de luz LED azul da como resultado **IV-b**. Cuando P es un grupo protector (por ejemplo, Boc), el compuesto intermedio **IV-b** desprotegido usando un ácido fuerte como TFA o HCl en un disolvente (por ejemplo, THF o DCM) opcionalmente a temperatura elevada da como resultado **IV-c**. La aminación reductiva de **IV-c** con aldehído o cetona **I-f** provee **IV-d**. Alternativamente, los compuestos **IV-d** pueden obtenerse por alquilación de **IV-c** con un haluro de alquilo, tosilato o mesilato **I-e** en presencia de una base (por ejemplo, Et_3N, *i*-Pr_2NEt, Cs_2CO_3, etc.), en un disolvente (por ejemplo, MeCN, DMF, etc.), y opcionalmente a temperatura elevada. El compuesto intermedio **IV-d** luego puede ser convertido en el correspondiente compuesto intermedio haloéster **IV-e** usando $SOCl_2$ en un disolvente (por ejemplo, EtOH) a temperaturas elevadas. La ciclación de **IV-e** con 3-aminopiperidina-2,6-diona **IV-f** (o su sal HCl o CF_3CO_2H) con

una base (por ejemplo, *i*-Pr_2NEt) en un disolvente (por ejemplo, DMF) a temperatura elevada provee los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_6 es un alquilo sustituido.

Esquema General V:



en donde R_x, R_3, $R_{6'}$, R_7, X_1, X_2, m, n, y s están definidos en la Fórmula (I').

La forma general de preparar los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_1 es  , R_4 es $-NR_6R_{6'}$, y R_6 es alquilo sustituido con R_7 o alquilo opcionalmente sustituido usando los compuestos intermedios **IV-a**, **IV-f**, **V-a**, **V-b**, **V-c1**, **V-c2**, **V-d1**, **V-d2**, **I-b**, **I-e**, e **I-f** está delineada en el Esquema General V. El acoplamiento de **IV-a** con 1,2-aminoalcohol **I-b** usando un catalizador (por ejemplo, $Ni(glyme)Cl_2$ con 4,4-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (dtbbpy)) y un fotocatalizador, (por ejemplo, 4,4′-bis(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-N1,N1′]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]Iridio(III)hexafluorofosfato(Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy] PF_6)), una base (por ejemplo, TMP, quinuclidina, o K_2CO_3), y en un disolvente, (por ejemplo, MeCN), bajo irradiación de luz LED azul da como resultado **V-a**. Cuando P es un grupo protector (por ejemplo, Boc), el compuesto intermedio **V-a** desprotegido usando un ácido fuerte como TFA o HCl en un disolvente (por ejemplo, THF o DCM) opcionalmente a temperatura elevada da como resultado **V-b**. La aminación reductiva de **V-b** con aldehído o cetona **I-f** provee **V-c2**. **V-c1** puede obtenerse por alquilación de **V-b** con un haluro de alquilo, tosilato o mesilato **I-e** en presencia de una base (por ejemplo,

Et_3N, *i*-Pr_2NEt, Cs_2CO_3, etc.), en un disolvente (por ejemplo, MeCN, DMF, etc.), y opcionalmente a temperatura elevada. Los compuestos intermedios **V-c1** y V-**c2** luego pueden ser convertidos en el correspondiente compuesto intermedio haloéster **V-d1** y V**d2** usando $SOCl_2$ en un disolvente (por ejemplo, EtOH) y opcionalmente a temperatura elevadas. La ciclación de **V-d1 o Vd2** con 3-aminopiperidina-2,6-diona **IV-f** (o su sal HCl o CF_3CO_2H) usando una base (por ejemplo, *i*-Pr_2NEt) en un disolvente (por ejemplo, DMF) y opcionalmente a temperatura elevada provee los compuestos de la Fórmula (I') en donde R_6 es un alquilo sustituido o un alquilo opcionalmente sustituido.

Una mezcla de enantiómeros, diastereómeros e isómeros cis/trans resultantes del proceso descripto anteriormente se puede separar en sus componentes individuales mediante una técnica de sal quiral, cromatografía usando fase normal, fase inversa o columna quiral, 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-toluoil 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 quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

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 R_x, R_2, R_3, R_5, $R_{6'}$, R_7, X_1, X_2, m, m1, n, n1, y s 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') o 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.

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, 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 necesite un tratamiento contra enfermedades o trastornos afectados por la reducción o disminución 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 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, 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 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 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 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.

Otro aspecto de la 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 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, 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 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, 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 IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite 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 algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados mediante la degradación de la proteína IKZF2. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados mediante 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 en los niveles de proteína IKZF2, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite 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.

La presente invención además se refiere al uso de un degradador de IKZF2 para la preparación de un 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 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 presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2, en donde el medicamento comprende 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 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 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.

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, 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, 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 mediante 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 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, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada 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 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 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 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 mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados mediante 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 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, 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.

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, 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, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada 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.

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, 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 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 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.

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, 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, 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 algunas formas de realización, los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son disminuidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son disminuidos 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 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 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 mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son disminuidos mediante 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 mediante 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 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, para la inhibición de la actividad de IKZF2 mediante 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 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, para uso en la inhibición de la actividad de IKZF2 mediante 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 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, para uso en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de IKZF2 mediante 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 mediante 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 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, para la inhibición de la actividad de IKZF2 e IKZF4 mediante 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 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, para uso en la inhibición de la actividad de IKZF2 e IKZF4 mediante 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 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, para uso en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de IKZF2 e IKZF4 mediante 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 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, para uso en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de IKZF2 e IKZF4 mediante 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 proteína IKZF2 e IKZF4. 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 e IKZF4 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 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 necesite 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 algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados mediante 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 necesite un tratamiento contra enfermedades o trastornos asociados con la modulación de, reducción de, o disminución en los niveles de proteína IKZF4 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 algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos mediante la degradación de las proteínas IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos mediante 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 de los niveles de proteína IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite 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 algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos mediante la degradación de las proteínas IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos mediante 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 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, para uso en el tratamiento, prevención, inhibición, o eliminación 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos mediante la degradación de la proteína IKZF4 mediada por una ligasa E3.

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 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, para uso en la fabricación de un medicamento 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos mediante 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 enfermedad o trastorno asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que necesite un tratamiento contra 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 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 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 necesite 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 algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante 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 necesite un tratamiento contra 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 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 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 necesite 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 algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos mediante 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 necesite 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado 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 necesite 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado 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 necesite 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 una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado 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 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 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 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.

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, 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2

e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos mediante 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 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 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados mediante 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 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, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción o 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 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 el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción o disminución en 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 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 la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción o disminución en los 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 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, 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 en 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 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 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 en 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 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 la fabricación de un medicamento para tratar 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 en 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 necesite 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 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, 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 el tratamiento del cáncer.

Otro aspecto de la 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, 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, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

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, 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, para uso en el tratamiento del 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 necesite 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 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, 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 el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la 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, 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, 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 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, 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 y dependiente de IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite 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 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, 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 el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4.

Otro aspecto de la 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, 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, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4.

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, 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, para uso en el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de un cáncer afectado por la modulación, la reducción, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite 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 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, 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 el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación, la reducción, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2

Otro aspecto de la 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, 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, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer afectado por la modulación, la reducción, 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 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, para uso en el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación, la reducción, 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, la reducción, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite 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 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, 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 el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación, la reducción, 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 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, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer afectado por la modulación, la reducción, 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 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, para uso en el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación, la reducción, 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 necesite 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 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 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, 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 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, 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 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, 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 mediante 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 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, para modular los niveles de proteína IKZF2 mediante 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 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, para uso en la modulación de los niveles de proteína IKZF2 mediante 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 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, para uso en la fabricación de un medicamento para modular los niveles de proteína IKZF2 mediante 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 necesite 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 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, para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 en un paciente que lo necesite 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.

Otro aspecto de la 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, 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, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 en un paciente que lo necesite, 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 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, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 en un paciente que lo necesite 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 comprende administrar a un paciente que lo necesite 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 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 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 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, 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 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, 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 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, que reduce los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína 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 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, 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 mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de la

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

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 necesite un tratamiento contra enfermedades o trasteros afectados por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 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.

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 disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que necesite un tratamiento contra enfermedades o trasteros 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 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 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, 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 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 e IKZF4.

Otro aspecto de la 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 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, 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 e IKZF4.

En otro aspecto, la 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, 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 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 e IKZF4.

Otro aspecto de la 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 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, 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 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 necesite 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 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 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, 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 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, 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 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, 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 mediante 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 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, para modular los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 mediante 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 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, para uso en la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 mediante 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 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, para uso en la fabricación de un medicamento para modular los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 mediante 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 y dependiente de IKZF4 en un paciente que lo necesite 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 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, para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4 en un paciente que lo necesite 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 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, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4 en un paciente que lo necesite 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 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, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4 en un paciente que lo necesite 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 necesite 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 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 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, 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 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, 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 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, 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 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, y reducir los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante 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 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, 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 mediante la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante 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 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 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.

Otro aspecto de la 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, 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, 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 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, 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, 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 y dependiente de IKZF4. El método 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 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.

Otro aspecto de la 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, 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, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4.

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, 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 la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4.

Otro aspecto de la 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, 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, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 y dependiente de IKZF4.

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 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.

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 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 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 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 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 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 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 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 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 los niveles de proteína IKZF2.

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 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 la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de 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 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 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.

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 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 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 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 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 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.

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 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 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.

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 o una composición, en la fabricación de un medicamento para reducir 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 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 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 de 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. 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 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.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de 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. 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 no microcítico, 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. 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 de paratiroides, cáncer de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoide, cáncer para el que la respuesta inmunitaria es deficiente, un cáncer inmunogénico, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCCR), timoma, tumor carcinoide, leucemia mielógena aguda y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

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 no microcítico, 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. 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 de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoides, cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente, un cáncer inmunogénico, Sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

En algunas formas de realización de los métodos precedentes, la enfermedad o trastorno afectado por la modulación, la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 y/o 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 al virus de Epstein-Barr, cáncer gástrico, cáncer de recto, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de células B grandes. 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 de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoides, cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente, un cáncer inmunogénico, Sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

En algunas formas de realización de los métodos precedentes, el cáncer dependiente de IKZF2 y el cáncer dependiente de IKZF2 y cáncer dependiente de 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, linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de células B grandes. 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 de nasofaringe, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoides, cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente, un cáncer inmunogénico, Sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de nasofaringe (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, leucemia mielógena aguda, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

En algunas formas de realización de los métodos precedentes, los niveles de proteína IKZF2 son modulados por la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización de los métodos precedentes, los niveles

de proteína IKZF2 son reducidos por la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización de los métodos precedentes, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos por la degradación de IKZF2.

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

Un uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente invención, que modulan los niveles de proteína IKZF2 y/o 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.

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 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') o 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; también para tabletas; 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 algico 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 quilomicrón 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 descripto 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, polihidroxietilaspanamidafenol, o polietilenoxidoplicilina 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, polepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, 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 poliacrilato.

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') o 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 por 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.

H. Terapia de combinación

Los compuestos de la invención 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, se pueden producir efectos sinérgicos con otros agentes contra el cáncer. Cuando los compuestos de la solicitud se administran junto con otras terapias, las dosis de los compuestos coadministrados dependerán, por supuesto, del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etc.

Los compuestos pueden administrarse simultáneamente (como una preparación única o preparación separada), secuencialmente, por separado, o durante cierto período de tiempo a la otra modalidad de terapia o tratamiento farmacológico. En general, una terapia de combinación prevé la administración de dos o más medicamentos durante un ciclo de tratamiento único. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la presente invención.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención se pueden combinar con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes contra el cáncer, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención se administran en combinación con uno o más segundos agentes seleccionados entre un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de LAG-3, una citoquina, un antagonista de A2A, un agonista de GITR, un inhibidor de TIM-3, un agonista de STING y un agonista de TLR7 para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer.

En otra forma de realización, uno o más agentes quimioterapéuticos se usan en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer, en donde dichos agentes quimioterapéuticos incluyen, entre otros, anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), busulfan inyectable (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-deoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U®), citarabina liposomal inyectable (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomycin D, Cosmegan), daunorubicina clorhidrato (Cerubidine®), citrato de daunorubicina liposomal inyectable (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, Gemcitabine (difluorodeoxicitidina), hidroxiurea (Hydrea®), Idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalán (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinethol®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecan inyectable (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), vinorelbina (Navelbine®), epirubicina (Ellence®), oxaliplatino (Eloxatin®), exemestan (Aromasin®), letrozol (Femara®), y fulvestrant (Faslodex®).

En otras formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con uno o más anticuerpos anti-HER2, por ejemplo, trastuzumab, pertuzumab, margetuximab, o HT-19 antes descripto, o con otros conjugados anti-HER2, por ejemplo, ado-trastuzumab emtansina (también conocido como Kadcyla®, o T-DM1).

En otras formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa, que incluyen, entre otros, inhibidores de

EGFR, inhibidores de Her3, inhibidores de IGFR e inhibidores de Met, para tratar una enfermedad, por ejemplo, el cáncer.

Por ejemplo, los inhibidores de tirosina quinasa incluyen, entre otros, clorhidrato de erlotinib (Tarceva®); Linifanib (N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, también conocido como ABT 869, comercializado por Genentech); malato de sunitinib (Sutent®); Bosutinib (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolina-3-carbonitrilo, también conocido como SKI-606, y descripto en la Patente Estadounidense Número 6,780,996); Dasatinib (Sprycel®); Pazopanib (Votrient®); Sorafenib (Nexavar®); Zactima (ZD6474); e Imatinib o mesilato de Imatinib (Gilvec® y Gleevec®).

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) incluyen, entre otros, clorhidrato de Erlotinib (Tarceva®), Gefitinib (Iressa®); N-[4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[(3"S")-tetrahidro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4(dimetilamino)-2-butenamida, Tovok®); Vandetanib (Caprelsa®); Lapatinib (Tykerb®); (3R,4R)-4-Amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); diclorhidrato de canertinib (CI-1033); 6-[4-[(4-Etil-1-piperazinil)metil]fenil]-N-[(1R)-1-feniletil]- 7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE788, CAS 497839-62-0); Mubritinib (TAK165); Pelitinib (EKB569); Afatinib (Gilotrif®); Neratinib (HKI-272); ácido N-[4-[[1-[(3-Fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, éster de (3S)-3-morfolinilmetilo (BMS599626); N-(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[(3aα,5β,6aα)-octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]- 4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); y 4-[4-[[(1R)-1-Feniletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenol (PKI166, CAS187724-61-4).

Los anticuerpos contra EGFR incluyen, entre otros, Cetuximab (Erbitux®); Panitumumab (Vectibix®); Matuzumab (EMD-72000); Nimotuzumab (hR3); Zalutumumab; TheraCIM h-R3; MDX0447 (CAS 339151-96-1); y ch806 (mAb-806, CAS 946414-09-1).

Otros inhibidores de HER2 incluyen, entre otros, Neratinib (HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-cloro-4-[(piridin-2-il)metoxi]fenil]amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida, y descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO 05/028443); Lapatinib o ditosilato de Lapatinib (Tykerb®); (3R,4R)-4-amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); (2E)-N-[4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[[(3S)-tetrahidro-3-furanil]oxi]-6-quinazolinil]-4-(dimetilamino)-2-butenamida (BIBW-2992, CAS 850140-72-6); ácido N-[4-[[1-[(3-Fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il]amino]-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-il]-carbámico, éster de (3S)-3-morfolinilmetilo (BMS 599626, CAS 714971-09-2); diclorhidrato de Canertinib (PD183805 o CI-1033); y N-(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[(3aα,5β,6aα)-octahidro-2-metilciclopenta[c]pirrol-5-il]metoxi]- 4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8).

Los inhibidores de HER3 incluyen, pero no se limitan a, LJM716, MM-121, AMG-888, RG7116, REGN-1400, AV-203, MP-RM-1, MM-111, y MEHD-7945A.

Los inhibidores de MET incluyen, entre otros, Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); Foretinib (GSK1363089, anteriormente XL880, CAS 849217-64-7); Tivantinib (ARQ197, CAS 1000873-98-2); 1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-*N*-(5-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)piridin-2-il)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carboxamida (AMG 458); Crizotinib (Xalkori®, PF-02341066); (3Z)-5-(2,3-Dihidro-1H-indol-1-ilsulfonil)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}metileno)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (SU11271); (3Z)-N-(3-Clorofenil)-3-({3,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-pirrol-2-il}metileno)-N-metil-2-oxoindolina-5-sulfonamida (SU11274); (3Z)-N-(3-Clorofenil)-3-{[3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirrol-2-il]metileno}-N-metil-2-oxoindolina-5-sulfonamida (SU11606); 6-[Difluoro[6-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil]-quinolina (JNJ38877605, CAS 943540-75-8); 2-[4-[1-(Quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il]-1H-pirazol-1-il]etanol (PF04217903, CAS 956905-27-4); N-((2R)-1,4-Dioxan-2-ilmetil)-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida (MK2461, CAS 917879-39-1); 6-[[6-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-*b*]piridazin 3-il]tio]-quinolina (SGX523, CAS 1022150-57-7); y (3*Z*)-5-[[(2,6-Diclorofenil)metil]sulfonil]-3-[[3,5-dimetil-4-[[(2*R*)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-1*H*-pirrol-2-il]metileno]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (PHA665752, CAS 477575-56-7).

Los inhibidores de IGFR incluyen, entre otros, BMS-754807, XL-228, OSI-906, GSK0904529A, A-928605, AXL1717, KW-2450, MK0646, AMG479, IMCA12, MEDI-573, y BI836845. Véase *por ejemplo*, Yee, JNCI, 104; 975 (2012) por información.

En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I) de la presente invención se utilizan en combinación con uno o más inhibidores de la vía de señalización de la proliferación, incluidos, entre otros, inhibidores de MEK, inhibidores de BRAF, inhibidores de PI3K/Akt, inhibidores de SHP2, inhibidores de mTOR e inhibidores de CDK, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer.

Por ejemplo, los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) incluyen, entre otros, XL-518 (también conocido como GDC-0973, CAS No. 1029872-29-4, comercializado por ACC Corp.); 2-[(2-Cloro-4-yodofenil)amino]-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluoro-benzamida (también conocido como CI-1040 o PD184352 y descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO2000035436); N-[(2R)-2,3-Dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]- benzamida (también conocido como PD0325901 y descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO2002006213); 2,3-Bis[amino[(2-aminofenil)tio]metilen]-butanodinitrilo (también conocido como U0126 y descripto en la Patente Estadounidense Número 2,779,780); N-[3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil]-1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]- ciclopropanesulfonamida (también conocido como RDEA119 o BAY869766 y descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO2007014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(Etilamino)-8,9,16-trihidroxi-3,4-dimetil-3,4,9, 19-tetrahidro-1H-2-benzoxaciclotetradecina-1,7(8H)-diona] (también conocido como E6201 y descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO2003076424); 2'-Amino-3'-metoxiflavona (también conocido como PD98059 comercializado por

Biaffin GmbH & Co., KG, Alemania); Vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733, CAS 1035555-63-5); Pimasertib (AS-703026, CAS 1204531-26-9); y dimetil sulfóxido de Trametinib (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80).

Los inhibidores de BRAF incluyen, entre otros, Vemurafenib (o Zelboraf®), GDC-0879, PLX-4720 (comercializado por Symansis), Dabrafenib (o GSK2118436), LGX 818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, Regorafenib (BAY 73-4506), CCT239065, o Sorafenib (o Tosilato de Sorafenib, o Nexavar®), o Ipilimumab (o MDX-010, MDX-101, o Yervoy).

Los inhibidores de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) incluyen, entre otros, 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocido como GDC0941, RG7321, GNE0941, Pictrelisib, o Pictilisib; y descripto en las Publicaciones por el PCT Nros. WO 09/036082 y WO 09/055730); Tozasertib (VX680 o MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-Piridinil)-6-quinolinil]metileno]-2,4-tiazolidinadiona (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(Acetiloxi)-1-[(di-2-propenilamino)metileno]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-octahidro-11-hidroxi-4-(metoximetil)-4a,6a-dimetilciclopenta[5,6]nafto[1,2-c]piran-2,7,10(1H)-triona (PX866, CAS 502632-66-8); 8-Fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona (LY294002, CAS 154447-36-6); (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (también conocido como BYL719 o Alpelisib); 2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida (también conocido como GDC0032, RG7604, o Taselisib).

Los inhibidores de mTOR incluyen entre otros, Temsirolimus (Torisel®); Ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30,3,1,04,9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]propil]-2-metoxiciclohexil dimetilfosfinato, también conocido como AP23573 y MK8669, y descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO 03/064383); Everolimus (Afinitor® o RAD001); Rapamicina (AY22989, Sirolimus®); Simapimod (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxifenil)metanol (AZD8055); 2-Amino-8-[*trans*-4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (PF04691502, CAS 1013101-36-4); y N^2-[1,4-dioxo-4-[[4-(4-oxo-8-fenil-4*H*-1-benzopiran-2-il)morfolinio-4-il]metoxi]butil]-L-arginilglicil-L-□-aspartilL-serina-, sal interna (SF1126, CAS 936487-67-1).

Los inhibidores de CDK incluyen, entre otros, Palbociclib (también conocido como PD-0332991, Ibrance®, 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-{[5-(1-piperazinil)-2-piridinil]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8*H*)-ona).

En aún otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con uno o más proapoptóticos, que incluyen, entre otros, inhibidores de IAP, inhibidores de BCL2, inhibidores de MCL1, agentes de TRAIL, inhibidores de CHK, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer.

Por ejemplo, los inhibidores de IAP incluyen, entre otros, LCL161, GDC-0917, AEG-35156, AT406, y TL32711. Otros ejemplos de inhibidores de IAP incluyen, entre otros, los divulgados en los documentos WO04/005284, WO 04/007529, WO05/097791, WO 05/069894, WO 05/069888, WO 05/094818, US2006/0014700, US2006/0025347, WO 06/069063, WO 06/010118, WO 06/017295, y WO08/134679, todos los cuales se incorporan a la presente como referencia.

Los inhibidores de BCL-2 incluyen, entre otros, 4-[4-[[2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-morfolinil)-1-[(feniltio)metil]propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida (también conocido como ABT-263 y descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO 09/155386); Tetrocarcina A; Antimicina; Gossypol ((-)BL-193); Obatoclax; Etil-2-amino-6-ciclopentil-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4Hcromona-3-carboxilato (HA14 –1); Oblimersen (G3139, Genasense®); péptido Bak BH3; (-)-ácido acético gosipol (AT-101); 4-[4-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[[(1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-benzamida (ABT-737, CAS 852808-04-9); y Navitoclax (ABT-263, CAS 923564-51-6).

Los agonistas de receptores proapoptóticos (PARA) que incluyen DR4 (TRAILR1) y DR5 (TRAILR2), incluyen pero no se limitan a, Dulanermina (AMG-951, RhApo2L/TRAIL); Mapatumumab (HRS-ETR1, CAS 658052-09-6); Lexatumumab (HGS-ETR2, CAS 845816-02-6); Apomab (Apomab®); Conatumumab (AMG655, CAS 896731-82-1); y Tigatuzumab (CS1008, CAS 946415-34-5, comercializado por Daiichi Sankyo).

Los inhibidores de la quinasa de control (CHK) incluyen, entre otros, 7-Hidroxistaurosporina (UCN-01); 6-Bromo-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(3*R*)-3-piperidinilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (SCH900776, CAS 891494-63-6); ácido 5-(3-Fluorofenil)-3-ureidotiofeno-2-carboxílico N-[(S)-piperidin-3-il]amida (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[((3S)-1-Azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)amino]-3-(1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-Aminodactinomicina (7-AAD), Isogranulatimida, debromohimenialdisina; N-[5-Bromo-4-metil-2-[(2S)-2-morfolinilmetoxi]-fenil]-N'-(5-metil-2-pirazinil)urea (LY2603618, CAS 911222-45-2); Sulforafano (CAS 4478-93-7, isotiocianato de 4-metilsulfinilbutilo); 9,10,11,12-Tetrahidro- 9,12-epoxi-1*H*-diindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]pirrolo[3,4-*i*][1,6]benzodiazocina-1,3(2*H*)-diona (SB-218078, CAS 135897-06-2); y TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL (Id. de Sec. Nro.: 33)), y CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr).

En una forma de realización adicional, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente

invención se usan en combinación con uno o más inmunomoduladores (por ejemplo, uno o más entre un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula de control inmunológico), para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer.

En ciertas formas de realización, el inmunomodulador es un activador de una molécula coestimuladora. En una forma de realización, el agonista de la molécula coestimuladora es seleccionado entre un agonista (*por ejemplo*, un anticuerpo agonista o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble) de ligando OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83.

Agonistas de GITR

En algunas formas de realización, se usa un agonista de GITR en combinación con un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el agonista de GITR es GWN323 (Novartis), BMS-986156, MK-4166 o MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte/Agenus), AMG 228 (Amgen) o INBRX-110 (Inhibrx).

Ejemplos de Agonistas de GITR

En una forma de realización, el agonista de GITR es una molécula de anticuerpo anti-GITR. En una forma de realización, el agonista de GITR es una molécula de anticuerpo anti-GITR según lo descripto en WO 2016/057846, publicada en abril 14, 2016, titulada "Composiciones y métodos de uso para una respuesta inmunitaria aumentada y la terapia del cáncer," que se incorpora a la presente como referencia.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y liviana que comprende una secuencia de aminoácidos listada en la Tabla 1 (por ejemplo, de las secuencias de la región variable de la cadena pesada y liviana de MAB7 divulgadas en la Tabla 1), o codificadas por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla 1. En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Kabat (por ejemplo, según lo indicado en la Tabla 1). En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Chothia (por ejemplo, según lo indicado en la Tabla 1). En una forma de realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, por ejemplo, sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservadoras) o deleciones, con respecto a una secuencia de aminoácidos indicada en la Tabla 1, codificada por una secuencia de nucleótidos indicada en la Tabla 1.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 9, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 11, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 13; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos

VLCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 14, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 16, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 18, todas ellas divulgadas en la Tabla 1.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 1, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 1. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 2, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 2. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 1 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 2.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 5, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 6, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 6. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 5 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 6.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 3, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 4, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 3 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 4.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 7, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 8, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 8. En una forma de

realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 7 y una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 8.

Las moléculas de anticuerpos descriptas en la presente pueden obtenerse mediante vectores, células huésped y los métodos descriptos en WO 2016/057846, que se incorpora a la presente como referencia.

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de un ejemplo de molécula de anticuerpo anti-GITR

MAB7		
Id. de Sec. Nro.: 1	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGKGLEWV GVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 2	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLLIYG ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSYPFTFGQG TKLEIK
Id. de Sec. Nro.: 3	Cadena Pesada	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGKGLEWV GVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
Id. de Sec. Nro.: 4	Cadena Liviana	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLLIYG ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSYPFTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
Id. de Sec. Nro.: 5	ADN de VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCCGGCGG CTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCCTGTCCTCTTAC GGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGT GGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGA TGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTG CGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATT GGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTCC

Id. de Sec. Nro.: 6	ADN de VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGC GAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGTCCTCCAA CGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCCCTCGGCTGCTGA TCTACGGCGCCTCTAACCGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCG GCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAA CCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAGTCCTACTCATACCCC TTCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG

Id. de Sec. Nro.: 7	DNA Cadena Pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCCGGCGG CTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCCTGTCCTCTTAC GGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGT GGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGA TGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTG CGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATT GGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCTCCGCTAGCACCAAGGGC CCAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGA ACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGT GACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCC AAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCTCCAGA ACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGA CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGT ACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGG CCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAGA TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTC TTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGG CAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG

Id. de Sec. Nro.: 8	DNA Cadena Liviana	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCCCGGC GAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTGTCCTCCAA CGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCCCTCGGCTGCTGA TCTACGGCGCCTCTAACCGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCG GCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAA CCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAGTCCTACTCATACCCC TTCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGC CGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGA GCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGG GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
Id. de Sec. Nro.: 9 (KABAT)	HCDR1	SYGVD
Id. de Sec. Nro.: 10 (CHOTHIA)	HCDR1	GFSLSSY
Id. de Sec. Nro.: 11 (KABAT)	HCDR2	VIWGGGGTYYASSLMG
Id. de Sec. Nro.: 12 (CHOTHIA)	HCDR2	WGGGG
Id. de Sec. Nro.: 13 (KABAT)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
Id. de Sec. Nro.: 13 (CHOTHIA)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
Id. de Sec. Nro.: 14 (KABAT)	LCDR1	RASESVSSNVA
Id. de Sec. Nro.: 15 (CHOTHIA)	LCDR1	SESVSSN
Id. de Sec. Nro.: 16 (KABAT)	LCDR2	GASNRAT
Id. de Sec. Nro.: 17 (CHOTHIA)	LCDR2	GAS
Id. de Sec. Nro.: 18 (KABAT)	LCDR3	GQSYSYPFT

Id. de Sec. Nro.: 19 (CHOTHIA)	LCDR3	SYSYPF

Otros Ejemplos de Agonistas de GITR

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb), también conocida como BMS 986156 o BMS986156. BMS-986156 mientras que otros anticuerpos anti-GITR han sido divulgados, *por ejemplo*, en US 9,228,016 y WO 2016/196792, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de BMS-986156, *por ejemplo*, según lo divulgado en la Tabla 2.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es MK-4166 o MK-1248 (Merck). MK-4166, MK-1248, mientras que otros anticuerpos anti-GITR han sido divulgados, *por ejemplo*, en US 8,709,424, WO 2011/028683, WO 2015/026684, y Mahne *et al. Cancer Res.* 2017; 77(5):1108-1118, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de MK-4166 o MK-1248.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es TRX518 (Leap Therapeutics). TRX518 mientras que otros anticuerpos anti-GITR han sido divulgados, *por ejemplo*, en US 7,812,135, US 8,388,967, US 9,028,823, WO 2006/105021, y Ponte J *et al.* (2010) *Clinical Immunology*; 135:S96, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de TRX518.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es INCAGN1876 (Incyte/Agenus). INCAGN1876 mientras que otros anticuerpos anti-GITR han sido divulgados, *por ejemplo*, en US 2015/0368349 y WO 2015/184099, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de INCAGN1876.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es AMG 228 (Amgen). AMG 228 mientras que otros anticuerpos anti-GITR han sido divulgados, *por ejemplo*, en US 9,464,139 y WO 2015/031667, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de

CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de AMG 228.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-GITR es INBRX-110 (Inhibrx). INBRX-110 mientras que otros anticuerpos anti-GITR han sido divulgados, *por ejemplo*, en US 2017/0022284 y WO 2017/015623, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, el agonista de GITR comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de INBRX-110.

En una forma de realización, el agonista de GITR (*por ejemplo*, una proteína de fusión) es MEDI 1873 (MedImmune), también conocido como MEDI1873. MEDI 1873 mientras que otros agonistas de GITR han sido divulgados, *por ejemplo*, en US 2017/0073386, WO 2017/025610, y Ross *et al. Cancer Res* 2016; 76(14 Suppl): Abstract nr 561, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, el agonista de GITR comprende uno o más entre un dominio Fc de IgG, un dominio de multimerización funcional y un dominio de unión al receptor de un ligando del receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL) de MEDI 1873.

Otros agonistas de GITR conocidos (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR) incluyen los descriptos, *por ejemplo*, en WO 2016/054638, que se incorpora a la presente como referencia.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-GITR es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en GITR que uno de los anticuerpos anti-GITR descriptos en la presente.

En una forma de realización, el agonista de GITR es un péptido que activa la vía de señalización de GITR. En una forma de realización, el agonista de GITR es un fragmento de unión a inmunoadhesina (por ejemplo, un fragmento de unión a inmunoadhesina que comprende una porción de unión extracelular o GITR de GITRL) fusionado a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina).

Tabla 2: Secuencia de aminoácidos de otros ejemplos de moléculas de anticuerpos anti-GITR

BMS-986156		
Id. de Sec. Nro.: 20	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVIWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSMVRGDYYYGMDVWGQGTTVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 21	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDAS SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKL EIK

En ciertas formas de realización, el inmunomodulador es un inhibidor de una molécula de control inmune. En una forma de realización, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFRbeta. En una forma de realización, el inhibidor de una

molécula de control inmune inhibe PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 o CTLA4, o cualquier combinación. El término "inhibición" o "inhibidor" incluye una reducción en un determinado parámetro, por ejemplo, una actividad, de una molécula dada, por ejemplo, un inhibidor del punto de control inmunitario. Por ejemplo, la inhibición de una actividad, por ejemplo, una actividad PD-1 o PD-L1, de por lo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más queda incluida en este término. Por lo tanto, la inhibición no necesita ser del 100%. La inhibición de una molécula inhibitoria se puede realizar a nivel de ADN, ARN o proteína. En algunas formas de realización, se puede usar un ácido nucleico inhibitorio (por ejemplo, un dsRNA, siRNA o shRNA), para inhibir la expresión de una molécula inhibitoria. En otras formas de realización, el inhibidor de una señal inhibitoria es un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble (*por ejemplo*, PD-1-Ig o CTLA-4 Ig), o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora; por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo (también denominado en la presente " molécula de anticuerpo") que se une a PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta, o sus combinaciones.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo completo o un fragmento del mismo (*por ejemplo*, un Fab, F (ab ') 2, Fv, o un fragmento Fv de una sola cadena (scFv)). En aún otras formas de realización, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada (Fc) seleccionada entre, *por ejemplo*, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, e IgE; particularmente, seleccionada entre, *por ejemplo*, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4, más específicamente, la región constante de cadena pesada de IgG1 o IgG4 (*por ejemplo*, IgG1 o IgG4 humana). En una forma de realización, la región constante de cadena pesada es IgG1 humana o IgG4 humana. En una forma de realización, la región constante es alterada, por ejemplo, mutada, para modificar las propiedades de la molécula de anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más entre la unión del receptor Fc, glicosilación de anticuerpos, el número de residuos de cisteína, la función de las células efectoras, o la función de complemento).

En ciertas formas de realización, la molécula de anticuerpo está en forma de una molécula de anticuerpo biespecífica o multiespecífica. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo biespecífica posee una primera especificidad de unión para PD-1 o PD-L1 y una segunda especificidad de unión, *por ejemplo*, una segunda especificidad de unión para TIM-3, LAG-3, o PD-L2. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y TIM-3. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 o PD-L1 y LAG-3. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y PD-L1. En aún otra forma de realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a PD-1 y PD-L2. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo biespecífica se une a TIM-3 y LAG-3. Es posible realizar cualquier combinación de las moléculas mencionadas anteriormente en una molécula de anticuerpo multiespecífica, por ejemplo, un anticuerpo triespecífico que incluye una primera especificidad de unión a PD-1 o PD-1, y una segunda y tercera especificidades de unión a dos o más entre TIM 3, LAG-3, o PD-L2.

En ciertas formas de realización, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1, *por ejemplo*, PD-1 humana. En otra forma de realización, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-L1, *por ejemplo*, PD-L1 humana. En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 es una molécula de anticuerpo para PD-1 o PD-L1. El inhibidor de PD-1 o PD-L1 se puede administrar solo, o en combinación con otros inmunomoduladores, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de LAG-3, TIM-3 o CTLA4. En un ejemplo de forma de realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, *por ejemplo*, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En otra forma de realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, *por ejemplo*, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En aún otras formas de realización, el inhibidor de PD-1 o PD-L1, *por ejemplo*, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra en combinación con un inhibidor de LAG-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LAG-3, y un inhibidor de TIM-3, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-TIM-3.

Otras combinaciones de inmunomoduladores con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, uno o más entre PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR) también quedan contempladas por la presente invención. Cualquiera de las moléculas de anticuerpo conocidas en la técnica o descriptas en la presente se puede usar en las combinaciones de inhibidores de la molécula de control mencionadas anteriormente.

Inhibidores de PD-1

En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con un inhibidor de PD-1 para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 es seleccionado entre PDR001 (Novartis), Nivolumab (Bristol-Myers Squibb), Pembrolizumab (Merck & Co), Pidilizumab (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesaro), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte), o AMP-224 (Amplimmune).

Ejemplos de Inhibidores de PD-1

En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1. En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 según lo descripto en US 2015/0210769, publicada en Julio 30, 2015, titulada "Moléculas de anticuerpos para PD-1 y usos de las mismas," que se incorpora a la presente como referencia.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) (o colectivamente todas las CDRs) de una región variable de cadena pesada y liviana que comprende una secuencia de aminoácidos ilustrada en la Tabla 3 (*por ejemplo*, de las secuencias de la región variable de la cadena pesada y liviana de BAP049-Clone-E o BAP049-Clone-B de acuerdo con la Tabla 3), o codificada por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla

3. En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Kabat (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 3). En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Chothia (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 3). En algunas formas de realización, las CDR están de acuerdo con las definiciones de CDR combinadas de Kabat y Chothia (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 3). En una forma de realización, la combinación de CDR de Kabat y Chothia de VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTTYWMH (Id. de Sec. Nro.: 213). En una forma de realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, *por ejemplo*, sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservativas) o deleciones, en relación con una secuencia de aminoácidos ilustrada en la Tabla 3, o codificada por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla 3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 22, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 23, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 24; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 31, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 32, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 286, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una VHCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 45, una VHCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 46, y una VHCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 47; y una VL que comprende una VLCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 50, una VLCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 51, y una VLCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 52, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 27, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 27. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 41, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 41. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 37, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 37. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 27 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 41. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 27 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 37.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 28, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 28. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 42 o 38, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 42 o 38. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 28 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 42 o 38.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 29, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 29. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 43, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 43. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 39, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 39. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 29 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 43. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 29 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 39.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 30, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 30. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 44 o 40, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 44 o 40. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 30 y una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 44 o 40.

Las moléculas de anticuerpos descriptas en la presente pueden obtenerse mediante vectores, células huésped y los métodos descriptos en US 2015/0210769, que se incorpora a la presente como referencia.

Tabla 3. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de los ejemplos de moléculas de anticuerpo anti-PD-1

BAP049-Clone-B HC		
Id. de Sec. Nro.: 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH

Id. de Sec. Nro.: 23 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
Id. de Sec. Nro.: 24 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
Id. de Sec. Nro.: 25 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
Id. de Sec. Nro.: 26 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
Id. de Sec. Nro.: 24 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
Id. de Sec. Nro.: 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGL EWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 28	ADN de VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTC ACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGG CCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTA ACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGAT AAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATC AGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCA CAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
Id. de Sec. Nro.: 29	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGL EWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
Id. de Sec. Nro.: 30	ADN de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTC ACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGG CCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTA ACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGAT AAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATC

		AGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCA CAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC GCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAA GGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCT CCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTA GCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCT TCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCC ACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTC GGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTC CCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACT CCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACT GGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG ACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGAC AGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAA GAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGG CTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCA GACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGC AGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGA AGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCT GGGA
BAP049-Clone-B LC		
Id. de Sec. Nro.: 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
Id. de Sec. Nro.: 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
Id. de Sec. Nro.: 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
Id. de Sec. Nro.: 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
Id. de Sec. Nro.: 35 (Chothia)	LCDR2	WAS

Id. de Sec. Nro.: 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
Id. de Sec. Nro.: 37	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
Id. de Sec. Nro.: 38	ADN de VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCT GGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCT GGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACT AGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATAT CGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTT CGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
Id. de Sec. Nro.: 39	Cadena liviana	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Id. de Sec. Nro.: 40	ADN de cadena liviana	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCT GGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCT GGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACT AGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATAT CGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTT CGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTC CCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCG GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGG CCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-E HC		
Id. de Sec. Nro.: 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH

Id. de Sec. Nro.: 23 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
Id. de Sec. Nro.: 24 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
Id. de Sec. Nro.: 25 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
Id. de Sec. Nro.: 26 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
Id. de Sec. Nro.: 24 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
Id. de Sec. Nro.: 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGL EWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 28	ADN de VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTC ACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGG CCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTA ACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGAT AAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATC AGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCA CAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
Id. de Sec. Nro.: 29	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGL EWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
Id. de Sec. Nro.: 30	ADN de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTC ACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGG CCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTA ACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGAT AAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATC

		AGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCA CAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC GCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAA GGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCT CCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTA GCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCT TCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCC ACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTC GGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTC CCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACT CCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACT GGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG ACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGAC AGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAA GAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGG CTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCA GACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGC AGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGA AGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCT GGGA
BAP049-Clone-E LC		
Id. de Sec. Nro.: 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
Id. de Sec. Nro.: 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
Id. de Sec. Nro.: 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
Id. de Sec. Nro.: 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
Id. de Sec. Nro.: 35 (Chothia)	LCDR2	WAS

Id. de Sec. Nro.: 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
Id. de Sec. Nro.: 41	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
Id. de Sec. Nro.: 42	ADN de VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCT GGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCT GGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTA GAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGC ACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGC CGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTT CGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
Id. de Sec. Nro.: 43	Cadena liviana	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Id. de Sec. Nro.: 44	ADN de cadena liviana	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCT GGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCT GGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTA GAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGC ACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGC CGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTT CGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTC CCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCG GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGG CCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-B HC		
Id. de Sec. Nro.: 45 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC

Id. de Sec. Nro.: 46 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTT TAAGAAT
Id. de Sec. Nro.: 47 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
Id. de Sec. Nro.: 48 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
Id. de Sec. Nro.: 49 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
Id. de Sec. Nro.: 47 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clone-B LC		
Id. de Sec. Nro.: 50 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTT CCTGACC
Id. de Sec. Nro.: 51 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
Id. de Sec. Nro.: 52 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
Id. de Sec. Nro.: 53 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
Id. de Sec. Nro.: 54 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
Id. de Sec. Nro.: 55 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-Clone-E HC		
Id. de Sec. Nro.: 45 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
Id. de Sec. Nro.: 46 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTT TAAGAAT
Id. de Sec. Nro.: 47 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
Id. de Sec. Nro.: 48 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
Id. de Sec. Nro.: 49 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
Id. de Sec. Nro.: 47 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

BAP049-Clone-E LC		
Id. de Sec. Nro.: 50 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC
Id. de Sec. Nro.: 51 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
Id. de Sec. Nro.: 52 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
Id. de Sec. Nro.: 53 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
Id. de Sec. Nro.: 54 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
Id. de Sec. Nro.: 55 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

Otros Ejemplos de Inhibidores de PD-1

En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es Nivolumab (Número de registro CAS: 946414-94-4). Los nombres alternativos para Nivolumab incluyen MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 o OPDIVO®. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano, que bloquea específicamente PD1. Nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD1 están descriptos en la Patente Estadounidense Número 8,008,449 y en la Publicación por el PCT Nro. WO2006/121168, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de Nivolumab, *por ejemplo*, según lo divulgado en la Tabla 4.

En otras formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es Pembrolizumab. Pembrolizumab (Denominación Comercial KEYTRUDA anteriormente Lambrolizumab, también conocido como Merck 3745, MK-3475 o SCH-900475) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une a PD1. Pembrolizumab ha sido divulgado, *por ejemplo*, en Hamid, O. *et al*. (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134–44, Publicación por el PCT Nro. WO2009/114335, y en la Patente Estadounidense Número 8,354,509, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de Pembrolizumab, *por ejemplo*, según lo divulgado en la Tabla 4.

En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es Pidilizumab. Pidilizumab (CT-011; Cure Tech) es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado que se une a PD1. Pidilizumab y otros anticuerpos

monoclonales anti-PD-1 humanizados están descriptos en la Publicación por el PCT Nro. WO2009/101611, que se incorpora por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de Pidilizumab, *por ejemplo*, según lo divulgado en la Tabla 4.

Otros anticuerpos anti-PD1 han sido divulgados en la Patente Estadounidense Número 8,609,089, Publicación de Patente Estadounidense Número 2010028330, y/o Publicación de Patente Estadounidense Número 20120114649, que se incorporan por completo a la presente como referencia. Otros anticuerpos anti-PD1 incluyen AMP 514 (Amplimmune).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es MEDI0680 (Medimmune), también conocida como AMP-514. MEDI0680 y otros anticuerpos anti-PD-1 han sido divulgados en US 9,205,148 y WO 2012/145493, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de MEDI0680.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es REGN2810 (Regeneron). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de REGN2810.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es PF-06801591 (Pfizer). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de PF-06801591.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es BGB-A317 o BGB-108 (Beigene). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de BGB-A317 o BGB-108.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es INCSHR1210 (Incyte), también conocido como INCSHR01210 o SHR-1210. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de INCSHR1210.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 es TSR-042 (Tesaro), también conocido como ANB011. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 comprende una o más de las

secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de TSR-042.

Otros anticuerpos anti-PD-1 conocidos incluyen los descriptos, *por ejemplo*, en WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8,735,553, US 7,488,802, US 8,927,697, US 8,993,731, y US 9,102,727, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en PD-1 que uno de los anticuerpos anti-PD-1 descriptos en la presente.

En una forma de realización, el inhibidor de PD-1 es un péptido que inhibe la vía de señalización de PD-1, por ejemplo, según lo descripto en US 8,907,053, que se incorpora a la presente como referencia. En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una porción de unión extracelular o PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada a una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina). En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-1 es AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), por ejemplo, divulgado en WO 2010/027827 y WO 2011/066342, que se incorporan por completo a la presente como referencia).

Tabla 4. Secuencias de aminoácidos de otros ejemplos de moléculas de anticuerpos anti-PD-1

Nivolumab		
Id. de Sec. Nro.: 56	Cadena Pesada	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
Id. de Sec. Nro.: 57	Cadena liviana	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Pembrolizumab		
Id. de Sec. Nro.: 58	Cadena Pesada	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINP SNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGF DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ

		PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK
Id. de Sec. Nro.: 59	Cadena liviana	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASY LESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Pidilizumab		
Id. de Sec. Nro.: 60	Cadena Pesada	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINT DSGESTYAEEFKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMYFCVRVGYDALDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
Id. de Sec. Nro.: 61	Cadena liviana	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASG VPSRFSGSGSGTSYCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Inhibidoress de PD-L1

En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con un inhibidor de PD-L1 para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el inhibidor PD-L1 es seleccionado entre FAZ053 (Novartis), Atezolizumab (Genentech/Roche), Avelumab (Merck Serono y Pfizer), Durvalumab (MedImmune/AstraZeneca), o BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

Ejemplos de Inhibidores de PD-L1

En una forma de realización, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. En una forma de realización, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1 de acuerdo a lo divulgado en US 2016/0108123, publicada en abril 21, 2016, titulada "Moléculas de anticuerpos para PD-L1 y usos de las mismas," que se incorpora a la presente como referencia.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y liviana que comprende una secuencia de aminoácidos ilustrada en la Tabla 5 (*por ejemplo,* de las secuencias de la región variable de la cadena pesada y liviana de BAP058-Clon O o BAP058-Clon N de acuerdo con la Tabla 5), o codificada por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla

5. En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Kabat (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 5). En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Chothia (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 5). En algunas formas de realización, las CDR están de acuerdo con las definiciones de CDR combinadas de Kabat y Chothia (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 5). En una forma de realización, la combinación de CDR de Kabat y Chothia de VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSYWMY (Id. de Sec. Nro.: 214). En una forma de realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, *por ejemplo*, sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservativas) o deleciones, en relación con una secuencia de aminoácidos ilustrada en la Tabla 5, o codificada por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla 5.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 62, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 63, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 64; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 70, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 71, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 72, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 5.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VH que comprende una VHCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 89, una VHCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 90, y una VHCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 91; y una VL que comprende una VLCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 94, una VLCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 95, y una VLCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 96, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 5.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 67, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 67. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 77, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 77. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 81, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 81. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 85, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 85. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos

de la Id. de Sec. Nro.: 67 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 77. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 81 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 85.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 68, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 68. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 78, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 78. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 82, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 82. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 86, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 86. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 68 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 78. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 82 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 86.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 69, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 69. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 79, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 79. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 83, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 83. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 87, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 87. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 69 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 79. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 83 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 87.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 76, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 76. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 80, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 80. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 84, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 84. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 88, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 88. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 76 y una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 80. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 84 y una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 88.

Las moléculas de anticuerpos descriptas en la presente pueden obtenerse mediante vectores, células huésped y los métodos descriptos en US 2016/0108123, que se incorpora a la presente como referencia.

Tabla 5. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de ejemplos de moléculas de anticuerpo anti-PD-L1

BAP058-Clon O HC		
Id. de Sec. Nro.: 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
Id. de Sec. Nro.: 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
Id. de Sec. Nro.: 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
Id. de Sec. Nro.: 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
Id. de Sec. Nro.: 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
Id. de Sec. Nro.: 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
Id. de Sec. Nro.: 67	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQARG QRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS

Id. de Sec. Nro.: 68	ADN de VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACAC CTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTAGAGG GCAAAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGG CTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATT AGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAT AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAA GGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
Id. de Sec. Nro.: 69	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQARG QRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
Id. de Sec. Nro.: 76	ADN de cadena pesada	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACAC CTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTAGAGG GCAAAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGG CTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATT AGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAT AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAA GGCACTACCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCG TCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAAT CCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGA GCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAC TCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACA CTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGT GCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGT

		CTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCC CGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTT CAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC CAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAA AGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCC ACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGAC TTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCAC CCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTAC ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP058-Clon O LC		
Id. de Sec. Nro.: 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
Id. de Sec. Nro.: 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
Id. de Sec. Nro.: 72 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
Id. de Sec. Nro.: 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
Id. de Sec. Nro.: 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
Id. de Sec. Nro.: 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
Id. de Sec. Nro.: 77	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSP QLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ QYNSYPLTFGQGTKVEIK
Id. de Sec. Nro.: 78	ADN de VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCTCAGGACG TGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAAT CACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGG CGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCT

		ACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCA AGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
Id. de Sec. Nro.: 79	Cadena liviana	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSP QLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ QYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Id. de Sec. Nro.: 80	ADN de cadena liviana	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCTCAGGACG TGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAAT CACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGG CGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCT ACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCA AGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAG CGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGG CACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCG GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGA GCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAG GACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAG GCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
BAP058-Clon N HC		
Id. de Sec. Nro.: 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
Id. de Sec. Nro.: 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
Id. de Sec. Nro.: 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
Id. de Sec. Nro.: 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
Id. de Sec. Nro.: 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
Id. de Sec. Nro.: 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

Id. de Sec. Nro.: 81	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATG QGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 82	ADN de VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACAC CTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTACCGGT CAAGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGC TCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAA GGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
Id. de Sec. Nro.: 83	Cadena Pesada	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATG QGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG
Id. de Sec. Nro.: 84	ADN de cadena pesada	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACAC CTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTACCGGT CAAGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGC TCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAA GGCACTACCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCG TCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAAT CCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGA GCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAC TCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA

		CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACA CTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGT GCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGT CTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCC CGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTT CAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC CAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAA AGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCC ACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGAC TTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCAC CCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTAC ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP058-Clon N LC		
Id. de Sec. Nro.: 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
Id. de Sec. Nro.: 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
Id. de Sec. Nro.: 72(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
Id. de Sec. Nro.: 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
Id. de Sec. Nro.: 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
Id. de Sec. Nro.: 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
Id. de Sec. Nro.: 85	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQA PRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYNSYPLTFGQGTKVEIK
Id. de Sec. Nro.: 86	ADN de VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGTGACC CTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCTCAGGAC GTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAA GCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCG

		GCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGT TCACCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTAC CTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGT CAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
Id. de Sec. Nro.: 87	Cadena liviana	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQA PRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Id. de Sec. Nro.: 88	ADN de cadena liviana	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGTGACC CTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCTCAGGAC GTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAA GCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCG GCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGT TCACCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTAC CTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGT CAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCC AGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
BAP058-Clon O HC		
Id. de Sec. Nro.: 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
Id. de Sec. Nro.: 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
Id. de Sec. Nro.: 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
Id. de Sec. Nro.: 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
Id. de Sec. Nro.: 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct

Id. de Sec. Nro.: 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-Clon O LC		
Id. de Sec. Nro.: 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
Id. de Sec. Nro.: 95 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
Id. de Sec. Nro.: 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
Id. de Sec. Nro.: 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
Id. de Sec. Nro.: 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
Id. de Sec. Nro.: 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
BAP058-Clon N HC		
Id. de Sec. Nro.: 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
Id. de Sec. Nro.: 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagtttaagaat
Id. de Sec. Nro.: 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
Id. de Sec. Nro.: 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
Id. de Sec. Nro.: 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
Id. de Sec. Nro.: 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-Clon N LC		
Id. de Sec. Nro.: 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
Id. de Sec. Nro.: 95 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
Id. de Sec. Nro.: 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
Id. de Sec. Nro.: 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc

Id. de Sec. Nro.: 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
Id. de Sec. Nro.: 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg

Otros ejemplos de inhibidores de PD-L1

En algunas formas de realización, el inhibidor de PD-L1es un anticuerpo anti-PD-L1. En algunas formas de realización, el inhibidor anti-PD-L1 es seleccionado entre YW243,55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, o MDX-1105MSB-0010718C (también denominado A09-246-2) divulgado en, *por ejemplo*, WO 2013/0179174, y que tiene una secuencia descripta en la presente (o una secuencia sustancialmente idéntica o similar a la misma, por ejemplo, una secuencia por lo menos 85%, 90%, 95% idéntica o superior a la secuencia especificada).

En una forma de realización, el inhibidor de PD-L1es MDX-1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, un anticuerpo anti-PD-L1 descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO 2007/005874.

En una forma de realización, el inhibidor de PD-L1 es YW243,55.S70. YW243,55.S70 es un anticuerpo anti-PD-L1 descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO 2010/077634.

En una forma de realización, el inhibidor de PD-L1es MDPL3280A (Genentech / Roche) también conocido como Atezolizumabm, RG7446, RO5541267, YW243,55.S70, o TECENTRIQ™. MDPL3280A es un anticuerpo monoclonal IgG1 optimizado para Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos para PD-L1 han sido divulgados en la Patente Estadounidense Número: 7,943,743 y en la Publicación Estadounidense Número: 20120039906 que se incorporan a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de Atezolizumab, por ejemplo, según lo divulgado en la Tabla 6.

En otras formas de realización, el inhibidor de PD-L2 es AMP-224. AMP-224 es un receptor soluble de fusión de Fc PD-L2 que bloquea la interacción entre PD1 y B7-H1 (B7-DCIg; Amplimmune; *por ejemplo*, divulgado en las Publicaciones por el PCT Números WO2010/027827 y WO2011/066342).

En una forma de realización, el inhibidor de PD-L1 es una molécula de anticuerpo anti-PD-L1. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es Avelumab (Merck Serono y Pfizer), también conocido como MSB0010718C. Avelumab y otros anticuerpos anti-PD-L1 están descriptos en WO 2013/079174, que se incorpora a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de Avelumab, por ejemplo, según lo divulgado en la Tabla 6.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es Durvalumab (MedImmune/AstraZeneca), también conocido como MEDI4736. Durvalumab y otros anticuerpos anti-PD-L1

están descriptos en US 8,779,108, que se incorpora a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de Durvalumab, por ejemplo, según lo divulgado en la Tabla 6.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), también conocido como MDX-1105 o 12A4. BMS-936559 y otros anticuerpos anti-PD-L1 están descriptos en US 7,943,743 y WO 2015/081158, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-L1 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de BMS-936559, por ejemplo, según lo divulgado en la Tabla 6.

Otros anticuerpos anti-PD-L1 conocidos incluyen los descriptos, por ejemplo, en WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8,168,179, US 8,552,154, US 8,460,927, y US 9,175,082, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en PD-L1 que uno de los anticuerpos anti-PD-L1 descriptos en la presente.

Tabla 6. Secuencias de aminoácidos de otros ejemplos de moléculas de anticuerpos anti-PD-L1

Atezolizumab		
Id. de Sec. Nro.: 100	Cadena Pesada	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAW ISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHW PGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Id. de Sec. Nro.: 101	Cadena liviana	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
Avelumab		

Id. de Sec. Nro.: 102	Cadena Pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSI YPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGT VTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Id. de Sec. Nro.: 103	Cadena liviana	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGT KVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
Durvalumab		
Id. de Sec. Nro.: 104	Cadena Pesada	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVA NIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE GGWFGELAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Id. de Sec. Nro.: 105	Cadena liviana	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
BMS-936559		
Id. de Sec. Nro.: 106	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAISWVRQAPGQGLEWMGG IIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFV SGSPFGMDVWGQGTTVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 107	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

Inhibidores de LAG-3

En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con un inhibidor de LAG-3 para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el inhibidor de LAG-3 es seleccionado entre LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), o TSR-033 (Tesaro).

Ejemplos de Inhibidores de LAG-3

En una forma de realización, el inhibidor de LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En una forma de realización, el inhibidor de LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3 que ha sido divulgada en US 2015/0259420, publicada en septiembre 17, 2015, titulada "Moléculas de anticuerpos para LAG-3 y usos de las mismas," que se incorpora a la presente como referencia.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y liviana que comprende una secuencia de aminoácidos ilustrada en la Tabla 7 (*por ejemplo*, de las secuencias de la región variable de la cadena pesada y liviana de BAP050-Clon I o BAP050-Clon J de acuerdo con la Tabla 7), o codificada por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla 7. En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Kabat (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 7). En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Chothia (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 7). En algunas formas de realización, las CDR están de acuerdo con las definiciones de CDR combinadas de Kabat y Chothia (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 7). En una forma de realización, la combinación de CDR de Kabat y Chothia de VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GFTLTNYGMN (Id. de Sec. Nro.: 173). En una forma de realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, *por ejemplo*, sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservativas) o deleciones, en relación con una secuencia de aminoácidos ilustrada en la Tabla 7, o codificada por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla 7.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 108, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 109, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 110; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 117, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 118, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 119, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 7.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende una VHCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 143 o 144, una VHCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 145 o 146, y una VHCDR3 codificada por la

secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 147 o 148; y una VL que comprende una VLCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 153 o 154, una VLCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 155 o 156, y una VLCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 157 o 158, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende una VHCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 165 o 144, una VHCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 166 o 146, y una VHCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 167 o 148; y una VL que comprende una VLCDR1 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 153 o 154, una VLCDR2 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 155 o 156, y una VLCDR3 codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 157 o 158, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 7.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 113, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 113. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 125, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 125. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 131, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 131. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 137, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 137. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 113 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 125. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 131 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 137.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 114 o 115, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 114 o 115. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 126 o 127, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 126 o 127. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 132 o 133, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 132 o 133. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una

VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 138 o 139, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 138 o 139. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 114 o 115 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 126 o 127. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 132 o 133 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 138 o 139.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 116, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 116. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 128, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 128. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 134, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 134. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 140, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 140. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 116 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 128. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 134 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 140.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 123 o 124, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 123 o 124. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 129 o 130, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 129 o 130. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 135 o 136, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 135 o 136. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 141 o 142, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 141 o 142. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 123 o 124 y una cadena liviana codificada por la

secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 129 o 130. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 135 o 136 y una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 141 o 142.

Las moléculas de anticuerpos descriptas en la presente pueden obtenerse mediante vectores, células huésped y los métodos descriptos en US 2015/0259420, que se incorpora a la presente como referencia.

Tabla 7. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de ejemplos de moléculas de anticuerpo anti-LAG-3

BAP050-Clon I HC		
Id. de Sec. Nro.: 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
Id. de Sec. Nro.: 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
Id. de Sec. Nro.: 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
Id. de Sec. Nro.: 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
Id. de Sec. Nro.: 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
Id. de Sec. Nro.: 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
Id. de Sec. Nro.: 113	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 114	ADN de VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATTCACCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGC
Id. de Sec. Nro.: 115	ADN de VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGT

		GTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACC AACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTG ACCGTGTCCTCT
Id. de Sec. Nro.: 116	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRL EWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAV YYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
Id. de Sec. Nro.: 123	ADN de cadena pesada	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGA GCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATTCACCCTCACCA ATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGG AGTGGATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACG CGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGT GTCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACC GCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACC AACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCACTGTG ACTGTGTCCAGCGCGTCCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGG CACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTG CCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGC AGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTC ATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGG CCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCC TCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTT CCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCA CTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCT GAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCC TAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCG

		GGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGAC TAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCA TCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAAC AACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCT TCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCA CTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
Id. de Sec. Nro.: 124	ADN de cadena pesada	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGC GCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTGACCA ACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGG AATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGT GTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACC AACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTG ACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGG CCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAA CAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGT ACGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGGCC TGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC CTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGA TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTA CCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAG GAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC

BAP050-Clon I LC		
Id. de Sec. Nro.: 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
Id. de Sec. Nro.: 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
Id. de Sec. Nro.: 119 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
Id. de Sec. Nro.: 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
Id. de Sec. Nro.: 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
Id. de Sec. Nro.: 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
Id. de Sec. Nro.: 125	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIY YTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTF GQGTKVEIK
Id. de Sec. Nro.: 126	ADN de VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGG GCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCTCTAA CTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTG CTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCTAGGT TTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTAT AACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
Id. de Sec. Nro.: 127	ADN de VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGG GCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAA CTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTG CTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCAGAT TTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTC CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTAC AACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
Id. de Sec. Nro.: 128	Cadena liviana	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIY YTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Id. de Sec. Nro.: 129	ADN de cadena liviana	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGG GCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCTCTAA CTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTG CTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCTAGGT TTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTAT AACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACG AGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGC GAGTGC
Id. de Sec. Nro.: 130	ADN de cadena liviana	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGG GCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAA CTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTG CTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCAGAT TTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTC CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTAC AACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACG AGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACA ACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGC GAGTGC
BAP050-Clon J HC		
Id. de Sec. Nro.: 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
Id. de Sec. Nro.: 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
Id. de Sec. Nro.: 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

Id. de Sec. Nro.: 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
Id. de Sec. Nro.: 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
Id. de Sec. Nro.: 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
Id. de Sec. Nro.: 131	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 132	ADN de VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
Id. de Sec. Nro.: 133	ADN de VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
Id. de Sec. Nro.: 134	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

Id. de Sec. Nro.: 135	ADN de cadena pesada	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCACCCTGACTA ACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTTAAGGGCAGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGT GTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACC GCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCCTACTACTACGGCACTA ACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGA CCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGC ACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGC CTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACA GCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCA GAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCA TCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAG CCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCT CGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTC CCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGA AGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCT AGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACT AAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCAT CGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACA ACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTT CCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGG AAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCAC TACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
Id. de Sec. Nro.: 136	ADN de cadena pesada	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGC GCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTGACCA ACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGG AATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACG CCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGT GTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATAC CGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACC

		AACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTG ACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGG CCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAA CAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGT ACGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGGCC TGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC CTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGA TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTA CCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAG CTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAG GAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clon J LC		
Id. de Sec. Nro.: 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
Id. de Sec. Nro.: 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
Id. de Sec. Nro.: 119 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
Id. de Sec. Nro.: 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
Id. de Sec. Nro.: 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
Id. de Sec. Nro.: 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW

Id. de Sec. Nro.: 137	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY YTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTF GQGTKVEIK
Id. de Sec. Nro.: 138	ADN de VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGG GCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCTCTAA CTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCT GCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGAATCCCCCCTAGG TTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAACA ATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTA TAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAA G
Id. de Sec. Nro.: 139	ADN de VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGG GCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAA CTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCCCTAGA TTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAACA ACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTA CAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA G
Id. de Sec. Nro.: 140	Cadena liviana	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY YTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Id. de Sec. Nro.: 141	ADN de cadena liviana	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGG GCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCTCTAA CTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCT GCTGATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGAATCCCCCCTAGG TTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAACA ATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTA TAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAA GCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGAC GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGAC

		CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG CGAGTGC
Id. de Sec. Nro.: 142	ADN de cadena liviana	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGG GCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATCTCCAA CTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCCCTAGA TTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAACA ACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTA CAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA GCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGAC GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG CGAGTGC
BAP050-Clon I HC		
Id. de Sec. Nro.: 143 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
Id. de Sec. Nro.: 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
Id. de Sec. Nro.: 145 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTC AAGGGA
Id. de Sec. Nro.: 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTC AAGGGC
Id. de Sec. Nro.: 147 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGAC TAC
Id. de Sec. Nro.: 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGAC TAT
Id. de Sec. Nro.: 149 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
Id. de Sec. Nro.: 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
Id. de Sec. Nro.: 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG

Id. de Sec. Nro.: 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
Id. de Sec. Nro.: 147 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGAC TAC
Id. de Sec. Nro.: 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGAC TAT
BAP050-Clon I LC		
Id. de Sec. Nro.: 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
Id. de Sec. Nro.: 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
Id. de Sec. Nro.: 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
Id. de Sec. Nro.: 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
Id. de Sec. Nro.: 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
Id. de Sec. Nro.: 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
Id. de Sec. Nro.: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
Id. de Sec. Nro.: 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
Id. de Sec. Nro.: 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
Id. de Sec. Nro.: 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
Id. de Sec. Nro.: 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
Id. de Sec. Nro.: 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clon J HC		
Id. de Sec. Nro.: 165 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
Id. de Sec. Nro.: 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC

Id. de Sec. Nro.: 166 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGC
Id. de Sec. Nro.: 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGC
Id. de Sec. Nro.: 167 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTAC
Id. de Sec. Nro.: 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTAT
Id. de Sec. Nro.: 168 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
Id. de Sec. Nro.: 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
Id. de Sec. Nro.: 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
Id. de Sec. Nro.: 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
Id. de Sec. Nro.: 167 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTAC
Id. de Sec. Nro.: 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTAT
BAP050-Clon J LC		
Id. de Sec. Nro.: 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
Id. de Sec. Nro.: 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
Id. de Sec. Nro.: 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
Id. de Sec. Nro.: 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
Id. de Sec. Nro.: 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
Id. de Sec. Nro.: 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
Id. de Sec. Nro.: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
Id. de Sec. Nro.: 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC

Id. de Sec. Nro.: 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
Id. de Sec. Nro.: 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
Id. de Sec. Nro.: 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
Id. de Sec. Nro.: 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

Otros Ejemplos de Inhibidores de LAG-3

En una forma de realización, el inhibidor de LAG-3 es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3. En una forma de realización, el inhibidor de LAG-3 es BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), también conocido como BMS986016. BMS-986016 y otros anticuerpos anti-LAG-3 están descriptos en WO 2015/116539 y US 9,505,839, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de BMS-986016, *por ejemplo*, según lo divulgado en la Tabla 8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es TSR-033 (Tesaro). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de TSR-033.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es IMP731 o GSK2831781 (GSK and Prima BioMed). IMP731 y otros anticuerpos anti-LAG-3 están descriptos en WO 2008/132601 y US 9,244,059, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de IMP731, *por ejemplo*, según lo divulgado en la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de GSK2831781.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es IMP761 (Prima BioMed). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de IMP761.

Otros anticuerpos anti-LAG-3 conocidos incluyen los descriptos, *por ejemplo*, en WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9,244,059, US 9,505,839, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-LAG-3 es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en LAG-3 que uno de los anticuerpos anti-LAG-3 descriptos en la presente.

En una forma de realización, el inhibidor anti-LAG-3 es una proteína LAG-3 soluble, *por ejemplo*, IMP321 (Prima BioMed), *por ejemplo*, según lo divulgado en WO 2009/044273, que se incorpora a la presente como referencia.

Tabla 8. Secuencias de aminoácidos de otros ejemplos de moléculas de anticuerpos anti-LAG-3

BMS-986016		
Id. de Sec. Nro.: 169	Cadena Pesada	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIG EINHRGSTNSNPSLKSRVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFGYS DYEYNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
Id. de Sec. Nro.: 170	Cadena liviana	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTN LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
IMP731		
Id. de Sec. Nro.: 171	Cadena Pesada	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLEWLGM IWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCAREGD VAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Id. de Sec. Nro.: 172	Cadena liviana	DIVMTQSPSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLLNGSNQKNYLAWYQQKPGQS PKLLVYFASTRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCLQHFGTP

		PTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC

Inhibidores de TIM-3

En ciertas formas de realización, el inhibidor de una molécula de control inmune es un inhibidor de TIM-3. En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con un inhibidor de TIM-3 para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el inhibidor de TIM-3 es MGB453 (Novartis) o TSR-022 (Tesaro).

Ejemplos de Inhibidores de TIM-3

En una forma de realización, el inhibidor de TIM-3 es una molécula de anticuerpo anti-TIM-3. En una forma de realización, el inhibidor de TIM-3 es una molécula de anticuerpo anti-TIM-3 descripta en US 2015/0218274, publicada en agosto 6, 2015, titulada "Moléculas de anticuerpos para TIM-3 y usos de las mismas," que se incorpora a la presente como referencia.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende por lo menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) (o colectivamente todas las CDR) de una región variable de cadena pesada y liviana que comprende una secuencia de aminoácidos ilustrada en la Tabla 9 (*por ejemplo*, de las secuencias de la región variable de la cadena pesada y liviana de ABTIM3-hum11 o ABTIM3-hum03 de acuerdo con la Tabla 9), o codificada por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla 9. En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Kabat (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 9). En algunas formas de realización, las CDRs están de acuerdo con la definición de Chothia (*por ejemplo*, según lo indicado en la Tabla 9). En una forma de realización, una o más de las CDR (o colectivamente todas las CDR) tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más cambios, *por ejemplo*, sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservativas) o deleciones, en relación con una secuencia de aminoácidos ilustrada en la Tabla 9, o codificada por una secuencia de nucleótidos ilustrada en la Tabla 9.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 174, una secuencia de aminoácidos VHCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 175, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 176; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 183, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 184, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 185, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 9. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos VHCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 174, una secuencia de

aminoácidos VHCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 193, y una secuencia de aminoácidos VHCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 176; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos VLCDR1 de la Id. de Sec. Nro.: 183, una secuencia de aminoácidos VLCDR2 de la Id. de Sec. Nro.: 184, y una secuencia de aminoácidos VLCDR3 de la Id. de Sec. Nro.: 185, cada una de ellas de acuerdo con la Tabla 9.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 179, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 179. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 189, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 189. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 195, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 195. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 199, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 199. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 179 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 189. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 195 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 199.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 180, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 180. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 190, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 190. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 196, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 196. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 200, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 200. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 180 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 190. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 196 y una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 200.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 181, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 181. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 191, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 191. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 197, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 197. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 201, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 201. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 181 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 191. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 197 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 201.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 182, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 182. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 192, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 192. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 198, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 198. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 202, o una secuencia de nucleótidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 202. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 182 y una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 192. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una cadena pesada codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 198 y una cadena liviana codificada por la secuencia de nucleótidos de la Id. de Sec. Nro.: 202.

Las moléculas de anticuerpos descriptas en la presente pueden obtenerse mediante vectores, células huésped y los métodos descriptos en US 2015/0218274, que se incorpora a la presente como referencia.

Tabla 9. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de ejemplos de moléculas de anticuerpo anti-TIM-3

ABTIM3-hum11		

Id. de Sec. Nro.: 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
Id. de Sec. Nro.: 175 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
Id. de Sec. Nro.: 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
Id. de Sec. Nro.: 177 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
Id. de Sec. Nro.: 178 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
Id. de Sec. Nro.: 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
Id. de Sec. Nro.: 179	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEW MGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 180	ADN de VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCT CTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGC TATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTG GATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGA AGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACC GTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTA CTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTC AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
Id. de Sec. Nro.: 181	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEW MGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
Id. de Sec. Nro.: 182	ADN de cadena pesada	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCT CTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTAGC TATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTG GATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGA

		AGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACC GTCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTA CTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTC AAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCC GTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGC TGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCC GCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCAC GGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGG ACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAA GTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCG GTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGA TTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACT TACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAA CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGC TCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAA CCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAG ACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCA GCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAG TCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
Id. de Sec. Nro.: 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
Id. de Sec. Nro.: 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
Id. de Sec. Nro.: 185 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
Id. de Sec. Nro.: 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
Id. de Sec. Nro.: 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
Id. de Sec. Nro.: 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS

Id. de Sec. Nro.: 189	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPK LLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPS TFGGGTKVEIK
Id. de Sec. Nro.: 190	ADN de VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGG CGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACT ACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGC CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCA GTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
Id. de Sec. Nro.: 191	Cadena liviana	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPK LLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPS TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Id. de Sec. Nro.: 192	ADN de cadena liviana	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGG CGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACT ACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGC CCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCA GTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAG CGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
ABTIM3-hum03		
Id. de Sec. Nro.: 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
Id. de Sec. Nro.: 193 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG

Id. de Sec. Nro.: 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
Id. de Sec. Nro.: 177 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
Id. de Sec. Nro.: 194 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
Id. de Sec. Nro.: 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
Id. de Sec. Nro.: 195	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLE WIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS
Id. de Sec. Nro.: 196	ADN de VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCG CTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTTTCACTTCTT ATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGG ATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGAA GTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCG TCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTAC TACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCA AGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
Id. de Sec. Nro.: 197	Cadena Pesada	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLE WIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
Id. de Sec. Nro.: 198	ADN de cadena pesada	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGCG CTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTTTCACTTCTT ATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGG ATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGAA GTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCG TCTATATGGAACTGAGTTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTAC TACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCA AGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCG

		TGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGT GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCG CTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACG GTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGA CCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAG TACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGG TCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGAT TTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTG CACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTT ACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAAC GGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCT CAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACC CCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAAC CAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGA CCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGC GGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAG CTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGT CCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
Id. de Sec. Nro.: 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
Id. de Sec. Nro.: 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
Id. de Sec. Nro.: 185 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
Id. de Sec. Nro.: 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
Id. de Sec. Nro.: 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
Id. de Sec. Nro.: 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
Id. de Sec. Nro.: 199	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPK LLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDP STFGGGTKVEIK

Id. de Sec. Nro.: 200	ADN de VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGG CGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACT ACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCC CCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCC CGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTA TTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAG TCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGA TTAAG
Id. de Sec. Nro.: 201	Cadena liviana	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPK LLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDP STFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Id. de Sec. Nro.: 202	ADN de cadena liviana	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGGG CGAGCGGGCTACTATTAACTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGTACT ACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCC CCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCC CGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCCTGACTA TTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAG TCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGA TTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGC GACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGA ACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCA CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAG TGC

Otros ejemplos de Inhibidores de TIM-3

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 es TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de TSR-022. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de APE5137 o APE5121, *por ejemplo*, según lo divulgado en la Tabla 10.

APE5137, APE5121, en tanto otros anticuerpos anti-TIM-3 están descriptos en WO 2016/161270, que se incorpora a la presente como referencia.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 es el clon de anticuerpo F38-2E2. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-TIM-3 comprende una o más de las secuencias de CDR (o colectivamente todas las secuencias de CDR), la secuencia de la región variable de la cadena pesada o la cadena liviana, o la secuencia de la cadena pesada o la cadena liviana de F38-2E2.

Otros anticuerpos anti-TIM-3 conocidos incluyen los descriptos, *por ejemplo*, en WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418, y US 9,163,087, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

En una forma de realización, el anticuerpo anti-TIM-3 es un anticuerpo que compite por la unión con, y/o se une al mismo epítopo en TIM-3 que uno de los anticuerpos anti-TIM-3 descriptos en la presente.

Tabla 10. **Secuencias de aminoácidos de otros ejemplos de moléculas de anticuerpos anti-TIM-3**

APE5137		
Id. de Sec. Nro.: 203	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVSTI SGGGTYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMDY WGQGTTVTVSSA
Id. de Sec. Nro.: 204	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKLLIYGAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGTKVEIK R
APE5121		
Id. de Sec. Nro.: 205	VH	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKYYV GPADYWGQGTLVTVSSG
Id. de Sec. Nro.: 206	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQPPKL LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPLTFG GGTKIEVK

Citoquinas

En aún otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se utilizan en combinación con una o más citoquinas, incluidas, entre otras, interferón, IL-2, IL-15, IL-7, o IL21. En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en combinación con un complejo IL-15/IL-15Ra. En algunas formas de realización, el complejo IL-15/IL-15Ra es seleccionado entre NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) o CYP0150 (Cytune).

Ejemplos de complejos IL-15/IL-15Ra

En una forma de realización, la citoquina es IL-15 formando un complejo con una forma soluble del receptor alfa de IL-15 (IL-15Ra). El complejo IL-1/IL-15Ra puede comprender IL-15 unida covalentemente o no covalentemente a una forma soluble de IL-15Ra. En una forma de realización específica, la IL-15 humana está unida de manera no covalente a una forma soluble de IL-15Ra. En una forma de realización específica, la IL-15 humana de la formulación comprende una secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 207 en la Tabla 11 o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 207, y la forma soluble de IL-15Ra humana comprende una secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 208 en la Tabla 11, o una secuencia de aminoácidos por lo menos 85%, 90%, 95%, o 99% idéntica o superior a la Id. de Sec. Nro.: 208, según lo descripto en WO 2014/066527, que se incorpora a la presente como referencia. Las moléculas descriptas en la presente pueden prepararse mediante vectores, células huésped y los métodos descriptos en WO 2007084342, que se incorpora a la presente como referencia.

Tabla 11. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de los ejemplos de complejos IL-15 / IL-15Ra

NIZ985		
Id. de Sec. Nro.: 207	IL-15 Humana	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQV ISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL QSFVHIVQMFINTS
Id. de Sec. Nro.: 208	IL-15Ra Humana Soluble	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNK ATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKE PAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTT AKNWELTASASHQPPGVYPQG

Otros ejemplos de complejos IL-15/IL-15Ra

En una forma de realización, el complejo IL-15 / IL-15Ra es ALT-803, una proteína de fusión IL-15/IL-15Ra Fc (complejo soluble IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc). ALT-803 está descripto en WO 2008/143794, que se incorpora a la presente como referencia. En una forma de realización, la proteína de fusión IL-15/IL-15Ra Fc comprende las secuencias listadas en la Tabla 12.

En una forma de realización, el complejo IL-15/IL-15Ra comprende IL-15 fusionada con el dominio sushi de IL-15Ra (CYP0150, Cytune). El dominio sushi de IL-15Ra se refiere a un dominio que comienza en el primer residuo de cisteína después del péptido señal de IL-15Ra, y termina en el cuarto residuo de cisteína después de dicho péptido de señal. El complejo de IL-15 fusionado con el dominio sushi de IL-15Ra está descripto en WO 2007/04606 y WO 2012/175222, que se incorporan por completo a la presente como referencia. En una forma de realización, la fusión del dominio sushi IL-15/IL-15Ra comprende las secuencias listadas en la Tabla 12.

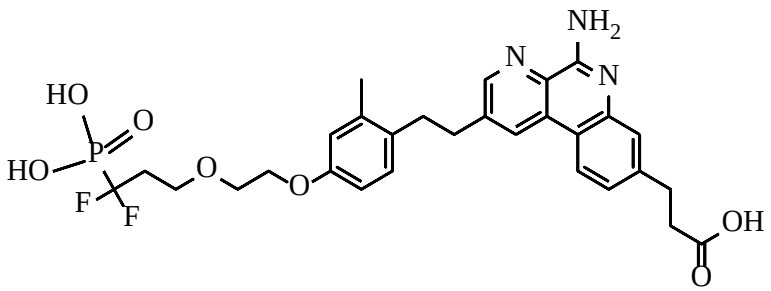
Tabla 12. Secuencias de aminoácidos de otros ejemplos de complejos de IL-15/IL-15Ra

ALT-803

Id. de Sec. Nro.: 209	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL QVISLESGDASIHDTVENLIILANDSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS
Id. de Sec. Nro.: 210	IL-15RaSu/ Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
Fusión de dominio sushi IL-15/IL-15Ra (CYP0150)		
Id. de Sec. Nro.: 211	IL-15 Humana	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLEL QVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEXKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS Donde X es E o K
Id. de Sec. Nro.: 212	HIL-15Ra dominios sushi y de bisagra.	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP

En aún otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se utilizan en combinación con uno o más agonistas de receptores tipo toll (TLRs, por ejemplo, TLR7, TLR8, TLR9) para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un agonista TLR7 o un conjugado agonista TLR7.

En algunas formas de realización, el agonista TLR7 comprende un compuesto divulgado en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO2011/049677, que se incorpora por completo a la presente como referencia. En algunas formas de realización, el agonista de TLR7 comprende ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il) propanoico. En algunas formas de realización, el agonista TLR7 comprende un compuesto de fórmula:



En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con uno o más inhibidores de la angiogénesis para tratar el cáncer, por ejemplo, Bevacizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®); alaninato de Brivanib (BMS-582664, (*S*)-((*R*)-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato); Sorafenib (Nexavar®); Pazopanib (Votrient®); malato de Sunitinib (Sutent®); Cediranib (AZD2171, CAS 288383-20-1); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Foretinib (GSK1363089); Telatinib (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); Apatinib (YN968D1, CAS 811803-05-1); Imatinib (Gleevec®); Ponatinib (AP24534, CAS 943319-70-8); Tivozanib (AV951, CAS 475108-18-0); Regorafenib (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); diclorhidrato de Vatalanib (PTK787, CAS 212141-51-0); Brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6); Vandetanib (Caprelsa® o AZD6474); difosfato de Motesanib (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO 02/066470); ácido diláctico de Dovitinib (TKI258, CAS 852433-84-2); Linfanib (ABT869, CAS 796967-16-3); Cabozantinib (XL184, CAS 849217-68-1); Lestaurtinib (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-Dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinacarboxamida (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-Amino-1-((4-((3-metoxifenil)amino)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)metil)piperidin-3-ol (BMS690514); *N*-(3,4-Dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[[(3aα,5β,6aα)-octahidro-2-metilciclopenta[*c*]pirrol-5-il]metoxi]- 4-quinazolinamina (XL647, CAS 781613-23-8); 4-Metil-3-[[1-metil-6-(3-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]amino]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-benzamida (BHG712, CAS 940310-85-0); o Aflibercept (Eylea®).

En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con uno o más inhibidores de la proteína de choque térmico para tratar el cáncer, por ejemplo, Tanespimicina (17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, también conocido como KOS-953 y 17-AAG, comercializado por SIGMA, y descripto en la Patente Estadounidense Número 4,261,989); Retaspimicina (IPI504), Ganetespib (STA-9090); [6-Cloro-9-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-ilmetil)-9H-purin-2-il]amina (BIIB021 o -CNF2024, CAS 848695-25-0); *trans*-4-[[2-éster de glicina de (Aminocarbonil)-5-[4,5,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1*H*-indazol-1-il]fenil]amino]ciclohexilo (SNX5422 o PF04929113, CAS 908115-27-5); 5-[2,4-Dihidroxi-5-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-4-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]- 3-Isoxazolecarboxamida (AUY922, CAS 747412-49-3); o 17-Dimetilaminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-DMAG).

En aún otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se utilizan en combinación con uno o más inhibidores de HDAC u otros modificadores epigenéticos. Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, entre otros,, Voninostat (Zolinza®); Romidepsina (Istodax®); Tricostatina A (TSA); Oxamflatina; Vorinostat (Zolinza®, ácido hidroxámico suberoilanilida); Piroxamida (ácido

hidroxámico siberoil-3-aminopiridinaamida); Trapoxin A (RF-1023A); Trapoxin B (RF-10238); Ciclo[(α*S*,2*S*)-α-amino-η-oxo-2-oxiraneoctanoil-*O*-metil-D-tirosil-L-isoleucil-L-prolilo] (Cil-1); Ciclo[(α*S*,2*S*)-α-amino-η-oxo-2-oxiraneoctanoil-*O*-metil-D-tirosil-L-isoleucil-(2*S*)-2-piperidinacarbonilo] (Cil-2); [L-alanil-D-alanil-(2S)-η-oxo-L-α-aminooxiraneoctanoil-D-prolilo] Cíclico (Toxina HC); Ciclo[(α*S*,2*S*)-α-amino-η-oxo-2-oxiraneoctanoil-D-fenilalanil-L-leucil-(2*S*)-2-piperidinacarbonilo] (WF-3161); Clamidocina (2-metilalanil-L-fenilalanil-D-prolil-η-oxo-L-α-aminooxiraneoctanoilo) (S)-Cíclica); Apicidina (Ciclo(8-oxo-L-2-aminodecanoil-1-metoxi-L-tryptofil-L-isoleucil-D-2-piperidinacarbonilo); Romidepsina (Istodax®, FR-901228); 4-Fenillbutirato; Espiruchostatina A; Milproina (ácido valproico); Entinostat (MS-275, N-(2-Aminofenil)-4-[N-(piridina-3-il-metoxicarbonil)-amino-metil]-benzamida); Depudecina (4,5:8,9-dianhidro-1,2,6,7,11-pentadeoxi- D-*treo*-D-*ido*-Undeca-1,6-dienitol); 4-(Acetilamino)-N-(2-aminofenil)-benzamida (también conocido como CI-994); N1-(2-Aminofenil)-N8-fenil-octanediamida (también conocido como BML-210); 4-(Dimetilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida (también conocido como M344); (E)-3-(4-(((2-(1H-indol-3-il)etil)(2-hidroxietil)amino)-metil)fenil)-N-hidroxiacrilamida; Panobinostat(Farydak®); Mocetinostat, y Belinostat (también conocido como PXD101, Beleodaq®, o (2*E*)-*N*-Hidroxi-3-[3-(fenilsulfamoil)fenil]prop-2-enamida), o chidamida (también conocido como CS055 o HBI-8000, (E)-N-(2-amino-5-fluorofenil)-4-((3-(piridin-3-il)acrilamido)metil)benzamida). Otros modificadores epigenéticos incluyen, entre otros, inhibidores de EZH2 (mejorador del homólogo 2 de zeste), EED (desarrollo de ectodermo embrionario), o LSD1 (desmetilasa de histonas específicas de lisina 1A o KDM1A).

En aún otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se usan en combinación con uno o más inhibidores de la indoleamina-pirrol 2,3-dioxigenasa (IDO), por ejemplo, Indoximod (también conocido como NLG-8189), α-Ciclohexil-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-5-etaanol (también conocido como NLG919), o (4E)-4-[(3-Cloro-4-fluoroanilino)-nitrosometilideno]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (también conocido como INCB024360), para tratar el cáncer.

Receptores de antígenos quiméricos

La presente invención provee los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en combinación con métodos de inmunoterapia adoptiva y reactivos tales como células efectoras inmunes con receptor de antígeno quimérico (CAR), por ejemplo, células T, o células efectoras inmunitarias transducidas con TCR quiméricas, por ejemplo, células T. Esta sección describe la tecnología CAR que generalmente es de utilidad en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, y describe reactivos CAR, por ejemplo, células y composiciones, y métodos.

En general, aspectos de la presente invención se refieren o incluyen una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo o fragmento de anticuerpo, TCR o fragmento de TCR) que se une a un antígeno tumoral según lo descripto en la presente, un dominio transmembrana (por ejemplo, un dominio transmembrana descripto en la presente), y un dominio de señalización intracelular (por ejemplo, un dominio de señalización intracelular descripto en la presente) (por ejemplo, un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio coestimulatorio (por ejemplo, un dominio coestimulatorio descripto en la presente) y/o un dominio de señalización primario (por ejemplo, un dominio de señalización primario descripto en la presente). En otros aspectos, la presente invención incluye: células huésped que contienen los ácidos nucleicos anteriores y proteínas aisladas codificadas por dichas moléculas de ácido nucleico. construcciones de ácido nucleico CAR, proteínas codificadas, que contienen vectores, células huésped, composiciones farmacéuticas, y métodos de administración y tratamiento relacionados con la presente invención que son divulgados en detalle en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Nro. WO2015142675, que se incorpora a la presente como referencia.

En un aspecto, la invención se refiere a una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo o fragmento de anticuerpo, TCR o fragmento de TCR) que se une a un antígeno tumoral (por ejemplo, un antígeno tumoral según lo descripto en la presente), un dominio transmembrana (por ejemplo, un dominio transmembrana descripto en la presente), y un dominio de señalización intracelular (por ejemplo, un dominio de señalización intracelular descripto en la presente) (por ejemplo, un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio coestimulatorio (por ejemplo, un dominio coestimulatorio descripto en la presente) y/o un dominio de señalización primario (por ejemplo, un dominio de señalización primario descripto en la presente). En algunas formas de realización, el antígeno de soporte tumoral es un antígeno presente en una célula estromal o una célula supresora derivada de mieloide (MDSC). En otros aspectos, la invención provee polipéptidos codificados por dichos ácidos nucleicos y células huésped que contienen dichos ácidos nucleicos y/o polipéptidos.

Alternativamente, los aspectos de la invención se refieren un ácido nucleico aislado que codifica un receptor de células T quimérico (TCR) que comprende un dominio variable TCR alfa y/o TCR beta con especificidad por un antígeno cancerígeno descripto en la presente. Véase por ejemplo, Dembic et al., Nature, 320, 232-238 (1986), Schumacher, *Nat. Rev. Immunol.,* 2, 512-519 (2002), Kershaw et al., *Nat. Rev. Immunol.,* 5, 928-940 (2005), Xue et al., *Clin. Exp. Immunol.,* 139, 167-172 (2005), Rossig et al., *Mol. Ther.,* 10, 5-18 (2004), y Murphy et al., *Immunity,* 22, 403-414 (2005); (Morgan et al. *J. Immunol.,* 171, 3287-3295 (2003), Hughes et al., *Hum. Gene Ther.,* 16, 1-16 (2005), Zhao et al., *J. Immunol.,* 174, 4415-4423 (2005), Roszkowski et al., *Cancer Res.,* 65, 1570-1576 (2005), y Engels et al., *Hum. Gene Ther.,* 16, 799-810 (2005); US2009/03046557, cuyos contenidos se incorporan por completo a la presente como referencia. Tales TCR quiméricos pueden reconocer, por ejemplo, antígenos del cáncer como MART-1, gp-100, p53, y NY-ESO-1, MAGE A3/A6, MAGEA3, SSX2,

HPV-16 E6 o HPV-16 E7. En otros aspectos, la invención se refiere a polipéptidos codificados por dichos ácidos nucleicos y células huésped que contienen dichos ácidos nucleicos y/o polipéptidos.

Las secuencias de ejemplos no limitativos de varios componentes que pueden ser parte de un CAR se listan en la Tabla 11a, en donde “aa” significa aminoácidos, y "na" significa ácidos nucleicos que codifican el péptido correspondiente.

Tabla 11a. Secuencias de varios componentes de CAR (aa – secuencia de aminoácidos, na – secuencia de ácido nucleico).

Id. de Sec. Nro.:	Descripción	Secuencia
Id. de Sec. Nro.: 270	Promotor EF-1 (na)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAG AAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGG TAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAG AACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGC CAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTA TGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCG AGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCT TCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATC TGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTT TTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAA GATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGC GTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCG GACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGT GTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCG GAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCG CTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCT CAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATT AGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGA TGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGA TGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTC AGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGA
Id. de Sec. Nro.: 268	Líder (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
Id. de Sec. Nro.: 287	Líder (na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCATGCCGCTA GACCC

Id. de Sec. Nro.: 288	Líder (na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCG GCCC
Id. de Sec. Nro.: 250	Bisagra CD8 (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
Id. de Sec. Nro.: 254	Bisagra CD 8 (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCC CTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAG GGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT
Id. de Sec. Nro.: 253	Bisagra IgG4 (aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM
Id. de Sec. Nro.: 255	Bisagra IgG4 (na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGA CCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCC CCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGG AGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGC ATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACAC CCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGT GAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG AGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTA CAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCC TGGGCAAGATG
Id. de Sec. Nro.: 256	Bisagra IgD (aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETK TPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVE EGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLS LNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFW AWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH
Id. de Sec. Nro.: 257	Bisagra IgD (na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCAG GCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGC CGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGG GAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGA CTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGT

		GGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCAC AGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGC ACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTAC TCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCC CAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCC GCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGT GGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCA CCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCAC CTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCT GCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
Id. de Sec. Nro.: 258	Bisagra GS/enlazador (aa)	GGGGSGGGGS
Id. de Sec. Nro.: 259	Bisagra GS/enlazador (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
Id. de Sec. Nro.: 251	CD8 transmembrana (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
Id. de Sec. Nro.: 252	CD8 transmembrana (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTA TCACCCTTTACTGC
Id. de Sec. Nro.: 289	CD8 transmembrana (na)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGA TCACTCTTTACTGT
Id. de Sec. Nro.: 264	4-1BB dominio intracelular (aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
Id. de Sec. Nro.: 266	4-1BB dominio intracelular (na)	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTA CAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGG AGGATGTGAACTG

Id. de Sec. Nro.: 290	4-1BB dominio intracelular (na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGG CGGCTGCGAACTG
Id. de Sec. Nro.: 265	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
Id. de Sec. Nro.: 267	CD27 (na)	Caacgaaggaaatatagatcaaacaaaggagaaagtcctgtggagcctgcagagccttgtcgttacagctgcc ccagggaggaggagggcagcaccatccccatccaggaggattaccgaaaaccggagcctgcctgctccccc
Id. de Sec. Nro.: 260	CD3-zeta (aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
Id. de Sec. Nro.: 262	CD3-zeta (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACCA GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGA AGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTG GGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCT CAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
Id. de Sec. Nro.: 291	CD3-zeta (na)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCA GCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGC GGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGA GGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTG GTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACT CAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCG G
Id. de Sec. Nro.: 261	CD3-zeta (aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
Id. de Sec. Nro.: 263	CD3-zeta (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCA GCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGA GACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGA AGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTG GGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCT CAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
Id. de Sec. Nro.: 292	Enlazador (aa)	GGGGS

Id. de Sec. Nro.: 293	PD-1 dominio extracelular (aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqd crfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqt lv
Id. de Sec. Nro.: 294	PD-1 dominio extracelular (na)	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcactcttggttgtgactg agggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatga gcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttc cgcgtgactcaactgccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccggga cctacctgtgcggagccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgagagt gaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcggggcagtttcagaccc tggtc
Id. de Sec. Nro.: 295	PD-1 CAR (aa) con señal	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsn qtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterrae vptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagt cgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqly nelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyq glstatkdtydalhmqalppr
Id. de Sec. Nro.: 296	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagaccacccggatggtttct ggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcactcttggttgtgactgagggcgataatgc gaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccag accgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaact gccgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtgcgga gccatctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgcaga gctgaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtcacgaccact ccggcgccgcgcccaccgactccggccccaactatcgcgagccagcccctgtcgctgaggccggaagcatgcc gccctgccgccggaggtgctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggctcctctcgc cggaacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtac attttcaagcagcccttcatgaggcccgtgcaaaccacccaggaggaggacggttgctcctgccggttccccga agaggaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagttctcccggagcgccgacgcccccgcctataagcagggc cagaaccagctgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcggc cgggaccccgaaatgggcgggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaag gacaagatggccgaggcctactccgaaattgggatgaagggagagcggcggaggggaaaggggcacgacgg cctgtaccaaggactgtccaccgccaccaaggacacatacgatgccctgcacatgcaggcccttcccccctcgc
Id. de Sec. Nro.: 297	Enlazador (aa)	(Gly-Gly-Gly-Ser)n, en donde n = 1-10

Id. de Sec. Nro.: 215	Enlazador (aa)	(Gly4 Ser)4
Id. de Sec. Nro.: 216	Enlazador (aa)	(Gly4 Ser)3
Id. de Sec. Nro.: 297	Enlazador (aa)	(Gly3Ser)
Id. de Sec. Nro.: 298	poliA (na)	$[a]_{50\text{-}5000}$
Id. de Sec. Nro.: 299	PD1 CAR (aa)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqd crfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqt lvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkklly ifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrg rdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalp pr
Id. de Sec. Nro.: 300	ICOS dominio intracelular (aa)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
Id. de Sec. Nro.: 301	ICOS dominio intracelular (na)	ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTGAATACATGTTCATG AGAGCAGTGAACACAGCCAAAAAATCCAGACTCACAGATGTGACCCTA
Id. de Sec. Nro.: 302	dominio ICOS TM (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDFWLPIGCAAFVVVCIL GCILICWL
Id. de Sec. Nro.: 303	dominio ICOS TM (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCC CTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAG GGGGCTGGACTTCGCCTGTGATTTCTGGTTACCCATAGGATGTGCAGCCTTTGTTGTA GTCTGCATTTTGGGATGCATACTTATTTGTTGGCTT
Id. de Sec. Nro.: 304	CD28 dominio intracelular (aa)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
Id. de Sec. Nro.: 305	CD28 dominio intracelular (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGC CCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCT ATCGCTCC

Blancos

La presente invención provee células, por ejemplo, células efectoras inmunes (por ejemplo, células T, células NK), que comprenden o en cualquier momento comprendieron una molécula de gRNA o un sistema CRISPR según lo descripto en la presente, que están diseñadas para contener uno o más CAR que dirigen las células efectoras inmunes a células no deseadas (por ejemplo, células cancerosas). Esto se logra a través de un dominio de unión a antígeno en el CAR que es específico para un antígeno asociado al cáncer. Existen dos clases de antígenos asociados al cáncer (antígenos tumorales) que pueden ser atacados por los CAR de la presente invención: (1) antígenos asociados al cáncer que se expresan en la superficie de las células cancerosas; y (2) antígenos asociados al cáncer que son en si mismos intracelulares, sin embargo, un fragmento de dicho antígeno (péptido) se presenta en la superficie de las células cancerosas por MHC (complejo de histocompatibilidad principal).

En algunas formas de realización, el antígeno tumoral se elige entre uno o más de: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado CD2 subconjunto 1, CRACC, SLAMF7, CD319, y 19A24); molécula 1 tipo lectina tipo C (CLL-1 o CLECL1); CD33; variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRvIII); ganglióside G2 (GD2); ganglióside GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); Maduración de células B miembro de la familia del receptor de TNF (BCMA); Antígeno tn ((Tn Ag) o (GalNAcα-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); Receptor huérfano tipo tirosina quinasa 1 (ROR1); Tirosina quinasa tipo FMS 3 (FLT3); Glicoproteína asociada a tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; Antígeno carcinoembrionario (CEA); Molécula de adhesión a células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); subunidad alfa-2 receptora interleuquina 13 (IL-13Ra2 o CD213A2); Mesotelina; receptor alfa interleuquina 11 (IL-11Ra); antígeno de células madre de próstata (PSCA); Proteasa serina 21 (Testisina o PRSS21); receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2); Antígeno de Lewis (Y); CD24; Receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); Antígeno embrionario específico del estadio-4 (SSEA-4); CD20; Receptor alfa de folato; Receptor tirosina quinasa ERBB2 (Her2/neu); Mucina 1, asociada a la superficie celular (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión celular neural (NCAM); Prostasa; fosfatasa ácida prostática (PAP); factor de elongación 2 mutado (ELF2M); Efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP); Receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (receptor de IGF-I), anhídrido carbónico IX (CAIX); Proteasoma (Prosome, Macropain) Subunidad, Tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusión oncogénica que consiste de la región de fractura (BCR) y homólogo de oncogén viral de leucemia murina de Abelson 1 (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; receptor tipo A de efrina 2 (EphA2); Fucosilo GM1; molécula de adhesión sialyl-Lewis (sLe); ganglióside GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); transglutaminasa 5 (TGS5); antígeno asociado con melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); o-acetil-GD2 ganglióside (OAcGD2); Receptor de folato beta; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral relacionado con 7 (TEM7R); claudina 6

(CLDN6); receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSHR); Receptor acoplado a proteína G clase C grupo 5, miembro D (GPRC5D); marco de lectura abierto de cromosoma X 61 (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa de linfoma anaplásico (ALK); Ácido polisialico; placenta-específico 1 (PLAC1); porción de hexasacárido de globoH glicoceramida (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplakina 2 (UPK2); receptor celular del Virus de la Hepatitis A 1 (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); pannexin 3 (PANX3); G receptor acoplado a proteína 20 (GPR20); complejo antígeno linfocítico 6, locus K 9 (LY6K); Receptor olfativo 51E2 (OR51E2); Proteína de marco de lectura alternativa gamma TCR (TARP); Proteína tumoral de Wilms (WT1); antígeno testicular/cáncer 1 (NY-ESO-1); antígeno testicular/cáncer 2 (LAGE-1a); Antígeno asociado al melanoma 1 (MAGE-A1); gen variante de translocación ETS 6, localizado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína espermática 17 (SPA17); Familia de antígenos X, Miembro 1A (XAGE1); receptor de superficie celular de unión a angiopoyetina 2 (Tie 2); melanoma, cáncer de testículo, antígeno-1 (MAD-CT-1); melanoma, cáncer de testículo, antígeno-2 (MAD-CT-2); Antígeno relacionado con Fos 1; proteína tumoral p53 (p53); p53 mutante; prostein; sobreviviente; telomerasa; antígeno tumoral de carcinoma de próstata-1 (PCTA-1 o Galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MART1); mutante de sarcoma de Rata (Ras); transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); puntos ruptura de translocación de sarcoma; inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); ERG (proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) gen de fusión ETS); N-Acetil glucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); Receptor de andrógeno; Ciclina B1; homólogo derivado de neuroblastoma oncogén viral de mielocitomatosis aviar v-myc (MYCN); Miembro de la familia de homólogos Ras C (RhoC); Proteína relacionada con la tirosinasa 2 (TRP-2); Citocromo P450 1B1 (CYP1B1); Factor de unión a CCCTC tipo (Proteína de dedo de zinc) ("BORIS o Hermano del Regulador de Sitios Impresos"), Antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por las células T 3 (SART3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); proteína de unión a proacrosina sp32 (OY-TES1); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); Proteína de anclaje quinasa A 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); Receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE-1); ubicua renal 1 (RU1); ubicua renal 2 (RU2); legumaina; virus del papiloma humano E6 (HPV E6); virus del papiloma humano E7 (HPV E7); carboxil esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; Receptor tipo inmunoglobulina asociado a leucocitos 1 (LAIR1); Fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); Receptor tipo inmunoglobulina asociado a leucocitos, subfamilia A miembro 2 (LILRA2); Miembro f de la familia tipo molécula CD300 (CD300LF); miembro A de la familia de dominio de lectina tipo C 12 (CLEC12A); antígeno 2 de célula estromal de médula ósea (BST2); Receptor tipo 2 de hormona tipo mucina conteniendo módulo tipo EGF (EMR2); antígeno de linfocitos 75 (LY75); Glipicano-3 (GPC3); Receptor de Fc 5 (FCRL5); y polipéptido tipo inmunoglobulina lambda 1 (IGLL1).

Un CAR descripto en la presente puede comprender un dominio de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo o fragmento de anticuerpo, TCR o fragmento de TCR) que se une a un antígeno tumoral (por ejemplo,

un antígeno tumoral según lo descripto en la presente). En algunas formas de realización, el antígeno tumoral es un antígeno presente en una célula estromal o una célula supresora derivada de mieloide (MDSC). Las células estromales pueden secretar factores de crecimiento para promover la división celular en el microambiente. Las células MDSC pueden inhibir la proliferación y activación de las células T. Sin limitarnos a ninguna teoría, en algunas formas de realización, las células que expresan CAR destruyen las células que soportan el tumor, lo que inhibe indirectamente el crecimiento o la supervivencia del tumor.

En ciertas formas de realización, el antígeno de células estromales se elige entre uno o más entre: antígeno de células estromales de médula ósea 2 (BST2), proteína de activación de fibroblastos (FAP) y tenascina. En una forma de realización, el anticuerpo específico de FAP es, compite por la unión con, o tiene las mismas CDR que sibrotuzumab. En ciertas formas de realización, el antígeno de MDSC es seleccionado entre uno o más de: CD33, CD11b, C14, CD15, y CD66b. En consecuencia, en algunas formas de realización, el antígeno tumoral es seleccionado entre uno o más de: antígeno de células estromales de médula ósea (BST2), 2 (BST2), proteína de activación de fibroblastos (FAP) o tenascina, CD33, CD11b, C14, CD15, y CD66b.

Estructuras de dominio de unión a antígeno

En algunas formas de realización, el dominio de unión a antígeno de la molécula CAR codificada comprende un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un scFv, un Fv, un Fab, un (Fab')2, un anticuerpo de dominio único (SDAB), un dominio VH o VL, un dominio de camélido VHH o un anticuerpo híbrido bi-funcional (por ejemplo bi-específico) (por ejemplo, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)).

En algunos casos, los scFvs pueden prepararse de acuerdo con un método conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Bird et al., (1988) Science 242:423-426 y Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Las moléculas de ScFv se pueden producir mediante la unión de las regiones VH y VL juntas mediante enlazadores polipeptídicos flexibles. Las moléculas scFv comprenden un enlazador (por ejemplo, un enlazador Ser-Gly) con una longitud y/o composición de aminoácidos optimizada. La longitud del enlazador puede afectar en gran medida cómo las regiones variables de un scFv se pliegan e interactúan. De hecho, si se utiliza un enlazador polipeptídico corto (por ejemplo, entre 5 y 10 aminoácidos), se evita el plegado entre cadenas. El plegado entre cadenas también se requiere para unir las dos regiones variables a fin de formar un sitio de unión de epítopo funcional. Por ejemplos de orientación y tamaño de enlazadores véase, por ejemplo, Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidense Nros. 2005/0100543, 2005/0175606, 2007/0014794, y Publicaciones por el PCT Nros. WO2006/020258 y WO2007/024715, que se incorporan a la presente como referencia.

Un scFv puede comprender un enlazador de por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, o más residuos de aminoácidos entre sus regiones VL y VH. La secuencia del enlazador puede comprender cualquier aminoácido natural. En algunas formas de realización, la secuencia del enlazador comprende los aminoácidos glicina y serina. En otra forma de realización, la secuencia del enlazador

comprende conjuntos de glicina y repeticiones de serina como $(Gly_4Ser)n$, en donde n es un entero positivo igual o mayor que 1 (Id. de Sec. Nro.: 217). En una forma de realización, el enlazador puede ser $(Gly_4Ser)_4$ (Id. de Sec. Nro.: 215) o $(Gly_4Ser)_3$(Id. de Sec. Nro.: 216). La variación en la longitud del enlazador puede retener o mejorar la actividad, dando lugar a una eficacia superior en los estudios de actividad.

En otro aspecto, el dominio de unión a antígeno es un receptor de células T ("TCR"), o un fragmento del mismo, por ejemplo, un TCR de cadena única (scTCR). Los métodos de preparación de tales TCRs son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369–1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487–496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012) (las referencias quedan incorporadas a la presente por completo). Por ejemplo, es posible diseñar scTCR conteniendo los genes Vα y Vβ de un clon de células T enlazado por un enlazador (por ejemplo, un péptido flexible). Este enfoque es muy útil para un objetivo asociado al cáncer que, en sí mismo, es intracelular; sin embargo, un fragmento de dicho antígeno (péptido) se presenta en la superficie de las células de cáncer por MHC.

En ciertas formas de realización, el dominio de unión a antígeno codificado tiene una afinidad de unión KD de 10^{-4} M a 10^{-8} M.

En una forma de realización, la molécula CAR codificada comprende un dominio de unión a antígeno que posee una afinidad de unión KD de 10^{-4} M a 10^{-8} M, por ejemplo, 10^{-5} M a 10^{-7} M, por ejemplo, 10^{-6} M o 10^{-7} M, para el antígeno blanco. En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno tiene una afinidad de unión que es por lo menos cinco-veces, 10-veces, 20-veces, 30-veces, 50-veces, 100-veces o 1,000-veces menor que en un anticuerpo de referencia, por ejemplo, un anticuerpo descripto en la presente. En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno codificado posee una afinidad de unión por lo menos 5-veces menor que un anticuerpo de referencia (por ejemplo, un anticuerpo del cual el dominio de unión a antígeno deriva). En un aspecto dichos fragmentos de anticuerpos son funcionales porque proporcionan una respuesta biológica que puede incluir, pero no se limita a, la activación de una respuesta inmune, la inhibición del origen de la transducción de señales de su antígeno objetivo, la inhibición de la actividad de la quinasa y similares, conforme lo advertirá el experto en la técnica.

En un aspecto, el dominio de unión a antígeno del CAR es un fragmento de anticuerpo scFv que es humanizado en comparación con la secuencia murina del scFv del que se deriva.

En un aspecto, el dominio de unión a antígeno de un CAR de la invención (por ejemplo, un scFv) es codificado por una molécula de ácido nucleico cuya secuencia ha sido codón optimizada para la expresión en una célula de mamífero. En un aspecto, la construcción CAR completa de la invención es codificada por una molécula de ácido nucleico cuya secuencia completa ha sido codón optimizada para la expresión en una célula de mamífero. La optimización de codones se refiere al descubrimiento de que la frecuencia de aparición de los codones sinónimos (es decir, los codones que codifican para el mismo aminoácido) en la codificación del ADN está sesgada en diferentes especies. Dicha degeneración de codones permite que un polipéptido idéntico sea codificado por una

variedad de secuencias de nucleótidos. Una variedad de métodos de optimización de codones es conocida en la técnica, e incluye, por ejemplo, los métodos descriptos en por lo menos las Patentes Estadounidenses Nros. 5,786,464 y 6,114,148.

Dominios de unión a antígenos (y los antígenos blanco)

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD19 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un CAR, anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se describe en, por ejemplo, Publicación por el PCT WO2012/079000; Publicación por el PCT WO2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010); Publicación por el PCT WO2014/031687; Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995; o Patente Estadounidense Número 7,446,190.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra mesotelina es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o CAR que se describe en, por ejemplo, la Publicación por el PCT WO2015/090230. En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra mesotelina es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno, o CAR que se describe en, por ejemplo, Publicación por el PCT WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557, o WO2013/063419. En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra mesotelina es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno, o CAR descripto en WO/2015/090230.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD123 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o CAR que se describe en, por ejemplo, Publicación por el PCT WO2014/130635. En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD123 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno, o CAR que se describe en, por ejemplo, Publicación por el PCT WO2014/138805, WO2014/138819, WO2013/173820, WO2014/144622, WO2001/66139, WO2010/126066, WO2014/144622, o US2009/0252742. En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD123 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno, o CAR descripto en WO/2016/028896.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra EGFRvIII es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o CAR que se describe en, por ejemplo, WO/2014/130657.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD22 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., Leuk Res 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CS-1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de Elotuzumab (BMS), véase por ejemplo, Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CLL-1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo comercializado por R&D, ebiosciences, Abcam, por ejemplo, PE-CLL1-hu Cat# 353604 (BioLegend); y PE-CLL1 (CLEC12A) Cat# 562566 (BD). En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CLL-1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno, o CAR descripto en WO/2016/014535.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD33 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Bross et al., Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (2001) (Gemtuzumab Ozogamicin, hP67,6), Caron et al., Cancer Res 52(24):6761-6767 (1992) (Lintuzumab, HuM195), Lapusan et al., Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (2012) (AVE9633), Aigner et al., Leukemia 27(5): 1107-1115 (2013) (AMG330, CD33 BiTE), Dutour et al., Adv hematol 2012:683065 (2012), y Pizzitola et al., Leukemia doi:10,1038/Lue,2014,62 (2014). En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD33 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno, o CAR descripto en WO/2016/014576.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra GD2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Mujoo et al., Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992). En algunas formas de realización, un dominio de unión a antígeno contra GD2 es una porción de unión a antígeno de un anticuerpo seleccionado entre mAb 14,18, 14G2a, ch14,18, hu14,18, 3F8, hu3F8, 3G6, 8B6, 60C3, 10B8, ME36,1, y 8H9, véase, por ejemplo, WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061, WO2013074916, y WO201385552. En algunas formas de realización, un dominio de unión a antígeno contra GD2 es una porción de unión a antígeno de un anticuerpo descripto en la Publicación por el PCT de Patente Estadounidense Número: 20100150910 o Publicación por el PCT Nro.: WO 2011160119.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra BCMA es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, WO2012163805, WO200112812, y WO2003062401. En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra BCMA es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno, o CAR descripto en WO/2016/014565.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra antígeno Tn es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US8,440,798, Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010), y Stone et al., OncoImmunology 1(6):863-873(2012).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra PSMA es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013), US 20110268656 (J591 ScFv); Frigerio et al, European J Cancer 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B); WO 2006125481 (mAbs 3/A12, 3/E7 y 3/F11) y fragmentos de anticuerpos de cadena única (scFv A5 y D7).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra ROR1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013); WO 2011159847; y US20130101607.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra FLT3 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, WO2011076922, US5777084, EP0754230, US20090297529, y varios anticuerpos de catálogos comerciales (R&D, ebiosciences, Abcam).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra TAG72 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170 (1997); y Abcam ab691.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra FAP es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Ostermann et al., Clinical Cancer Research 14:4584-4592 (2008) (FAP5), Publicación de Patente Estadounidense Nro. 2009/0304718; sibrotuzumab (véase, por ejemplo, Hofheinz et al., Oncology Research and Treatment 26(1), 2003); y Tran et al., J Exp Med 210(6):1125-1135 (2013).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD38 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de daratumumab (véase, por ejemplo, Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010); MOR202 (véase, por ejemplo, US 8,263,746); o los anticuerpos descriptos en US 8,362,211.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD44v6 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Casucci et al., Blood 122(20):3461-3472 (2013).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CEA es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Chmielewski et al., Gastoenterology 143(4):1095-1107 (2012).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra EPCAM es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRS, de un anticuerpo seleccionado entre MT110, EpCAM-CD3 biespecífico Ab (véase,

por ejemplo, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596); Edrecolomab; 3622W94; ING-1; y adecatumumab (MT201).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra PRSS21 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en la Patente Estadounidense Nro. 8,080,650.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra B7H3 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo MGA271 (Macrogenics).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra KIT es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US7915391, US20120288506, y varios anticuerpos de catálogos comerciales.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra IL-13Ra2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, WO2008/146911, WO2004087758, varios anticuerpos de catálogos comerciales, y WO2004087758.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD30 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US7090843 B1, y EP0805871.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra GD3 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US7253263; US 8,207,308; US 20120276046; EP1013761; WO2005035577; y US6437098.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD171 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Hong et al., J Immunother 37(2):93-104 (2014).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra IL-11Ra es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo comercializado por Abcam (cat# ab55262) o Novus Biologicals (cat# EPR5446). En otra forma de realización, un dominio de unión a antígeno nuevamente IL-11Ra es un péptido, véase, por ejemplo, Huang et al., Cancer Res 72(1):271-281 (2012).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra PSCA es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Morgenroth et al., Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et al., J of Oncology 2013(2013), ID artículo 839831 (scFv C5-II); y Publicación de Patente Estadounidense Nro. 20090311181.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra VEGFR2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra LewisY es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (hu3S193 Ab (scFvs)); Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD24 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra PDGFR-beta es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo Abcam ab32570.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra SSEA-4 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo MC813 (Cell Signalling), u otros anticuerpos disponibles comercialmente.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD20 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Veltuzumab, o GA101.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra Receptor de folato alfa es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo IMGN853, o un anticuerpo descripto en US20120009181; US4851332, LK26: US5952484.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra ERBB2 (Her2/neu) es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo trastuzumab, o pertuzumab.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra MUC1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo SAR566658.

En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno contra EGFR es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab, o matuzumab.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra NCAM es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del clon de anticuerpo 2-2B: MAB5324 (EMD Millipore).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra Ephrin B2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra IGF-I receptor es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US8344112 B2; EP2322550 A1; WO 2006/138315, o PCT/US2006/022995.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CAIX es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del clon de anticuerpo 303123 (R&D Systems).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra LMP2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US7,410,640, o US20050129701.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra gp100 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo HMB45, NKIbetaB, o un anticuerpo descripto en WO2013165940, o US20130295007

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra tirosinasa es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US5843674; o US19950504048.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra EphA2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra GD3 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US7253263; US 8,207,308; US 20120276046; EP1013761 A3; 20120276046; WO2005035577; o US6437098.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra fucosilo GM1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US20100297138; o WO2007/067992.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra sLe es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo G193 (para lewis Y), véase Scott AM et al, Cancer Res 60: 3254-61 (2000), también según lo descripto en Neeson et al, J Immunol Mayo 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177,10.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra GM3 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo CA 2523449 (mAb 14F7).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra HMWMAA es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1): e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9,2,27); US6528481; WO2010033866; o US 20140004124.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra o-acetil-GD2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo 8B6.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra TEM1/CD248 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Marty et al., Cancer Lett 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., J Immunol Methods 363(2):221-232 (2011).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CLDN6 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo IMAB027 (Ganymed Pharmaceuticals), véase, por ejemplo, clinicaltrial.gov/show/NCT02054351.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra TSHR es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US8,603,466; US8,501,415; o US8,309,693.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra GPRC5D es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo FAB6300A (R&D Systems); o LS-A4180 (Lifespan Biosciences).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD97 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, US6,846,911; de Groot et al., J Immunol 183(6):4127-4134 (2009); o un anticuerpo de R&D:MAB3734.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra ALK es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Mino-Kenudson et al., Clin Cancer Res 16(5):1561-1571 (2010).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra ácido polisialico es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Nagae et al., J Biol Chem 288(47):33784-33796 (2013).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra PLAC1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Ghods et al., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10,1002/bab,1177.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra GloboH es una porción de unión a antígeno del anticuerpo VK9; o un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Kudryashov V et al, Glycoconj J,15(3):243-9 (1998), Lou et al., Proc Natl Acad Sci USA 111(7):2482-2487 (2014) ; MBr1: Bremer E-G et al. J Biol Chem 259:14773–14777 (1984).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra NY-BR-1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Jager et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra WT-1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Dao et al., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013); o WO2012/135854.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra MAGE-A1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Willemsen et al., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005) (TCR-like scFv).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra proteína espermática 17 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Song et al., Target Oncol 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra Tie 2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo AB33 (Cell Signalling Technology).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra MAD-CT-2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, PMID: 2450952; US7635753.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra Antígeno relacionado con Fos 1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo 12F9 (Novus Biologicals).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra MelanA/MART1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, EP2514766 A2; o US 7,749,719.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra puntos de ruptura de la translocación de sarcoma es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Luo et al, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra TRP-2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Wang et al, J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CYP1B1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un anticuerpo descripto en, por ejemplo, Maecker et al, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra RAGE-1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo MAB5328 (EMD Millipore).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra transcriptasa inversa de telomerasa humana es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo cat no: LS-B95-100 (Lifespan Biosciences)

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra carboxil esterasa intestinal es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo 4F12: cat no: LS-B6190-50 (Lifespan Biosciences).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra mut hsp70-2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo Lifespan Biosciences: monoclonal: cat no: LS-C133261-100 (Lifespan Biosciences).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD79a es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo Anti-CD79a anticuerpo [HM47/A9] (ab3121), comercializado por Abcam; anticuerpo CD79A Anticuerpo #3351 comercializado por Cell Signalling Technology; o anticuerpo HPA017748 – Anticuerpo Anti-CD79A producido en conejo, comercializado por Sigma Aldrich.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD79b es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo polatuzumab vedotin, anti-CD79b descripto en Dornan et al., “Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma” Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10,1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24, o el anticuerpo biespecífico Anti-CD79b/CD3 descripto en “4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies” Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD72 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo J3-109 descripto en Myers, and Uckun, "An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia." Leuk Lymphoma. 1995 Jun;18(1-2):119-22, o anti-CD72 (10D6,8,1, mIgG1) descripto en Polson et al., "Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non–Hodgkin's Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection" Cancer Res March 15, 2009 69; 2358.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra LAIR1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo ANT-301 LAIR1, comercializado por ProSpec; o Anticuerpo anti-humano CD305 (LAIR1), comercializado por BioLegend.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra FCAR es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo CD89/FCAR (Catalog#10414-H08H), comercializado por Sino Biological Inc.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra LILRA2 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo monoclonal LILRA2 (M17), clon 3C7, comercializado por Abnova, o Anticuerpo de ratón Anti-LILRA2, Monoclonal (2D7), comercializado por Lifespan Biosciences.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD300LF es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo molécula 1 tipo Anti-CMRF35 de Ratón, Monoclonal [UP-D2], comercializado por BioLegend, o anticuerpo molécula 1 tipo Anti-CMRF35 de Rata, Monoclonal[234903], comercializado por R&D Systems.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CLEC12A es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo acoplador biespecífico de células T (BiTE) scFv y ADC descripto en Noordhuis et al., "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody" 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011, y MCLA-117 (Merus).

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra BST2 (también denominado CD317) es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo Anti-CD317 de Ratón, Monoclonal[3H4], comercializado por Antibodies-Online o el anticuerpo Anti-CD317 de Ratón, Monoclonal[696739], comercializado por R&D Systems.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra EMR2 (también denominado CD312) es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo Anti-CD312 de Ratón, Monoclonal [LS-B8033] comercializado por Lifespan Biosciences, o anticuerpo Anti-CD312 de Ratón, Monoclonal [494025] comercializado por R&D Systems.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra LY75 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo anti linfocitos antígeno 75 de ratón, Monoclonal [HD30]

comercializado por EMD Millipore o el anticuerpo anti linfocitos antígeno 75 de ratón, Monoclonal [A15797] comercializado por Life Technologies.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra GPC3 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo hGC33 descripto en Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. Anticancer Drugs. 2010 Nov;21(10):907–916, o MDX-1414, HN3, o YP7, los tres descriptos en Feng et al., "Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer." FEBS Lett. 2014 Jan 21;588(2):377-82.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra FCRL5 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo anti-FcRL5 descripto en Elkins et al., "FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma" Mol Cancer Ther. 2012 Oct;11(10):2222-32. En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra FCRL5 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo anti-FcRL5 que se describe en, por ejemplo, WO2001/038490, WO/2005/117986, WO2006/039238, WO2006/076691, WO2010/114940, WO2010/120561, o WO2014/210064.

En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra IGLL1 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, del anticuerpo polipéptido tipo lambda anti-inmunoglobulina de ratón 1, Monoclonal [AT1G4] comercializado por Lifespan Biosciences, anticuerpo polipéptido tipo lambda anti-inmunoglobulina de ratón 1, Monoclonal [HSL11] comercializado por BioLegend.

En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno comprende uno, dos tres (por ejemplo, tres) CDRs de cadena pesada, HC CDR1, HC CDR2 y HC CDR3, de un anticuerpo antes listado, y/o uno, dos, tres (por ejemplo, tres) CDRs de cadena liviana, LC CDR1, LC CDR2 y LC CDR3, de un anticuerpo antes listados. En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena liviana de un anticuerpo antes listado.

En otro aspecto, el dominio de unión a antígeno comprende un anticuerpo humanizado o un fragmento de anticuerpo. En algunos aspectos, un anticuerpo no humano es humanizado, en donde secuencias específicas o regiones del anticuerpo se modifican para aumentar la similitud con un anticuerpo producido naturalmente en el ser humano o fragmento del mismo. En un aspecto, el dominio de unión a antígeno es humanizado.

En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno de un CAR, por ejemplo, un CAR expresado por una célula de la invención, se une a CD19. CD19 se encuentra en las células B a lo largo de la diferenciación del linaje desde la etapa de células pro/pre-B hasta la etapa de células plasmáticas diferenciadas terminalmente. En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno es un dominio scFv murino que se une a CD19 humano, por ejemplo, el dominio de unión a antígeno de CTL019 (por ejemplo, Id. de Sec. Nro.: 218). En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno es un anticuerpo humanizado o fragmento de anticuerpo, por ejemplo, dominio scFv, derivado del scFv CTL019 murino. En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno es un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que se une al CD19 humano. Los ejemplos de

dominios scFv (y sus secuencias, por ejemplo, las secuencias CDRs, VL y VH) que se unen a CD19 se listan en la Tabla 12a. Las secuencias de dominio scFv proporcionadas en la Tabla 12a incluyen una región variable de cadena liviana (VL) y una región variable de cadena pesada (VH). Las VL y VH están unidas por un enlazador que comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (Id. de Sec. Nro.: 216), por ejemplo, en la siguiente orientación: VL-enlazador-VH.

Tabla 12a. Dominios de unión a antígeno que se unen a CD19

Antígeno	**Nombre**	**Secuencia de Aminoácidos**	**Id. de Sec. Nro.:**
CD19	muCTL019	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS	**218**
CD19	huscFv1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	**219**
CD19	huscFv2	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	**220**
CD19	huscFv3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	**221**
CD19	huscFv4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	**222**
CD19	huscFv5	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	**223**

Antígeno	Nombre	Secuencia de Aminoácidos	Id. de Sec. Nro.:
CD19	huscFv6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	**224**
CD19	huscFv7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	**225**
CD19	huscFv8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	**226**
CD19	huscFv9	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	**227**
CD19	Hu scFv10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	**228**
CD19	Hu scFv11	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSS	**229**
CD19	Hu scFv12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	**230**

Las secuencias de las secuencias de CDR de los dominios scFv del dominio de unión a antígenos CD19 provistas en la Tabla 12a se ilustran en la Tabla 12b para los dominios variables de cadena pesada y en la Tabla 12c para los dominios variables de cadena liviana. “ID” representa la Id. de Sec. Correspondiente para cada CDR.

Tabla 12b. CDRs de los dominios variables de cadena pesada

Descripción	FW	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
murino_CART19		GVSLPDYGVS	306	VIWGSETTYYNSALKS	307	HYYYGGSYAMDY	231
humanizado_CART19 a	VH4	GVSLPDYGVS	306	VIWGSETTYY***S***S***S***LKS	308	HYYYGGSYAMDY	231
humanizado_CART19 b	VH4	GVSLPDYGVS	306	VIWGSETTYY***Q***S***S***LKS	309	HYYYGGSYAMDY	231
humanizado_CART19 c	VH4	GVSLPDYGVS	306	VIWGSETTYYNS***S***LKS	310	HYYYGGSYAMDY	231

Tabla 12c. CDRs de dominios variables de cadena liviana

Descripción	FW	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
murino_CART19		RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
humanizado_CART19 a	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
humanizado_CART19 b	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
humanizado_CART19 c	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232

En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno comprende un anticuerpo anti-CD19, o fragmento del mismo, por ejemplo, un scFv. Por ejemplo, el dominio de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable y una cadena liviana variable listada en la Tabla 12d. La secuencia del enlazador que une las cadenas pesada y liviana variables puede ser cualquiera de las secuencias de enlazador descriptas en la presente, o alternativamente, puede ser GSTSGSGKPGSGEGSTKG (Id. de Sec. Nro.: 233). La región variable de cadena liviana y la región variable de cadena pesada de un scFv puede estar, por ejemplo, en cualquiera de las siguientes orientaciones: región variable de cadena liviana-enlazador-región variable de cadena pesada o región variable de cadena pesada-enlazador-región variable de cadena liviana.

Tabla 12d. Dominios de unión a anticuerpo Anti-CD19 adicionales

Ab Nombre	Secuencia VH	Secuencia VL
SJ25-C1	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYA FSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQ	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKAS QNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSA TYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNV

	LSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFD YWGQGTTVT (Id. de Sec. Nro.: 234)	QSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGT KLEIKRRS (Id. de Sec. Nro.: 235)
	Secuencia ScFv	
SJ25-C1 scFv	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFD YWGQGTTVTGSTSGSGKPGSGEGSTKGELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQN VGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLA DYFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS (Id. de Sec. Nro.: 236)	

En una forma de realización, el dominio de unión a CD19 comprende una o más (por ejemplo, las tres regiones) la región de determinación complementaria de cadena liviana 1 (LC CDR1), región de determinación complementaria de cadena liviana 2 (LC CDR2), y la región de determinación complementaria de cadena liviana 3 (LC CDR3) de un dominio de unión a CD19 descripto en la presente, por ejemplo, provisto en la Tabla 12a o 15, y/o una o más (por ejemplo, las tres regiones) la región de determinación complementaria de cadena pesada 1 (HC CDR1), región de determinación complementaria de cadena pesada 2 (HC CDR2), y la región de determinación complementaria de cadena pesada 3 (HC CDR3) de un dominio de unión a CD19 descripto en la presente, por ejemplo, provisto en la Tabla 12a o 16. En una forma de realización, el dominio de unión a CD19 comprende una, dos, o todas las LC CDR1, LC CDR2, y LC CDR3 de cualquiera de las secuencias de aminoácidos provistas en la Tabla 12c, que se incorporan a la presente como referencia; y una, dos o todas las HC CDR1, HC CDR2, y HC CDR3 de cualquiera de las secuencias de aminoácidos provistas en la Tabla 12b.

Cualquier CAR de CD19, por ejemplo, el dominio de unión a antígeno CD19 de cualquier CAR de CD19, en la técnica puede usarse de acuerdo con la presente invención para construir un CAR. Por ejemplo, LG-740; el CAR de CD19 descripto en la Patente Estadounidense Nro. 8,399,645; Patente Estadounidense Nro. 7,446,190; Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013); y 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10. En una forma de realización, un dominio de unión a antígeno contra CD19 es una porción de unión a antígeno, por ejemplo, CDRs, de un CAR, anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se describe en, por ejemplo, Publicación por el PCT WO2012/079000; Publicación por el PCT WO2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010); Publicación por el PCT WO2014/031687; Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995; o la Patente Estadounidense Número 7,446,190.

En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno de CAR, por ejemplo, un CAR expresado por una célula de la invención, se une a BCMA. BCMA se encuentra expresado preferentemente en linfocitos B maduros. En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno es un dominio scFv murino que se une a BCMA humano. En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno es un anticuerpo humanizado o

fragmento de anticuerpo, por ejemplo, dominio scFv que se une a BCMA humano. En una forma de realización, el dominio de unión a antígeno es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo humano que se une a BCMA humano. En ciertas formas de realización, los ejemplos de construcciones BCMA CAR se generan usando las secuencias VH y VL de la Publicación por el PCT WO2012/0163805 (cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia). En ciertas formas de realización, otros ejemplos de construcciones BCMA CAR se generan usando las secuencias VH y VL de la Publicación por el PCT WO2016/014565 (cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia). En ciertas formas de realización, otros ejemplos de construcciones BCMA CAR se generan usando las secuencias VH y VL de la Publicación por el PCT WO2014/122144 (cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia). En ciertas formas de realización, otros ejemplos de construcciones BCMA CAR se generan usando las moléculas CAR, y/o las secuencias VH y VL de la Publicación por el PCT WO2016/014789 (cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia). En ciertas formas de realización, otros ejemplos de construcciones BCMA CAR se generan usando las moléculas CAR, y/o las secuencias VH y VL de la Publicación por el PCT WO2014/089335 (cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia). En ciertas formas de realización, otros ejemplos de construcciones BCMA CAR se generan usando las moléculas CAR, y/o las secuencias VH y VL de la Publicación por el PCT WO2014/140248 (cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia).

Toda construcción conocida BCMA CAR, por ejemplo, el dominio de unión a antígeno BMCA de cualquier BCMA CAR, en la técnica puede utilizarse de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, aquellas descriptas en la presente.

Ejemplos de moléculas CAR

En un aspecto, un CAR, por ejemplo, un CAR expresado por la célula de la invención, comprende una molécula de CAR que comprende un dominio de unión a antígeno que se une a un antígeno de células B, por ejemplo, según lo descripto en la presente, tal como CD19 o BCMA.

En una forma de realización, el CAR comprende una molécula de CAR que comprende un dominio de unión a antígeno CD19 (por ejemplo, un anticuerpo murino, humano o humanizado o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a CD19), un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular (por ejemplo, un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio coestimulatorio y/o un dominio de señalización primario).

Los ejemplos de moléculas CAR descriptos en la presente se listan en la Tabla 12e. Las moléculas CAR en la Tabla 12e comprenden un dominio de unión a antígeno CD19, por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de cualquier dominio de unión a antígeno CD19 provisto en la Tabla 12a.

Tabla 12e. Ejemplos de moléculas CAR de CD19

Antígeno	Nombre	Secuencia de aminoácidos	Id. de Sec. Nro.:
CD19	CTL019	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCR ASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSG TDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVS WIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFL KMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	**237**
CD19	CAR 1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	**238**
CD19	CAR 2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	**239**
CD19	CAR 3	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVT ISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN	**240**

Antígeno	Nombre	Secuencia de aminoácidos	Id. de Sec. Nro.:
		LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	
CD19	CAR 4	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRV TISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	**241**
CD19	CAR 5	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	**242**
CD19	CAR 6	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	**243**
CD19	CAR 7	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVT ISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLS	**244**

Antígeno	Nombre	Secuencia de aminoácidos	Id. de Sec. Nro.:
		PGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKL EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	
CD19	CAR 8	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRV TISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSG IPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGT KLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	**245**
CD19	CAR 9	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	**246**
CD19	CAR 10	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	**247**

Antígeno	Nombre	Secuencia de aminoácidos	Id. de Sec. Nro.:
CD19	CAR 11	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRV TISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSG IPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGT KLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	**248**
CD19	CAR 12	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	**249**

En un aspecto, un CAR, por ejemplo, un CAR expresado por la célula de la invención, comprende una molécula de CAR que comprende un dominio de unión a antígeno que se une a BCMA, por ejemplo, comprende un dominio de unión a antígeno BCMA (por ejemplo, un anticuerpo murino, humano o humanizado o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a BCMA, por ejemplo, BCMA humano), un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular (por ejemplo, un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio coestimulatorio y/o un dominio de señalización primario).

Los ejemplos de moléculas CAR de un CAR descripto en la presente se listan en la Tabla 1 de WO2016/014565, que se incorpora a la presente como referencia.

Dominios transmembrana

Con respecto al dominio transmembrana, en varias formas de realización, un CAR puede estar diseñado para comprender un dominio transmembrana que se une al dominio extracelular del CAR. Un dominio transmembrana puede incluir uno o más aminoácidos adicionales adyacentes a la región transmembrana, por ejemplo, uno o más aminoácidos asociados con la región extracelular de la proteína a partir de la cual la transmembrana fue derivada (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hasta 15 aminoácidos de la región extracelular) y/o uno o más aminoácidos adicionales asociados con la región intracelular de la proteína a partir de la cual la

proteína transmembranal es derivada (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hasta 15 aminoácidos de la región intracelular). En un aspecto, el dominio transmembrana es uno que está asociado con uno de los otros dominios del CAR por ejemplo, en una forma de realización, el dominio transmembrana puede ser de la misma proteína de la que se deriva el dominio de señalización, dominio coestimulador o dominio de bisagra. En otro aspecto, el dominio transmembrana no deriva de la misma proteína de la cual otro dominio del CAR es derivado. En algunos casos, el dominio transmembrana se pueden seleccionar o modificar por sustitución de aminoácidos para evitar la unión de dichos dominios a los dominios transmembranales de las mismas o diferentes proteínas de membrana superficiales, por ejemplo, para minimizar las interacciones con otros miembros del complejo receptor. En un aspecto, el dominio transmembrana es capaz de homodimerización con otro CAR en la superficie celular de una célula que expresa CAR. En un aspecto diferente, la secuencia de aminoácidos del dominio transmembrana puede modificarse o sustituirse para minimizar las interacciones con los dominios de unión de la pareja de unión nativa presente en la misma célula que expresa CAR.

El dominio transmembrana se puede derivar de una fuente natural o recombinante. Cuando la fuente es natural, el dominio puede derivarse de cualquier proteína unida a la membrana o transmembranal. En un aspecto, el dominio transmembrana es capaz de señalar al dominio o dominios intracelulares cada vez que el CAR se haya unido a un objetivo. Un dominio transmembrana de uso particular en esta divulgación puede incluir por lo menos la o las regiones transmembranales de, por ejemplo, la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD27, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. En algunas formas de realización, un dominio transmembrana puede incluir por lo menos la o las regiones transmembranales de por ejemplo, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R α, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, NKG2C.

En algunos casos, el dominio transmembrana se puede unir a la región extracelular del CAR, por ejemplo, el dominio de unión a antígeno del CAR, mediante una bisagra, por ejemplo, una bisagra de una proteína humana. Por ejemplo, en una forma de realización, la bisagra puede ser una bisagra de Ig (inmunoglobulina) humana (por ejemplo, una Bisagra IgG4, una Bisagra IgD), un enlazador de GS (por ejemplo, un enlazador de GS descripto en la presente), una bisagra KIR2DS2 o una bisagra CD8a. En una forma de realización, la bisagra o separador comprende (por ejemplo, consiste de) la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 250. En un aspecto, el

dominio transmembrana comprende (por ejemplo, consiste de) un dominio transmembrana de la Id. de Sec. Nro.: 251.

En ciertas formas de realización, el dominio transmembrana codificado comprende una secuencia de aminoácidos de un dominio transmembrana de CD8 que posee por lo menos uno, dos, o tres modificaciones, pero no más de 20, 10 o 5 modificaciones de la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 251, o una secuencia con por lo menos 95% identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 251. En una forma de realización, el dominio transmembrana codificado comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 251.

En otras formas de realización, la molécula de ácido nucleico que codifica el CAR comprende una secuencia de nucleótidos de un dominio transmembrana CD8, por ejemplo, que comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 252 o la Id. de Sec. Nro.: 289, o una secuencia con por lo menos 95% de identidad con la misma.

En ciertas formas de realización, el dominio de unión a antígeno codificado se conecta al dominio transmembrana por una región bisagra. En una forma de realización, la región bisagra codificada comprende la secuencia de aminoácidos de una Bisagra CD 8, por ejemplo, Id. de Sec. Nro.: 250; o la secuencia de aminoácidos de una Bisagra IgG4, por ejemplo, Id. de Sec. Nro.: 253 o una secuencia con por lo menos 95% identidad respecto de la Id. de Sec. Nro.: 250 o Id. de Sec. Nro.: 253. En otras formas de realización, la secuencia de ácido nucleico que codifica la región bisagra comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 254 o Id. de Sec. Nro.: 255, que corresponden a una Bisagra CD 8 o una Bisagra IgG4, respectivamente, o una secuencia con por lo menos 95% identidad respecto de la Id. de Sec. Nro.: 254 o 255.

En un aspecto, la bisagra o separador comprende una Bisagra IgG4. Por ejemplo, en una forma de realización, la bisagra o separador comprende una bisagra de la secuencia de aminoácidos ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM (Id. de Sec. Nro.: 253). En algunas formas de realización, la bisagra o separador comprende una bisagra codificada por la secuencia de nucleótidos de GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTG GTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGC CTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTA CACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGG GCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAG

AGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC
ACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG (Id. de Sec. Nro.: 255).

En un aspecto, la bisagra o separador comprende una Bisagra IgD. Por ejemplo, en una forma de realización, la bisagra o separador comprende una bisagra de la secuencia de aminoácidos de RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQP
LGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRL
TLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNI
LLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLE
VSYVTDH (Id. de Sec. Nro.: 256). En algunas formas de realización, la bisagra o separador comprende una bisagra codificada por la secuencia de nucleótidos de
AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGG
CAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGA
AGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATC
CCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAA
GGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCC
GGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAG
CCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCT
AAATCATCCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCCAGGCACCAGT
TAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGA
AGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACAC
CAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGT
CTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGA
TAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT (Id. de Sec. Nro.: 257).

En un aspecto, el dominio transmembrana puede ser recombinante, en cuyo caso incluirá residuos predominantemente hidrófobos, como leucina y valina. En un aspecto se puede encontrar un triplete de fenilalanina, triptófano y valina en cada extremo de un dominio transmembrana recombinante.

Opcionalmente, un enlazador de oligo- o polipéptido, entre 2 y 10 aminoácidos de longitud pueden formar el enlace entre el dominio transmembrana y la región citoplásmica del CAR. Un doblete de glicina-serina proporciona un enlazador particularmente adecuado. Por ejemplo, en un aspecto, el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos de GGGGSGGGGS (Id. de Sec. Nro.: 258). En algunas formas de realización, el enlazador es codificado por la secuencia de nucleótidos de GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC (Id. de Sec. Nro.: 259).

En un aspecto, la bisagra o separador comprende una bisagra KIR2DS2.

Dominios de señalización

En ciertas formas de realización de la invención poseen un dominio de señalización intracelular, este dominio puede contener, por ejemplo, uno o más de un dominio de señalización primario y/o un dominio de señalización coestimulatorio. En algunas formas de realización, el dominio de señalización intracelular comprende una secuencia que codifica un dominio de señalización primario. En algunas formas de realización, el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización coestimulatorio. En algunas formas de realización, el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización primario y un dominio de señalización coestimulatorio.

Las secuencias de señalización intracelular dentro de la porción citoplasmática del CAR de la invención pueden estar vinculadas entre sí en un orden aleatorio o específico. Opcionalmente, un enlazador de oligo- o polipéptido corto, por ejemplo, entre 2 y 10 aminoácidos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 aminoácidos) de longitud puede formar el enlace entre secuencias de señalización intracelular. En una forma de realización, un doblete de glicina-serina puede ser utilizado como un enlazador adecuado. En una forma de realización, un solo aminoácido, por ejemplo, una alanina, una glicina, se puede usar como un enlazador adecuado.

En un aspecto, el dominio de señalización intracelular está diseñado para comprender dos o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más, dominios de señalización coestimulatorios. En una forma de realización, los dos o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más, dominios de señalización coestimulatorios, están separados por una molécula enlazadora, por ejemplo, una molécula enlazadora descripta en la presente. En una forma de realización, el dominio de señalización intracelular comprende dos dominios de señalización coestimulatorios. En algunas formas de realización, la molécula enlazadora es un residuo de glicina. En algunas formas de realización, el enlazador es un residuo de alanina.

Dominios de señalización primarios

Un dominio de señalización primario regula la activación primaria del complejo TCR, ya sea de forma estimulatoria, o de forma inhibitoria. Los dominios de señalización primarios intracelulares que actúan de manera estimulatoria pueden contener motivos de señalización, que se conocen como motivos de activación basados en tirosina inmunoreceptores o ITAM.

Los ejemplos de ITAM que contienen dominios de señalización primarios intracelulares que son de uso particular en la invención incluyen aquellos de CD3 zeta, FcR gamma común (FCER1G), Fc gamma RIIa, FcR beta (Fc Épsilon R1b), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, CD79a, CD79b, DAP10, y DAP12. En una forma de realización, un CAR de la invención comprende un dominio de señalización intracelular, por ejemplo, un dominio de señalización primario de CD3-zeta.

En una forma de realización, el dominio de señalización primario codificado comprende un dominio de señalización funcional de CD3 zeta. El dominio de señalización primario CD3 zeta codificado puede comprender una secuencia de aminoácidos que posee por lo menos uno, dos, o tres modificaciones, pero no más de 20, 10 o 5

modificaciones de la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 260 o Id. de Sec. Nro.: 261, o una secuencia con por lo menos 95% identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 260 o Id. de Sec. Nro.: 261. En algunas formas de realización, el dominio de señalización primario codificado comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 260 o la Id. de Sec. Nro.: 261. En otras formas de realización, la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio de señalización primario comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 262, Id. de Sec. Nro.: 291, o Id. de Sec. Nro.: 263, o una secuencia con por lo menos 95% de identidad con la misma.

Dominios de señalización coestimulatorios

En algunas formas de realización, el dominio de señalización intracelular codificado comprende un dominio de señalización coestimulatorio. Por ejemplo, el dominio de señalización intracelular puede comprender un dominio de señalización primario y un dominio de señalización coestimulatorio. En algunas formas de realización, el dominio de señalización coestimulatorio codificado comprende un dominio de señalización funcional de una proteína seleccionada entre una o más entre CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, antígeno 1 asociado a la función linfocítica (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, o NKG2D.

En ciertas formas de realización, el dominio de señalización coestimulatorio codificado comprende una secuencia de aminoácidos que posee por lo menos uno, dos, o tres modificaciones, pero no más de 20, 10 o 5 modificaciones de la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 264 o Id. de Sec. Nro.: 265, o una secuencia con por lo menos 95%identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 264 o Id. de Sec. Nro.: 265. En una forma de realización, el dominio de señalización coestimulatorio codificado comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 264 o Id. de Sec. Nro.: 265. En otras formas de realización, la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio de señalización coestimulatorio comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 266, Id. de Sec. Nro.: 290, o Id. de Sec. Nro.: 267, o una secuencia con por lo menos 95% de identidad con la misma.

En otras formas de realización, el dominio intracelular codificado comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 264 o Id. de Sec. Nro.: 265 y la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 260 o Id. de Sec. Nro.: 261, en donde las

secuencias que comprenden el dominio de señalización intracelular se expresan en el mismo marco y como una sola cadena polipeptídica.

En ciertas formas de realización, la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio de señalización intracelular comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 266, Id. de Sec. Nro.: 290, o Id. de Sec. Nro.: 267, o una secuencia con por lo menos 95% de identidad con la misma, y la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 262, Id. de Sec. Nro.: 291, o Id. de Sec. Nro.: 263, o una secuencia con por lo menos 95% de identidad con la misma.

En algunas formas de realización, la molécula de ácido nucleico codifica además una secuencia líder. En una forma de realización, la secuencia líder comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 268.

En un aspecto, el dominio de señalización intracelular está diseñado para comprender el dominio de señalización de CD3-zeta y el dominio de señalización de CD28. En un aspecto, el dominio de señalización intracelular está diseñado para comprender el dominio de señalización de CD3-zeta y el dominio de señalización de 4-1BB. En un aspecto, el dominio de señalización de 4-1BB es un dominio de señalización de la Id. de Sec. Nro.: 264. En un aspecto, el dominio de señalización de CD3-zeta es un dominio de señalización de la Id. de Sec. Nro.: 260.

En un aspecto, el dominio de señalización intracelular es diseñado para comprender el dominio de señalización de CD3-zeta y el dominio de señalización de CD27. En un aspecto, el dominio de señalización de CD27 comprende la secuencia de aminoácidos de QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (Id. de Sec. Nro.: 265). En un aspecto, el dominio de señalización de CD27 es codificado por la secuencia de ácido nucleico de Caacgaaggaaatatagatcaaacaaaggagaaagtcctgtggagcctgcagagccttgtcgttacagctgccccagggaggaggagggcagcaccatcccca tccaggaggattaccgaaaaccggagcctgcctgctccccc (Id. de Sec. Nro.: 267).

Vectores

En otro aspecto, la invención se refiere a un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un CAR descripto en la presente. En una forma de realización, el vector se selecciona entre un vector de ADN, un vector de ARN, un plásmido, un vector de lentivirus, un vector adenoviral o un vector de retrovirus. En una forma de realización, el vector es un vector de lentivirus. Estos vectores o porciones de los mismos pueden, entre otras cosas, usarse para crear plantillas de ácidos nucleicos, según lo descripto en la presente para uso con los sistemas CRISPR según lo descripto en la presente. Alternativamente, los vectores se pueden usar para administrar ácido nucleico directamente a la célula, por ejemplo, la célula efectora inmune, por ejemplo, la célula T, por ejemplo, la célula T alogénica, independientemente del sistema CRISPR.

La presente invención También proporciona vectores en los que se inserta un ADN de la presente invención. Los vectores derivados de retrovirus como el lentivirus son herramientas adecuadas para lograr la transferencia de genes a largo plazo, ya que permiten la integración estable y a largo plazo de un transgén y su propagación en células hijas. Los vectores lentivíricos tienen una ventaja adicional sobre los vectores derivados

de onco-retrovirus, como los virus de la leucemia murina, ya que pueden transducir células no proliferativas, como los hepatocitos. También tienen la ventaja adicional de baja inmunogenicidad. Un vector retroviral también puede ser, por ejemplo, un vector gammaretroviral. Un vector gammaretroviral puede incluir, por ejemplo, un promotor, una señal de empaquetamiento (ψ), un sitio de unión a cebador (PBS), una o más (por ejemplo, dos) repeticiones terminales largas (LTR), y un transgén de interés, por ejemplo, un gen que codifica un CAR. Un vector gammaretroviral puede carecer de genes estructurales virales como gag, pol y env. Los ejemplos de vectores gammaretrovirales incluyen el virus de la leucemia murina (MLV), el virus formador de focos en el bazo (SFFV) y el virus del sarcoma mieloproliferativo (MPSV), y los vectores derivados de los mismos. Otros vectores gammaretrovirales están descriptos, por ejemplo, en Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677–713.

En otra forma de realización, el vector que comprende el ácido nucleico que codifica el CAR deseado de la invención es un vector adenoviral (A5/35). En otra forma de realización, la expresión de los ácidos nucleicos que codifican CAR se puede lograr mediante transposones como la bella durmiente, crisper, CAS9 y las nucleasas de dedos de zinc. Véase a continuación June et al. 2009*Nature Reviews Immunology* 9,10: 704-716, que se incorpora a la presente como referencia.

El ácido nucleico se puede clonar en varios tipos de vectores. Por ejemplo, el ácido nucleico se puede clonar en un vector que incluye, entre otros, un plásmido, un fagémido, un derivado de fago, un virus animal y un cósmido. Los vectores de particular interés incluyen vectores de expresión, vectores de replicación, vectores de generación de sondas y vectores de secuenciación.

En la presente se describen métodos para producir un CAR con ARN transcripto *in vitro*. La presente invención también incluye un constructo de ARN que codifica CAR que se puede transfectar directamente en una célula. Un método para generar mRNA para su uso en la transfección puede involucrar la transcripción in vitro (IVT) de una plantilla con cebadores especialmente diseñados, seguido de la adición de poliA, para producir una construcción que contiene la secuencia no traducida 3 'y 5' ("UTR"), un 5 'cap y/o Sitio interno de entrada al ribosoma (IRES), el ácido nucleico que se va a expresar y una cola de poliA, típicamente de 50-2000 bases de longitud (Id. de Sec. Nro.: 269). El ARN así producido puede transfectar eficientemente diferentes tipos de células. En un aspecto, la plantilla incluye secuencias para el CAR.

Métodos de administración no virales

En algunos aspectos, se pueden usar métodos no virales para administrar un ácido nucleico que codifica un CAR descripto en la presente a una célula o tejido o sujeto.

En algunas formas de realización, el método no viral incluye el uso de un transposón (también denominado un elemento transponible). En algunas formas de realización, un transposón es un fragmento de ADN que puede insertarse en una ubicación en un genoma, por ejemplo, un fragmento de ADN que es capaz de auto-replicarse e insertar su copia en un genoma, o un fragmento de ADN que puede ser separado de un ácido nucleico más largo e

insertado en otro lugar en un genoma. Por ejemplo, un transposón comprende una secuencia de ADN compuesta de repeticiones invertidas que flanquean los genes para la transposición.

En algunas formas de realización, se generan células, por ejemplo, células T o NK, que expresan un CAR descripto en la presente usando una combinación de inserción de genes usando SBTS y la edición genética usando una nucleasa (por ejemplo, Nucleasas de dedo de zinc (ZFNs), Nucleasas efectoras tipo activador de transcripción (TALENs), el sistema CRISPR/Cas, o endonucleasas de asentamiento modificadas por meganucleasas modificadas).

En algunas formas de realización, las células de la invención, por ejemplo, células T o NK, por ejemplo, células T alogénicas, por ejemplo, descriptas en la presente, (por ejemplo, que expresan un CAR descripto en la presente) se generan contactando las celdas con (a) una composición que comprende una o más moléculas de gRNA, por ejemplo, según lo descripto en la presente, y una o más moléculas de Cas, por ejemplo, una molécula Cas9, por ejemplo, según lo descripto en la presente, y (b) ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica un CAR, por ejemplo, descripto en la presente (como una molécula de ácido nucleico plantilla según lo descripto en la presente). Sin pretender limitarse a ninguna teoría, dicha composición de (a), precedente, inducirá una ruptura en o cerca del ADN genómico blanco por el dominio de direccionamiento de la o las moléculas de ARNg, y el ácido nucleico de (b) se incorporará, por ejemplo, parcialmente o totalmente, al genoma en o cerca de dicha ruptura, de manera tal que, al integrarse, se exprese la molécula CAR codificada. En ciertas formas de realización, la expresión del CAR se controlará mediante promotores u otros elementos reguladores endógenos al genoma (por ejemplo, el promotor que controla la expresión del gen en el que se insertó el ácido nucleico de (b)). En otras formas de realización, el ácido nucleico de (b) comprende además un promotor y/u otros elementos reguladores, por ejemplo, según lo descripto en la presente, por ejemplo, un promotor EF1-alfa, operativamente enlazado a la secuencia que codifica el CAR, de modo que, al integrarse, la expresión del CAR es controlada por ese promotor y/u otros elementos reguladores. Otras características de la invención que se refieren al uso de sistemas CRISPR/Cas9, por ejemplo, según lo descripto en la presente, para la incorporación directa de la secuencia de ácido nucleico que codifica un CAR, por ejemplo, según lo descripto en la presente, se describen en otras secciones de la solicitud, por ejemplo, en la sección relativa a la inserción de genes y la recombinación homóloga. En ciertas formas de realización, la composición de a) precedente es una composición que comprende RNPs que comprende la única o más moléculas de gRNA. En ciertas formas de realización, las RNPs que comprenden secuencias diana únicas que apuntan a gRNAs se introducen en la célula simultáneamente, por ejemplo, como una mezcla de RNPs que comprende uno o más gRNAs. En ciertas formas de realización, las RNPs que comprenden secuencias diana únicas que apuntan a gRNAs se introducen en la célula secuencialmente.

En algunas formas de realización, el uso de un método de administración no viral permite la reprogramación de células, por ejemplo, células T o NK, y la infusión directa de las células en un sujeto. Las ventajas de los vectores no virales incluyen, entre otras, la facilidad y el costo relativamente bajo para producir las

cantidades necesarias para satisfacer a la población de pacientes, la estabilidad durante el almacenamiento y la falta de inmunogenicidad.

Promotores

En una forma de realización, el vector además comprende un promotor. En algunas formas de realización, el promotor es seleccionado entre el Promotor EF-1, un promotor del gen IE de CMV, un promotor EF-1α, un promotor de ubiquitina C, o un promotor de fosfoglicerato quinasa (PGK). En una forma de realización, el promotor es un Promotor EF-1. En una forma de realización, el Promotor EF-1 comprende la secuencia de la Id. de Sec. Nro.: 270.

Células huésped para la expresión de CAR

Según se ha indicado, en algunos aspectos la invención se refiere a una célula, por ejemplo, una célula efectora inmune, (por ejemplo, una población de células, por ejemplo, una población de células efectoras inmunes) que comprende una molécula de ácido nucleico, una molécula de polipéptido CAR, o un vector según lo descripto en la presente.

En ciertos aspectos de la presente invención, las células efectoras inmunes, por ejemplo, las células T, pueden obtenerse de una unidad de sangre extraída de un sujeto usando cualquier número de técnicas conocidas por los expertos en la técnica, como la separación Ficoll ™. En un aspecto preferido, las células de la sangre circulante de un individuo se obtienen por aféresis. El producto de la aféresis contiene típicamente linfocitos, incluidas las células T, monocitos, granulocitos, células B, otros glóbulos blancos nucleados, glóbulos rojos y plaquetas. En un aspecto, las células recolectadas por aféresis se pueden lavar para eliminar la fracción de plasma y, opcionalmente, colocar las células en un medio de almacenamiento o tampón apropiado para los pasos de procesamiento posteriores. En una forma de realización, las células se lavan con solución salina tamponada con fosfato (PBS). En una forma de realización alternativa, la solución de lavado carece de calcio y puede carecer de magnesio o puede carecer de muchos, sino de todos los cationes divalentes.

Los pasos iniciales de activación en ausencia de calcio pueden llevar a una activación magnificada. Conforme lo advertirán los expertos con facilidad, una etapa de lavado se puede lograr mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, utilizando una centrífuga semiautomática "de flujo continuo" (por ejemplo, el procesador de células Cobe 2991, Baxter CytoMate, o Haemonetics Cell Saver 5) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después del lavado, las células pueden resuspenderse en una variedad de tampones biocompatibles, tales como, por ejemplo, PBS sin Mg, sin Mg, PlasmaLyte A, u otra solución salina con o sin tampón. Alternativamente, los componentes indeseables de la muestra de aféresis se pueden eliminar y las células se resuspenden directamente en medios de cultivo.

Se reconoce que los métodos de la solicitud pueden utilizar condiciones de medios de cultivo que comprenden 5% o menos, por ejemplo 2%, suero AB humano, y emplear condiciones y composiciones de medios de cultivo conocidas, por ejemplo aquellas descriptas en Smith *et al*., “Ex vivo expansion of human T cells for

adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi:10,1038/cti,2014,31.

En un aspecto, las células T se aíslan de los linfocitos de la sangre periférica mediante la lisis de los glóbulos rojos y la reducción de monocitos, por ejemplo, mediante centrifugación a través de un gradiente PERCOLL™ o por elutriación centrífuga por contraflujo.

Los métodos descriptos en la presente pueden incluir, por ejemplo, selección de una subpoblación específica de células efectoras inmunes, por ejemplo, células T, que son una población reducida en células T reguladoras, reducida en células CD25+, usando, por ejemplo, una técnica de selección negativa, por ejemplo, según lo descripto en la presente. Preferentemente, la población reducida en células T reguladoras contiene menos de 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% de células CD25+.

En una forma de realización, las células T reguladoras, por ejemplo, células CD25+ T, se eliminan de la población usando un anticuerpo anti-CD25, o un fragmento del mismo, o un ligando de unión a CD25, IL-2. En una forma de realización, el anticuerpo anti-CD25, o fragmento del mismo, o ligando de unión a CD25 es conjugado a un sustrato, por ejemplo, una perla, o se recubre de otra manera sobre un sustrato, por ejemplo, una perla. En una forma de realización, el anticuerpo anti-CD25, o fragmento del mismo, es conjugado a un sustrato según lo descripto en la presente.

En una forma de realización, las células T reguladoras, por ejemplo, células T CD25+, se eliminan de la población usando el reactivo de agotamiento de CD25 de Miltenyi™. En una forma de realización, la relación de las células a reactivo de agotamiento de CD25 es 1e7 células a 20 uL, o 1e7 células a 15 uL, o 1e7 células a 10 uL, o 1e7 células a 5 uL, o 1e7 células a 2,5 uL, o 1e7 células a 1,25 uL. En una forma de realización, por ejemplo, para células T reguladoras, por ejemplo, se usa una reducción de CD25+, superior a 500 millones de células/ml. En un aspecto adicional, se usa una concentración de células de 600, 700, 800, o 900 millones de células/ml.

En una forma de realización, la población de células efectoras inmunes a agotarse incluye aproximadamente 6 x 10^9 células T CD25+. En otros aspectos, la población de células efectoras inmunes a agotarse incluye alrededor de 1 x 10^9 a 1x 10^{10} células T CD25+, y cualquier valor entero entre los mismos. En una forma de realización, la población resultante de células T reguladoras tiene 2 x $10^{9\ \text{células}}$ T reguladoras, por ejemplo, células CD25+, o menos (por ejemplo, 1 x 10^9, 5 x 10^8, 1 x 10^8, 5 x 10^7, 1 x 10^7, o menos células CD25+).

En una forma de realización, las células T reguladoras, por ejemplo, células CD25+, se eliminan de la población utilizando el sistema CliniMAC con un conjunto de tubos de agotamiento, como, por ejemplo, los tubos 162-01. En una forma de realización, el sistema CliniMAC se ejecuta en una configuración de agotamiento como, por ejemplo, DEPLETION2,1.

Sin pretender limitarse a ninguna teoría, la disminución del nivel de reguladores negativos de las células inmunes (por ejemplo, disminuir el número de células inmunes no deseadas, por ejemplo, las células T_{REG}), en un sujeto antes de la aféresis o durante la fabricación de un producto celular que expresa CAR puede reducir el riesgo

de recaída del sujeto. Por ejemplo, los métodos de agotamiento de células T_{REG} son conocidos en la técnica. Los métodos para disminuir las células T_{REG} incluyen, entre otros, ciclofosfamida, anticuerpo anti-GITR (un anticuerpo anti-GITR descripto en la presente), agotamiento de CD25, y combinaciones de los mismos.

En algunas formas de realización, los métodos de preparación comprenden la reducción del número de células T_{REG} (por ejemplo, agotamiento) antes de la generación de la células que expresa CAR. Por ejemplo, los métodos de preparación comprenden poner en contacto la muestra, por ejemplo, la muestra de aféresis, con un anticuerpo anti-GITR y/o un anticuerpo anti-CD25 (o fragmento del mismo, o un ligando de unión a CD25), por ejemplo, para agotar las células T_{REG} antes de la fabricación del producto celular que expresa CAR (por ejemplo, células T, células NK).

En una forma de realización, un sujeto se trata previamente con una o más terapias que reducen las células TREG antes de la recolección de las células para la fabricación de productos celulares que expresan CAR, lo que reduce el riesgo de recaída del sujeto al tratamiento celular que expresa CAR. En una forma de realización, los métodos para disminuir las células TREG incluyen, entre otros, la administración al sujeto de uno o más entre ciclofosfamida, anticuerpo anti-GITR, agotamiento de CD25, o una combinación de los mismos. La administración de uno o más entre ciclofosfamida, anticuerpo anti-GITR, agotamiento de CD25, o una combinación de los mismos, puede ocurrir antes, durante o después de una infusión del producto celular que expresa CAR.

En una forma de realización, un sujeto se trata previamente con ciclofosfamida antes de la recolección de las células para la fabricación de productos celulares que expresan CAR, lo que reduce el riesgo de recaída del sujeto al tratamiento celular que expresa CAR. En una forma de realización, un sujeto se trata previamente con un anticuerpo anti-GITR antes de la recolección de células para la fabricación de productos celulares que expresan CAR, lo que reduce el riesgo de recaída del sujeto al tratamiento celular que expresa CAR.

En una forma de realización, la población de células a ser eliminadas no es ni las células T reguladoras ni las células tumorales, sino células que de otra manera afectan negativamente la expansión y/o función de las células CART, por ejemplo, las células que expresan CD14, CD11b, CD33, CD15, u otros marcadores expresados por células potencialmente supresoras inmunes. En una forma de realización, se prevé que dichas células se eliminen simultáneamente con células T reguladoras y/o células tumorales, o después de dicho agotamiento, o en otro orden.

Los métodos descriptos en la presente pueden incluir más de un paso de selección, por ejemplo, más de un paso de agotamiento. El enriquecimiento de una población de células T por selección negativa se puede lograr, por ejemplo, con una combinación de anticuerpos dirigidos a marcadores de superficie únicos para las células seleccionadas negativamente. Un método es la selección celular y/o la selección por medio de inmunoadherencia magnética negativa o citometría de flujo que utiliza un cóctel de anticuerpos monoclonales dirigidos a los marcadores de la superficie celular presentes en las células seleccionadas negativamente. Por ejemplo, para

enriquecer las células CD4 + por selección negativa, un cóctel de anticuerpos monoclonales puede incluir anticuerpos contra CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR y CD8.

Los métodos descriptos en la presente pueden incluir además eliminar las células de la población que expresa un antígeno tumoral, por ejemplo, un antígeno tumoral que no comprende CD25, por ejemplo, CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 o CD11b, para proporcionar así una población de células T reguladoras agotadas, por ejemplo, CD25+, y células agotadas de antígeno tumoral, que son adecuadas para la expresión de un CAR, por ejemplo, un CAR descripto en la presente. En una forma de realización, las células que expresan antígeno tumoral se eliminan simultáneamente con el regulador T, por ejemplo, células CD25 +. Por ejemplo, un anticuerpo anti-CD25, o fragmento del mismo, y un antígeno antitumoral, anticuerpo o fragmento del mismo, se puede fijar al mismo sustrato, por ejemplo, perla, que se puede usar para eliminar las células o un anticuerpo anti-CD25, o fragmento del mismo, o el antígeno antitumoral, anticuerpo, o fragmento del mismo, puede fijarse a perlas separadas, una mezcla de las cuales se puede usar para eliminar las células. En otras formas de realización, la eliminación de las células T reguladoras, por ejemplo, células CD25+, y la eliminación de las células que expresan un antígeno antitumoral es secuencial, y puede producirse, por ejemplo, en cualquier orden.

Además se proveen métodos que incluyen eliminar las células de la población que expresa un inhibidor de control, por ejemplo, un inhibidor de control descripto en la presente, por ejemplo, una o más entre células PD1+, células LAG3+, y células TIM3+, para en consecuencia proveer una población de células T reguladoras agotadas, por ejemplo, células CD25+ agotadas, y células de punto de control agotadas, por ejemplo, células agotadas PD1+, LAG3+ y/o TIM3+. Los ejemplos inhibidores de control incluyen B7-H1, B7-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 y/o CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA y LAIR1. En una forma de realización, las células que expresan punto de control son eliminadas simultáneamente con las células T reguladoras, por ejemplo, células CD25+. Por ejemplo, un anticuerpo anti-CD25, o fragmento del mismo, y un anticuerpo anti inhibidor de control, o fragmento del mismo, puede fijarse a la misma perla que puede ser usada para remover las células, o un anticuerpo anti-CD25, o fragmento del mismo, y el anticuerpo anti inhibidor de control, o fragmento, puede fijarse a perlas separadas, una mezcla de las cuales puede ser usada para remover las células. En otras formas de realización, la eliminación de las células T reguladoras, por ejemplo, células CD25+, y la eliminación de las células que expresan inhibidor de control es secuencial, y puede producirse, por ejemplo, en cualquier orden.

Los métodos descriptos en la presente pueden incluir un paso de selección positiva. Por ejemplo, las células T pueden aislarse por incubación con perlas conjugadas anti-CD3/anti-CD28 (por ejemplo, 3x28), como DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T, durante un período de tiempo suficiente para la selección positiva de las células T deseadas. En una forma de realización, el período de tiempo es de aproximadamente 30 minutos. En una forma de realización adicional, el período de tiempo oscila entre 30 minutos y 36 horas o más y todos los valores enteros entre ellos. En una forma de realización adicional, el período de tiempo es de por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, o

6 horas. En aún otra forma de realización, el período de tiempo es de 10 a 24 horas, por ejemplo, 24 horas. Se pueden usar tiempos de incubación más largos para aislar células T en cualquier situación en donde haya pocas células T en comparación con otros tipos de células, como en el aislamiento de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) del tejido tumoral o de individuos inmunocomprometidos. Además, el uso de tiempos de incubación más largos puede aumentar la eficacia de la captura de células T CD8+. Por lo tanto, simplemente acortando o alargando el tiempo en que se permite que las células T se unan a las perlas de CD3/CD28 y/o aumentando o disminuyendo la proporción de perlas a células T (según se describe en adelante), las subpoblaciones de células T pueden seleccionarse preferentemente para o contra en el inicio del cultivo o en otros puntos en el tiempo durante el proceso. Adicionalmente, al aumentar o disminuir la proporción de anticuerpos anti-CD3 y/o anti-CD28 en las perlas o en otra superficie, las subpoblaciones de células T pueden seleccionarse preferentemente para o en contra en el inicio del cultivo o en otros puntos en el tiempo deseados.

En una forma de realización, es posible seleccionar una población de células T que expresa uno o más entre IFN-γ, TNFα, IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, granzima B, y perforina, u otras moléculas apropiadas, por ejemplo, otras citoquinas. Los métodos para clasificar la expresión celular se pueden determinar, por ejemplo, mediante los métodos descriptos en Publicación por el PCT Nro.: WO 2013/126712.

Para el aislamiento de una población deseada de células mediante selección positiva o negativa, se puede variar la concentración de las células y la superficie (por ejemplo, partículas tales como perlas). En ciertos aspectos, puede ser deseable reducir significativamente el volumen en el que se mezclan las perlas y las células (por ejemplo, aumentar la concentración de las células), para asegurar el máximo contacto de las células y las perlas. Por ejemplo, en un aspecto, se usa una concentración de 10 billones de células/ml, 9 billones/ml, 8 billones/ml, 7 billones/ml, 6 billones/ml, o 5 billones/ml. En un aspecto, se usa una concentración de 1 billón de células/ml. En otro aspecto, se usa una concentración de células de 75, 80, 85, 90, 95, o 100 millones de células/ml. En aspectos adicionales, es posible usar concentraciones de 125 o 150 millones de células/ml.

El uso de concentraciones altas puede resultar en un aumento del rendimiento celular, activación celular y expansión celular. Además, el uso de altas concentraciones celulares permite una captura más eficiente de las células que pueden expresar débilmente antígenos diana de interés, tales como células T negativas para CD28, o de muestras en donde hay muchas células tumorales presentes (por ejemplo, sangre leucémica, tejido tumoral), etc.). Dichas poblaciones de células pueden tener valor terapéutico y sería deseable obtenerlas. Por ejemplo, el uso de una alta concentración de células permite una selección más eficiente de células T CD8+ que normalmente tienen una expresión de CD28 más débil.

En un aspecto relacionado, puede ser aconsejable usar concentraciones más bajas de células. Al diluir significativamente la mezcla de células T y la superficie (por ejemplo, partículas como las perlas), se minimizan las interacciones entre las partículas y las células. Esto selecciona células que expresan altas cantidades de los antígenos deseados a unirse a las partículas. Por ejemplo, las células T CD4+ expresan niveles más altos de CD28

y se capturan más eficientemente que las células T CD8+ en concentraciones diluidas. En un aspecto, la concentración de células usada es de 5 x 10^6/ml. En otros aspectos, la concentración usada puede oscilar entre aproximadamente 1 x 10^5/ml y 1 x 10^6/ml, y cualquier valor entero entre los mismos.

En otros aspectos, las células pueden incubarse en un rotador durante períodos de tiempo variables a velocidades variables a 2-10ºC o a temperatura ambiente.

Las células T para estimulación también pueden congelarse después de una etapa de lavado. Sin pretender limitarse a la teoría, el paso de congelación y descongelación posterior proporciona un producto más uniforme al eliminar los granulocitos y, en cierta medida, los monocitos en la población celular. Después de la etapa de lavado que elimina el plasma y las plaquetas, las células pueden suspenderse en una solución de congelación. Si bien muchas de las soluciones y parámetros de congelación son conocidos en la técnica y serán útiles en este contexto, un método implica el uso de PBS conteniendo 20% DMSO y 8% albúmina de suero humano, o medio de cultivo conteniendo 10% Dextrano 40 y 5% Dextrosa, 20% Albúmina de Suero Humano y 7,5% DMSO, o 31,25% Plasmalyte-A, 31,25% Dextrosa 5%, 0,45% NaCl, 10% Dextrano 40 y 5% Dextrosa, 20% Albúmina de Suero Humano, y 7,5% DMSO u otros medios adecuados de congelación de células que contengan por ejemplo, Hespan y PlasmaLyte A, luego las células se congelan a -80°C a una tasa de 1° por minuto y son almacenadas en la fase de vapor de un tanque de almacenamiento de nitrógeno líquido. Se pueden usar otros métodos de congelación controlada, así como la congelación no controlada inmediatamente a -20° C o en nitrógeno líquido.

En ciertos aspectos, las células crioconservadas se descongelan y se lavan según se describe en la presente y se dejan reposar durante una hora a temperatura ambiente antes de la activación usando los métodos de la presente invención.

Además, se contempla en el contexto de la invención es la recolección de muestras de sangre o producto de aféresis de un sujeto en un período de tiempo anterior a la fecha en que las células expandidas según lo descripto en la presente podrían ser necesarias. Como tal, la fuente de células a expandir puede recolectarse en cualquier momento necesario, y las células deseadas, como las células T, se pueden aislar y congelar para su uso posterior en una terapia de células efectoras inmunes para cualquier número de enfermedades o afecciones que puedan beneficiarse. de la terapia de células efectoras inmunes, conforme lo descripto en la presente. En un aspecto, una muestra de sangre o una aféresis es tomada de un sujeto generalmente sano. En ciertos aspectos, una muestra de sangre o una aféresis es tomada de un sujeto generalmente sano que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad, pero que aún no ha desarrollado una enfermedad, y las células de interés se aíslan y se congelan para su uso posterior. En ciertos aspectos, las células T pueden expandirse, congelarse y usarse en un momento posterior. En ciertos aspectos, las muestras se recogen de un paciente poco después del diagnóstico de una enfermedad en particular, según la descripción en la presente, pero antes de cualquier tratamiento. En un aspecto adicional, las células se aíslan de una muestra de sangre o una aféresis de un sujeto antes de cualquier modalidad de tratamiento relevante, que incluyen, entre otras, el tratamiento con agentes como natalizumab, efalizumab, agentes antivirales,

quimioterapia, radiación, agentes inmunosupresores, como ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato y FK506, anticuerpos, u otros agentes inmunoablativos como CAMPATH, anticuerpos anti-CD3, Cytoxan, fludarabina, ciclosporina, FK506, rapamicina, ácido micofenólico, esteroides, FR901228 e irradiación.

En un aspecto adicional de la presente invención, las células T se obtienen de un paciente directamente después del tratamiento que deja al sujeto con células T funcionales. En este sentido, se ha observado que después de ciertos tratamientos contra el cáncer, en particular los tratamientos con medicamentos que dañan el sistema inmunológico, poco después del tratamiento durante el período en que los pacientes normalmente se estarían recuperando del tratamiento, la calidad de las células T obtenidas puede ser óptima o mejorada su capacidad para expandirse ex vivo. Del mismo modo, después de la manipulación ex vivo usando los métodos descriptos en la presente, estas células pueden estar en un estado preferido para un mejoramiento del injerto y expansión in vivo. Por lo tanto, se contempla dentro del contexto de la presente invención la recolección de células sanguíneas, incluidas células T, células dendríticas u otras células del linaje hematopoyético, durante esta fase de recuperación. Además, en ciertos aspectos, la movilización (por ejemplo, la movilización con GM-CSF) y los regímenes de acondicionamiento se pueden usar para crear una condición en un sujeto en donde se favorece la repoblación, recirculación, regeneración, y/o expansión de tipos celulares particulares, especialmente durante una ventana de tiempo definida después de la terapia. Los ejemplos de tipos de células incluyen células T, células B, células dendríticas y otras células del sistema inmunológico.

En una forma de realización, las células efectoras inmunes que expresan una molécula de CAR, por ejemplo, una molécula de CAR descripta en la presente, se obtienen de un sujeto que ha recibido una dosis baja de potenciación inmune de un inhibidor de mTOR. En una forma de realización, la población de células efectoras inmunes, por ejemplo, las células T, que se diseñarán para expresar un CAR, se recolecta después de un tiempo suficiente, o después de una dosis suficiente de la dosis baja de potenciación inmune, de un inhibidor de mTOR , de modo que el nivel de células efectoras inmunitarias negativas PD1, por ejemplo, células T, o la proporción de células efectoras inmunitarias negativas PD1, por ejemplo, células T/células efectoras inmunitarias positivas PD1, por ejemplo, células T, en el sujeto o la recolección del sujeto haya sido, por lo menos transitoriamente, aumentada.

En otras formas de realización, la población de células efectoras inmunes, por ejemplo, las células T, que se han diseñado o diseñarán para expresar un CAR, pueden tratarse ex vivo por contacto con una cantidad de un inhibidor mTOR que aumenta el número de células efectoras inmunes PD1 negativas, por ejemplo, células T o aumenta la proporción de células efectoras inmunes PD1 negativas, por ejemplo, células T/células efectoras inmunitarias positivas PD1, por ejemplo, células T.

En una forma de realización, una población de células T es deficiente en diaglicerol quinasa (DGK). Las células deficientes en DGK incluyen células que no expresan ARNK o proteína de DGK, o que han reducido o inhibido la actividad de DGK. Las células deficientes en DGK pueden generarse mediante enfoques genéticos, por ejemplo, administrando agentes que interfieren con el ARN, por ejemplo, siRNA, shRNA, miRNA, para reducir

o prevenir la expresión de DGK. Alternativamente, las células deficientes en DGK pueden generarse por tratamiento con los inhibidores de DGK descriptos en la presente.

En una forma de realización, una población de células T es Ikaros-deficiente. Las células con deficiencia de Ikaros incluyen células que no expresan la proteína o ARN de Ikaros, o han reducido o inhibido la actividad de Ikaros, las células con deficiencia de Ikaros pueden generarse mediante enfoques genéticos, por ejemplo, administrando agentes que interfieren con el ARN, por ejemplo, siRNA, shRNA, miRNA, para reducir o prevenir la expresión de Ikaros. Alternativamente, las células deficientes en Ikaros pueden generarse por tratamiento con inhibidores de Ikaros, por ejemplo, lenalidomida.

En ciertas formas de realización, una población de células T es deficiente en DGK y deficiente en Ikaros, por ejemplo, no expresa DGK e Ikaros, o ha reducido o inhibido la actividad de DGK e Ikaros. Dichas células deficientes en DGK e Ikaros pueden generarse por cualquiera de los métodos descriptos en la presente.

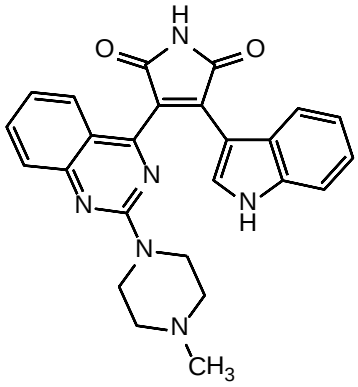
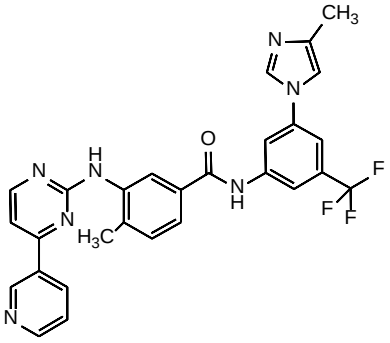
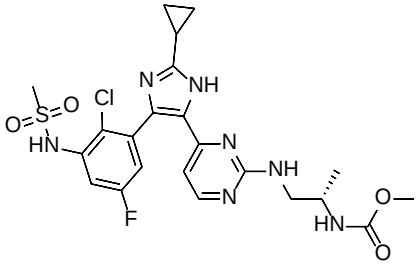
En una forma de realización, las células NK se obtienen del sujeto. En otra forma de realización, las células NK son una línea celular NK, por ejemplo, la línea celular NK-92 (Conkwest).

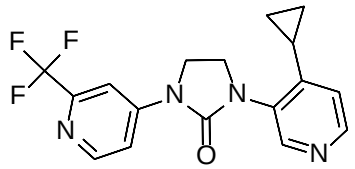
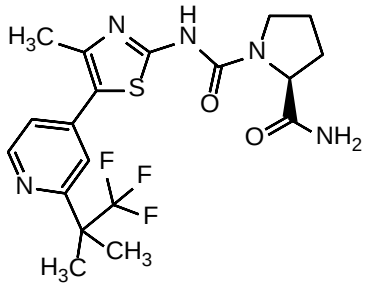
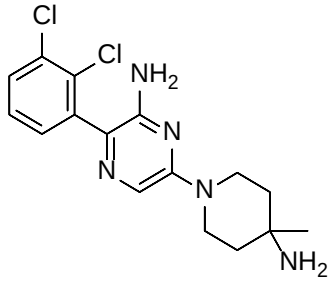
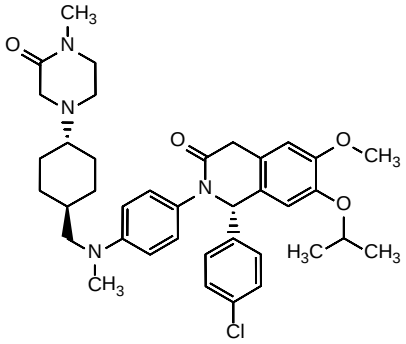
En algunos aspectos, las células de la invención (por ejemplo, las células efectoras inmunes de la invención, por ejemplo, las células de la invención que expresan CAR) son células madre pluripotentes inducidas ("iPSCs") o células madre embrionarias (ESC), o son células T generadas a partir de (por ejemplo, diferenciadas de) dichas iPSC y/o ESC. Las iPSC pueden generarse, por ejemplo, mediante métodos conocidos en la técnica, a partir de linfocitos T de sangre periférica, por ejemplo, linfocitos T de sangre periférica aislados de un voluntario sano. Además, tales células pueden diferenciarse en células T mediante métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Themeli M. et al., *Nat. Biotechnol*., 31, pp. 928-933 (2013); doi:10,1038/nbt,2678; WO2014/165707, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencia por completo.

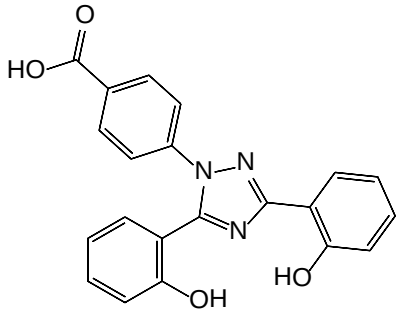
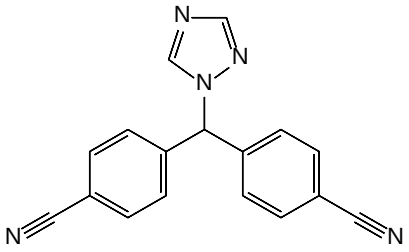
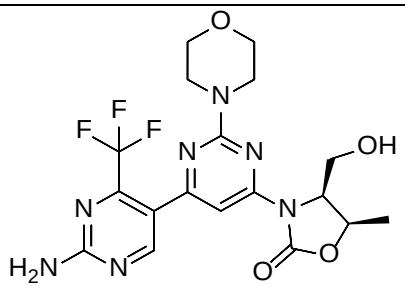
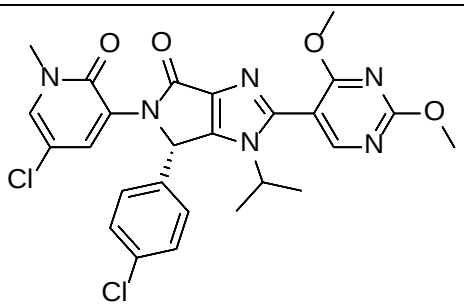
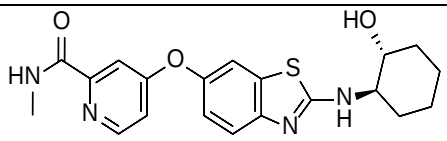
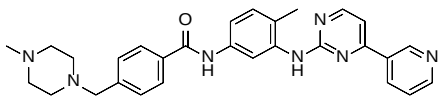
En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención se utilizan en combinación con uno o más de los agentes terapéuticos enumerados en la Tabla 13 o enumerados en las patentes y solicitudes de patente citadas en la Tabla 13, para tratar el cáncer. Cada

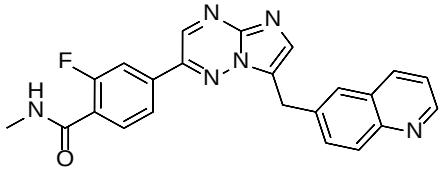
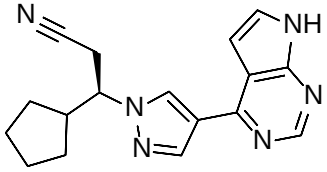
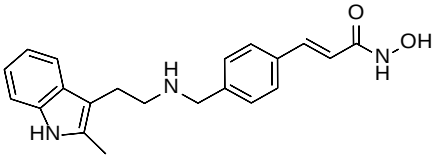
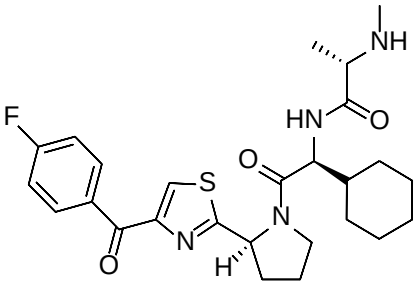
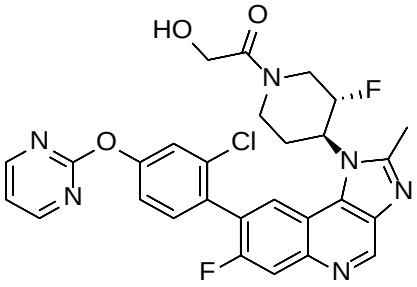
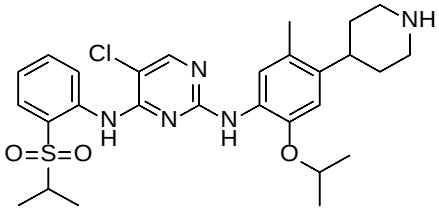
publicación listada en la Tabla 13 se incorpora a la presente como referencia, incluyendo todas las fórmulas estructurales en las mismas.

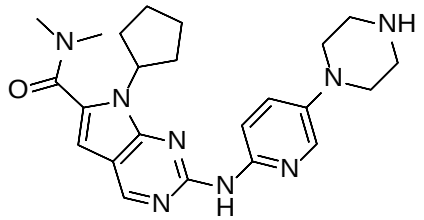
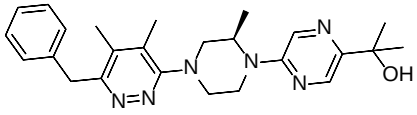
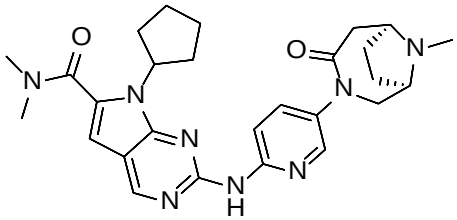
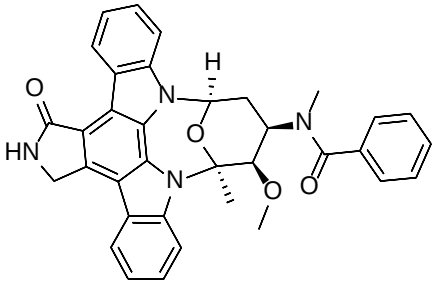
Tabla 13.

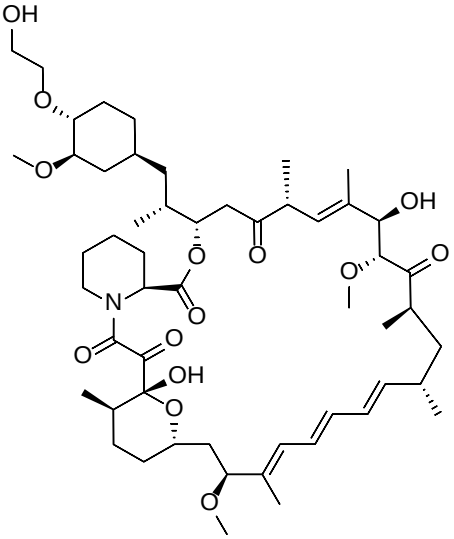
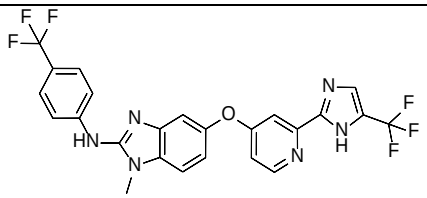
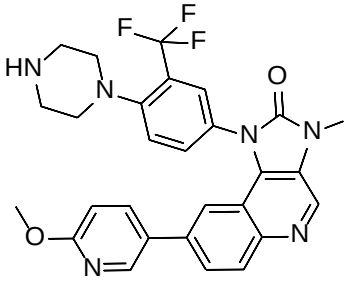
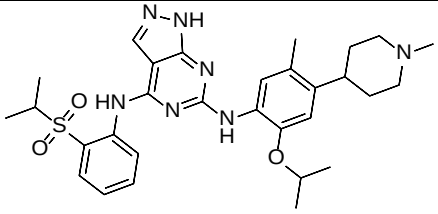
Segundo agente No.	**Nombre genérico Nombre comercial**	**Estructura del Compuesto**	**Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente**
A1	Sotrastaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Nilotinib HCl monohidrato TASIGNA®	 HCl • H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO2011/023773
A4			WO2012/149413

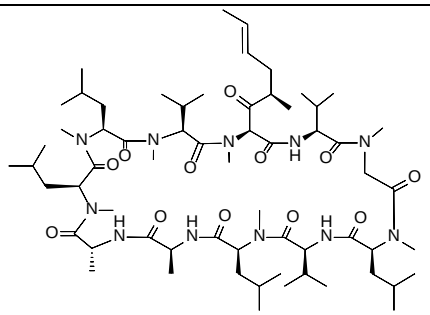
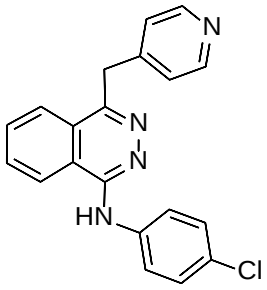
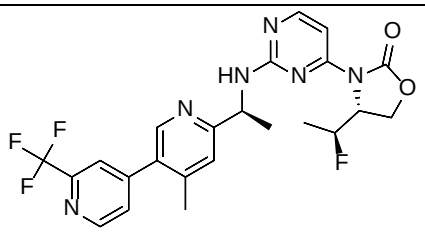
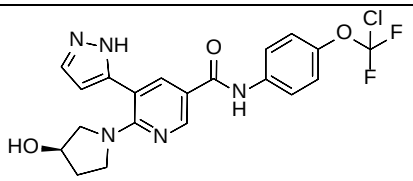
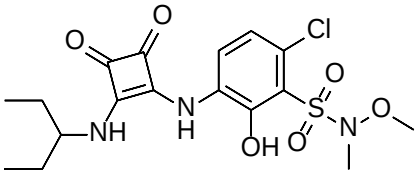
Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
			
A6			WO 2010/029082
A7			WO2015/107493
A8			WO2015/107495
A9			WO 2011/076786

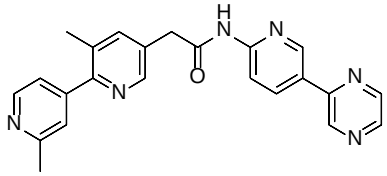
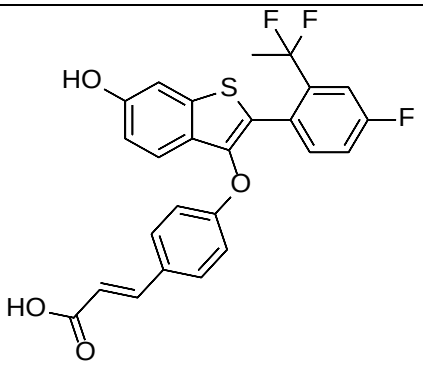
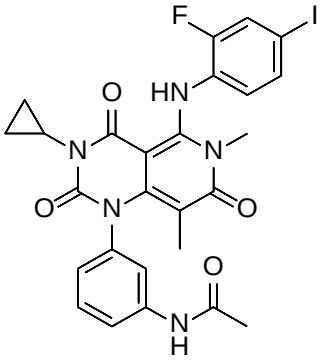
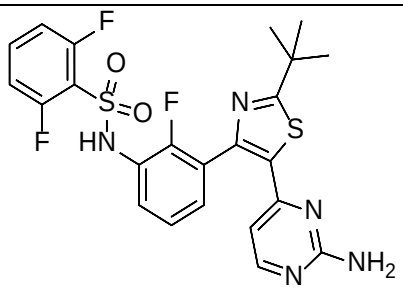
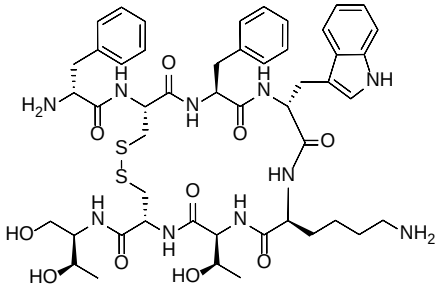
Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
A10	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A11	Letrozol FEMARA®		US 4,978,672
A12			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A13			WO 2013/111105
A14			WO2007/121484
A15	Mesilato de Imatinib GLEEVEC®		WO 1999/003854

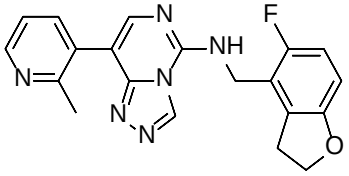
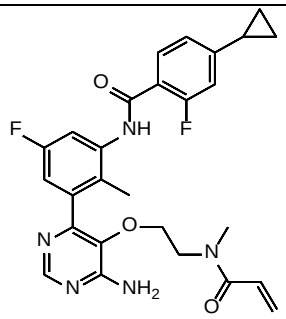
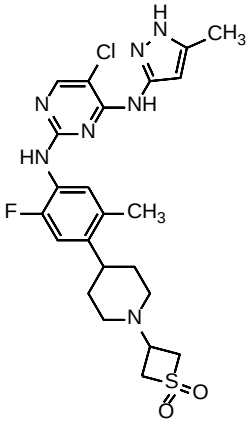
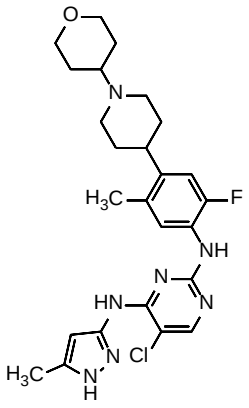
Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
		Mesilato	
A16	Capmatinib	 Sal de diclorhidrato	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A17	Fosfato de Ruxolitinib JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514; EP 2474545 US 7,598,257; WO 2014/018632
A18	Panobinostat		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,552,003
A21			WO2015/022662
A22	ceritinib ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8,039,479

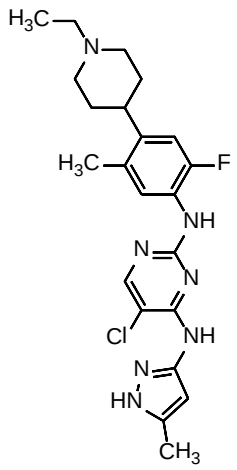
Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
A23	Ribociclib KISQALI®		US 8,415,355 US 8,685,980
A24			WO 2010/007120
A26			WO 2011/101409
A27		Anticuerpo monoclonal humano para HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A28		Conjugado anticuerpo-fármaco (ADC)	WO 2014/160160
A29		Anticuerpo monoclonal o Fab para M-CSF	WO 2004/045532
A30	Midostaurina		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
A31	Everolimus AFINITOR®		WO 1994/009010 WO 2014/085318
A32			WO 2007/030377 US 7,482,367
A34			WO 2006/122806
A35			WO 2008/073687 US 8,372,858

Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
A36	Valspodar AMDRAY™		EP 296122
A37	Succinato de Vatalanib	 Succinato	WO 98/35958
A38			WO2014/141104
A39	Asciminib		WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A42		 o una sal de colina del mismo	WO2010/015613 WO2013030803 US 7,989,497,
A43			WO 2017/025918 WO2011/121418 US 8,796,284

Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
A44			WO2010/101849
A45			WO2014/130310
A46	trametinib		WO2005/121142 US 7,378,423
A47	dabrafenib		WO 2009/137391 US 7,994,185
A49	octreótido		US 4,395,403 EP 0 029 579

Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
A50			WO 2016/103155 US 9580437 EP 3237418
A51			US 9,512,084 WO/2015/079417
A52			WO 2010/002655 US 8,519,129
A53			WO 2010/002655 US 8,519,129

Segundo agente No.	Nombre genérico Nombre comercial	Estructura del Compuesto	Patentes / Publicaciones de Solicitudes de Patente
A54			WO 2010/002655

Antagonistas de los receptores de estrógeno

En algunas formas de realización, un antagonista de receptor de estrógeno (ER) es usado en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el antagonista de receptor de estrógeno es un degradador selectivo de receptor de estrógeno (SERD). Los SERDs son antagonistas de los receptores de estrógeno que se unen al receptor y dan como resultado, por ejemplo, la degradación o regulación negativa del receptor. (Boer K. et al., (2017) Therapeutic Advances in Medical Oncology 9(7): 465-479). ER es un factor de transcripción activado por hormonas importante para, por ejemplo, El crecimiento, desarrollo y fisiología del sistema reproductivo humano. ER es activado por, por ejemplo, la hormona estrógeno (17beta estradiol). La expresión y señalización de ER está implicada en los cánceres (por ejemplo, cáncer de mama), por ejemplo, cáncer de mama ER positivo (ER +). En algunas formas de realización, el SERD es seleccionado entre LSZ102, fulvestrant, brilanestrant, o elacestrant.

Ejemplos de Antagonistas de receptores de estrógeno

En algunas formas de realización, el SERD comprende un compuesto descripto en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2014/130310, que se incorpora por completo a la presente como referencia. En algunas formas de realización, el SERD comprende LSZ102. LSZ102 tiene el nombre químico: ácido (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenil)acrílico.

Otros Ejemplos de Antagonistas de receptores de estrógeno

En algunas formas de realización, el SERD comprende fulvestrant (Número de registro CAS: 129453-61-8), o un compuesto divulgado en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2001/051056, que se incorpora por completo a la presente como referencia. Fulvestrant es también conocido como ICI 182780, ZM

182780, FASLODEX®, o (7α,17β)-7-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol. Fulvestrant es un antagonista de receptor de estrógeno de alta afinidad con una IC50 de 0,29 nM.

En algunas formas de realización, el SERD comprende elacestrant (Número de registro CAS: 722533-56-4), o un compuesto divulgado en la Patente Estadounidense Número 7,612,114, que se incorpora a la presente como referencia. Elacestrant es también conocido como RAD1901, ER-306323 o (6R)-6-{2-[Etil({4-[2-(etilamino)etil]fenil}metil)amino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol. Elacestrant es un modulador selectivo de receptores de estrógeno combinado no esteroide, oralmente biodisponible. Elacestrant también está descripto, por ejemplo, en Garner F et al., (2015) Anticancer Drugs 26(9):948-56.

En algunas formas de realización, el SERD es brilanestrant (Número de registro CAS: 1365888-06-7), o un compuesto divulgado en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2015/136017, que se incorpora a la presente como referencia. Brilanestrant es también conocido como GDC-0810, ARN810, RG-6046, RO-7056118 o ácido (2E)-3-{4-[(1E)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il]fenil}prop-2-enoico. Brilanestrant es un SERD selectivo de biodisponibilidad oral de nueva generación con una IC50 de 0,7 nM. Brilanestrant también está descripto, por ejemplo, en Lai A. et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58 (12): 4888–4904.

En algunas formas de realización, el SERD es seleccionado entre RU 58668, GW7604, AZD9496, bazedoxifeno, pipendoxifeno, arzoxifeno, OP-1074, o acolbifeno, por ejemplo, según lo descripto en McDonell et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58(12) 4883-4887. Otros ejemplos de antagonistas de receptores de estrógeno están descriptos, por ejemplo, en WO 2011/156518, WO 2011/159769, WO 2012/037410, WO 2012/037411, y US 2012/0071535, todas las cuales se incorporan por completo a la presente como referencia.

Inhibidores de CDK4/6

En algunas formas de realización, un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina 4 o 6 (CDK4/6) se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el inhibidor de CDK4/6 es seleccionado entre ribociclib, abemaciclib (Eli Lilly), o palbociclib.

Ejemplos de Inhibidores de CDK4/6

En algunas formas de realización, el inhibidor de CDK4/6 comprende ribociclib (Número de registro CAS: 1211441-98-3), o un compuesto divulgado en las Patentes Estadounidenses Nros. 8,415,355 y 8,685,980, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

En algunas formas de realización, el inhibidor de CDK4/6 comprende un compuesto divulgado en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2010/020675 y las Patentes Estadounidenses Nros. 8,415,355 y 8,685,980, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

En algunas formas de realización, el inhibidor de CDK4/6 comprende ribociclib (Número de registro CAS: 1211441-98-3). Ribociclib es también conocido como LEE011, KISQALI®, o 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida.

Otros ejemplos de Inhibidores de CDK4/6

En algunas formas de realización, el inhibidor de CDK4/6 comprende abemaciclib (Número de registro CAS: 1231929-97-7). Abemaciclib es también conocido como LY835219 o N-[5-[(4-Ethil-1-piperazinil)metil]-2-piridinil]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(1-metiletil)-1H-benzimidazol-6-il]-2-pirimidinamina. Abemaciclib es un inhibidor de CDK selectivo para CDK4 y CDK6 y está descripto, *por ejemplo*, en Torres-Guzman R *et al.* (2017) *Oncotarget* 10,18632/oncotarget,17778.

En algunas formas de realización, el inhibidor de CDK4/6 comprende palbociclib (Número de registro CAS: 571190-30-2). Palbociclib es también conocido como PD-0332991, IBRANCE® o 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-{[5-(1-piperazinil)-2-piridinil]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. Palbociclib inhibe CDK4 con una IC50 de 11nM, e inhibe CDK6 con una IC50 de 16nM, y está descripto, *por ejemplo*, en Finn *et al.* (2009) *Breast Cancer Research* 11(5):R77.

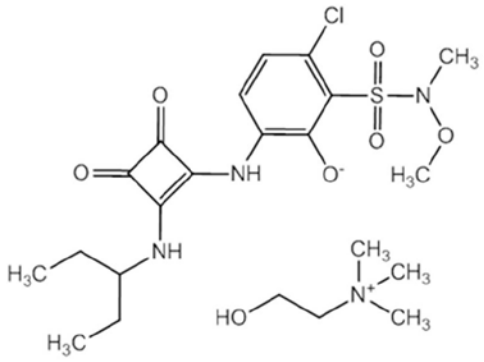
Inhibidores de CXCR2

En algunas formas de realización, un inhibidor del receptor de quimioquina 2 (motivo C-X-C) (CXCR2) se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el inhibidor de CXCR2 es seleccionado entre 6-cloro-3-((3,4-dioxo-2-(pentan-3-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencensulfonamida, danirixin, reparixin, o navarixin.

Ejemplos de inhibidores de CXCR2

En algunas formas de realización, el inhibidor de CXCR2 comprende un compuesto divulgado en las Patentes Estadounidenses Nros. 7989497, 8288588, 8329754, 8722925, 9115087, Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidense Nros. US 2010/0152205, US 2011/0251205 y US 2011/0251206, y las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional Nros. WO 2008/061740, WO 2008/061741, WO 2008/062026, WO 2009/106539, WO2010/063802, WO 2012/062713, WO 2013/168108, WO 2010/015613 y WO 2013/030803. En algunas formas de realización, el inhibidor de CXCR2 comprende 6-cloro-3-((3,4-dioxo-2-(pentan-3-ilamino) ciclobut-1-en-1-il) amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencensulfonamida o una sal de colina del mismo. En algunas formas de realización, el inhibidor de CXCR2 comprende sal de colina de 6-cloro-3-((3,4-dioxo-2-(pentan-3-ilamino) ciclobut-1-en-1-il)amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencensulfonamida. En algunas formas de realización, el inhibidor de CXCR2 es 2-Hidroxi-N,N,N-trimetiletan-1-aminio 3-cloro-6-({3,4-dioxo-2-[(pentan-3-il)amino]ciclobut-1-en-1-il}amino)-2-(N-metoxi-N-metilsulfamoil)fenolato (es decir, sal de colina de

6-cloro-3-((3,4-dioxo-2-(pentan-3-ilamino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencensulfonamida) y posee la siguiente estructura química:



.

Otros ejemplos de Inhibidores de CXCR2

En algunas formas de realización, el inhibidor de CXCR2 comprende danirixin (Número de registro CAS: 954126-98-8). Danirixin es también conocido como GSK1325756 o 1-(4-cloro-2-hidroxi-3-piperidin-3-ilsulfonilfenil)-3-(3-fluoro-2-metilfenil)urea. Danirixin está descripto, *por ejemplo*, en Miller *et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet* (2014) 39:173–181; y Miller *et al. BMC Pharmacology and Toxicology* (2015), 16:18.

En algunas formas de realización, el inhibidor de CXCR2 comprende reparixin (Número de registro CAS: 266359-83-5). Reparixin es también conocido como repertaxin o (2R)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]-N-metilsulfonilpropanamida. Reparixin es un inhibidor alostérico no competitivo de CXCR1/2. Reparixin está descripto, por ejemplo, en Zarbock *et al. Br J Pharmacol.* 2008; 155(3):357-64.

En algunas formas de realización, el inhibidor de CXCR2 comprende navarixin. Navarixin es también conocido como MK-7123, SCH 527123, PS291822, o 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-[[2-[[(1R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]-3,4-dioxociclobuten-1-il]amino]benzamida. Navarixin está descripto, por ejemplo, en Ning *et al. Mol Cancer Ther.* 2012; 11(6):1353-64.

Agentes de unión a CSF-1/1R

En algunas formas de realización, un agente de unión a CSF-1/1R se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R es seleccionado entre un inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), *por ejemplo*, un anticuerpo monoclonal o Fab para M-CSF (*por ejemplo*, MCS110), un inhibidor de tirosina quinasa CSF-1R (*por ejemplo*, 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida o BLZ945), inhibidor de receptor de tirosina quinasa (RTK) (*por ejemplo*, pexidartinib), o un anticuerpo dirigido a CSF-1R (*por ejemplo*, emactuzumab o FPA008). En algunas formas de realización, el inhibidor de CSF-1/1R es BLZ945. En algunas formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R es MCS110. En otras formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R es pexidartinib.

Ejemplos agentes de unión a CSF-1

En algunas formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R comprende inhibidor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). M-CSF en algunos casos también es conocido como CSF-1. En ciertas formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R es un anticuerpo para CSF-1 (por ejemplo, MCS110). En otras formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R es un inhibidor de CSF-1R (por ejemplo, BLZ945).

En algunas formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R comprende un anticuerpo monoclonal o Fab para M-CSF (*por ejemplo*, MCS110/H-RX1), o un agente de unión a CSF-1 divulgado en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional Nros. WO 2004/045532 y WO 2005/068503, incluyendo H-RX1 o 5H4 (*por ejemplo*, un fragmento de molécula de anticuerpo o Fab contra M-CSF) y US9079956, incorporándose las solicitudes y la patente por completo a la presente como referencia.

Tabla 13a. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de un ejemplo de molécula de anticuerpo anti-M-CSF (MCS110)

(H-RX1) HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSDYSITSDYAWNWIRQFPGKGLEWMG YISYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLQLNSVTAADTAVYYCASFDYA HAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (Id. de Sec. Nro.: 271)
(H-RX1) LC	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWYQQKTDQAPKLLIKYAS ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (Id. de Sec. Nro.: 272)
Cadena Pesada CDR1 (Kabat)	SDYAWN (Id. de Sec. Nro.: 273)
Cadena Pesada CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYNPSLKS (Id. de Sec. Nro.: 274)
Cadena Pesada CDR3 (Kabat)	FDYAHAMDY (Id. de Sec. Nro.: 275)
Cadena Liviana	QASQSIGTSIH (Id. de Sec. Nro.: 276)

CDR1 (Kabat)	
Cadena Liviana CDR2 (Kabat)	YASESIS (Id. de Sec. Nro.: 277)
Cadena Liviana CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (Id. de Sec. Nro.: 278)

En otra forma de realización, el agente de unión a CSF-1/1R comprende un inhibidor de tirosina quinasa CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metilpicolinamida (BLZ945), o un compuesto divulgado en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2007/121484, y las Patentes Estadounidenses Nros. 7,553,854, 8,173,689, y 8,710,048, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

Otros ejemplos de Agentes de Unión a CSF-1/1R

En algunas formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R comprende pexidartinib (Número de registro CAS 1029044-16-3). Pexidrtinib es también conocido como PLX3397 o 5-((5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2-amina. Pexidartinib es un inhibidor de tirosina quinasa (RTK) de molécula pequeña de KIT, CSF1R y FLT3. FLT3, CSF1R y FLT3 están sobreexpresadas o mutadas en muchos tipos de células cancerosas y desempeñan funciones importantes en la proliferación de células tumorales y la metástasis. PLX3397 puede unirse e inhibir la fosforilación del receptor del factor de células madre (KIT), receptor del factor 1 de estimulación de colonias (CSF1R) y Tirosina quinasa tipo FMS 3 (FLT3), lo que puede resultar en la inhibición de la proliferación de células tumorales y la modulación descendente de macrófagos, osteoclastos y mastocitos involucrados en la enfermedad metastásica osteolítica.

En algunas formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R es emactuzumab. Emactuzumab es también conocido como RG7155 o RO5509554. Emactuzumab es un IgG1 mAb humanizado que apunta CSF1R. En algunas formas de realización, el agente de unión a CSF-1/1R es FPA008. FPA008 es un mAb humanizado que inhibe CSF1R.

Antagonistas de A2aR

En algunas formas de realización, un antagonista de receptor de adenosina A2a (A2aR) (*por ejemplo,* un inhibidor de la vía A2aR, *por ejemplo,* un inhibidor de adenosina, por ejemplo, un inhibidor de A2aR o CD-73) se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el antagonista de A2aR es seleccionado entre PBF509 (NIR178) (Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444 (Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071 (AstraZeneca/Heptares), Vipadenant (Redox/Juno), GBV-2034 (Globavir), AB928 (Arcus Biosciences), Teofilina, Istradefilina (Kyowa Hakko Kogyo), Tozadenant/SYN-115 (Acorda), KW-6356 (Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206 (Leadiant Biosciences), y Preladenant/SCH 420814 (Merck/Schering).

Ejemplos antagonistas de A2aR

En algunas formas de realización, el antagonista de A2aR comprende PBF509 (NIR178) o un compuesto divulgado en la Patente Estadounidense Número 8,796,284 o en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2017/025918, que se incorporan por completo a la presente como referencia. PBF509 (NIR178) es también conocido como NIR178.

Otros ejemplos de antagonistas de A2aR

En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR comprende CPI444/V81444. CPI-444 y otros antagonistas de A2aR están divulgados en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2009/156737, que se incorpora a la presente como referencia. En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR es (S)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina. En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR es (R)-7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina, o racemato del mismo. En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR es 7-(5-metilfuran-2-il)-3-((6-(((tetrahidrofuran-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina.

En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR es AZD4635/HTL-1071. Los antagonistas de A2aR están descriptos en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2011/095625, que se incorpora a la presente como referencia. En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR es 6-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina.

En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR es ST-4206 (Leadiant Biosciences). En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR es un antagonista de A2aR descripto en la Patente Estadounidense Número 9,133,197, que se incorpora a la presente como referencia.

En ciertas formas de realización, el antagonista de A2aR es un antagonista de A2aR descripto en las Patentes Estadounidenses Nros. 8,114,845 y 9,029,393, Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidense Nros. 2017/0015758 y 2016/0129108, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

En algunas formas de realización, el antagonista de A2aR es istradefilina (Número de registro CAS: 155270-99-8). Istradefilina es también conocido como KW-6002 o 8-[(E)-2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]-1,3-dietil-7-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona. Istradefilina está descripto, por ejemplo, en LeWitt *et al.* (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295–302).

En algunas formas de realización, el antagonista de A2aR es tozadenant (Biotie). Tozadenant es también conocido como SYN115 o 4-hidroxi-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-1,3-benzotiazol-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida. Tozadenant bloquea el efecto de la adenosina endógena en los receptores A2a, lo que resulta en la potenciación del efecto de la dopamina en el receptor D2 y la inhibición del efecto del glutamato en el receptor mGluR5. En algunas formas de realización, el antagonista de A2aR es preladenant (Número de registro CAS: 377727-87-2). Preladenant es también conocido como SCH 420814 o 2-(2-Furanil)-7-[2-[4-[4-(2-

metoxietoxi)fenil]-1-piperazinil]etil]7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5-amina. Preladenant fue desarrollado como un fármaco que actuaba como un antagonista potente y selectivo en el receptor A2A de adenosina.

En algunas formas de realización, el antagonista de A2aR es vipadenan. Vipadenan es también conocido como BIIB014, V2006, o 3-[(4-amino-3-metilfenil)metil]-7-(furan-2-il)triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina. Otros ejemplos de antagonistas de A2aR incluyen, *por ejemplo,* ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943, y ZM-241,385.

En algunas formas de realización, el antagonista de A2aR es un antagonista de la vía de A2aR (*por ejemplo,* a inhibidor de CD-73, *por ejemplo,* un anticuerpo anti-CD73) es MEDI9447. MEDI9447 es un anticuerpo monoclonal específico para CD73. Dirigir la producción extracelular de adenosina por CD73 puede reducir los efectos inmunosupresores de la adenosina. Se informó que MEDI9447 cumple un rango de actividades, por ejemplo, inhibición de la actividad ectonucleotidasa de CD73, alivio de la supresión de linfocitos mediada por AMP e inhibición del crecimiento de tumores singénicos. MEDI9447 puede provocar cambios en las poblaciones de leucocitos infiltrantes mieloides y linfoides dentro del microentorno del tumor. Estos cambios incluyen, por ejemplo, aumentos en las células efectoras CD8 y macrófagos activados, así como una reducción en las proporciones de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y linfocitos T reguladores.

Inhibidores de IDO

En algunas formas de realización, un inhibidor de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y/o triptofan 2,3-dioxigenasa (TDO) se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el inhibidor de IDO es seleccionado entre (4E)-4-[(3-cloro-4-fluoroanilino)-nitrosometiliden]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (también conocido como epacadostat o INCB24360), indoximod (), (1-metil-D-triptofan), α-ciclohexil-5H-Imidazo[5,1-a]isoindol-5-etanol (también conocido como NLG919), indoximod, y BMS-986205 (anteriormente F001287).

Ejemplos inhibidores de IDO

En algunas formas de realización, el inhibidor de IDO/TDO es indoximod (New Link Genetics). Indoximod, el isómero D de 1-metil-triptofan, es un inhibidor de la vía de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) de molécula pequeña administrado por vía oral que interrumpe los mecanismos por los cuales los tumores evaden la destrucción mediada por el sistema inmunitario.

En algunas formas de realización, el inhibidor de IDO/TDO es NLG919 (New Link Genetics). NLG919 es un potente inhibidor de la vía IDO (indoleamina- (2,3) -dioxigenasa) con Ki/EC50 de 7 nM/75 nM en ensayos sin células.

En algunas formas de realización, el inhibidor de IDO/TDO es epacadostat (Número de registro CAS: 1204669-58-8). Epacadostat es también conocido como INCB24360 o INCB024360 (Incyte). Epacadostat es un

inhibidor de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO1) potente y selectivo con una IC50 de 10 nM, altamente selectivo sobre otras enzimas relacionadas tales como IDO2 o triptofan 2,3-dioxigenasa (TDO).

En algunas formas de realización, el inhibidor de IDO/TDO es F001287 (Flexus/BMS). F001287 es un inhibidor de molécula pequeña de indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1).

Agonistas de STING

En algunas formas de realización, un agonista de STING se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el agonista de STING es dinucleótido cíclico, por ejemplo, un dinucleótido cíclico que comprende nucleobases de purina o pirimidina (por ejemplo, nucleobases de adenosina, guanina, uracilo, timina, o citosina). En algunas formas de realización, las nucleobases del dinucleótido cíclico comprenden la misma nucleobase o nucleobases diferentes.

En algunas formas de realización, el agonista de STING comprende un nucleobase de adenosina o guanosina. En algunas formas de realización, el agonista de STING comprende una nucleobase de adenosina y una nucleobase de guanosina. En algunas formas de realización, el agonista de STING comprende dos nucleobases de adenosina o dos nucleobases de guanosina.

En algunas formas de realización, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico modificado, *por ejemplo,* que comprende una nucleobase modificada, una ribosa modificada, o un enlace fosfato modificado. En algunas formas de realización, el dinucleótido cíclico modificado comprende un enlace fosfato modificado, por ejemplo, un tiofosfato.

En algunas formas de realización, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico (*por ejemplo,* un dinucleótido cíclico modificado) con 2',5' o 3',5' enlaces fosfato. En algunas formas de realización, el agonista de STING comprende un dinucleótido cíclico (*por ejemplo,* un dinucleótido cíclico modificado) con la estereoquímica Rp o Sp en torno a los enlaces fosfato.

En algunas formas de realización, el agonista de STING es MK-1454 (Merck). MK-1454 es un dinucleótido cíclico agonista de Estimulador de genes de interferón (STING) que activa la vía STING. Los ejemplos de agonistas de STING están descriptos, *por ejemplo*, en la Publicación por el PCT Nro. WO 2017/027645.

Inhibidores de galectina

En algunas formas de realización, una galectina, *por ejemplo*, un inhibidor de Galectina-1 o Galectina-3, se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, la combinación comprende un Inhibidor de galectina-1 y un inhibidor de galectina-3. En algunas formas de realización, la combinación comprende un inhibidor biespecífico (por

ejemplo, una molécula de anticuerpo biespecífico) que se dirige tanto a la galectina-1 como a la galectina-3. En algunas formas de realización, el inhibidor de galectina es seleccionado entre una molécula de anticuerpo anti-galectina, GR-MD-02 (Galectin Therapeutics), Galectina-3C (Mandal Med), Anginex, o OTX-008 (OncoEthix, Merck). Las galectinas son una familia de proteínas que se unen a los azúcares de beta galactosidasa.

La familia de proteínas galectina comprende por lo menos Galectina-1, Galectina-2, Galectina-3, Galectina-4, Galectina-7, y Galectina-8. Las galectinas también son denominadas lectinas tipo S, y son proteínas solubles con, por ejemplo, funciones intracelulares y extracelulares.

Galectina-1 y Galectina-3 se expresan altamente en varios tipos de tumores. Galectina-1 y Galectina-3 pueden promover la angiogénesis y/o reprogramar las células mieloides y proteger un fenotipo pro-tumoral, por ejemplo, mejorar la inmunosupresión de las células mieloides. La galectina-3 soluble también puede unirse a y/o inactivar las células T infiltrantes.

Ejemplos de Inhibidores de Galectina

En algunas formas de realización, un inhibidor de galectina es una molécula de anticuerpo. En una forma de realización, una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo monoespecífica y se une a un solo epítopo, por ejemplo, una molécula de anticuerpo monoespecífico que tiene una pluralidad de secuencias de dominio variable de inmunoglobulina, cada una de las cuales se une al mismo epítopo. En una forma de realización, el inhibidor de galectina es una molécula de anticuerpo anti-Galectina, *por ejemplo*, anti-Galectinaa-1 o anti-Galectinaa-3. En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina es una molécula de anticuerpo anti-Galectinaa-1. En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina es una molécula de anticuerpo anti-Galectinaa-3.

En una forma de realización una molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo multiespecífica, *por ejemplo*, comprende una pluralidad de secuencias de dominios variables de inmunoglobulina, en donde una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene una especificidad específica por un primer epítopo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina de la pluralidad tiene una especificidad específica por un segundo epítopo. En una forma de realización, los epítopos primero y segundo están en el mismo epítopo, *por ejemplo*, la misma proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una forma de realización, los epítopos primero y segundo se superponen. En una forma de realización, los epítopos primero y segundo no se superponen. En una forma de realización, los epítopos primero y segundo están en diferentes antígenos, por ejemplo, las diferentes proteínas (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una forma de realización, una molécula de anticuerpo multiespecífica comprende un tercer, cuarto o quinto dominio variable de inmunoglobulina. En una forma de realización, una molécula de anticuerpo multiespecífica es una molécula de anticuerpo biespecífica, una molécula de anticuerpo triespecífica, o una molécula de anticuerpo tetraspecífica.

En una forma de realización, el inhibidor de galectina es una molécula de anticuerpo multiespecífica. En una forma de realización, una molécula de anticuerpo multiespecífica es una molécula de anticuerpo biespecífica. Un anticuerpo biespecífico tiene especificidad para no más de dos antígenos. Una molécula de anticuerpo biespecífica se caracteriza por una primera secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene una especificidad específica por un primer epítopo y una segunda secuencia de dominio variable de inmunoglobulina que tiene una especificidad específica por un segundo epítopo. En una forma de realización, los epítopos primero y segundo están en el mismo epítopo, *por ejemplo*, la misma proteína (o subunidad de una proteína multimérica). En una forma de realización, los epítopos primero y segundo se superponen. En una forma de realización, los epítopos primero y segundo no se superponen. En una forma de realización, los epítopos primero y segundo están en diferentes antígenos, por ejemplo, las diferentes proteínas (o diferentes subunidades de una proteína multimérica). En una forma de realización una molécula de anticuerpo biespecífica comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena liviana que tienen especificidad de unión para un primer epítopo y una secuencia de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de dominio variable de cadena liviana que tienen especificidad de unión para un segundo epítopo. En una forma de realización, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende medio anticuerpo que tiene especificidad de unión para un primer epítopo y medio anticuerpo que tiene especificidad de unión para un segundo epítopo. En una forma de realización, una molécula de anticuerpo biespecífico comprende medio anticuerpo, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un primer epítopo y medio anticuerpo, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un segundo epítopo. En una forma de realización, a molécula de anticuerpo biespecífico comprende un scFv, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un primer epítopo y un scFv, o fragmento del mismo, que tiene especificidad de unión para un segundo epítopo. En una forma de realización, el inhibidor de Galectina es una molécula de anticuerpo biespecífico. En una forma de realización, el primer epítopo está localizado en Galectina-1, y el segundo epítopo está localizado en Galectina-3.

Protocolos para la generación de moléculas de anticuerpos biespecíficos o heterodiméricos son conocidos en la técnica; incluyendo entre otros, por ejemplo, El enfoque "botón en ojal" que se describe en, *por ejemplo*, US5731168; apareamiento electroestático de Fc que se describe en, *por ejemplo*, WO 09/089004, WO 06/106905 y WO 2010/129304; formación de heterodímeros de Dominios de Diseñados para Intercambio de Cadena (SEED) que se describe en, *por ejemplo*, WO 07/110205; intercambio de brazo Fab que se describe en, *por ejemplo*, WO 08/119353, WO 2011/131746, y WO 2013/060867; conjugado de doble anticuerpo, *por ejemplo*, por entrecruzamiento de anticuerpos para generar una estructura biespecífica usando un reactivo heterobifuncional que tiene un grupo reactivo con amina y un grupo reactivo sulfhidrilo que se describe en, *por ejemplo*, US4433059; determinantes de anticuerpos biespecíficos generados por la recombinación de la mitad de los anticuerpos (pares de cadenas liviana-pesada o Fab) de diferentes anticuerpos a través del ciclo de reducción y oxidación de enlaces disulfuro entre los dos cadena pesadas, que se describe en, *por ejemplo*, US 4444878; anticuerpos trifuncionales,

por ejemplo, tres fragmentos Fab 'entrecruzados a través de grupos reactivos al sulfhidrilo que se describe en, *por ejemplo*, US5273743; proteínas de unión biosintética, por ejemplo, par de scFvs entrecruzados a través de colas C-terminales preferiblemente a través de entrecruzamiento químico con disulfuro o reactivo a aminas, que se describe en, *por ejemplo*, US5534254; anticuerpos bifuncionales, por ejemplo, fragmentos Fab con diferentes especificidades de unión dimerizadas a través de cremalleras de leucina (*por ejemplo*, c-fos y c-jun) que han sustituido el dominio constante, que se describe en, *por ejemplo*, US5582996; receptores mono y oligovalentes biespecíficos y oligoespecíficos, *por ejemplo*, regiones VH-CH1 de dos anticuerpos (dos fragmentos Fab) unidos a través de un separador polipeptídico entre la región CH1 de un anticuerpo y la región VH del otro anticuerpo, típicamente con cadenas livianas asociadas, que se describe en, *por ejemplo*, US5591828; conjugados biespecíficos de ADN-anticuerpo, por ejemplo, el entrecruzamiento de anticuerpos o fragmentos Fab a través de un fragmento de ADN de doble cadena, que se describe en, *por ejemplo*, US5635602; proteínas de fusión biespecíficas, por ejemplo, un constructo de expresión que contiene dos scFv con un enlazador peptídico helicoidal hidrófilo entre ellos y una región constante completa, que se describe en, *por ejemplo*, US5637481; proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas, por ejemplo, dímero de polipéptidos que posee un primer dominio con región de unión de región variable de cadena pesada de Ig, y segundo dominio con región de unión de región variable de cadena liviana de Ig, generalmente denominado diacuerpo (también se describen estructuras de orden superior creando moléculas biespecíficas, triespecíficas, o tetraspecíficas), que se describe en, *por ejemplo*, US5837242; construcciones de minicuerpos con cadenas VL y VH conectadas además conectadas con espaciadores peptídicos a una región bisagra de anticuerpo y región CH3, que se pueden dimerizar para formar moléculas biespecíficas/multivalentes, que se describe en, *por ejemplo*, US5837821; dominios VH y VL vinculados con un enlazador peptídico corto (por ejemplo, 5 o 10 aminoácidos) o ningún enlazador en ninguna orientación, que pueden formar dímeros para formar diacuerpos biespecíficos; trímeros y tetrámeros, que se describe en, *por ejemplo*, US5844094; Cadena de dominios VH (o dominios VL en miembros de la familia) conectados por enlaces peptídicos con grupos reticulables en el extremo C además asociados con los dominios VL para formar una serie de FVs (o scFvs), que se describe en, *por ejemplo*, US5864019; y polipéptidos de unión de cadena única con un dominio tanto VH como VL unidos a través de un enlazador peptídico que se combinan en estructuras multivalentes a través de entrecruzamiento químico no covalente para formar, por ejemplo, estructuras homobivalentes, heterobivalentes, trivalentes y tetravalentes usando el formato tipo scFV o diacuerpo, que se describe en, *por ejemplo*, US5869620. Otros ejemplos de moléculas multiespecíficas y biespecíficas y métodos de preparación de las mismas se encuentran, por ejemplo, en US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002/004587A1, US2002/076406A1, US2002/103345A1, US2003/207346A1, US2003/211078A1, US2004/219643A1, US2004/220388A1, US2004/242847A1, US2005/003403A1, US2005/004352A1,

US2005/069552A1, US2005/079170A1, US2005/100543A1, US2005/136049A1, US2005/136051A1, US2005/163782A1, US2005/266425A1, US2006/083747A1, US2006/120960A1, US2006/204493A1, US2006/263367A1, US2007/004909A1, US2007/087381A1, US2007/128150A1, US2007/141049A1, US2007/154901A1, US2007/274985A1, US2008/050370A1, US2008/069820A1, US2008/152645A1, US2008/171855A1, US2008/241884A1, US2008/254512A1, US2008/260738A1, US2009/130106A1, US2009/148905A1, US2009/155275A1, US2009/162359A1, US2009/162360A1, US2009/175851A1, US2009/175867A1, US2009/232811A1, US2009/234105A1, US2009/263392A1, US2009/274649A1, EP346087A2, WO00/06605A2, WO02/072635A2, WO04/081051A1, WO06/020258A2, WO2007/044887A2, WO2007/095338A2, WO2007/137760A2, WO2008/119353A1, WO2009/021754A2, WO2009/068630A1, WO91/03493A1, WO93/23537A1, WO94/09131A1, WO94/12625A2, WO95/09917A1, WO96/37621A2, WO99/64460A1. El contenido completo de las solicitudes antes referenciadas queda incorporado a la presente como referencia.

En otras formas de realización, la molécula de anticuerpo anti-Galectina, *por ejemplo*, anti-Galectina-1 o anti-Galectina-3, (*por ejemplo*, una molécula de anticuerpo monoespecífica, biespecífica o multiespecífica) está covalentemente unida, por ejemplo, fusionada, a otro socio, por ejemplo, una proteína, *por ejemplo*, como molécula de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión. En una forma de realización, una molécula de anticuerpo biespecífico posee una primera especificidad de unión para un primer blanco (*por ejemplo*, para Galectina-1), una segunda especificidad de unión para un segundo blanco (*por ejemplo*, Galectina-3).

La presente invención provee una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la molécula de anticuerpo precedente, los vectores y las células huésped de la misma. La molécula de ácido nucleico incluye, entre otros, ARN, ADN genómico y ADNc.

En algunas formas de realización, un inhibidor de galectina es un péptido, por ejemplo, una proteína que puede unirse e inhibir la función de galectina, *por ejemplo*, Galectina-1 o Galectina-3. En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina es un péptido que puede unirse e inhibir la función de Galectina-3. En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina es el péptido Galectina-3C. En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina es un inhibidor de Galectina-3 descripto en la Patente Estadounidense 6,770,622, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

Galectina-3C es una proteína truncada N-terminal de Galectina-3, y funciona, por ejemplo, como un inhibidor competitivo de Galectina-3. La Galectina-3C impide la unión de la Galectina-3 endógena a, por ejemplo, la laminina en la superficie de, por ejemplo, las células cancerosas y otros glicoconjugados de beta-galactosidasa en la matriz extracelular (ECM). Galectian-3C y otros ejemplos de péptidos inhibidores de galectina están descriptos en la Patente Estadounidense 6,770,622.

En algunas formas de realización, Galectina-3C comprende la secuencia de aminoácidos de la Id. de Sec. Nro.: 279, o una secuencia aminoácidos sustancialmente idéntica (*por ejemplo*, 90, 95 o 99%) a la misma.

GAPAGPLIVPYNLPLPGGVVPRMLITILGTVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRFNENNRRVIVCNTKL DNNWGREERQSVFPFESGKPFKIQVLVEPDHFKVAVNDAHLLQYNHRVKKLNEISKLGISGDIDITSASY TMI (Id. de Sec. Nro.: 279).

En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina es un péptido que puede unirse e inhibir la función de la galectina-1. En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina es el péptido Anginex: Anginex es un péptido antiangionérgico que se une a Galectina-1. (Salomonsson E, et al., (2011) Journal of Biological Chemistry, 286(16):13801-13804). La unión de Anginex a Galectina-1 puede interferir con, por ejemplo, los efectos pro-angiongénicos de Galectina-1.

En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina, *por ejemplo*, Galectina-1 o Galectina-3, es una molécula topomimética no peptídica. En algunas formas de realización, el inhibidor topomimético no peptídico de galectina es OTX-008 (OncoEthix). En algunas formas de realización, el topomimético no peptídico es un topomimético no peptídico descripto en la Patente Estadounidense 8,207,228, que se incorpora a la presente como referencia. OTX-008, también conocido como PTX-008 o Calixarene 0118, es un inhibidor alostérico selectivo de Galectina-1. OTX-008 tiene el nombre químico: N-[2-(dimetilamino)etil]-2-{[26,27,28-tris({[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}metoxi) pentaciclo[19,3,1,1,7,1,,15,]octacosa-1(25),3(28),4,6,9(27),1012,15,17,19(26),21,23-dodecaen-25-il]oxi}acetamida.

En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina, por *ejemplo*, Galectina-1 o Galectina-3, es un compuesto a base de carbohidratos. En algunas formas de realización, el inhibidor de Galectina es GR-MD-02 (Galectin Therapeutics).

En algunas formas de realización, GR-MD-02 es un inhibidor de Galectina-3. GR-MD-02 es un polisacárido con galactosa terminal también denominado, *por ejemplo*, galactoarabino-rhamnogalaturonato. GR-MD-02 y otros polímeros con galactosa terminal, *por ejemplo*, galactoarabino-rhamnogalaturonatos, están descriptos en la Patente Estadounidense 8,236,780 y la Publicación Estadounidense 2014/0086932, las cuales se incorporan por completo a la presente como referencia.

Inhibidores de MEK

En algunas formas de realización, un Inhibidor de MEK se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK es seleccionado entre Trametinib, selumetinib, AS703026, BIX 02189, BIX 02188, CI-1040, PD0325901, PD98059, U0126, XL-518, G-38963, o G02443714. En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK es Trametinib.

Ejemplos de Inhibidores de MEK

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK es trametinib. Trametinib es también conocido como JTP-74057, TMT212, N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il}fenil)acetamida, o Mekinist (Número CAS 871700-17-3).

Otros ejemplos de Inhibidores de MEK

En algunas formas de realización el Inhibidor de MEK comprende selumetinib que tiene el nombre químico: (5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxamida. Selumetinib es también conocido como AZD6244 o ARRY 142886, *por ejemplo*, según lo descripto en Publicación por el PCT Nro. WO2003077914.

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK comprende AS703026, BIX 02189 o BIX 02188.

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK comprende 2-[(2-Cloro-4-yodofenil)amino]-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluoro-benzamida (también conocido como CI-1040 o PD184352), *por ejemplo*, según lo descripto en Publicación por el PCT Nro. WO2000035436).

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK comprende N-[(2R)-2,3-Dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]- benzamida (también conocido como PD0325901), *por ejemplo*, según lo descripto en Publicación por el PCT Nro. WO2002006213).

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK comprende 2'-amino-3'-metoxiflavona (también conocido como PD98059) que es comercializado por Biaffin GmbH & Co., KG, Alemania.

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK comprende 2,3-bis[amino[(2-aminofenil)tio]metilen]-butanodinitrilo (también conocido como U0126), *por ejemplo*, según lo descripto en la Patente Estadounidense Número 2,779,780).

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK comprende XL-518 (también conocido como GDC-0973) que posee el número CAS 1029872-29-4 y es comercializado por ACC Corp.

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK comprende G-38963.

En algunas formas de realización, el Inhibidor de MEK comprende G02443714 (también conocido como AS703206)

Otros ejemplos de inhibidores de MEK están descriptos en WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 y WO 2009/085983, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencia. Los ejemplos adicionales de inhibidores de MEK incluyen, entre otros, 2,3-Bis[amino[(2-aminofenil)tio]metilen]-butanodinitrilo (también conocido como U0126 y descripto en la Patente Estadounidense Número 2,779,780); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(Etilamino)-8,9,16-trihidroxi-3,4-dimetil-3,4,9,19-tetrahidro-1H-2-benzoxaciclotetradecina-1,7(8H)-diona] (también conocido como E6201, descripto en la Publicación por el PCT Nro. WO2003076424); vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona

(TAK-733, CAS 1035555-63-5); pimasertib (AS-703026, CAS 1204531-26-9); 2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (AZD 8330); y 3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxietoxi)-5-[(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-il)metil]benzamida (CH 4987655 o Ro 4987655).

Inhibidores de c-MET

En algunas formas de realización, un inhibidor de c-MET se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. c-MET, un receptor de tirosina quinasa sobreexpresado o mutado en muchos tipos de células tumorales, cumple funciones clave en la proliferación, supervivencia, invasión, metástasis de células tumorales y en la angiogénesis tumoral. La inhibición de c-MET puede inducir la muerte celular en células tumorales que sobreexpresan la proteína c-MET o que expresan la proteína c-MET constitutivamente activada.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-MET es seleccionado entre capmatinib (INC280), JNJ-3887605, AMG 337, LY2801653, MSC2156119J, crizotinib, tivantinib, o golvatinib.

Ejemplos de Inhibidores c-MET

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-MET comprende capmatinib (INC280), o un compuesto descripto en las Patentes Estadounidenses Nros. 7,767,675, y US 8,461,330, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

Otros ejemplos de Inhibidores c-MET

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-MET que comprende JNJ-38877605. JNJ-38877605 es un inhibidor de c-Met de molécula pequeña, oralmente disponible. JNJ-38877605 se une selectivamente a c-MET, inhibiendo así la fosforilación de c-MET e interrumpiendo las vías de transducción de señales de c-Met.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-Met es AMG 208. AMG 208 es un inhibidor de c-MET de molécula pequeña selectivo. AMG 208 inhibe la activación dependiente de ligando e independiente de ligando de c-MET, inhibiendo su actividad tirosina quinasa, lo cual puede resultar en la inhibición del crecimiento celular en tumores que sobreexpresan c-Met.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-Met comprende AMG 337. AMG 337 es un inhibidor de biodisponible por vía oral de c-Met. AMG 337 se une selectivamente a c-MET, lo que interrumpe las vías de transducción de señales de c-MET.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-Met comprende LY2801653. LY2801653 es un inhibidor de c-Met de molécula pequeña, disponible por vía oral. LY2801653 se une selectivamente a c-MET, inhibiendo así la fosforilación de c-MET e interrumpiendo las vías de transducción de señales de c-Met.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-MET comprende MSC2156119J. MSC2156119J es un inhibidor de biodisponible por vía oral de c-Met. MSC2156119J se une selectivamente a c-MET, lo cual inhibe la fosforilación de c-MET e interrumpe las vías de transducción de señales mediadas por c-Met.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-MET es capmatinib. Capmatinib es también conocido como INCB028060. Capmatinib es un inhibidor biodisponible por vía oral de c-MET. Capmatinib se une selectivamente a c-Met, inhibiendo así la fosforilación de c-Met e interrumpiendo las vías de transducción de señales de c-Met.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-MET comprende crizotinib. Crizotinib es también conocido como PF-02341066. Crizotinib es un inhibidor a base de aminopiridina disponible por vía oral del receptor Quinasa de Linfoma Anaplásico (ALK) de tirosina quinasa (ALK) y el receptor del factor de crecimiento c-Met/hepatocito (HGFR). Crizotinib, de una manera ATP competitiva, se une e inhibe la quinasa ALK y las proteínas de fusión ALK. Además, crizotinib inhibe c-Met quinasa e interrumpe la vía de señalización de c-Met. En conjunto, este agente inhibe el crecimiento de células tumorales.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-MET comprende golvatinib. Golvatinib es un inhibidor de quinasa dual de biodisponibilidad oral de c-MET y VEGFR-2 con potencial actividad antineoplásica. Golvatinib se une e inhibe las actividades de c-MET y VEGFR-2, lo cual puede inhibir el crecimiento de las células tumorales y la supervivencia de las células tumorales que sobreexpresan estas tirosina quinasas receptoras.

En algunas formas de realización, el inhibidor de c-MET es tivantinib. Tivantinib es también conocido como ARQ 197. Tivantinib es un inhibidor de molécula pequeña biodisponible por vía oral de c-MET. Tivantinib se une a la proteína c-MET e interrumpe las vías de transducción de señales de c-Met, lo cual pueden inducir la muerte celular en células tumorales que sobreexpresan la proteína c-MET o que expresan la proteína c-Met activada de forma constitutiva.

Inhibidores de TGF-β

En algunas formas de realización, un inhibidor de factor de crecimiento transformante beta (también conocido como TGF-β TGFβ, TGFb, o TGF-beta, expresiones que se usan indistintamente en la presente) que se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En ciertas formas de realización, una combinación descripta en la presente comprende un inhibidor factor de crecimiento transformante beta (también conocido como TGF-β TGFβ, TGFb, o TGF-beta, expresiones que se usan indistintamente en la presente).

TGF-β pertenece a una gran familia de citoquinas relacionadas estructuralmente que incluyen, por ejemplo, proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento y diferenciación, activinas e inhibinas. En algunas formas de realización, los inhibidores de TGF-β descriptos en la presente puede unirse y/o inhibir una o más isoformas de TGF-β (*por ejemplo*, una, dos, o todas las TGF-β1, TGF-β2, o TGF-β3).

En condiciones normales, el TGF-β mantiene la homeostasis y limita el crecimiento de los linajes de células epiteliales, endoteliales, neuronales y hematopoyéticas, por ejemplo, a través de la inducción de respuestas antiproliferativas y apoptóticas. Las vías de señalización canónicas y no canónicas están involucradas en las respuestas celulares a TGF-β. La activación de la vía canónica de TGF-β/Smad puede mediar los efectos antiproliferativos de TGF-β. La vía de TGF-β no canónica puede activar vías intracelulares adicionales, por ejemplo, proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK), fosfatidilinositol 3 quinasa/proteína quinasa B, GTPasas tipo Rho (Tian *et al. Cell Signal.* 2011; 23(6):951-62; Blobe *et al. N Engl J Med.* 2000; 342(18):1350-8), modulando así la transición del epitelio al mesenquima (EMT) y/o la motilidad celular. Las alteraciones de la vía de señalización de TGF-β están asociadas con enfermedades humanas, por ejemplo, cánceres, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, trastornos reproductivos y cicatrización de heridas. Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que, en algunas formas de realización, el papel del TGF-β en el cáncer es dependiente del contexto de la enfermedad (por ejemplo, estadio del tumor y alteración genética) y/o contexto celular. Por ejemplo, en las últimas etapas del cáncer, el TGF-β puede modular un proceso relacionado con el cáncer, por ejemplo, al promover el crecimiento tumoral (por ejemplo, inducir EMT), bloqueando las respuestas inmunes antitumorales, aumentando la fibrosis asociada al tumor, o aumentando la angiogénesis. (Wakefield and Hill *Nat Rev Cancer*. 2013; 13(5):328-41). En ciertas formas de realización, una combinación que comprende un inhibidor de TGF-β descripto en la presente se usa para tratar un cáncer en una etapa tardía, un cáncer metastásico o un cáncer avanzado.

La evidencia preclínica indica que el TGF-β juega un papel importante en la regulación inmune (Wojtowicz-Praga *Invest New Drugs.* 2003; 21(1):21-32; Yang *et al. Trends Immunol.* 2010; 31(6):220-7). El TGF-β puede regular negativamente la respuesta inmune del huésped a través de varios mecanismos, por ejemplo, el cambio del equilibrio de T-helper hacia el fenotipo inmune Th2; inhibición de la respuesta antitumoral tipo Th1 y macrófagos tipo M1; supresión de linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL), linfocitos NK y funciones de las células dendríticas, generación de células T reguladoras CD4+CD25+; o promoción de macrófagos de tipo M2 con actividad pro-tumoral mediada por la secreción de citoquinas inmunosupresoras (*por ejemplo*, IL10 o VEGF), citoquinas proinflamatorias (*por ejemplo*, IL6, TNFα, o IL1) y generación de especies de oxígeno reactivo (ROS) con actividad genotóxica. (Yang *et al. Trends Immunol.* 2010; 31(6):220-7; Truty and Urrutia *Pancreatology*. 2007; 7(5-6):423-35; Achyut *et al Gastroenterology*. 2011; 141(4):1167-78).

Ejemplos de Inhibidores TGF-β

En algunas formas de realización, el inhibidor de TGF-β comprende XOMA 089, o un compuesto divulgado en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2012/167143, que se incorpora a la presente como referencia.

XOMA 089 es también conocido como XPA,42,089. XOMA 089 es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente y neutraliza los ligandos TGF-beta 1 y 2.

La región variable de cadena pesada de XOMA 089 tiene la secuencia de aminoácidos de: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGTLVTVSS (Id. de Sec. Nro.: 284) (divulgada como Id. de Sec. Nro.: 6 en WO 2012/167143). La región variable de cadena liviana de XOMA 089 tiene la secuencia de aminoácidos de: SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERISGSNSGNTAT LTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG (Id. de Sec. Nro.: 285) (divulgada como Id. de Sec. Nro.: 8 en WO 2012/167143).

XOMA 089 se une con alta afinidad a las isoformas humanas de TGF-β. En general, XOMA 089 se une con alta afinidad a TGF-β1 y TGF-β2, y en menor medida a TGF-β3. En los ensayos Biacore, la KD de XOMA 089 en TGF-β humano es 14,6 pM para TGF-β1, 67,3 pM para TGF-β2 y 948 pM para TGF-β3. Dada la alta afinidad de unión a las tres isoformas de TGF-β, en ciertas formas de realización, se espera que XOMA 089 se una a TGF-β1, 2 y 3 en una dosis de XOMA 089 según lo descripto en la presente. XOMA 089 reacciona de forma cruzada con el TGF-β de roedores y monos cinomolgos y muestra actividad funcional in vitro e in vivo, lo que hace que las especies de roedores y monos cinomolgos sean relevantes para los estudios de toxicología.

Otros ejemplos de Inhibidores de TGF-β

En algunas formas de realización, el inhibidor de TGF-β comprende fresolimumab (Número de registro CAS: 948564-73-6). Fresolimumab es también conocido como GC1008. Fresolimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une e inhibe las isoformas 1, 2 y 3 de TGF-beta.

La cadena pesada de fresolimumab tiene la secuencia de aminoácidos de: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDIANYAQRFKGRV TITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (Id. de Sec. Nro.: 280).

La cadena liviana de fresolimumab tiene la secuencia de aminoácidos de: ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (Id. de Sec. Nro.: 281).

Fresolimumab está descripto, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud Internacional Nro. WO 2006/086469, y las Patentes Estadounidenses Nros. 8,383,780 y 8,591,901, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

Inhibidores de IL-1β

La familia de citoquinas Interleuquina-1 (IL-1) es un grupo de citoquinas pleotrópicas secretadas con un papel central en la inflamación y la respuesta inmune. Se observan aumentos en la IL-1 en múltiples entornos clínicos, incluido el cáncer. (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). La familia IL-1 comprende, entre otras, IL-1 beta (IL-1b), e IL-1alfa (IL-1a). IL-1b es elevada en el cáncer de pulmón, de mana, y colorrectal (Voronov *et al.* (2014) *Front Physiol.* p. 114) y está asociada con mal pronóstico (Apte *et al.* (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que, en algunas formas de realización, la IL-1b secretada, derivada del microentorno del tumor y por las células malignas, promueve la proliferación de las células tumorales, aumenta la capacidad invasiva y frena la respuesta inmunitaria antitumoral, en parte mediante el reclutamiento de neutrófilos inhibidores. (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller *et al.* (2007) J. Immunol. p. 6933-42). Los datos experimentales indican que la inhibición de la IL-1b produce una disminución en la carga tumoral y la metástasis (Voronov *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50).

En algunas formas de realización, un inhibidor de interleuquina-1 beta (IL-1β) se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En algunas formas de realización, el inhibidor de IL-1β es seleccionado entre canakinumab, gevokizumab, Anakinra, o Rilonacept. En algunas formas de realización, el inhibidor de IL-1β es canakinumab.

Ejemplos de Inhibidores de IL-1β

En algunas formas de realización, el inhibidor de IL-1β es canakinumab. Canakinumab es también conocido como ACZ885 o ILARIS®. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1/κ que neutraliza la bioactividad de la IL-1β humana.

Canakinumab está descripto, por ejemplo, en WO 2002/16436, US 7,446,175, y EP 1313769. La región variable de cadena pesada de canakinumab tiene la secuencia de aminoácidos de: MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGLEW VAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCARDLRTGPFDYWGQGTLV TVSS (Id. de Sec. Nro.: 282) (descripta como Id. de Sec. Nro.: 1 en US 7,446,175). La región variable de cadena liviana de canakinumab tiene la secuencia de aminoácidos de: MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYAS QSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK (Id. de Sec. Nro.: 283) (descripta como Id. de Sec. Nro.: 2 en US 7,446,175).

Canakinumab se ha utilizado, por ejemplo, en el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), en adultos y niños, en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA), en el tratamiento sintomático de los ataques agudos de artritis gotosa en adultos, y en otras enfermedades inflamatorias conducidas por IL-1β. Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que, en algunas formas de realización, los inhibidores de IL-1β, *por ejemplo,* canakinumab, pueden aumentar la respuesta inmune antitumoral, por ejemplo, bloqueando una o más funciones de IL-1b que incluyen, por ejemplo, el reclutamiento de neutrófilos inmunosupresores para el microentorno del tumor, la estimulación de la angiogénesis tumoral, y/o la promoción de la metástasis (Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606).

En algunas formas de realización, la combinación descripto en la presente incluye un inhibidor de IL-1β, canakinumab, o un compuesto divulgado en la WO 2002/16436, y un inhibidor de una molécula de punto de control inmune, *por ejemplo,* un inhibidor de PD-1 (*por ejemplo,* una molécula de anticuerpo anti-PD-1). IL-1 es una citoquina pleotrópica secretada con un papel central en la inflamación y la respuesta inmune. Se observan aumentos en la IL-1 en múltiples entornos clínicos, incluido el cáncer. (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). IL-1b es elevada en el cáncer de pulmón, mama y colorrectal. (Voronov *et al.* (2014) *Front Physiol.* p. 114) y es asociada con un mal pronóstico (Apte *et al.* (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que, en algunas formas de realización, la IL-1b secretada, derivada del microentorno del tumor y por las células malignas, promueve la proliferación de las células tumorales, aumenta la capacidad invasiva y frena la respuesta inmunitaria antitumoral, en parte mediante el reclutamiento de neutrófilos inhibidores. (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller *et al.* (2007) J. Immunol. p. 6933-42). Los datos experimentales indican que la inhibición de la IL-1b produce una disminución en la carga tumoral y la metástasis (Voronov *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50).

Canakinumab puede unirse a IL-1b e inhibir la señalización mediada por IL-1. En consecuencia, en ciertas formas de realización, un inhibidor de IL-1β, por ejemplo, canakinumab, refuerza, o se usa para mejorar, un efecto antitumoral mediado inmunológicamente de un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-PD-1). En algunas formas de realización, el inhibidor de IL-1β, canakinumab, o un compuesto divulgado en la WO 2002/16436, y el inhibidor de una molécula de punto de control inmune, *por ejemplo,* un inhibidor de PD-1 (*por ejemplo,* una molécula de anticuerpo anti-PD-1), se administran respectivamente en una dosis y/o bajo un esquema en el tiempo, que, en combinación, logran una actividad antitumoral deseada.

Inhibidores de MDM2

En algunas formas de realización, un inhibidor del homólogo 2 doble minuto de ratón (MDM2) se usa en combinación con los compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. El homólogo de MDM2 humana es también conocido como HDM2. En algunas formas de realización, un

inhibidor de MDM2 descripto en la presente es también conocido como inhibidor de HDM2. En algunas formas de realización, el inhibidor de MDM2 es seleccionado entre HDM201 o CGM097.

En una forma de realización el inhibidor de MDM2 comprende (S)-1-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-6-metoxi-2-(4-(metil(((1r,4S)-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)metil)amino)fenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (también conocido como CGM097) o un compuesto divulgado en la Publicación por el PCT Nro. WO 2011/076786 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descripto en la presente). En una forma de realización, un agente terapéutico divulgado en la presente se usa en combinación con CGM097.

En una forma de realización, un inhibidor de MDM2 comprende la interacción de un inhibidor de p53 y/o a p53/Mdm2. En una forma de realización, el inhibidor de MDM2 comprende (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidropirrolo[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (también conocido como HDM201), o un compuesto divulgado en la Publicación por el PCT Nro. WO2013/111105 para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descripto en la presente. En una forma de realización, un agente terapéutico divulgado en la presente se usa en combinación con HDM201. En algunas formas de realización, HDM201 se administra por vía oral.

En una forma de realización, la combinación divulgada en la presente es adecuada para el tratamiento del cáncer, *in vivo*. Por ejemplo, la combinación se puede utilizar para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. La combinación también se puede usar en combinación con uno o más entre: un tratamiento estándar de atención (por ejemplo, para cánceres o trastornos infecciosos), una vacuna (por ejemplo, una vacuna terapéutica contra el cáncer), una terapia celular, una radioterapia, cirugía, o cualquier otro agente terapéutico o modalidad, para tratar un trastorno de la presente. Por ejemplo, para lograr una mejora de la inmunidad antígeno específica, la combinación se puede administrar junto con un antígeno de interés.

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 ($(CH_3)_4Si$) 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.

Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y en otras secciones del presente documento son:

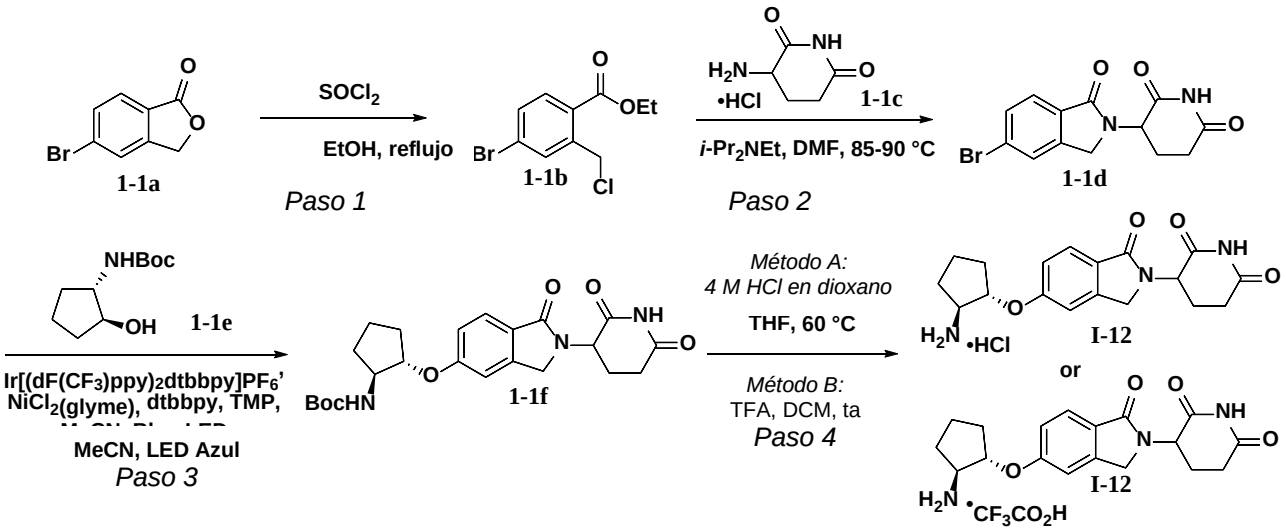
AgOTf	trifluorometanosulfonato de plata
AIBN	azobisisobutironitrilo
aq	acuoso
Boc	tert-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
Bu_4NI o TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
br	amplio
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DBAD	di-*tert*-butil azodicarboxilato
DBU	1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	diclorometano o cloruro de metileno
d	doblete
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
dddd	doblete de doblete de dobletes de dobletes
DHP	dihidropiran
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo

DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano (glyme)
DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	periodinano Dess–Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
dq	doblete de cuartetos
dt	doblete de tripletes
dtd	doblete de triplete de dobletes
dtbbpy	4,4'-di-tert-butil-2,2'-bipiridina
EC_{50}	Concentración efectiva máxima media (calificada)
Et	etilo
Et_2O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et_3SiH	trietilsilano
g	gramo
h o hr	hora
hept	hepteto
heptd	hepteto de dobletes
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HRMS	espectrometría de masas de alta resonancia
i-Pr	isopropilo
i-Pr_2NEt o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
IPA	Iso-propanol
$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$	4,4'-Bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]Iridio(III) hexafluorofosfato
LCMS	Cromatografía líquida- Espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LED	diodo emisor de luz
M	molar
m	multiplete
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo

MeOH	metanol
mg	miligramo
MHz	megahertz
min	minutos
mL	mililitro
mmol	milimol
Ms	metanosulfonilo
MsOH	ácido metanosulfónico
MS	espectrometría de masas
MTBE	metil terc-butil éter
µW	microondas
$NaBH(OAc)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
$NaHCO_3$	carbonato de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
NMR	Resonancia magnética nuclear
O/N	durante la noche
Ph	fenilo
PhMe	tolueno
Pyr	piridina
q	cuarteto
qd	cuarteto de dobletes
quint	quinteto
quintd	quinteto de dobletes
rt	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención
RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxibifenilo
s	singlete
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPA	ensayo de proximidad de centelleo
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
SEM	2-(trimetilsilil) etoximetilo

t	triplete
t-Bu o *t*Bu	terc-butilo
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	terc-butildimetilsililo
t-BuONa	terc-butóxido de sodio
td	triplete de dobletes
tdd	triplete de doblete de dobletes
TEA o Et_3N o NEt_3	trietil amina
Tf	trifluorometanosulfonato o triflato
THF	tetrahidrofurano
TFA o CF_3CO_2H	ácido trifluoroacético
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
Ti(*i*-OPr)$_4$	Isopropóxido de titanio (IV)
TLC	Cromatografía en capa fina
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMS	trimetilsililo
Ts	tosilo
ttd	triplete de triplete de dobletes
UPLC	Cromatografía líquida de ultra-alta resolución

Ejemplo 1: 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona HCl o sal de CF_3CO_2H (I-12)



Paso 1. **Etil 4-bromo-2-(clorometil)benzoato (1-1b)**

Una suspensión bajo agitación de 5-bromoftalida (**1-1a**, 1200 g, 5,633 mol) en EtOH (12 L) se calentó a 68-72 °C. $SOCl_2$ (2,40 L, 33,0 mol) luego se agregó por goteo durante un período de 7 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y aproximadamente 4 L, y luego agua (5 L) y MTBE (5 L) se agregaron. La mezcla resultante fue agitada durante 40 min. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con MTBE (1 x 5 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 5% aq. $NaHCO_3$ (5 L), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener **1-1b** (1450 g, 5,25 mol, 93% de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS $[M+Na]^+$ = 298,9. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso 2. **3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (1-1d)**

A una suspensión bajo agitación de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 596,3 g, 3,623 mol) y *i*-Pr_2NEt (2,50 L, 14,3 mol) en DMF (5,0 L) se agregó **1-1b** (1000 g, 3,623 mmol) y la mezcla de reacción resultante fue agitada a 85-90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (20 L), y la mezcla resultante fue agitada durante 12 h. El precipitado formado fue filtrado y lavado con agua (5 L) y MeOH (2 L). El sólido crudo fue suspendido en MeOH (5 L) durante 1 h, filtrado, y lavado con MeOH (2 L). El sólido resultante luego fue tomado en EtOAc (10 L) y agitado durante 1 h. La suspensión obtenida luego fue filtrada, lavada con EtOAc (5 L), y secada bajo presión reducida a 45-50 °C para obtener **1-1d** (740 g, 2,29 mol, 63% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+1]^+$ = 323,2. ^{1}H 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 3. **terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (1-1f)** A una suspensión bajo agitación de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**1-1d**, 2,65 g,

8,20 mmol), terc-butil ((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)carbamato (**1-1e**, 1,50 g, 7,45 mmol), $NiCl_2$(glyme) (0,082 g, 0,37 mmol), dtbbpy (0,100 g, 0,373 mmol) e Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (0,083 g, 0,075 mmol) en MeCN (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 1,90 mL, 11,2 mmol). La mezcla resultante fue entonces agitada vigorosamente durante 70 h bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM (20 mL), filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 12% EtOH:EtOAc (v/v = 1:3) en DCM para obtener **1-1f** (1,03 g, 2,11 mmol, 28% de rendimiento) como un polvo blanco. MS [M-*t*Bu+H]$^+$ = 388,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,11 (ddd, *J* = 13,1, 5,1, 2,8 Hz, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 2,95-2,71 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,21-1,98 (m, 3H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Paso 4. Método A. **3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato(I-12)**

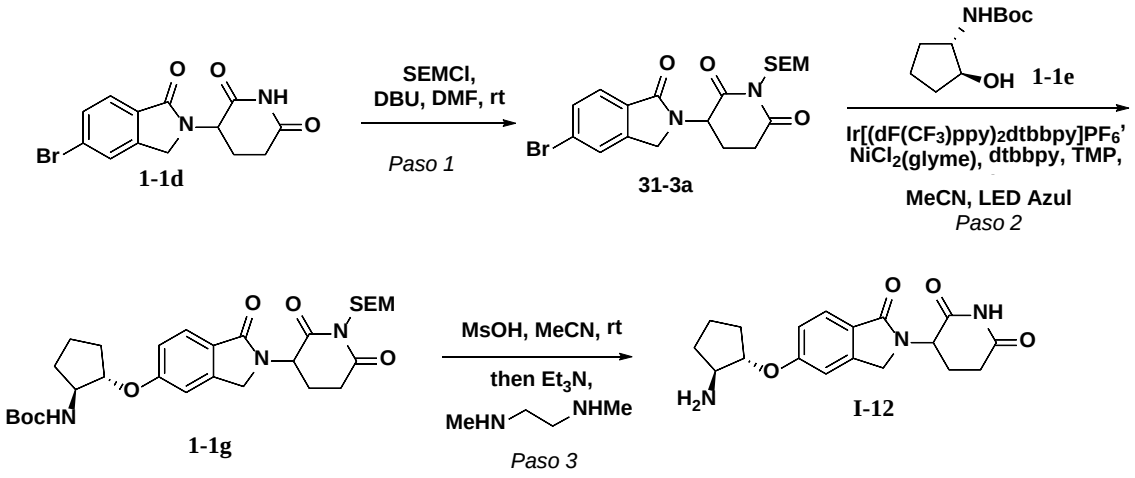
A una solución bajo agitación de terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (**1-1f**, 1,50 g, 2,99 mmol) en THF (5 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol). La mezcla de reacción obtenida fue agitada durante 2 h a 60 °C. Se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla de reacción fue diluida con Et_2O (15 mL) y filtrada. El precipitado fue lavado con Et_2O (4x) y luego secado bajo presión reducida para obtener la sal de clorhidrato de **I-12** (1,01 g, 2,66 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. MS [M+H]$^+$ = 344,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 1H), 7,08 (dt, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 17,3, 3,5 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 17,3, 2,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,89-1,62 (m, 4H).

Paso 5. Método B. **Sal de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona CF_3CO_2H (I-12)**

A una solución bajo agitación de terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (**1-1f**, 573 mg, 1,29 mmol) en DCM (4,3 mL) se agregó CF_3CO_2H (1,1 mL, 13 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 5 h. La solución fue concentrada bajo presión reducida y por mezcla azeotrópica con PhMe para obtener el producto crudo deseado (sal TFA de **I-12)** como una espuma amarillo claro (rendimiento cuantitativo asumido). El producto crudo continuó al siguiente paso sin purificación adicional. MS [M+H]$^+$ = 344,4. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,74 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 5,12 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 2,7 Hz, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 3,77 (td, *J* = 8,1, 5,3 Hz, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 17,6, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,78 (ddd, *J* = 17,6, 4,7, 2,4 Hz,

1H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 2H), 2,16 (dtd, *J* = 12,9, 5,3, 2,4 Hz, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H).

*Alternativamente, la conversión de **1-1d** a **I-12** también fue lograda mediante el siguiente procedimiento sintético:*



Paso 1. **3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (31-3a)**

A una solución bajo agitación de **1-1d** (10,0 g, 30,9 mmol) y DBU (6,9 mL, 46 mmol) en DMF (95 mL) se agregó SEMCl (6,6 mL, 37 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 5 h. Una porción adicional de DBU (3,5 mL, 23 mmol) y SEMCl (3,3 mL, 19 mmol) se agregó y la agitación continuó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción luego fue apagada con NH_4Cl acuoso saturado (250 mL) y extraída con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue disuelto en una cantidad mínima de EtOAc (~50 mL) y se agregó Et_2O:heptano (v/v = 1:2, 400 mL). La solución turbia resultante se dejó reposar a -5 °C durante la noche. El precipitado formado fue filtrado, lavado con heptano (x3), y secado bajo vacío para obtener **31-3a** (11,53 g, 25,4 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 453,4. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 5,37-5,09 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, *J* = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 2. **terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (1-1g)**

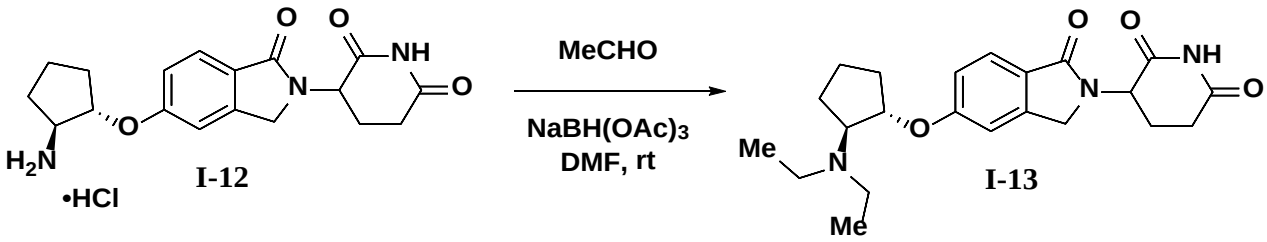
A una solución bajo agitación de **31-3a** (2,00 g, 4,41 mmol), **1-1e** (0,888 g, 4,41 mmol), $NiCl_2$(glyme) (0,048 g, 0,22 mmol), dtbbpy (0,059 g, 0,22 mmol) e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (0,049 g, 0,044 mmol) en MeCN desgasificado (16 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 0,75 mL, 4,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 24 h bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **1-1g** (2,19 g, 3,82 mmol,

87% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS $[M-H]^-$ = 572,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11–7,05 (m, 1H), 5,29–5,16 (m, 1H), 5,12–5,02 (m, 2H), 4,69–4,64 (m, 1H), 4,50–4,36 (m, 1H), 4,24 (dd, *J* = 17,0, 9,1 Hz, 1H), 3,95–3,85 (m, 1H), 3,64–3,47 (m, 2H), 3,13–3,01 (m, 1H), 2,87–2,74 (m, 1H), 2,49–2,31 (m, 1H), 2,12–1,97 (m, 3H), 1,86–1,60 (m, 3H), 1,59–1,47 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,90–0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-12)**

A una solución de **1-1g** (6,85 g, 9,55 mmol) en DCM (53 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó ácido metanosulfónico (2,5 mL, 38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y trietilamina (10,7 mL, 76 mmol) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (1,23 mL, 11,5 mmol) se agregaron y continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,51 mL, 4,8 mmol) adicional y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue apagada con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al 50% y extraída con DCM:isopropanol (v/v = 4:1, x4). Las fases orgánicas fueron combinadas, pasadas por un separador de fases y concentradas a sequedad. El material fue suspendido en un mínimo de DCM y se agregó un exceso de éter dietílico. La suspensión resultante fue sonicada durante 1 hora, filtrada y enjuagada con éter dietílico (x3). El sólido fue recolectado y secado en un horno de alto vacío a 50 ºC durante la noche para obtener **I-12** (3,02 g, 8,80 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido crema. MS $[M+H]^+$ = 344,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 4,25 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 3H), 2,91 (ddd, *J* = 17,5, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,37 (qd, *J* = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 1H), 2,03 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,58 (m, 3H), 1,42 - 1,32 (m, 1H).

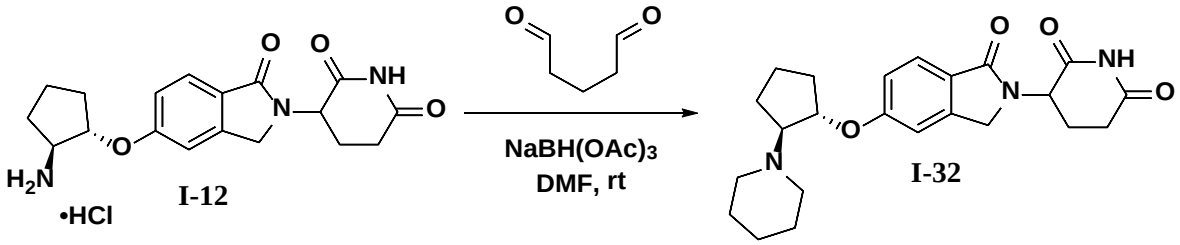
Ejemplo 2: 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-13)



A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-12** (500 mg, 1,24 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (787 mg, 3,71 mmol) en DMF (10 mL) se agregó acetaldehído (**2-1**, 0,21 mL, 3,7 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc para obtener **I-13** (342 mg, 0,85 mmol, 69% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 400,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,66 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 5,10 (ddd, *J* = 13,3, 5,2, 3,5

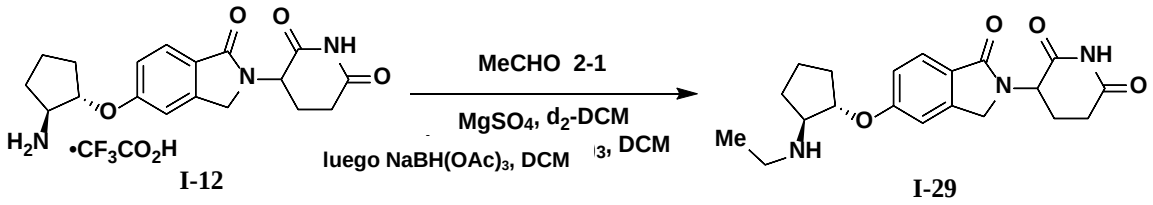
Hz, 1H), 4,71-4,52 (m, 1H), 4,39-4,18 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,66-2,47 (m, 4H), 2,41-2,19 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,83-1,62 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,05-0,94 (m, 6H).

Ejemplo 3: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-32)



A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-12** (400 mg, 1,05 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (670 mg, 3,16 mmol) en DMF (10 mL) se agregó 25% glutaraldehído en H_2O (0,42 mL, 1,1 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc para obtener **I-32** (298 mg, 0,717 mmol, 68% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 412,1. ^1H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 9,23 (br s, 1H), 7,84-7,52 (m, 1H), 7,08-6,81 (m, 2H), 5,18-4,94 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,10-2,71 (m, 3H), 2,57-2,25 (m, 4H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 3H), 1,60-1,46 (m, 5H), 1,45-1,34 (m, 2H).

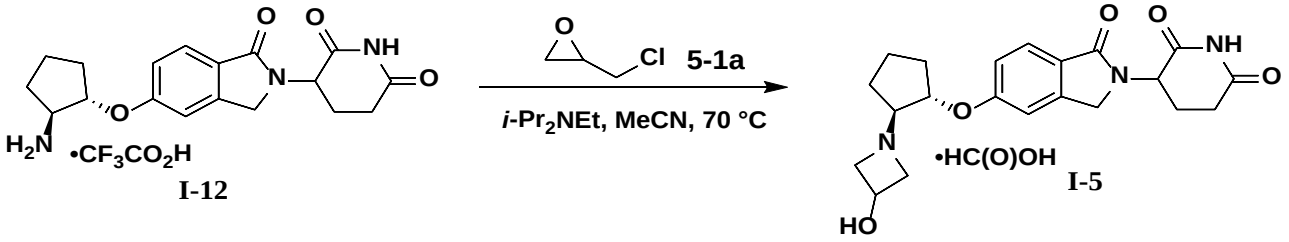
Ejemplo 4: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-29)



A una solución de la sal de TFA de I-**12** (19 mg, 0,055 mmol) en DCM-d_2 (0,5 mL) se agregaron acetaldehído (**2-1**, 0,02 mL, 0,3 mmol) y $MgSO_4$ (100 mg, 0,831 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material resultante fue recogido en DCM (0,5 mL) y se agregó $NaBH(OAc)_3$ (22 mg, 0,10 mmol). Luego de 30 minutos, la reacción fue diluida con DCM y apagada con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (5 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 10 mM NH_4OH) y recolectado en tubos conteniendo ácido fórmico (3 gotas). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-29** (8 mg, 0,018 mmol, 33% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 372,4. ^1H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,02 (dt, *J* = 13,3, 5,5 Hz, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,31-4,15 (m,

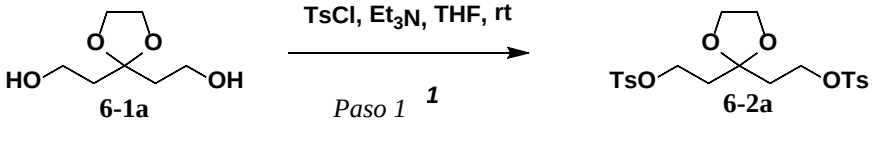
2H), 3,33 (td, *J* = 7,4, 4,0 Hz, 1H), 2,83-2,66 (m, 5H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 3H), 1,79-1,63 (m, 3H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

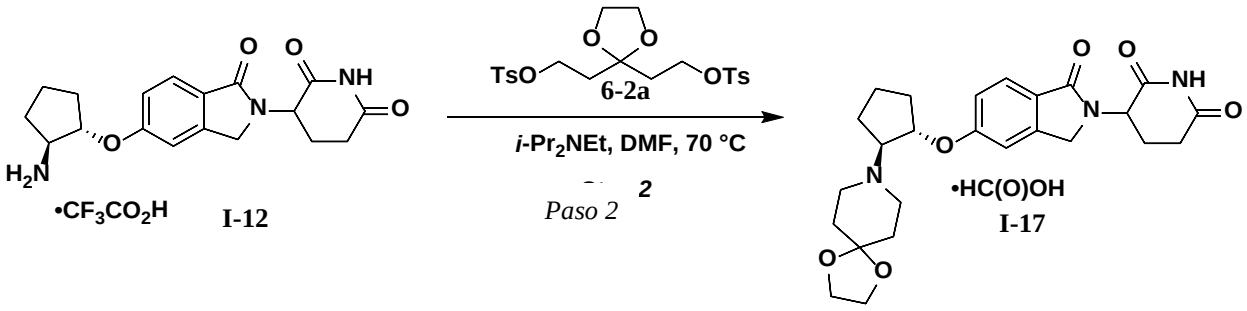
Ejemplo 5: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-5)



A una solución bajo agitación de la sal de TFA de **I-12** (55 mg, 0,12 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó *i*-Pr_2NEt (0,07 mL, 0,4 mmol) y epiclorohidrina (**5-1a**, 11 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C. Luego de 5 horas la temperatura fue aumentada a 70 °C y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. La mezcla luego fue enfriada a temperatura ambiente y otra porción de epiclorohidrina (**5-1a**, 11 mg, 0,12 mmol) se agregó y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante dos días. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 10 mM NH_4OH) y recolectado en tubos conteniendo ácido fórmico (3 gotas). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-5** (11 mg, 0,023 mmol, 19,5% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 400,4. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,04 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 2,0 Hz, 1H), 4,67 (dt, *J* = 6,9, 4,0 Hz, 1H), 4,40-4,24 (m, 3H), 3,90 (dt, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 2H), 3,47-3,27 (m, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,71 (ddd, *J* = 17,6, 4,8, 2,6 Hz, 1H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,11 (dtd, *J* = 13,0, 5,3, 2,6 Hz, 1H), 1,82-1,65 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 1H).

Ejemplo 6: 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-17)





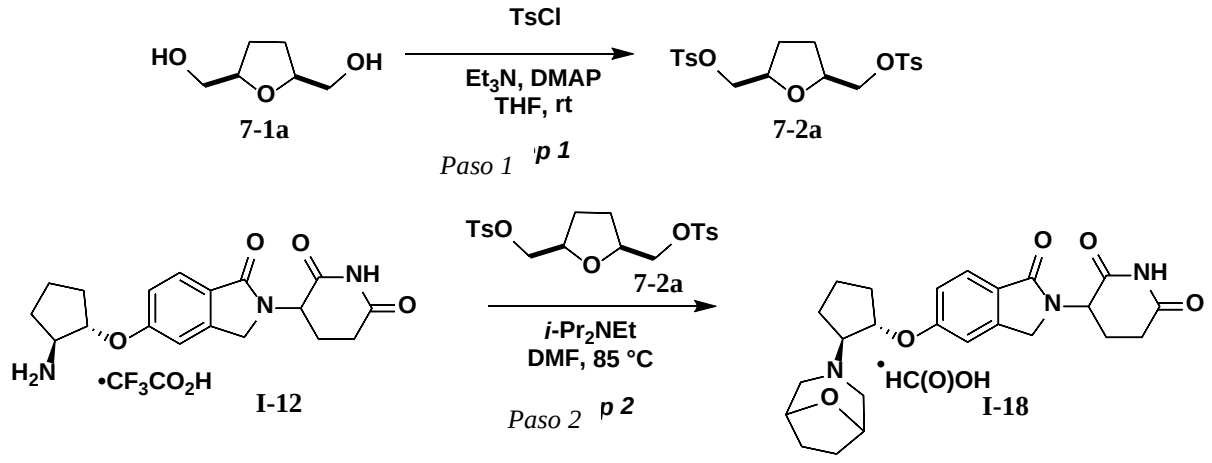
Paso 1. **(1,3-dioxolan-2,2-diil)bis(etano-2,1-diil) bis(4-metilbencensulfonato) (6-2a)**

A una solución bajo agitación de 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-diil)dietanol (**6-1a**, 300 mg, 1,85 mmol) y Et_3N (0,65 mL, 4,6 mmol) en THF (6 mL) a -10 °C se agregó una solución de TsCl (882 mg, 4,62 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 6 días. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 60% EtOAc en heptano para obtener **6-2a** (426 mg, 0,905 mmol, 49% de rendimiento) como un aceite blanco turbio que cristaliza en reposo. MS $[M+H]^+$ = 471,3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 7,39-7,32 (m, 4H), 4,07 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 3,84 (s, 4H), 2,45 (s, 6H), 1,95 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-17)**

A una solución bajo agitación de la sal de TFA de **I-12** (25 mg, 0,055 mmol) y (1,3-dioxolan-2,2-diil)bis(etano-2,1-diil) bis(4-metilbencensulfonato) (**6-2a**, 25 mg, 0,053 mmol) en DMF (1 mL) se agregó *i*-Pr_2NEt (0,05 mL, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante dos días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y por mezcla azeotrópica con PhMe. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 10 mM NH_4OH) y recolectado en tubos conteniendo ácido fórmico (3 gotas). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-17** (4 mg, 0,007 mmol, 13,5% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,5. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,22 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,03 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 2,2 Hz, 1H), 4,70 (ddd, *J* = 7,6, 4,6, 2,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 16,8, 5,5 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,71 (ddd, *J* = 17,7, 4,8, 2,5 Hz, 1H), 2,63-2,55 (m, 4H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 3H), 1,65 (t, *J* = 5,7 Hz, 4H), 1,54 (dtd, *J* = 12,0, 9,4, 7,1 Hz, 1H).

Ejemplo 7: 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-18)



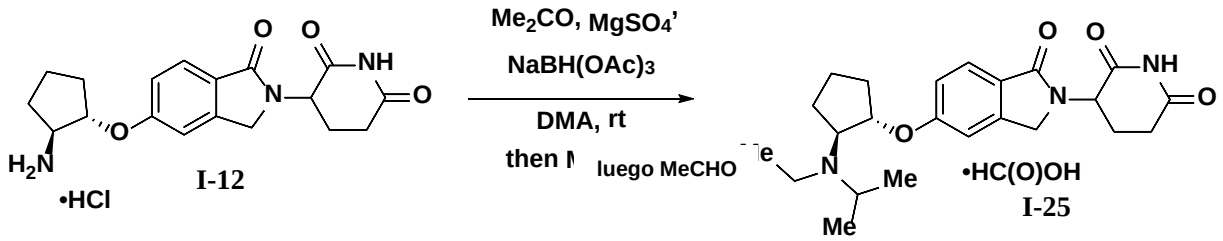
Paso 1. **(*cis*-tetrahidrofuran-2,5-diil)bis(metileno) bis(4-metilbencensulfonato) (7-2a)**

A una solución bajo agitación de *cis*-2,5-bishidroximetil-tetrahidrofurano (**7-1a**, 263 mg, 1,99 mmol) y DMAP (24 mg, 0,20 mmol) en THF (7 mL) se agregó Et_3N (1,3 mL, 9,3 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de tosilo (835 mg, 4,38 mmol) y la mezcla resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con agua (25 mL) y se agregó EtOAc (150 mL). La capa orgánica luego fue lavada con agua (25 mL), NaHCO3 acuoso saturado (30 mL), y salmuera (30 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 60% EtOAc en heptano para obtener el **7-2a** como un sólido blanco (488,6 mg, 1,098 mmol, 55% de rendimiento). MS $[M+H_2O]^+$ = 458,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,87-7,73 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 4H), 4,10 (dddd, *J* = 11,1, 6,4, 4,3, 1,9 Hz, 2H), 4,02-3,85 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 2H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-18)**

A una solución bajo agitación de la sal de TFA de **I-12** (54,9 mg, 0,120 mmol) y (*cis*-tetrahidrofuran-2,5-diil)bis(metileno) bis(4-metilbencensulfonato) (**7-2a**, 68,3 mg, 0,155 mmol) en DMF (2 mL) se agregó *i*-Pr_2NEt (0,10 mL, 0,57 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción luego fue calentada a 85 °C y agitada durante la noche. La mezcla resultante fue diluida con EtOAc (80 mL) y lavada con NaHCO3 acuoso saturado (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica luego fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones puras fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-18** como un sólido blanco (2,3 mg, 4,5 µmol, 4% de rendimiento). MS [M+H]+ = 440,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 5,15-5,01 (m, 1H), 4,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,48-4,10 (m, 4H), 2,97-2,75 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 13,0, 4,3 Hz, 1H), 2,35-2,24 (m, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,74-1,57 (m, 5H), 1,49 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H).

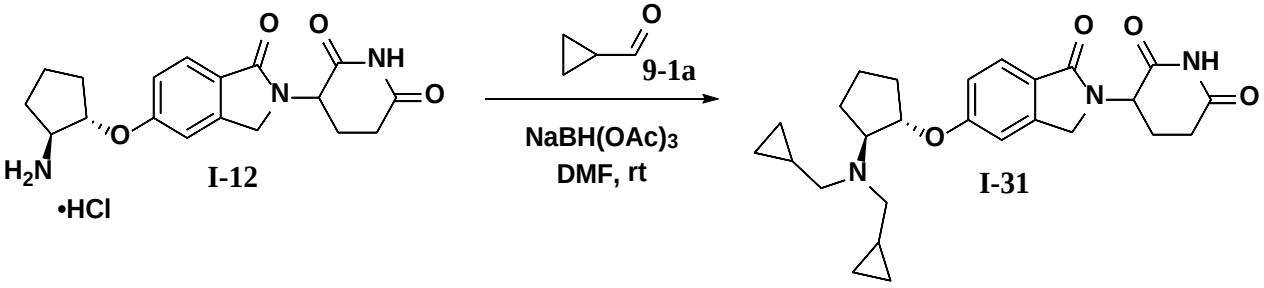
Ejemplo 8: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(isopropil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-25)



A una suspensión bajo agitación de la sal de HCl de **I-12** (50 mg, 0,13 mmol), acetona (0,03 mL, 0,4 mmol) y $MgSO_4$ (32 mg, 0,26 mmol) en DMA (1,0 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (84 mg, 0,40 mmol) y la mezcla

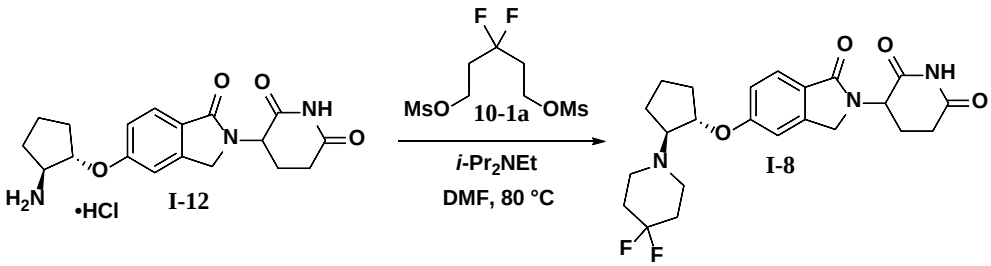
resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó acetaldehído (**2-1**, 0,04 mL, 0,7 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 4 horas más. La mezcla de reacción fue diluida con DMSO (0,5 mL) y filtrada a través de una jeringa fritada. La solución resultante fue directamente purificada por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones puras fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-25** (6,1 mg, 0,013 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 414,2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,95 (ddd, *J* = 13,3, 5,2, 2,4 Hz, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 16,7, 4,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 16,7, 4,9 Hz, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 1H), 2,85-2,57 (m, 4H), 2,31 (qd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 4H), 1,14-0,96 (m, 9H).

Ejemplo 9: 3-(5-(((1S,2S)-2-(bis(ciclopropilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-31)



A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-12** (26 mg, 0,068 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (43,5 mg, 0,205 mmol) en DMF (1 mL) se agregó ciclopropanocarbaldehído (**9-1a**, 0,02 mL, 0,2 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc para obtener **I-31** (12,6 mg, 0,0272 mmol, 40% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 452,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,24 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 5,22-5,02 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,41-4,21 (m, 2H), 3,70-3,46 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,66-2,23 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,84-1,63 (m, 3H), 1,54 (s, 1H), 0,97-0,82 (m, 2H), 0,45 (s, 4H), 0,23-0,01 (m, 4H).

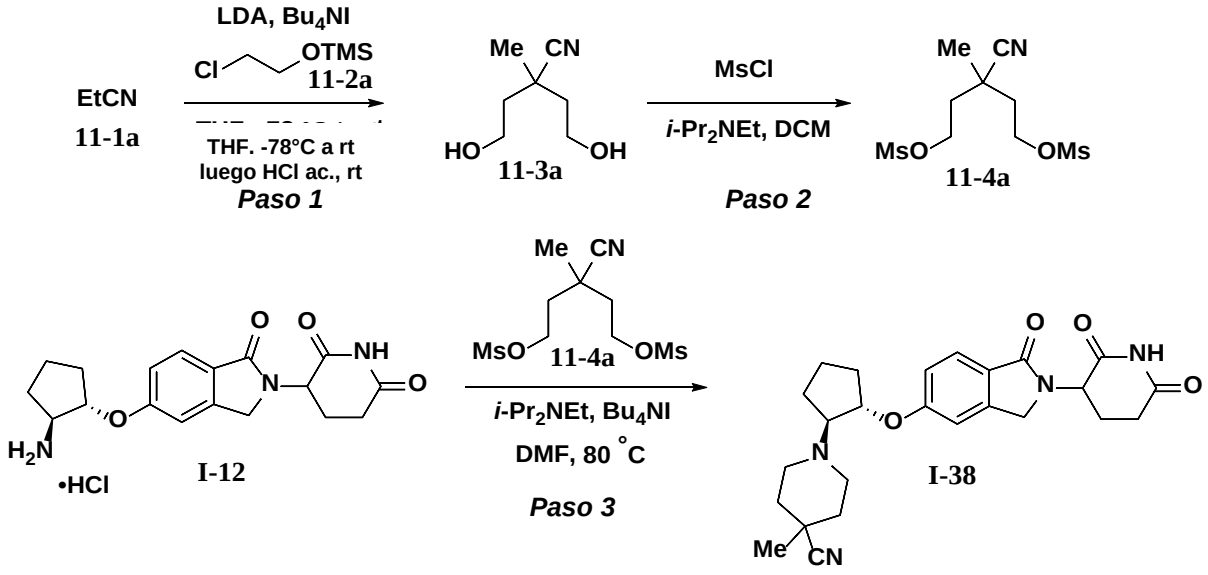
Ejemplo 10: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-8)



3,3-difluoropentano-1,5-diil dimetanosulfonato **10-1a** fue preparado según lo descripto en la Patente Estadounidense US2017/145026 A1.

A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-12** (26 mg, 0,068 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,05 mL, 0,3 mmol) en DMF (0,7 mL) se agregó **10-1a** (30,4 mg, 0,103 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 72 h. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc para obtener **I-8** (2,4 mg, 5,3 µmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 448,1. ^1H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,03 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 1H), 6,99-6,84 (m, 2H), 5,04 (ddd, *J* = 13,4, 5,3, 2,0 Hz, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 3,03-2,89 (m, 1H), 2,84-2,68 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 4H), 2,34-2,18 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,03-1,79 (m, 5H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,53-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 11: 1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo (I-38)



Paso 1. **4-hidroxi-2-(2-hidroxietil)-2-metilbutanonitrilo (11-3a)**

A una solución bajo agitación de propiononitrilo (**11-1a**, 1,30 mL, 182 mmol) y Bu_4NI (0,67 g, 1,8 mmol) en THF (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó LDA (12,1 mL, 18,2 mmol, 1,5M en ciclohexano) por goteo a -78 °C y la mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos a -78 °C, calentada a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y (2-cloroetoxi)trimetilsilano (**11-2a**, 2,9 mL, 18 mmol) se agregó por goteo y la mezcla resultante luego fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 1 h. La mezcla de reacción luego fue enfriada a -78 °C y otra porción de LDA (12,1 mL, 18,2 mmol, 1,5 M en ciclohexano) se agregó por goteo. La mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos a -78 °C, y luego calentada a temperatura ambiente y agitada durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y un segundo equivalente de (2-cloroetoxi) trimetilsilano (**11-2a**, 2,9 mL, 18 mmol) se agregó por goteo y la mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción

fue apagada con NH_4Cl saturado acuoso y extraída con Et_2O (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad. El producto crudo fue disuelto en THF (10 mL) y se agregó 0,5 M HCl (5 mL). La mezcla resultante fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue apagada con NaHCO3 acuoso saturado y extraída con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **11-3a** (250 mg, 1,75 mmol, 10% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,95-3,84 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).

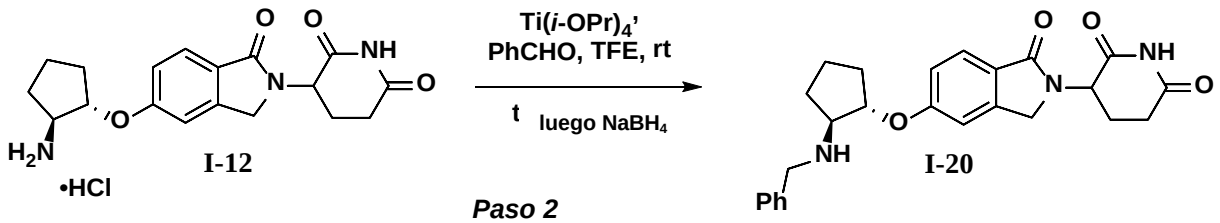
Paso 2. **3-ciano-3-metilpentano-1,5-diil dimetanosulfonato (11-4a)**

A una solución bajo agitación de **11-3a** (260 mg, 1,83 mmol) y *i*-Pr_2NEt (1,3 mL, 7,3 mmol) en DCM (3 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,28 mL, 3,6 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada durante 2 h a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción luego fue apagada con agua (2 mL) y extraída con DCM (x 2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener el producto crudo **11-4a** como un aceite amarillo. El producto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 4,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,01 (s, 6H), 2,12 (dt, *J* = 14,7, 6,5 Hz, 2H), 1,99 (dt, *J* = 14,7, 6,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 3H).

Paso 3. **1-((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo (I-38)**

A una solución bajo agitación de sal de HCl de **I-12** (500 mg, 1,32 mmol), Bu_4NI (49 mg, 0,13 mmol) y *i*-Pr_2NEt (1,1 mL, 6,6 mmol) en DMF (3 mL) se agregó **11-4a** (433 mg, 1,45 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 5 días a 80 °C. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1) en DCM para obtener **I-38** (104,7 mg, 0,232 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido beige claro. MS $[M+H]^+$ = 451,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,23 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,09 - 6,90 (m, 2H), 5,10 (ddd, *J* = 13,3, 5,2, 3,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,41 - 4,19 (m, 2H), 3,10 - 2,75 (m, 4H), 2,48 - 2,22 (m, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 3H), 1,63 - 1,40 (m, 4H), 1,34 (s, 3H).

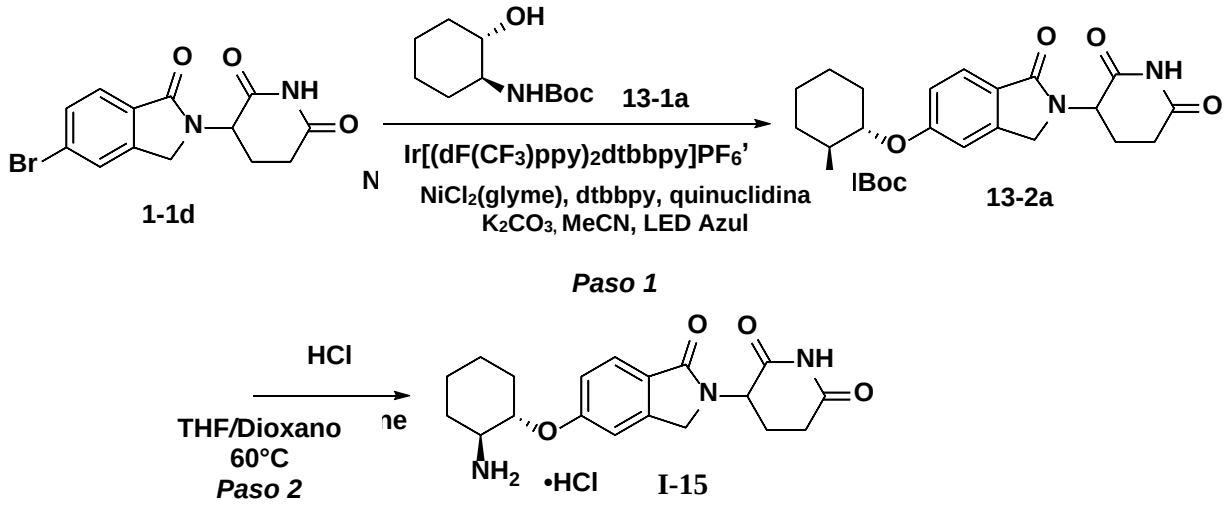
Ejemplo 12: 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-20)



A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-12** (50 mg, 0,13 mmol) y benzaldehído (0,02 mL, 0,2 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol anhidro (1,2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó Ti(*i*-OPr)$_4$ (0,04 mL,

0,1 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó $NaBH_4$ (7,5 mg, 0,20 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada durante 3 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue apagada con 1 M ácido fórmico acuoso (0,2 mL) y filtrada. La solución resultante fue directamente purificada por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones puras fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-20** (30,2 mg, 0,062 mmol, 47% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 434,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (dt, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 5,07 (ddd, *J* = 13,2, 5,1, 3,2 Hz, 1H), 4,71-4,55 (m, 1H), 4,43-4,16 (m, 2H), 3,80-3,67 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 17,4, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,81-1,59 (m, 3H), 1,57-1,45 (m, 1H).

Ejemplo 13: 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-15)



Paso 1. **terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)carbamato (13-2a)**

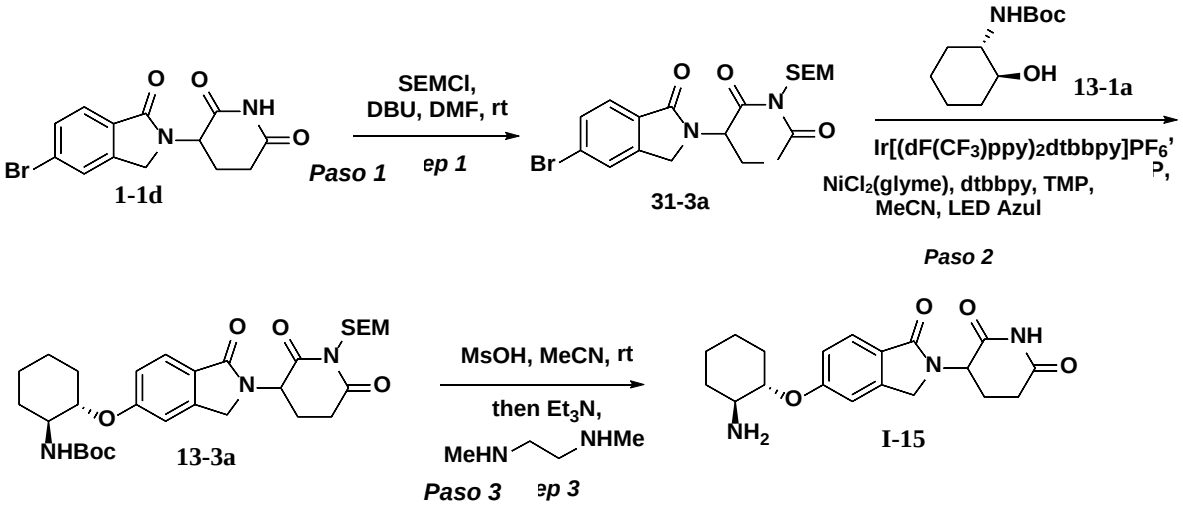
A 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**1-1d**, 1600 mg, 4,95 mmol), terc-butil ((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamato (**13-1a**, 1066 mg, 4,95 mmol), $NiCl_2$(glyme) (54 mg, 0,25 mmol), dtbbpy (66 mg, 0,25 mmol), Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (56 mg, 0,050 mmol), quinuclidina (55 mg, 0,50 mmol) y K_2CO_3 (684 mg, 4,95 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó MeCN (30 mL) y la mezcla resultante luego se agitó vigorosamente durante 70 h bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM (20 mL), filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 3% MeOH en DCM para obtener **13-2a** (282 mg, 0,616 mmol, 12% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M-t\text{Bu}+H]^+$ = 402,3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,97 (s, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,13-6,92 (m, 2H), 5,19 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 15,8

Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,33 (qd, *J* = 13,0, 5,0 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-15)**

A una solución bajo agitación de terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)carbamato (**13-2a**, 282 mg, 0,616 mmol) en THF (2 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (1,0 mL, 4,0 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 2 h a 60 °C. Se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla de reacción fue diluida con Et_2O (10 mL) y filtrada. El precipitado fue lavado con Et_2O (x4) y luego secado bajo presión reducida para obtener la sal de clorhidrato de **I-15** (242 mg, 0,614 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 358,1. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 17,7, 1,8 Hz, 1H), 4,51-4,38 (m, 2H), 3,45 (ddd, *J* = 12,1, 9,8, 4,3 Hz, 1H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,51 (qd, *J* = 13,0, 5,4 Hz, 1H), 2,39-2,14 (m, 3H), 1,84 (t, *J* = 10,1 Hz, 2H), 1,60 (qd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 1,49-1,29 (m, 3H).

*Alternativamente, la conversión de **1-1d** en **I-15** también fue lograda mediante el siguiente procedimiento sintético:*



Paso 1. **3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (31-3a)**

A una solución bajo agitación de **1-1d** (10,0 g, 30,9 mmol) y DBU (6,9 mL, 46 mmol) en DMF (95 mL) se agregó SEMCl (6,6 mL, 37 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 5 h. Una porción adicional de DBU (3,5 mL, 23 mmol) y SEMCl (3,3 mL, 19 mmol) se agregó y se continuó agitando durante 2 horas más. La mezcla de reacción luego fue apagada con NH4Cl saturado acuoso (250 mL) y extraída con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue disuelto en una cantidad mínima de EtOAc (~50 mL) y se agregó Et2O:heptano (v/v = 1:2, 400 mL). La solución turbia resultante se dejó reposar a -5 °C durante la noche. El precipitado formado fue filtrado, lavado con heptano (x3), y secado bajo vacío para obtener **31-3a** (11,53 g, 25,4 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 453,4. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-

d) δ 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 5,37-5,09 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, *J* = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

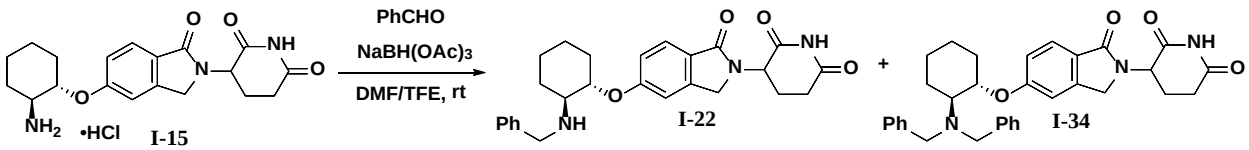
Paso 2. **terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)carbamato (13-3a)**

A una solución bajo agitación de **31-3a** (5,00 g, 11,0 mmol), **13-1a** (2,37 g, 11,0 mmol), $NiCl_2$(glyme) (0,121 g, 0,551 mmol), dtbbpy (0,148 g, 0,551 mmol) e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (0,124 g, 0,110 mmol) en MeCN desgasificado (24 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 1,9 mL, 11 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 18 h bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **13-3a** (5,50 g, 9,36 mmol, 85% de rendimiento) como una espuma amarilla. MS $[M-H]^-$ = 586,7.

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-15)**

A una solución de **13-3a** (4,88 g, 8,30 mmol) en DCM (60 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó ácido metanosulfónico (2,2 mL, 33 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se agregaron trietilamina (9,3 mL, 66 mmol) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (1,1 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, fue apagada con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al 50%, y extraída con DCM:isopropanol (v/v = 5:1, x4). Las fases orgánicas fueron combinadas, pasadas por un separador de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue suspendido en una cantidad mínima de MeCN, sonicado, y filtrado. El sólido resultante fue enjuagado con éter dietílico (x3) y secado bajo vacío para obtener **I-12** (1,92 g, 5,37, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 358,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,43–4,19 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 17,3, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,82–2,71 (m, 1H), 2,59 (ddd, *J* = 17,3, 4,4, 2,3 Hz, 1H), 2,46–2,30 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,44–1,14 (m, 4H).

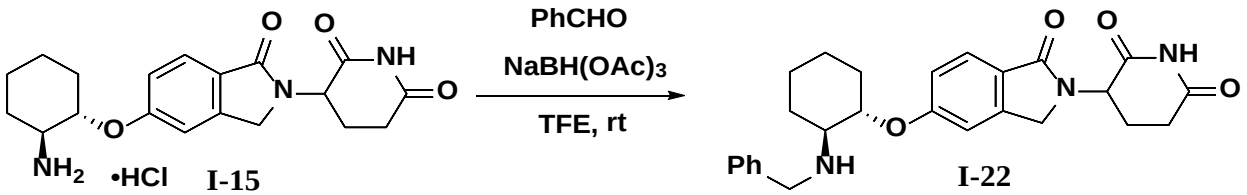
Ejemplo 14: 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-22) y 3-(5-(((1S,2S)-2-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-34)



A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-15** (30,2 mg, 0,073 mmol) en DMF (2 mL) y trifluoroetanol (1 mL) se agregó benzaldehído (7 µl, 0,07 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (46 mg, 0,22 mmol) y la mezcla resultante fue

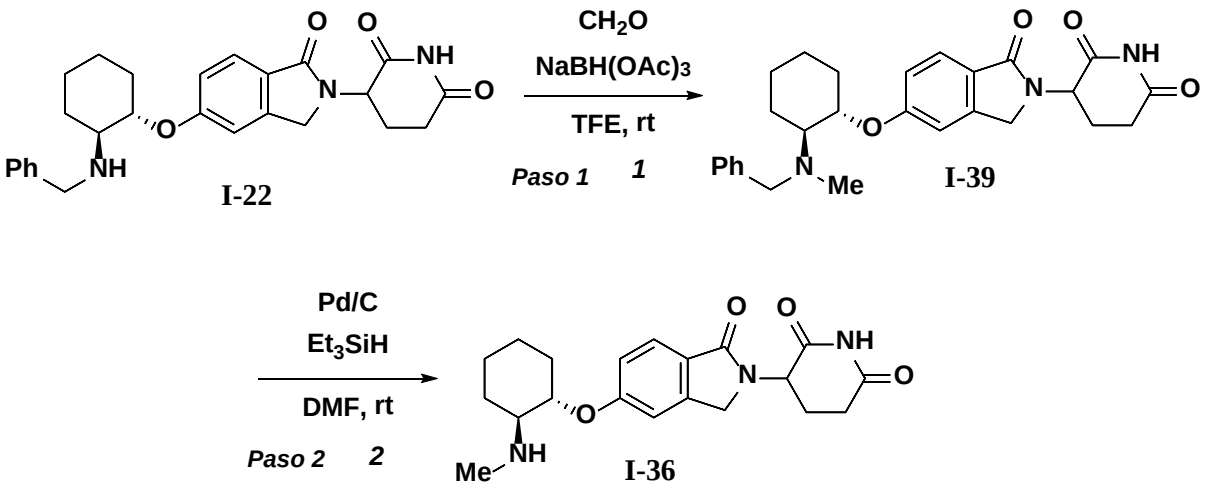
agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de una gota de ácido fórmico y luego concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc para obtener **I-22** e I-**34** con aproximadamente 90% de pureza. Ambos compuestos fueron repurificados por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-22** (6,1 mg, 0,012 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanco e I-**34 (**7,1 mg, 0,012 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. MS de **I-22** $[M+H]^+$ = 448,2. ^{1}H NMR de **I-22** (400 MHz, MeCN-d_3) δ 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,03 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 1,9 Hz, 1H), 4,42-4,16 (m, 3H), 3,88 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,88-2,64 (m, 3H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 3H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,46-1,21 (m, 4H). MS de **I-34** $[M+H]^+$ = 538,4. ^{1}H NMR de **I-34** (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,82 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,33-7,06 (m, 12H), 5,05 (dt, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 4,54 (tt, *J* = 9,6, 4,4 Hz, 1H), 4,41-4,16 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,62 (dd, *J* = 14,1, 4,4 Hz, 2H), 2,90-2,62 (m, 3H), 2,53-2,29 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,46 (qt, *J* = 12,8, 3,3 Hz, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H), 1,24-1,06 (m, 2H).

Procedimiento alternativo para la síntesis de 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-22)



A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-15** (59 mg, 0,150 mmol) y benzaldehído (0,08 mL, 0,8 mmol) en TFE (1 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (159 mg, 0,749 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en DCM para obtener **I-22** (43 mg, 0,096 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 15: 3-(5-(((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-36)



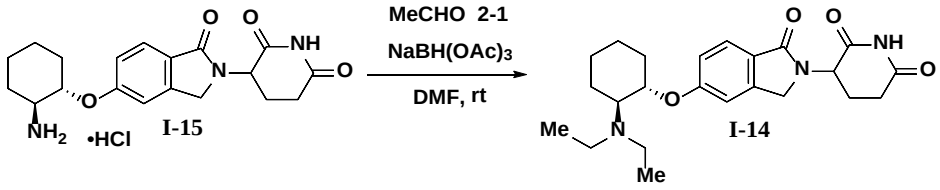
Paso 1. **3-(5-(((1S,2S)-2-(bencil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-39)**

A una solución bajo agitación de **I-22** (43 mg, 0,096 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (30,5 mg, 0,144 mmol) en TFE (1 mL) se agregó 37% formaldehído en H_2O (0,014 mL, 0,19 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM (5 mL), lavada con NaHCO3 acuoso saturado, secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentrada a sequedad para obtener **I-39** (44 mg, 0,094 mmol, 98% de rendimiento) como un polvo blanco. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+H]^+$ = 462,1.

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(metilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-36)**

A una solución bajo agitación de **I-39** (44 mg, 0,095 mmol) en DMF (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó Pd/C (10% en peso, 10 mg, 9,5 μmol), seguido por trietilsilano (0,05 mL, 0,3 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite® y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en DCM para obtener **I-36** (14,7 mg, 0,039 mmol, 41% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 372,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,67 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,09-6,94 (m, 2H), 5,07 (dt, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,35-4,06 (m, 3H), 2,87-2,68 (m, 2H), 2,62 (dddd, *J* = 10,8, 8,7, 4,2, 2,0 Hz, 1H), 2,38 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,42-1,10 (m, 5H).

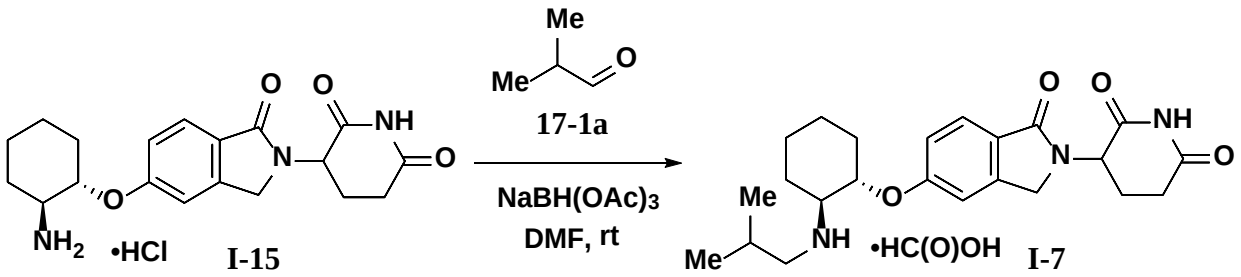
Ejemplo 16: 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-14)



A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-15** (80 mg, 0,18 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (115 mg, 0,542 mmol) en DMF (2 mL) se agregó acetaldehído (**2-1**, 0,03 mL, 0,5 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante

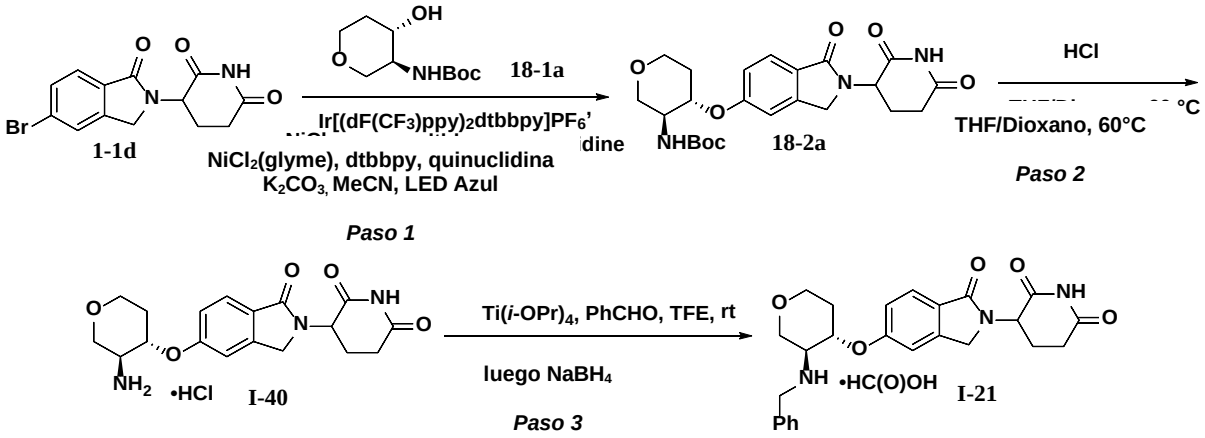
2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc para obtener **I-14** (30,1 mg, 0,073 mmol, 29% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 414,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,78-8,37 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16-6,93 (m, 2H), 5,18 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,46-4,24 (m, 3H), 2,94-2,77 (m, 3H), 2,70-2,51 (m, 4H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 3H), 1,48-1,23 (m, 4H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 17: **3-(5-(((1S,2S)-2-(isobutilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-7)**



A una solución bajo agitación de la sal de HCl de **I-15** (50 mg, 0,13 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (40,4 mg, 0,190 mmol) en DMF (1,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó isobutiraldehído (**17-1a**, 0,014 mL, 0,15 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 5 mM NH_4OH) y recolectado en tubos conteniendo ácido fórmico (2 gotas). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-7** (17,3 mg, 0,037 mmol, 29% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 414,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,32 (s, 1H), 7,97-7,39 (br s, 1H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 5,02 (dt, *J* = 13,2, 5,6 Hz, 1H), 4,56 (dtd, *J* = 13,9, 9,8, 4,1 Hz, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 4H), 2,32-2,03 (m, 4H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,43-1,21 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 6H).

Ejemplo 18: 3-(5-(((3S,4S)-3-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-21)



Paso 1. **terc-butil ((3S,4S)-4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato (18-2a)**

A 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**1-1d**, 550 mg, 1,70 mmol), terc-butil ((3S,4S)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato (**18-1a**, 499 mg, 2,30 mmol), $NiCl_2$(glyme) (19 mg, 0,085 mmol), dtbbpy (23 mg, 0,085 mmol), Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (19 mg, 0,017 mmol), quinuclidina (18,9 mg, 0,170 mmol) y K_2CO_3 (235 mg, 1,70 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó MeCN (15 mL) y la mezcla resultante fue desgasificada por burbujeo de nitrógeno durante la sonicación durante 40 minutos. La mezcla de reacción luego se agitó durante la noche bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente durante 120 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, filtrada por una almohadilla corta de Celite®, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 3% MeOH en DCM para obtener **18-2a** (143 mg, 0,305 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M-t\text{Bu}+H]^+$ = 404,2.

Paso 2. **3-(5-(((3S,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-40)**

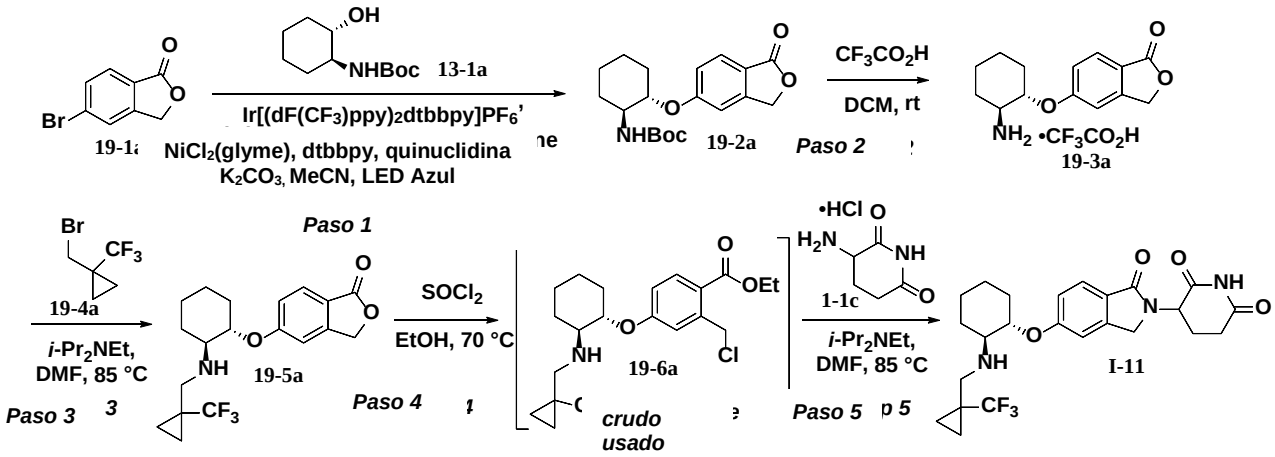
A una solución bajo agitación de **18-2a** (143 mg, 0,311 mmol) en THF (2 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (1,0 mL, 4,0 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 3 h a 60 °C. Se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla de reacción fue diluida con Et_2O y filtrada. El precipitado obtenido fue lavado con Et_2O (4x) y secado bajo presión reducida para obtener la sal de clorhidrato de **I-40** (127 mg, 0,305 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional MS $[M+H]^+$ = 360,2.

Paso 3. **3-(5-(((3S,4S)-3-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-21)**

A una solución bajo agitación de **I-40** (40 mg, 0,10 mmol) y benzaldehído (0,015 mL, 0,15 mmol) en TFE anhidro (1,2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó Ti(*i*-OPr)$_4$ (0,03 mL, 0,1 mmol) y la mezcla resultante fue

agitada a temperatura ambiente durante la noche. $NaBH_4$ (6 mg, 0,2 mmol) luego fue agregado en una porción y la mezcla resultante fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue apagada con H_2O (0,1 mL), agitada durante 10 minutos, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-21** (4,4 mg, 0,0087 mmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 450,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,36 (dd, *J* = 17,2, 12,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 8,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,84-3,76 (m, 3H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,22 (dd, *J* = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,67 (td, *J* = 7,8, 4,1 Hz, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,52 (dtd, *J* = 13,2, 9,2, 4,1 Hz, 1H).

Ejemplo 19: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi) isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-11)



Paso 1. **terc-butil ((1S,2S)-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclohexil)carbamato (19-2a)**

A 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (**19-1a**, 500 mg, 2,35 mmol), terc-butil ((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)carbamato (**13-1a**, 505 mg, 2,35 mmol), $NiCl_2$(glyme) (26 mg, 0,12 mmol), dtbbpy (32 mg, 0,12 mmol), Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (26 mg, 0,023 mmol), quinuclidina (26 mg, 0,24 mmol) y K_2CO_3 (324 mg, 2,35 mmol) se agregó MeCN (30 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 22 h bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **19-2a** (732 mg, 1,93 mmol, 82% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M-t\text{Bu}+H]^+$ = 292,1.

Paso 2. **5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona sal CF3CO2H (19-3a)**

A una solución bajo agitación **19-2a** (700 mg, 1,85 mmol) en DCM (0,6 mL) se agregó CF_3CO_2H (0,6 mL, 7,8 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con heptano (3x) para obtener la sal trifluoroacetato de

19-3a (710 mg, 1,83 mmol, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo viscoso. El producto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+H]^+$ = 247,9.

Paso 3. **5-(((1S,2S)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (19-5a)**

A una solución bajo agitación de **19-3a** (300 mg, 0,830 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,43 mL, 2,5 mmol) en DMF (2,0 mL) se agregó 1-(bromometil)-1-(trifluorometil)ciclopropano (**19-4a**, 0,2 mL, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% EtOAc (con 1% NEt_3) en heptano para obtener **19-5a** (53 mg, 0,14 mmol, 17% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 370,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,10 (ddd, *J* = 10,0, 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,84 (q, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,71 (ddd, *J* = 10,6, 8,6, 4,1 Hz, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,82-1,59 (m, 3H), 1,42-1,23 (m, 3H), 1,21-1,09 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H).

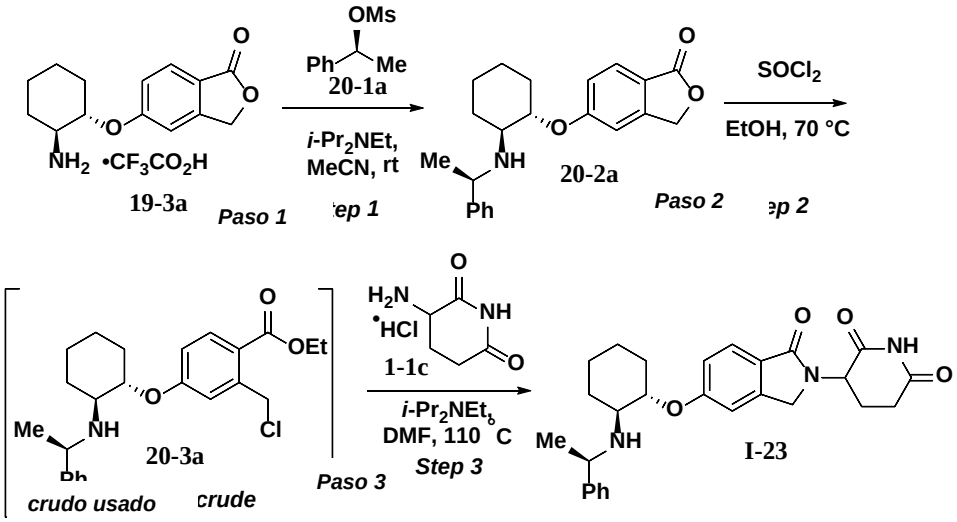
Paso 4. **Etil 2-(clorometil)-4-(((1S,2S)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi)benzoato (19-6a)**

A una solución bajo agitación de **19-5a** (53 mg, 0,14 mmol) en EtOH (0,5 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,06 mL, 0,9 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a 70 °C. Una porción adicional de $SOCl_2$ (0,02 mL, 0,3 mmol) se agregó y la mezcla de reacción fue agitada durante otras 7 horas a 70 °C. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con heptano (2 x) para obtener el producto crudo **19-6a** como un aceite marrón que fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+H]^+$ = 435,7.

Paso 5. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)ciclohexil)oxi) isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-11)**

A una solución bajo agitación de producto crudo **(19-6a)** (~0,14 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,10 mL, 0,57 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 47 mg, 0,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 48 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc para obtener **I-11** (8,3 mg, 0,017 mmol, 12% de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 480,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,29 (s, 1H), 7,79-7,55 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 5,11 (ddd, *J* = 13,3, 5,2, 2,9 Hz, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 4,09 (td, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 2,91-2,77 (m, 4H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,32 (qd, *J* = 12,8, 5,8 Hz, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 3H), 1,44-1,13 (m, 4H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H).

Ejemplo 20: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-23)



Paso 1. **5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (20-2a)**

El (S)-1-feniletil metanosulfonato **20-1a** fue preparado a partir de (S)-1-feniletanol según lo reportado en la Patente Estadounidense US2018/9796 A1, 2018 (véase además Ejemplo 19, Pasos 1 y 2)**.**

A una solución bajo agitación de **19-3a** (170 mg, 0,471 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,41 mL, 2,35 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó una solución de (S)-1-feniletil metanosulfonato **20-1a** (451 mg, 2,25 mmol) en MeCN (1 mL) y la mezcla resultante fue agitada durante 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc (con 1% Et_3N) en heptano para obtener **20-2a** (60 mg, 0,17 mmol, 36% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 352,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 6,98 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 4,13 (ddd, *J* = 9,3, 7,8, 4,0 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,54 (ddd, *J* = 9,2, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,41-1,12 (m, 4H) 1,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Paso 2. **Etil 2-(clorometil)-4-(((1S,2S)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)benzoato (20-3a)**

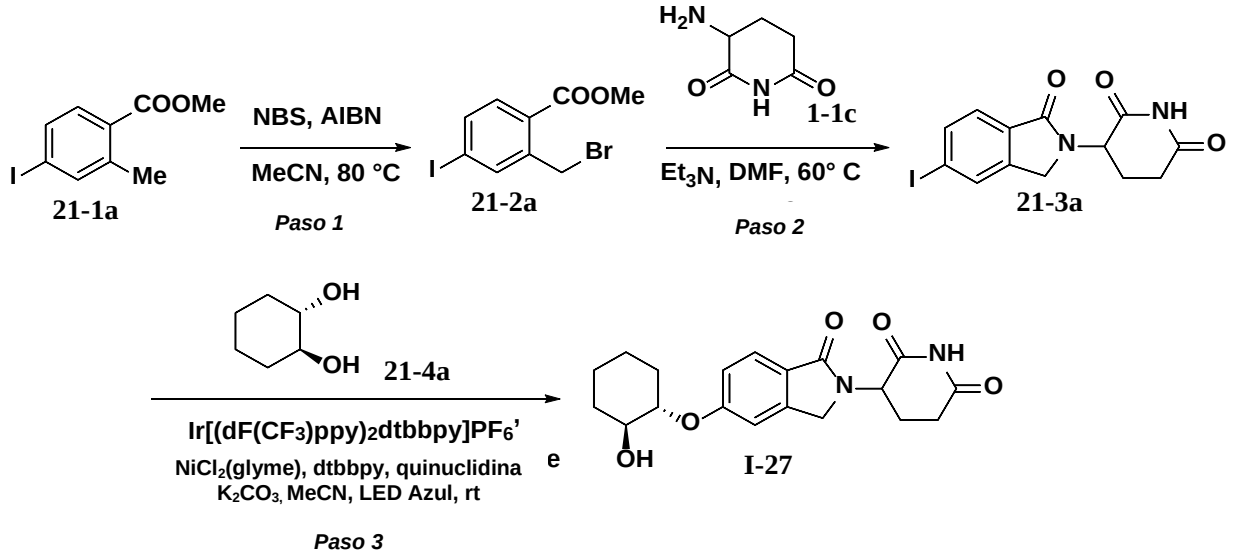
A una solución bajo agitación de **20-2a** (60 mg, 0,17 mmol) en EtOH (1,0 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,074 mL, 1,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con PhMe (x 3) para obtener el producto crudo **20-3a** como un sólido marrón claro, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+H]^+$ = 416,1.

Paso 3. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-23)**

A una solución bajo agitación de producto crudo **20-3a** (~0,17 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,149 mL, 0,855 mmol) en DMF (1 mL) se agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 37,2 mg, 0,291 mmol) y la mezcla

resultante se agitó a 85 °C durante la noche y luego a 110 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc para obtener **I-23** (33,3 mg, 0,071 mmol, 42% de rendimiento en dos etapas) como un polvo blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 462,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 6,98-6,90 (m, 2H), 5,09 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 2,6 Hz, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,36-1,09 (m, 4H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 21: 3-(5-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-27)



Paso 1. **Metil 2-(bromometil)-4-yodobenzoato (21-2a)**

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 litros, purgado y mantenido bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metil 4-yodo-2-metilbenzoato (**21-1a**, 170 g, 616 mmol), MeCN (1,0 L), AIBN (10,1 g, 61,5 mmol), y NBS (131,6 g, 739,2 mmol). La solución resultante fue agitada durante la noche a 80 °C y luego enfriada a temperatura ambiente. Los sólidos fueron filtrados y la mezcla resultante fue concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% EtOAc/éter de petróleo. Las fracciones colectadas fueron concentradas bajo vacío para obtener **21-2a** (50,0 g, 141 mmol, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H 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-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (21-3a)**

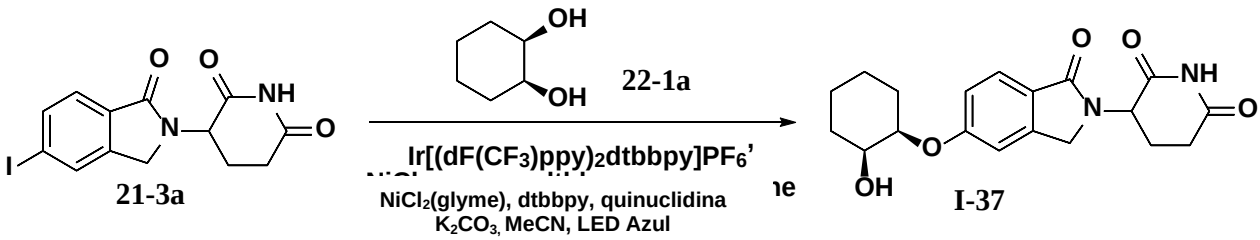
Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro con **21-2a** (50 g, 141 mmol), 3 aminopiperidina-2,6-diona sal CF3CO2H (**1-1c**, 34,18 g, 141,2 mmol), DMF (500 mL), y Et_3N (42,4 g, 419 mmol) y la solución resultante fue agitada durante 48 h a 60 °C. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y apagada mediante la adición de 500 mL de agua/hielo. El pH de la solución fue ajustado a pH = 5 con HCl acuoso 1M. Los sólidos fueron colectados por filtración, lavados con 3 x 500 mL de EtOAc y secados bajo vacío

para obtener **21-3a** (13 g, 35 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido gris. $[M+H]^+$ = 371,0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,8Hz, 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. **3-(5-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-27)**

A una suspensión bajo agitación de 3-(5-yodo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**21-3a**, 30 mg, 0,081 mmol), quinuclidina (1 mg, 8 µmol), Ir[(dF(CF$_3$)ppy)$_2$dtbbpy]PF$_6$ (1 mg, 0,8 µmol) y K_2CO_3 (11,2 mg, 0,09 mmol) en MeCN (1,5 mL) se agregó (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diol (**21-4a**, 24 mg, 0,20 mmol), seguido por una alícuota de solución de catalizador de Ni (0,025 M, 0,16 mL, 4 µmol), que se prepara disolviendo $NiCl_2$(glyme) (22 mg, 0,1 mmol) y dtbbpy (27 mg, 0,1 mmol) en MeCN (4 mL). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno en la solución bajo sonicación durante 30 minutos y luego se agitó vigorosamente durante 5 días bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con MeCN (4 mL), filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-27** (3,2 mg, 0,0089 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 359,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,31-7,14 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 17,1, 4,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 17,1, 4,4 Hz, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 17,4, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,37 (qd, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 4H).

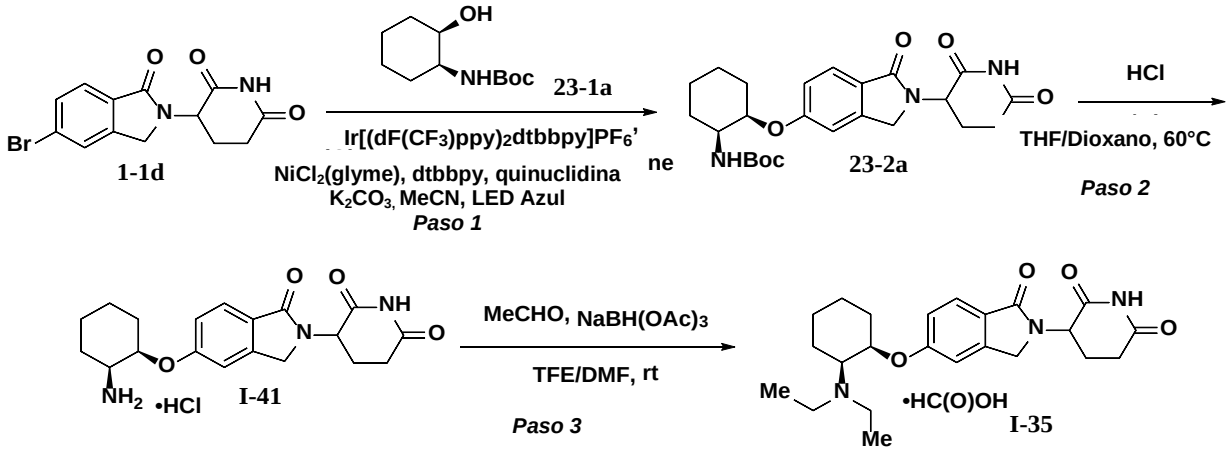
Ejemplo 22: 3-(5-(((1R*, 2S*)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-37)



A una suspensión bajo [illegible]olin-2-il)piperidina-2,6-diona (**21-3a**, 30 mg, 0,081 mmol), Ir[(dF(CF$_3$)ppy)$_2$dtbbpy]PF$_6$ (1 mg, 0,8 µmol), quinuclidina (1 mg, 8 µmol), K_2CO_3 (11,2 mg, 0,09 mmol) en MeCN (1,5 mL) se agregó *cis*-ciclohexano-1,2-diol (**22-1a**, 24 mg, 0,20 mmol), seguido por una alícuota de solución de catalizador de Ni (0,025 M, 0,16 mL, 4 µmol), que se prepara disolviendo $NiCl_2$(glyme) (22 mg, 0,1 mmol) y dtbbpy (27 mg, 0,1 mmol) en MeCN (4 mL). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla bajo sonicación durante 30 minutos y luego se agitó vigorosamente durante 4 días bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (4 mL), filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron liofilizadas para obtener **I-37** (2,1 mg, 0,0056 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 359,2. ^{1}H NMR

(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 13,1, 5,2 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,34 (qd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 3H).

Ejemplo 23: 3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-35)



Paso 1. **terc-butil ((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil) carbamato (23-2a)**

A 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**1-1d**, 800 mg, 2,48 mmol), $NiCl_2$(glyme) (27 mg, 0,12 mmol), dtbbpy (33 mg, 0,12 mmol), quinuclidina (28 mg, 0,25 mmol), terc-butil ((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)carbamato (**23-1a**, 533 mg, 2,48 mmol) y K_2CO_3 (342 mg, 2,48 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó MeCN (15 mL). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla bajo sonicación durante 30 minutos y luego se agitó vigorosamente durante 100 horas bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, filtrada por una almohadilla de Celite®, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 3% MeOH en DCM para obtener **23-2a** (121 mg, 0,16 mmol, 6,5% de rendimiento) como un sólido blanco con una pureza de aproximadamente 60%. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$ = 402,3.

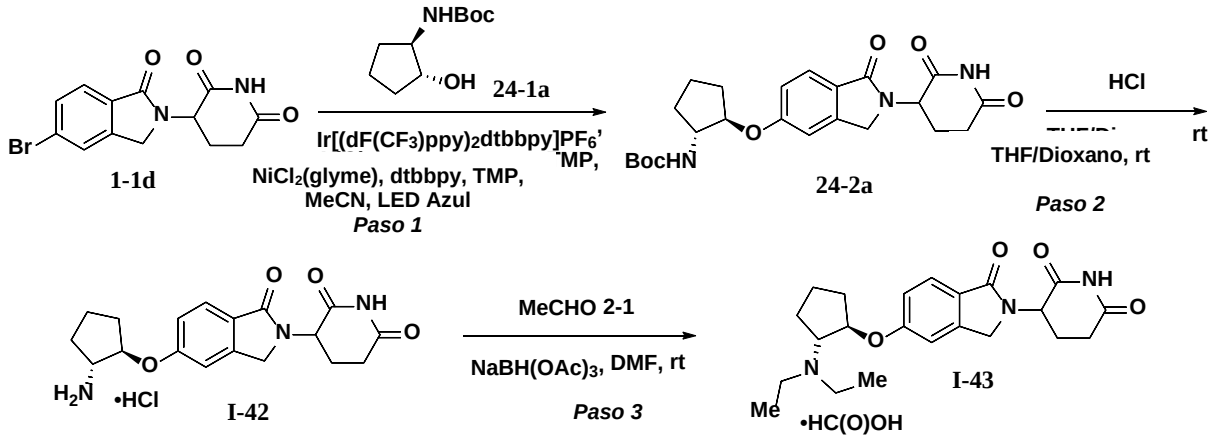
Paso 2. **3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-41)**

A una solución bajo agitación de **23-2a** (121 mg, 0,161 mmol, ~60% pura) en THF (2 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (1,0 mL, 4,0 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 2 h a 60 °C. Se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla de reacción fue diluida con Et_2O y filtrada. El precipitado blanco fue lavado con Et_2O (4x) y secado bajo vacío para obtener la sal de clorhidrato de **I-41 (**64 mg, 0,16 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+H]^+$ = 358,1.

Paso 3. **3-(5-(((1R,2S)-2-(dietilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-35)**

A una solución bajo agitación de **I-41** (50 mg, 0,13 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 0,03 mL, 0,5 mmol) en TFE anhidro (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $NaBH(OAc)_3$ (103 mg, 0,487 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad, redisuelta en DMF (2 mL) y se agregó más $NaBH(OAc)_3$ (103 mg, 0,487 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 0,03 mL, 0,5 mmol). La mezcla de reacción resultante fue agitada durante 2,5 h y luego apagada con HCOOH acuoso 1M (0,2 mL). La mezcla fue directamente purificada por HPLC de fase inversa (levigando con $MeCN/H_2O$ con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-35** (10,9 mg, 0,023 mmol, 14% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 414,3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,12 (dt, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,10-5,01 (m, 2H), 4,37 (dd, *J* = 16,8, 2,9 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 16,8, 3,8 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,08-2,90 (m, 4H), 2,88-2,65 (m, 2H), 2,40 (qd, *J* = 13,2, 4,9 Hz, 1H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 4H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Ejemplo 24: 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-43)



Paso 1. **terc-butil ((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (24-2a)**

A una suspensión bajo agitación de **1-1d** (263 mg, 0,813 mmol), terc-butil ((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)carbamato (**24-1a**, 149 mg, 0,740 mmol), $NiCl_2$(glyme) (9 mg, 0,04 mmol), dtbbpy (11 mg, 0,042 mmol), e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (10 mg, 9,1 µmol) en MeCN (2,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 0,13 mL, 0,77 mmol) y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante la noche bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue diluida con EtOAc, filtrada por Celite®, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con $MeCN/H_2O$ con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **24-2a** como un sólido blanco (30,8 mg, 0,067

mmol, 9% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 444,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 5,07 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 1,9 Hz, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,52-4,16 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 18,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 3,8, 1,8 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,14-1,83 (m, 3H), 1,83-1,58 (m, 3H), 1,50 (dq, *J* = 13,5, 7,1, 6,5 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

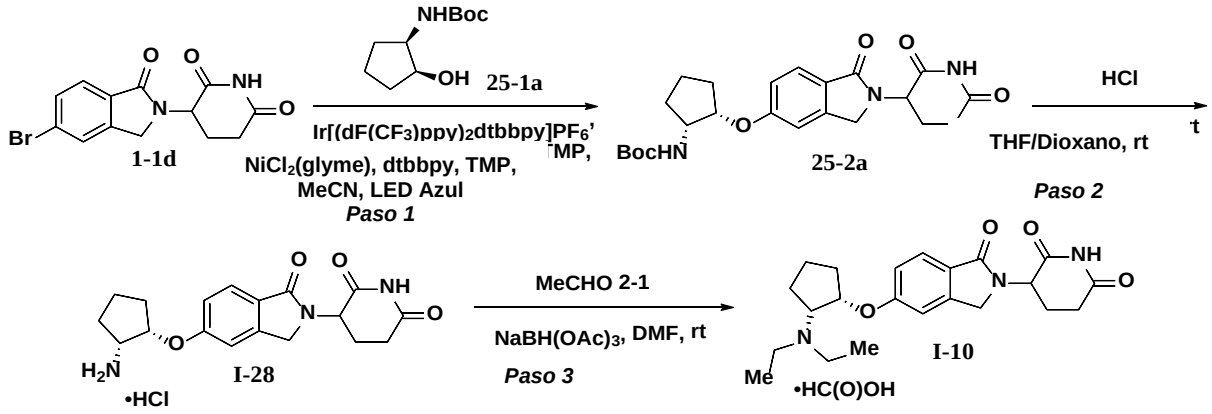
Paso 2. **3-(5-(((1R,2R)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-42)**

A una solución bajo agitación de **24-2a** (30 mg, 0,068 mmol) en THF (1 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (0,1 mL, 0,4 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción luego fue filtrada y el precipitado blanco obtenido fue lavado con EtOAc múltiples veces. Luego se recolectó el sólido para obtener la sal de clorhidrato de **I-42** como un sólido amarillo (10 mg, 0,025 mmol, 37% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 344,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,31 (s, 3H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 4,6, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dt, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,14-5,02 (m, 1H), 4,85 (dt, *J* = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 4,47-4,23 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,90-1,62 (m, 4H).

Paso 3. **3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-43)**

A una solución bajo agitación de **I-42** (10 mg, 0,026 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 4 µL, 0,08 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (17 mg, 0,079 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-43** como un sólido blanco (7,8 mg, 0,017 mmol, 65% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 400,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,47-4,19 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 18,3, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,76-1,58 (m, 3H), 1,55-1,44 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 25: 3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-10)



Paso 1. **terc-butil ((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (25-2a)**

A una suspensión bajo agitación de **1-1d** (280 mg, 0,868 mmol), terc-butil ((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)carbamato (**25-1a**, 167 mg, 0,828 mmol), $NiCl_2$(glyme) (9,5 mg, 0,043 mmol), dtbbpy (11,5 mg, 0,043 mmol), e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (10 mg, 8,8 µmol) en MeCN (2,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 0,15 mL, 0,89 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue diluida con EtOAc, filtrada por Celite®, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **25-2a** como un sólido blanco (78,1 mg, 0,174 mmol, 21% de rendimiento). MS $[M-H]^-$ = 442,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45-4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 18,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (dd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 3H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 9H).

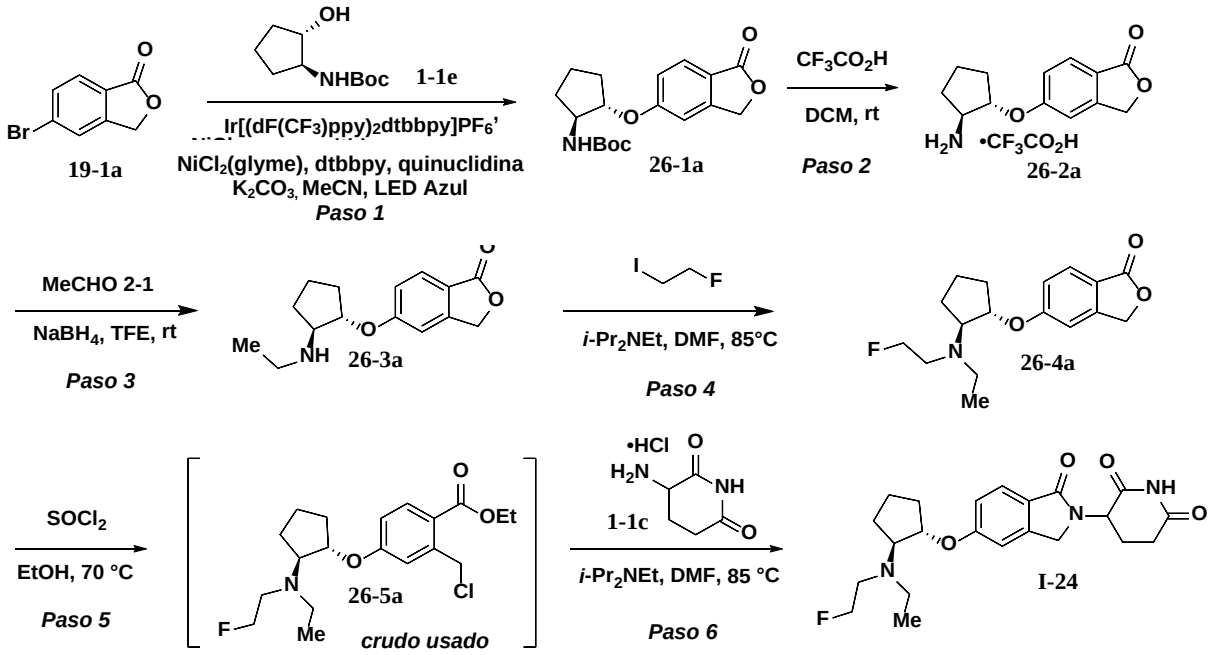
Paso 2. **3-(5-(((1S,2R)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-28)**

A una solución bajo agitación de **25-2a** (78,1 mg, 0,176 mmol) en THF (1 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (0,15 mL, 0,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción fue filtrada, lavada con EtOAc múltiples veces, y secada bajo vacío para obtener la sal clorhidrato de **I-28** como un sólido amarillo. MS $[M+H]^+$ = 344,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (dt, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,50-4,22 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 17,7, 13,4, 5,3 Hz, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,16-1,92 (m, 3H), 1,88-1,73 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 1H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2R)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-10)**

A una solución bajo agitación de **I-28** (50 mg, 0,13 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 0,02 mL, 0,4 mmol) en DMF (1 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0,40 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-10** como un sólido blanco (23,1 mg, 0,049 mmol, 37% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 400,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,50-4,16 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 5H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,39 (dd, *J* = 13,2, 8,7 Hz, 1H), 2,03-1,67 (m, 5H), 1,67-1,57 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 26: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-24)



Paso 1. **terc-butil ((1S,2S)-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (26-1a)**

A 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (**19-1a**, 1,12 g, 5,26 mmol), terc-butil ((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)carbamato (**1-1e**, 1,06 g, 5,26 mmol), $NiCl_2$(glyme) (55 mg, 0,25 mmol), dtbbpy (67 mg, 0,25 mmol), Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (56 mg, 0,050 mmol), quinuclidina (55 mg, 0,50 mmol) y K_2CO_3 (688 mg, 4,98 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó MeCN (25 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 horas bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM (20 mL), filtrada por una almohadilla de Celite®, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **26-1a (**1,38 g, 3,89 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M-t\text{Bu}+H]^+$ = 278,1. ^{1}H NMR (400 MHz,

DCM-d_2) δ 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,24-7,03 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Paso 2. **5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona sal CF3CO2H (26-2a)**

A una solución bajo agitación de **26-1a** (1,9 g, 5,70 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (2,18 mL, 28,5 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con PhMe (x 2) para obtener la sal trifluoroacetato de **26-2a** (1,97 g, 5,45 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+H]^+$ = 234,3.

Paso 3. **5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (26-3a)**

A una solución bajo agitación de **26-2a** (155,6 mg, 0,448 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 0,03 mL, 0,5 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $NaBH(OAc)_3$ (199 mg, 0,939 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente hasta observarse el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 mL) y basificada con NaHCO3 acuoso saturado. La solución acuosa fue extraída con EtOAc (3 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (20 mL), secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% MeOH en DCM (con 0,1% modificador Et3N) para obtener **26-3a** (79,5 mg, 0,283 mmol, 63% de rendimiento) como una goma amarillo claro. MS $[M+H]^+$ = 262,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,57 (dt, *J* = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 3,31 (td, *J* = 6,7, 3,7 Hz, 1H), 2,82-2,61 (m, 2H), 2,25-2,06 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso 4. **5-(((1S,2S)-2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (26-4a)**

A una solución bajo agitación de **26-3a** (79,5 mg, 0,304 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (140 mg, 0,805 mmol) en DMF (1 mL) se agregó *i*-Pr_2NEt (0,15 mL, 0,86 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (40 mL) y lavada con 0,5 M de solución de LiCl acuosa (10 mL), NaHCO3 acuoso saturado (10 mL), y salmuera (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 5% MeOH en DCM (con 0,1% modificador Et3N) para obtener **26-4a** como una goma incolora (39,8 mg, 0,128 mmol, 42% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 308,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22-7,05 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,75-4,30 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,93-2,74 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,85 (dd, *J* = 25,5, 11,3 Hz, 3H), 1,55 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,08 (s, 3H).

Paso 5. **Etil 2-(clorometil)-4-(((1S,2S)-2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)benzoato (26-5a)**

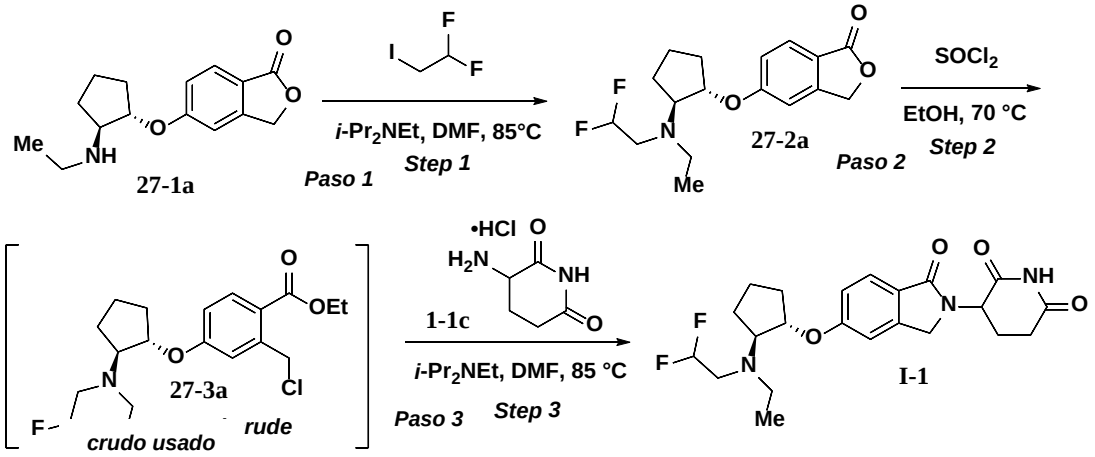
A una solución bajo agitación de **26-4a** (39,8 mg, 0,129 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,05 mL, 0,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 mL), neutralizada con NaHCO3 acuoso saturado, y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas

combinadas fueron luego lavadas con solución acuosa de NaHCO3 al 5% (10 mL), salmuera (10 mL), secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener el producto crudo **26-5a** como una goma marrón-roja (45,9 mg, 0,114 mmol, 88% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 372,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,64 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,40 (td, *J* = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 2,84 (dt, *J* = 24,5, 5,3 Hz, 2H), 2,68 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 16,7 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso 6. **3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(2-fluoroetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-24)**

A una solución bajo agitación de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 26 mg, 0,16 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,07 mL, 0,38 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó una solución de **26-5a** (45,9 mg, 0,123 mmol) en DMF (0,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C hasta que se observó el consumo completo del material de partida por análisis de LC-MS. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (40 mL), lavada con NaHCO3 acuoso saturado (3 x 10 mL), salmuera (10 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-24** como un sólido blanco (6,5 mg, 0,015 mmol, 12% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 418,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,48 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,44-4,19 (m, 3H), 2,98-2,71 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,38 (dd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,11-1,85 (m, 4H), 1,79-1,56 (m, 3H), 1,54-1,42 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 27: 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-1)



Paso 1. **5-(((1S,2S)-2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (27-2a)**

A una solución bajo agitación de **27-1a** (47,1 mg, 0,180 mmol) y 1,1-difluoro-2-yodoetano (32 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 mL) se agregó *i*-Pr_2NEt (0,07 mL, 0,4 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura

ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue calentada a 85 °C y agitada hasta que se observó el consumo completo del material de partida por análisis de LC-MS. La solución fue diluida con EtOAc (40 mL) y lavada con 0,5 M de solución de LiCl acuosa (10 mL), solución acuosa de NaHCO3 saturada (10 mL), y salmuera (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 5% MeOH en DCM (0,1% modificador Et3N) para obtener el 2**7-2a** como una goma incolora (28,2 mg, 0,077 mmol, 43% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 326,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 5,79 (tt, *J* = 56,4, 4,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,72-4,56 (m, 1H), 3,42 (dt, *J* = 13,5, 9,0 Hz, 1H), 2,97-2,82 (m, 3H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,23-1,97 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H).

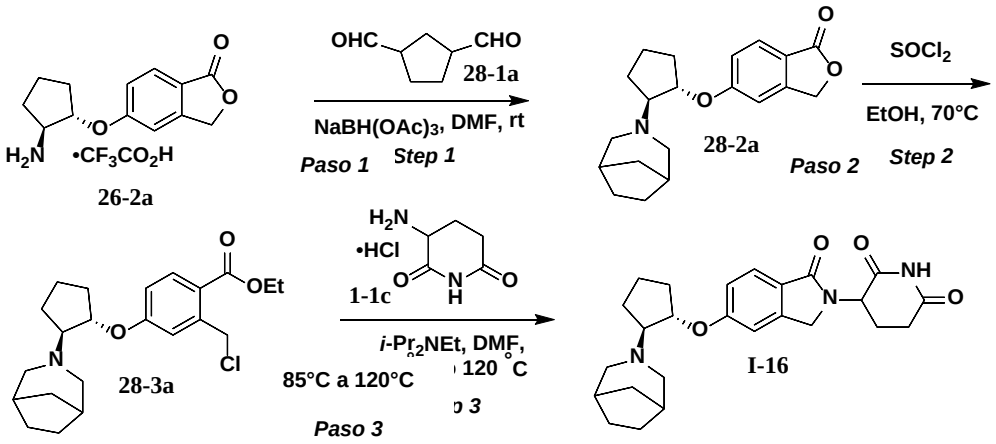
Paso 2. **Etil 2-(clorometil)-4-(((1S,2S)-2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)- ciclopentil)oxi)benzoato (27-3a)**

A una solución bajo agitación de **27-2a** (28,2 mg, 0,087 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,04 mL, 0,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con agua (10 mL), neutralizada con NaHCO3 acuoso saturado, y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron luego lavadas con NaHCO3 acuoso al 5% (10 mL), salmuera (10 mL), secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener el producto crudo **27-3a** como una goma negra que fue llevada a la siguiente etapa sin purificación adicional (29,7 mg, 0,061 mmol, 70% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 390,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,80 (tt, *J* = 56,4, 4,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,63 (dt, *J* = 7,6, 3,5 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (ddd, *J* = 9,6, 7,5, 4,5 Hz, 1H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 2H), 2,04 (dddd, *J* = 12,4, 10,8, 6,8, 2,5 Hz, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-difluoroetil)(etil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-1)**

A una solución bajo agitación de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 17 mg, 0,10 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,04 mL, 0,24 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó una solución de **27-3a** (29,7 mg, 0,076 mmol) en DMF (0,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con EtOAc (40 mL), lavada con NaHCO3 acuoso saturado (3 x 10 mL), salmuera (10 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas. El producto fue repurificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 10% Et_3N en EtOAc para obtener el I-**1** como un sólido blanco (1,7 mg, 3,79 µmol, 5% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 436,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,16-5,78 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,48-4,16 (m, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 3H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,74-1,56 (m, 3H), 1,48 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 28: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-16)



Paso 1. **5-(((1S,2S)-2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (28-2a)**

Se preparó ciclopentano-1,3-dicarbaldehído **28-1a** según lo reportado en el *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, *1*, 53-61

A una solución bajo agitación de **26-2a** (186 mg, 0,537 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (243 mg, 1,15 mmol) en DMF (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de ciclopentano-1,3-dicarbaldehído **28-1a** (79 mg, 0,63 mmol) en DMF (2,5 mL) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 mL), basificada con NaHCO3 acuoso saturado y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con 0,5 M LiCl acuoso, NaHCO3 acuoso saturado, y salmuera, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 20% MeOH en DCM (con 0,1% modificador Et3N) para obtener el 2**8-2a** como una goma incolora (76,1 mg, 0,181 mmol, 34% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 328,6.

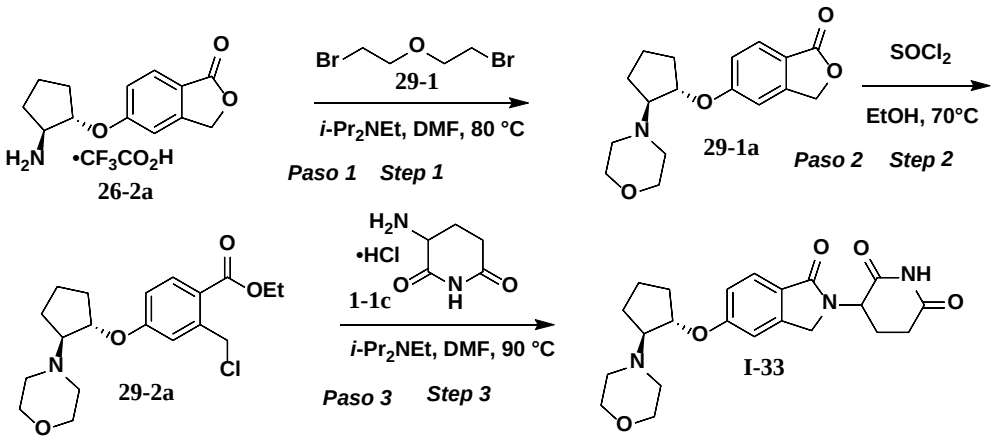
Paso 2. **Etil 4-(((1S,2S)-2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-2-(clorometil)benzoato (28-3a)**

A una solución bajo agitación de **28-2a** (76,1 mg, 0,232 mmol) en EtOH (2,5 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,085 mL, 1,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con agua (10 mL), neutralizada con NaHCO3 acuoso saturado, y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución de NaHCO3 al 5% (10 mL) y salmuera (10 mL), secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 15% MeOH en DCM (con 0,1% modificador Et3N) para obtener **28-3a** como una goma amarilla (56,2 mg, 0,122 mmol, 52% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 392,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (td, *J* = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,31-1,96 (m, 6H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,85-1,46 (m, 9H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-16)**

A una solución bajo agitación de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 29 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,7 mL) y *i*-Pr_2NEt (0,07 mL, 0,4 mmol) se agregó una solución de **28-3a** (56,2 mg, 0,122 mmol) en DMF (0,7 mL) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con EtOAc para obtener una mezcla de materiales de partida y producto. La mezcla luego fue disuelta en DMF (1 mL) y calentada a 120 °C hasta observarse el consumo completo de los materiales de partida por LC-MS. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **I-16** como un sólido blanco (7,3 mg, 0,016 mmol, 11% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 438,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,09 (dt, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 7,1, 3,4 Hz, 1H), 4,54-4,25 (m, 2H), 3,01-2,77 (m, 4H), 2,62 (dd, *J* = 18,5, 10,9 Hz, 2H), 2,37 (qd, *J* = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 2,30-2,14 (m, 4H), 2,11 (s, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,93-1,58 (m, 8H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H).

Ejemplo 29: 3-(5-(((1S,2S)-2-morfolinociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-33)



Paso 1. **5-(((1S,2S)-2-morfolinociclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (29-1a)**

A una solución bajo agitación de **26-2a** (145 mg, 0,42 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (**29-1**, 111 mg, 0,479 mmol) en DMF (2 mL) se agregó *i*-Pr_2NEt (0,30 mL, 1,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con EtOAc (80 mL) y lavada con 0,5 M de solución de LiCl acuosa (20 mL), NaHCO3 acuoso saturado (20 mL), y salmuera (20 mL). La capa orgánica luego fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 20% MeOH en DCM (con 0,1% modificador Et3N) para obtener el 2**9-1a** como un sólido marrón (35,7 mg, 0,113 mmol, 27% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 304,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,03-2,88 (m, 1H), 2,63-2,39 (m, 4H), 2,22-2,00 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H).

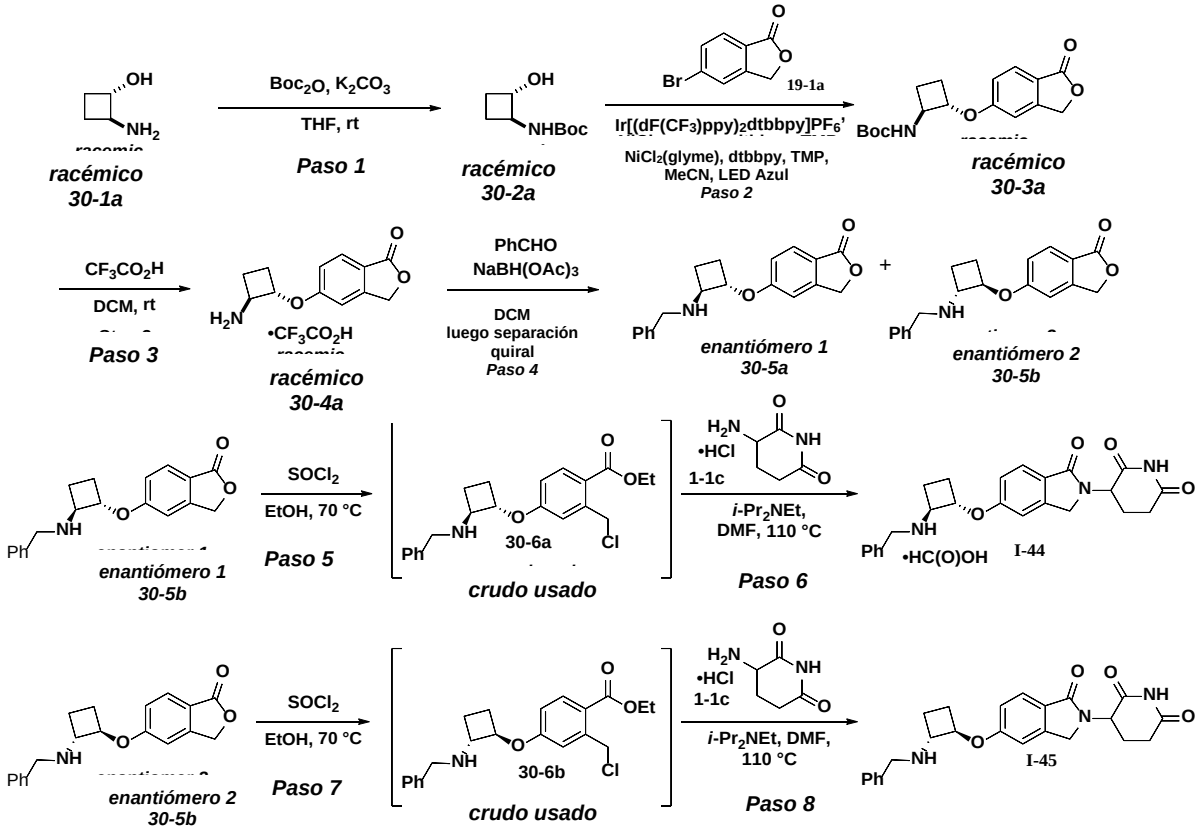
Paso 2. **Etil 2-(clorometil)-4-(((1S,2S)-2-morfolinociclopentil)oxi)benzoato (29-2a)**

A una solución bajo agitación de **29-1a** (35,7 mg, 0,113 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,04 mL, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 mL), neutralizada con NaHCO3 acuoso saturado, y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron luego lavadas con NaHCO3 acuoso al 5% (10 mL) y salmuera (10 mL), secadas sobre $MgSO_4$, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **29-2a** como una goma ámbar (25,6 mg, 0,068 mmol, 58% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 368,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 4H), 2,93 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,18-1,96 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 3H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-morfolinociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-33)**

A una solución bajo agitación de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 14 mg, 0,086 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,030 mL, 0,17 mmol) en DMF (0,7 mL) se agregó una solución de **29-2a** (25,6 mg, 0,068 mmol) en DMF (0,7 mL) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (40 mL), lavada con NaHCO3 acuoso saturado (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-33** como un sólido blanco (3,5 mg, 8,3 µmol, 12% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 414,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,46-4,16 (m, 2H), 3,55 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,99-2,78 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,77-1,53 (m, 3H), 1,53-1,41 (m, 1H).

Ejemplo 30: Enantiómero 1- 3-(5-((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-44) y Enantiómero 2- 3-(5-((1R,2R)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-45)



Paso 1. ***trans*-terc-butil 2-hidroxiciclobutil)carbamato racémico (30-2a)**

A una suspensión bajo agitación de trans-2-aminociclobutanol clorhidrato racémico (**30-1a**, 500 mg, 4,05 mmol) y di-terc-butil dicarbonato (971 mg, 4,45 mmol) en THF (15 mL) se agregó K_2CO_3 (615 mg, 4,45 mmol) y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción fue diluida con salmuera (5 mL) y extraída con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, o concentradas. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano. Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas para obtener **30-2a** (440 mg, 2,35 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 4,82 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,73-3,53 (m, 1H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,40 (s, 10H), 1,33-1,19 (m, 1H).

Paso 2. **terc-butil (trans-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclobutil)carbamato racémico (30-3a)**

A 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (**19-1a**, 300 mg, 1,41 mmol), trans-terc-butil-3-hidroxiciclopentil)carbamato racémico (**30-2a**, 440 mg, 2,35 mmol), $NiCl_2$(glyme) (15,5 mg, 0,070 mmol), dtbbpy (18,9 mg, 0,070 mmol), e Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (15,8 mg, 0,014 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó MeCN (4,7 mL) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 286 µl, 1,69 mmol) y la mezcla resultante se agitó

vigorosamente durante 16 horas bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla corta de Celite® y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc (con 1% modificador Et3N) en heptano para obtener **30-3a** (445 mg, 1,39 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M-t\text{Bu} +H]^+ = 320,3$.

Paso 3. **5-(*trans*-2-aminociclobutoxi)isobenzofuran-1(3H)-ona racémico sal CF3CO2H (30-4a)**

A una solución bajo agitación de **30-3a** (660 mg, 2,67 mmol) en DCM (7 mL) se agregó TFA (1,59 mL, 20,7 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con PhMe (x 3) para obtener la sal trifluoroacetato de **30-4a** (1,97 g, 5,45 mmol, 96% de rendimiento) como un aceite marrón. El producto crudo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+H]^+ = 220,4$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,89-4,81 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H).

Paso 4. **5-((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (30-5a) y 5-((1R,2R)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (30-5b)**

A una solución de **30-4a** racémico (85 mg, 0,388 mmol) en DCM (2 mL) se agregó benzaldehído (0,039 mL, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (82 mg, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción luego fue apagada con NaHCO3 acuoso saturado y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice levigando con 0% a 10% MeOH en DCM para obtener el producto trans racémico deseado (48 mg, 0,155 mmol, 40% de rendimiento) como un aceite amarillo. Los enantiómeros fueron separados usando SFC quiral (Columna: 2,1 x 25,0 cm Chiralpak AD-H; CO_2 co-disolvente: MeOH/MeCN (v/v = 1:3) con 0,25% isopropilamina; Método isocrático: 25% co-disolvente a 80 g/min; Presión del sistema: 125 bar; Temperatura de la columna: 25 °C; Diluyente de muestra: MeOH) para obtener el enantiómero **1** (primer pico, Temperatura Ambiente = 2,70 min, 16,9 mg, 0,055 mmol) y el enantiómero **2** (segundo pico, Temperatura Ambiente = 3,39 min, 14,9 mg, 0,048 mmol). La estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros correspondientes a los dos picos de producto es desconocida y se asignó arbitrariamente. MS $[M+H]^+ = 310,3$.

Paso 5 y 6. **Enantiómero 1- 3-(5-((1S,2S)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-44)**

A una solución bajo agitación de enantiómero **1** (**30-5a**, 16,9 mg, 0,055 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,04 mL, 0,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con PhMe (x 3) para obtener el producto crudo **30-6a** como una goma marrón-roja. MS $[M+H]^+ = 374,4$.

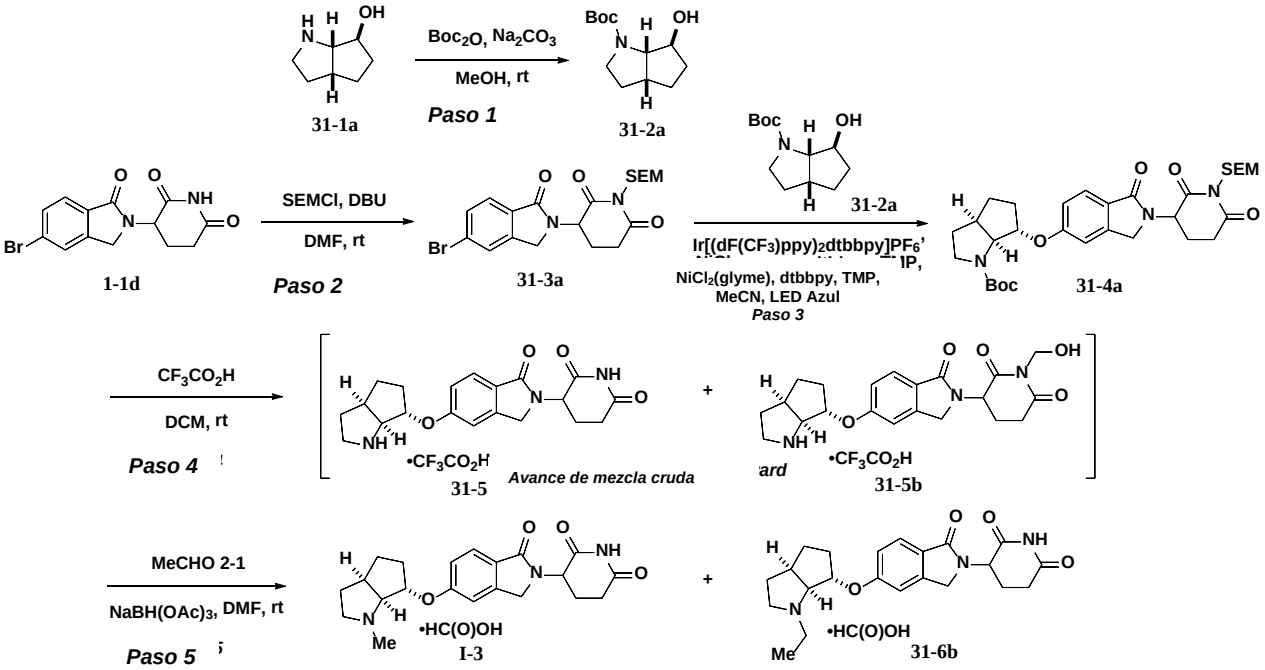
A una solución bajo agitación de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 9,0 mg, 0,055 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,05 mL, 0,3 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó una solución de producto crudo **30-6a** (~0,055 mmol) en DMF (0,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche y luego a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con PhMe y el material crudo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 10 mM NH_4OH). El material purificado se recolectó en tubos que contenían varias gotas de ácido fórmico. Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y concentradas por liofilizador para obtener la sal formato de **I-44** (**enantiómero 1**, 3 mg, 6,1 µmol, 11% de rendimiento) como un polvo marrón claro. La estereoquímica absoluta es desconocida y fue asignada arbitrariamente. MS $[M+H]^+$ = 420,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,07 (ddd, *J* = 13,3, 5,1, 1,5 Hz, 1H), 4,50 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 10,5 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 6,4 Hz, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,50 (quint, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,36 (quint, *J* = 9,5 Hz, 1H).

Paso 7 y 8. **Enantiómero 2- 3-(5-((1R,2R)-2-(bencilamino)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-45)**

A una solución bajo agitación de enantiómero **2** (**30-5b**, 14,9 mg, 0,048 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,07 mL, 0,96 mmol) y la mezcla de reacción resultante fue agitada a 70 °C durante la noche. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con PhMe (x 3) para obtener el producto crudo **30-6b** como una goma marrón-roja. MS $[M+H]^+$ = 374,4.

A una solución bajo agitación de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 7,9 mg, 0,048 mmol) y *i*-Pr_2NEt (0,04 mL, 0,2 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó una solución de producto crudo **30-6b** (~0,048 mmol) en DMF (0,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche y luego a 110 °C durante 5 h. La reacción fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con PhMe y el material crudo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 10 mM NH_4OH). El material purificado se recolectó en tubos que contenían varias gotas de ácido fórmico. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron mediante liofilizador para obtener **I-45** (**enantiómero 2**, 3 mg, 6 µmol, 13% de rendimiento) como un polvo marrón claro. La estereoquímica absoluta es desconocida y fue asignada arbitrariamente. MS $[M+H]^+$ = 420,4. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,98 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,03 (ddd, *J* = 13,3, 5,2, 1,2 Hz, 1H), 4,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,64 (ddd, *J* = 17,5, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,49 (tdd, *J* = 10,8, 9,4, 7,9 Hz, 1H), 1,37-1,27 (m, 1H).

Ejemplo 31: 3-(5-(((3aR*,6S*,6aS*)-1-metiloctahidrociclopenta[b]pirrol-6-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-3)



Paso 1. **terc-butil (3aR*,6S*,6aS*)-6-hidroxihexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato racémico (31-2a)**

A una solución bajo agitación de (3aR*,6S*,6aS*)-octahidrociclopenta[b]pirrol-6-ol clorhidrato racémico (**31-1a**, 1,00 g, 6,11 mmol) y di-terc-butil dicarbonato (1,60 g, 7,33 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó Na_2CO_3 (0,777 g, 7,33 mmol) y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción luego fue diluida con salmuera (25 mL) y extraída con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener **31-2a** (1,32 g, 5,81 mmol, 95% de rendimiento) como un aceite amarillo viscoso. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 3,95 (dt, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,42-3,28 (m, 2H), 2,87-2,73 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 3H), 1,64-1,48 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37-1,27 (m, 1H).

Paso 2. **3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (31-3a)**

A una solución bajo agitación de **1-1d** (10,0 g, 30,9 mmol) y DBU (6,9 mL, 46 mmol) en DMF (95 mL) se agregó SEMCl (6,6 mL, 37 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 5 h. Una porción adicional de DBU (3,5 mL, 23 mmol) y SEMCl (3,3 mL, 19 mmol) se agregó y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas más. La mezcla de reacción luego fue apagada con NH4Cl saturado acuoso (250 mL) y extraída con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue disuelto en una cantidad mínima de EtOAc (~50 mL) y se agregó Et_2O: heptano (v/v = 1:2, 400 mL). La solución turbia resultante se dejó reposar a -5 °C durante la noche. El precipitado formado fue filtrado, lavado con heptano (x3), y secado bajo vacío para

obtener **31-3a** (11,53 g, 25,4 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 453,4. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 5,37-5,09 (m, 3H), 4,48 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,33 (qd, *J* = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 3. **terc-butil (3aR*,6S*,6aS*)-6-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)hexahidrociclopenta[b]pirrol-1(2H)-carboxilato racémico (31-4a)**

A una solución bajo agitación de **31-3a** (1396 mg, 3,08 mmol), **31-2a** (700 mg, 3,08 mmol), $NiCl_2$(glyme) (34 mg, 0,15 mmol), dtbbpy (41 mg, 0,15 mmol) e Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (34,5 mg, 0,031 mmol) en MeCN (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 0,52 mL, 3,1 mmol) y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante la noche bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM (20 mL), filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **31-4a** (840 mg, 1,40 mmol, 45,5% de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS $[M-H]^-$ = 598,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-6,91 (m, 2H), 5,23-5,06 (m, 3H), 5,00-4,76 (m, 1H), 4,37-4,22 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,65-3,49 (m, 3H), 3,17 (br s, 1H), 3,01-2,79 (m, 3H), 2,37-2,01 (m, 3H), 2,00-1,68 (m, 3H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 10H), 0,93-0,85 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

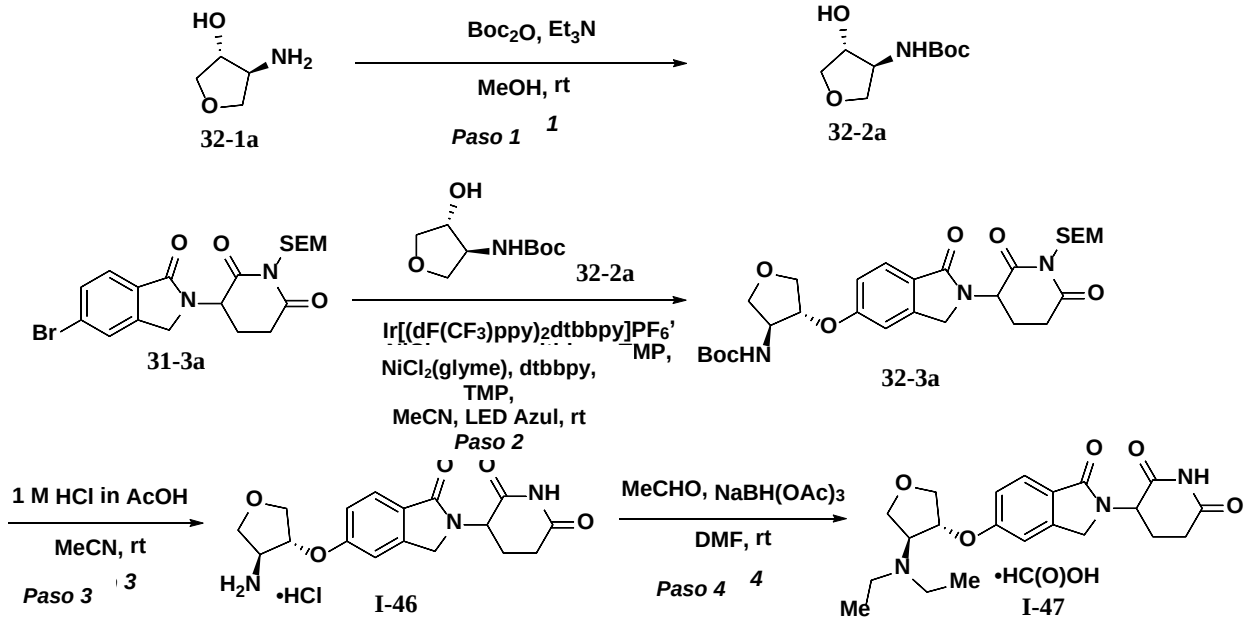
Paso 4 y 5. **3-(5-(((3aR*,6S*,6aS*)-1-metiloctahidrociclopenta[b]pirrol-6-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona racémico sal de HC(O)OH (I-3)**

A una solución bajo agitación de **31-4a** (210 mg, 0,350 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL, 13,07 mmol) y la mezcla de reacción resultante agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con PhMe (x 3) para obtener una mezcla de **31-5a** y **31-5b** en base a un análisis 1H NMR del producto bruto. La mezcla cruda se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una mezcla cruda de **31-5a** y **31-5b** (~0,35 mmol) en DMF (1 mL) se agregó acetaldehído (**2-1**, 0,06 mL, 1,1 mmol), seguido por $NaBH(OAc)_3$ (148 mg, 0,700 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 6 horas a temperatura ambiente. El análisis de LC-MS indicó la formación de **I-3** (MS $[M+H]^+$ = 384,1, formado por aminación reductiva con formaldehído que fue liberado por **31-5b** y **31-6b** (MS $[M+H]^+$ = 398,3) en una relación 2:1, respectivamente. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 5 mM NH_4OH) y recolectado en tubos conteniendo ácido fórmico (2 gotas). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-3** racémico (10,1 mg, 0,023 mmol, 7% de rendimiento). MS de **I-3** $[M+H]^+$ = 384,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,26 (s, 1H), 7,80-7,62 (m, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 5,11 (dd, *J*

= 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,38-4,23 (m, 2H), 3,00-2,70 (m, 5H), 2,53 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,38-2,12 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 32: 3-(5-(((3R,4S)-4-(dietilamino)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-47)



Paso 1. **terc-butil ((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)carbamato (32-2a)**

A una solución bajo agitación de (3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol (**32-1a**, 482 mg, 4,67 mmol) y di-terc-butil dicarbonato (1122 mg, 5,14 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó Et_3N (1,6 mL, 11,48 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente hasta observarse el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue tratado con agua (6 mL) y el sólido resultante luego fue filtrado y lavado con agua para obtener el producto deseado **32-2a** (838,1 mg, 4,08 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$ = 148,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,71 (s, 1H), 4,32 (dq, *J* = 5,7, 2,9 Hz, 1H), 4,10 (ddd, *J* = 16,0, 9,7, 5,6 Hz, 2H), 3,97 (dt, *J* = 6,4, 3,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Paso 2. **terc-butil ((3S,4R)-4-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)tetrahidrofuran-3-il)carbamato (32-3a)**

A una solución bajo agitación de (**31-3a**, 934,6 mg, 2,061 mmol), terc-butil ((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)carbamato (**32-2a**, 395,4 mg, 1,946 mmol), $NiCl_2$(glyme) (25 mg, 0,11 mmol), dtbbpy (30 mg, 0,11 mmol), e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (20 mg, 0,018 mmol) en MeCN (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 0,35 mL, 2,1 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y filtrada por una almohadilla de Celite®. El filtrado luego fue diluido con EtOAc (150 mL), lavado con

agua (30 mL) y salmuera (20 mL), secado sobre $MgSO_4$, filtrado, y concentrado a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **32-3a** como un sólido blanco (1,02 g, 1,59 mmol, 82% de rendimiento). MS $[M+18]^+$ = 593,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,30-5,00 (m, 3H), 4,88 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,52-4,20 (m, 2H), 4,05 (qd, *J* = 6,2, 5,2, 3,4 Hz, 4H), 3,84 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,64-3,50 (m, 3H), 3,08 (ddd, *J* = 18,4, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 0,94-0,75 (m, 2H). Note: EL pico de TMS del grupo SEM se superpone con respecto a Me_4Si.

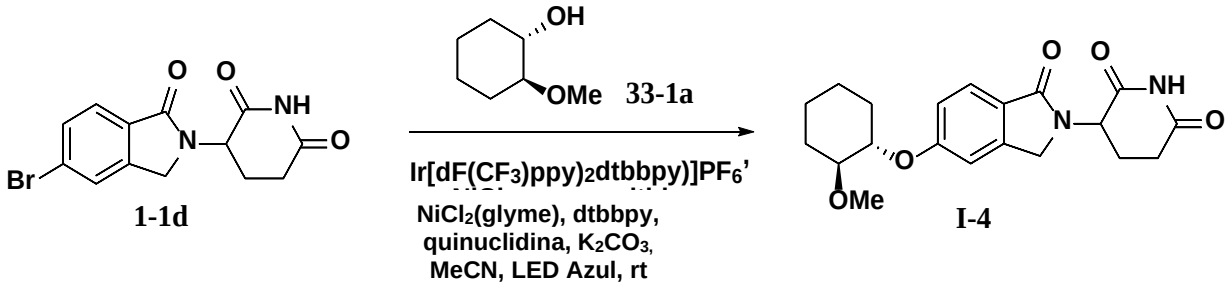
Paso 3. **3-(5-(((3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-46)**

A una solución bajo agitación de **32-3a** (102 mg, 0,177 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó 1 M HCl en ácido acético (0,9 mL, 0,9 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente hasta observarse el consumo completo de los materiales de partida. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con DCM para obtener el producto crudo **I-46** como una espuma blanca que fue llevada a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+H]^+$ = 346,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,70 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,4, 2,3 Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 5,30-4,94 (m, 2H), 4,54-4,20 (m, 2H), 4,08 (dd, *J* = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,05 (ddd, *J* = 18,2, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H).

Paso 4. **3-(5-(((3R,4S)-4-(dietilamino)tetrahidrofuran-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-47)**

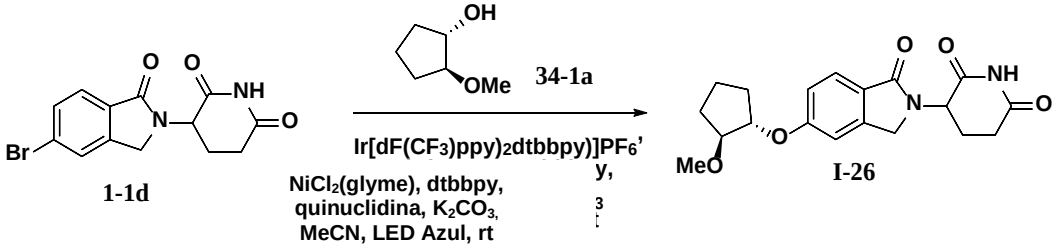
A una solución de producto crudo **I-46** (65 mg, ~0,17 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 0,03 mL, 0,5 mmol) en DMF (1 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (108 mg, 0,511 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente abierta al aire durante 4 horas. Luego se agregó una porción adicional de acetaldehído (**2-1**, 0,03 mL, 0,5 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (69 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta observarse el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 5 mM NH_4OH) y recolectado en tubos conteniendo ácido fórmico (2 gotas). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-47** como un sólido blanco (39,7 mg, 0,087 mmol, 51% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 402,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 8,5, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,48-4,19 (m, 2H), 4,08 (dd, *J* = 10,5, 5,4 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 3,72 (dt, *J* = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 9,2, 6,5 Hz, 1H), 3,47 (td, *J* = 6,8, 2,5 Hz, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 17,3, 13,7, 5,5 Hz, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,39 (dd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 33: 3-(5-(((1S,2S)-2-metoxiciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-4)



A una suspensión de **1-1d** (200 mg, 0,619 mmol) y (1S,2S)-2-metoxiciclohexan-1-ol (**33-1a**, 121 mg, 0,928 mmol) en MeCN (5 mL), bajo burbujeo con nitrógeno, se agregó Ir[dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy)]PF_6 (7 mg, 6 µmol), $NiCl_2$(glyme) (7 mg, 0,03 mmol), dtbbpy (8 mg, 0,03 mmol), quinuclidina (7 mg, 0,06 mmol) y K_2CO_3 (128 mg, 0,928 mmol). La suspensión resultante fue sonicada y agitada vigorosamente bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con exceso de EtOAc y el sólido resultante fue filtrado y enjuagado con EtOAc (x 3). El filtrado fue concentrado a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 25% EtOH:EtOAc (v/v = 1:3) en DCM, evaporando las fracciones apropiadas a sequedad. El material aislado fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas por liofilizador para obtener **I-4** (7,0 mg, 0,018 mmol, 3% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 373,3. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 4,41-4,21 (m, 3H), hombro en señal de H2O a 3,30 (3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,45-1,22 (m, 4H)

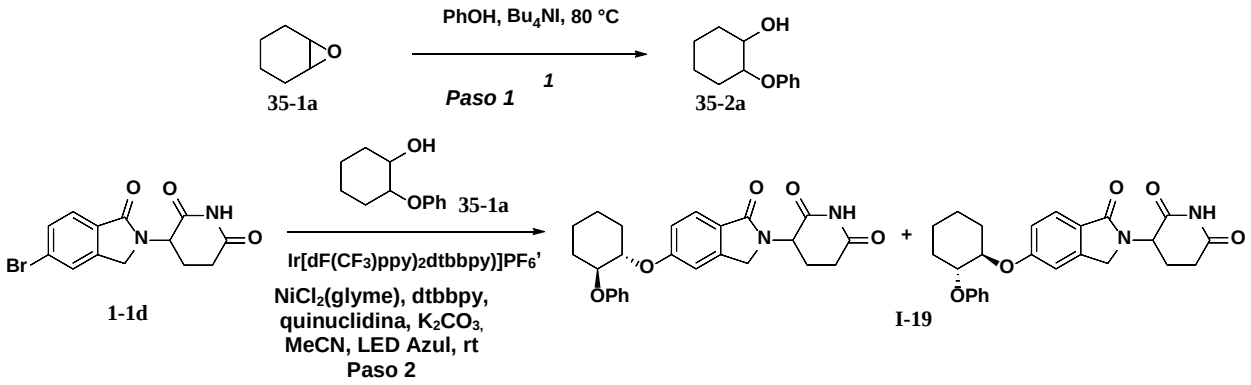
Ejemplo 34: 3-(5-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-26)



A una suspensión de **1-1d** (200 mg, 0,619 mmol) y (1S,2S)-2-metoxiciclopentan-1-ol (**34-1a**, 108 mg, 0,928 mmol) en MeCN (5 mL), bajo burbujeo con nitrógeno, se agregó Ir[dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy)]PF_6 (7 mg, 6 µmol), $NiCl_2$(glyme) (7 mg, 0,03 mmol), dtbbpy (8 mg, 0,03 mmol), quinuclidina (7 mg, 0,06 mmol) y K_2CO_3 (128 mg, 0,928 mmol). La suspensión resultante fue sonicada y agitada vigorosamente bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con exceso de EtOAc y el sólido resultante fue filtrado y enjuagado con EtOAc (x 3). El filtrado fue concentrado a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas por liofilizador para obtener **I-26** (38 mg,

0,10 mmol, 16% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 359,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,2, 4,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,3, 3,3 Hz, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 4H).

Ejemplo 35: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-19)



Paso 1. **(1S,2S)-2-fenoxiciclohexan-1-ol y (1R,2R)-2-fenoxiciclohexan-1-ol (35-2a)**

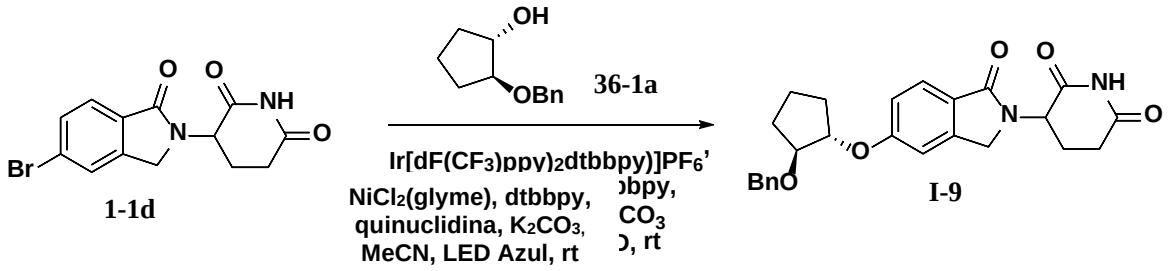
Se agitaron óxido de ciclohexeno (**35-1a**, 1,96 g, 20 mmol), fenol (0,94 g, 10 mmol) y yoduro de tetra-n-butil amonio (0,37 g, 1 mmol) a 80 °C durante 70 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con EtOAc (50 mL) y lavada con NaHCO3 acuoso al 10% (3 x 20 mL) y agua (2 x 15 mL). La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado usando cromatografía en gel de sílice levigando con PhMe:EtOAc (v/v = 10:1) para obtener **35-2a** (1,76 g, 8,98 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+Na]^+$ = 215,1. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,27-7,22 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 3H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 4H).

Paso 2. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(1-oxo-5-(((1R,2R)-2-fenoxiciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-19)**

A una suspensión de **1-1d** (200 mg, 0,619 mmol) y 2-fenoxiciclohexan-1-ol (**35-2a**, mezcla de trans isómeros) (178 mg, 0,928 mmol) en MeCN (5 mL), bajo burbujeo con nitrógeno, se agregó $Ir[dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy)]PF_6$ (7 mg, 6 µmol), $NiCl_2$(glyme) (7 mg, 0,03 mmol), dtbbpy (8 mg, 0,03 mmol), quinuclidina (7 mg, 0,06 mmol) y K_2CO_3 (128 mg, 0,928 mmol). La suspensión resultante fue sonicada y luego se agitó vigorosamente bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción fue diluida con exceso de EtOAc y el sólido resultante fue filtrado y enjuagado con EtOAc (3x). El filtrado fue concentrado a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas por liofilizador para obtener **I-19** (6,0 mg, 0,013 mmol, 2% de rendimiento) como un sólido blanco.

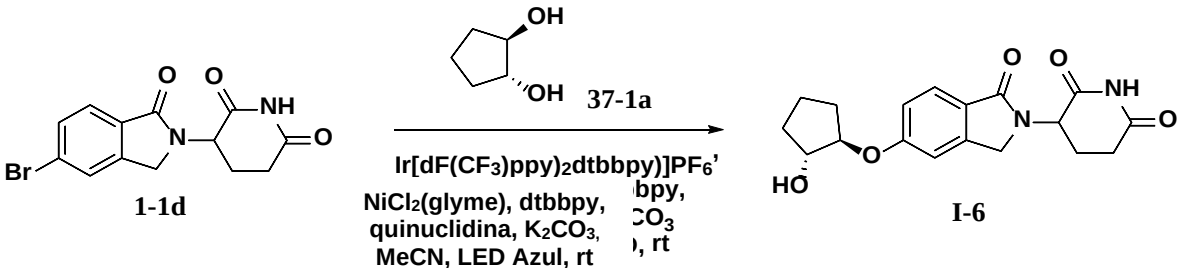
MS [M+H]$^+$ = 435,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 3H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,42-4,18 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 4H).

Ejemplo 36: 3-(5-(((1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-9)



A una suspensión de **1-1d** (200 mg, 0,619 mmol) y (1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentan-1-ol (**36-1a**, 268 mg, 1,39 mmol) en MeCN (5 mL), bajo burbujeo con nitrógeno, se agregó Ir[dF(CF$_3$)ppy)$_2$dtbbpy)]PF$_6$ (7 mg, 6 µmol), NiCl$_2$(glyme) (7 mg, 0,03 mmol), dtbbpy (8 mg, 0,03 mmol), quinuclidina (7 mg, 0,06 mmol) y K$_2$CO$_3$ (128 mg, 0,928 mmol). La suspensión resultante fue sonicada y luego se agitó vigorosamente bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción fue diluida con exceso de EtOAc y el sólido resultante fue filtrado y enjuagado con EtOAc (x 3). El filtrado fue concentrado a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 20% THF en DCM. Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron concentradas y purificadas adicionalmente por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H$_2$O conteniendo 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas por liofilizador para obtener **I-9** (21 mg, 0,046 mmol, 5% de rendimiento) como un sólido blanco. MS [M+H]$^+$ = 435,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,54 (qd, *J* = 12,0, 1,6 Hz, 2H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 8,7 Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 4H).

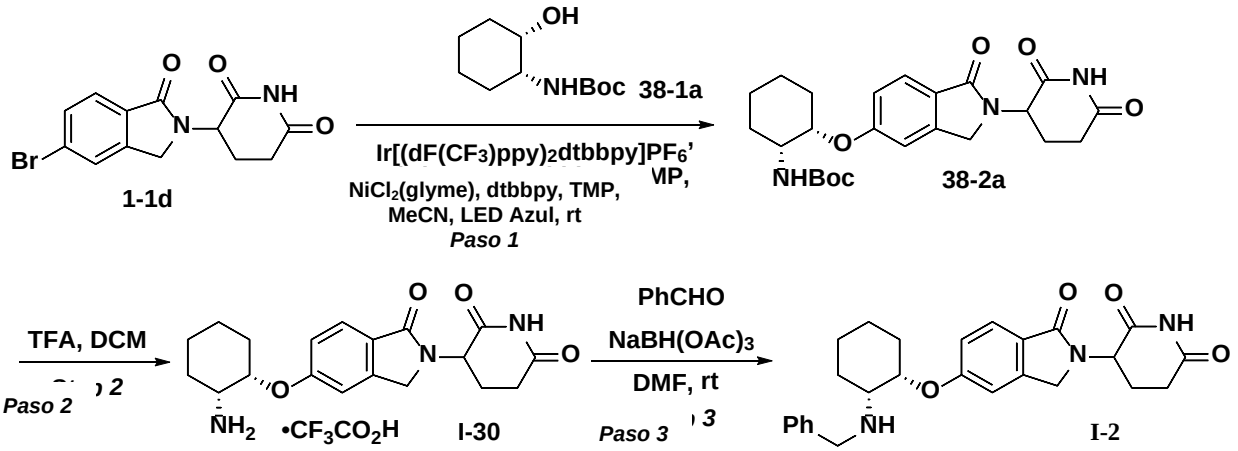
Ejemplo 37: 3-(5-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-6)



A una suspensión de **1-1d** (200 mg, 0,619 mmol) y ((1R,2R)-ciclopentano-1,2-diol (**37-1a**, 95 mg, 0,93 mmol) en MeCN (5 mL), bajo burbujeo con nitrógeno, se agregó Ir[dF(CF$_3$)ppy)$_2$dtbbpy)]PF$_6$ (7 mg, 6 µmol), NiCl$_2$(glyme) (7 mg, 0,03 mmol), dtbbpy (8 mg, 0,03 mmol), quinuclidina (7 mg, 0,06 mmol) y K$_2$CO$_3$ (128 mg,

0,928 mmol). La suspensión resultante fue sonicada y luego se agitó vigorosamente bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción fue diluida con exceso de EtOAc y el sólido resultante fue filtrado y enjuagado con EtOAc (x 3). El filtrado fue concentrado a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas por liofilizador para obtener **I-6** (17 mg, 0,047 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 345,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,3, 2,01 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 5,01 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,2, 5,1 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,0, 3,9 Hz, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,81-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 38. 3-(5-(((1S,2R)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-2)



Paso 1. **terc-butil ((1R,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)carbamato (38-2a)**

A una suspensión de **1-1d** (432 mg, 1,34 mmol)), terc-butil ((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil) carbamato (**38-1a,** 1066 mg, 4,95 mmol), $NiCl_2$(glyme) (54 mg, 0,25 mmol), dtbbpy (66 mg, 0,2548 mmol), Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (15 mg, 0,013 mmol) en MeCN (4,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 226 µL, 1,34 mmol) y la mezcla resultante luego se agitó vigorosamente durante 16 horas bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue diluida con EtOAc (20 mL), filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **38-2a** (115 mg, 0,251 mmol, 19% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 458,3.

Paso 2. **3-(5-(((1S,2R)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal CF3CO2H (I-30)**

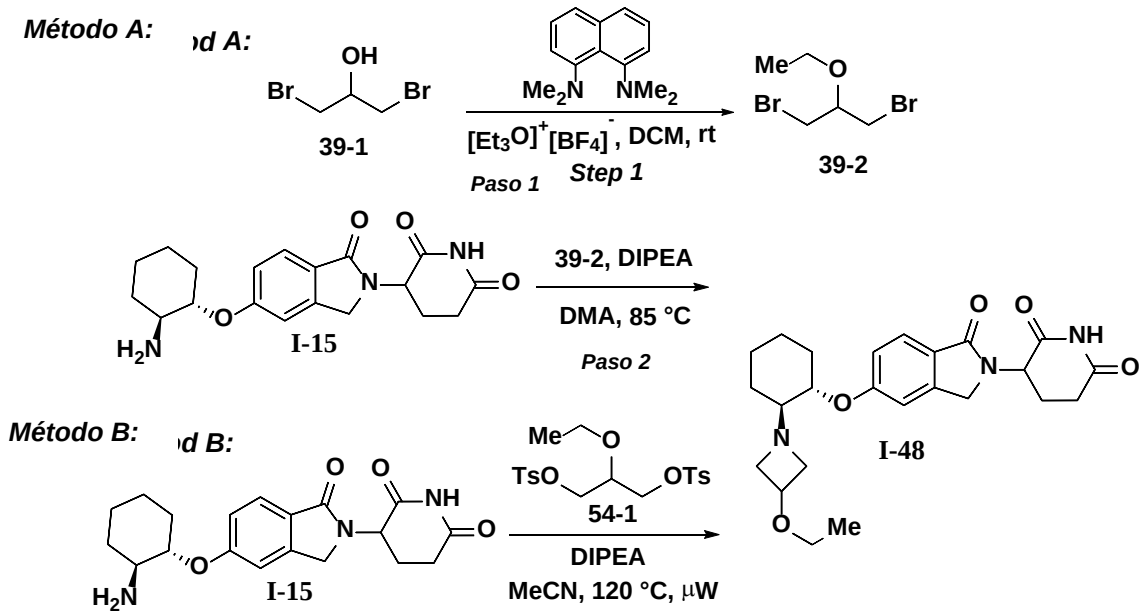
A una solución bajo agitación de **38-2a** (115 mg, 0,251 mmol) en DCM (2,5 mL) se agregó TFA (194 µL, 2,51 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 48 h. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con MeCN/H_2O con 0,1% ácido fórmico)

para obtener la sal trifluoroacetato de **I-30** (54 mg, 0,152 mmol, 60% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 358,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_e) δ 10,97 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dt, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 17,4, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 17,3, 4,2 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 23,0 Hz, 3H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2R)-2-(bencilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-2)**

Una solución de **I-30** (54,2 mg, 0,152 mmol) y benzaldehído (15 µL, 0,15 mmol) en DMF (0,7 mL) fue agitada durante 3 h. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (31 mg, 0,15 mmol) en una porción y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa (levigando con $MeCN/H_2O$ con 0,1% ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-2** (13,2 mg, 0,029 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 448,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,14 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 17,1, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,5, 4,8 Hz, 1H), 3,72 (q, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (s, 2H), 1,42-1,21 (m, 1H).

Ejemplo 39: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-48)



Método A: Paso 1. **1,3-dibromo-2-etoxipropano (39-2)**

A una solución bajo agitación de N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (80,0 g, 372 mmol) y 1,3-dibromopropan-2-ol (**39-1**, 20,0 mL, 196 mmol) en DCM (150 mL) se agregó por goteo tetrafluoroborato de trietiloxonio (63,3 g, 333 mmol), disuelto en DCM (50 mL) a 0 ºC bajo presión positiva de nitrógeno. Finalizada

la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla fue filtrada por una almohadilla de gel de sílice levigando con DCM (5x 350mL). Cada fracción fue colectada por separado y las fracciones conteniendo producto fueron combinadas y concentradas. El aceite amarillo fue purificado por filtración mediante una segunda almohadilla de gel de sílice levigando con 20% DCM en pentano para obtener **39-2** (43,4 g, 159 mmol, 81% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-*d2*) δ 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,62 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-48)**

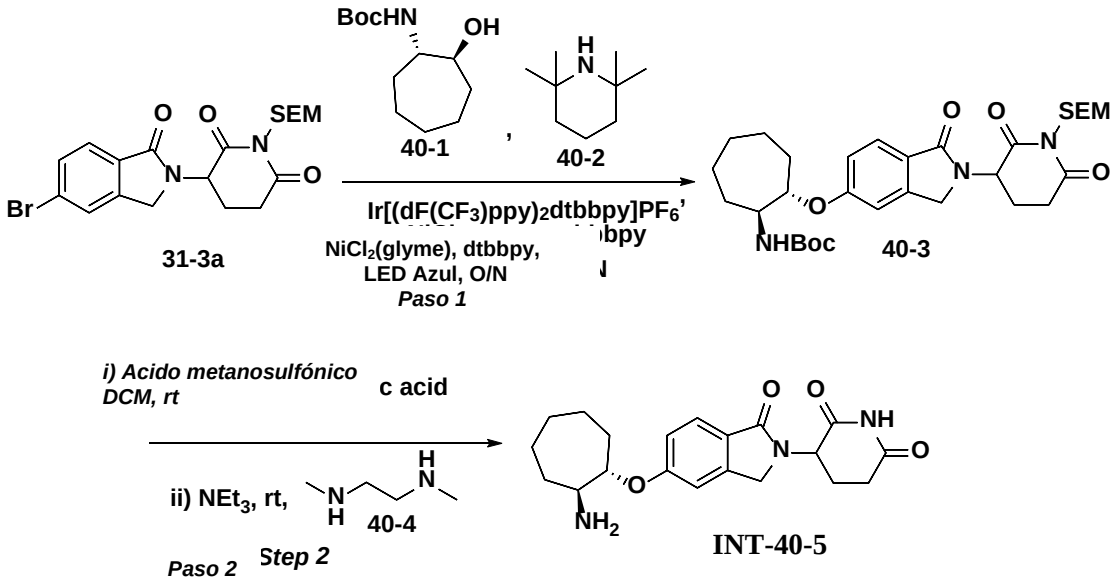
A una suspensión bajo agitación de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 7,10 g, 17,9 mmol) y DIPEA (12,5 mL, 71,5 mmol) en DMA (100 mL) se agregó **39-2** (8,31 g, 30,4 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a 85 °C durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Además, se agregó **39-1** (4,0 g, 15 mmol) y DIPEA (6,0 mL, 34 mmol) y se continuó con la agitación a 85 °C durante 24 horas más. Además, se agregó **39-2** (0,80 g, 2,9 mmol) y DIPEA (1,2 mL, 6,9 mmol) y se continuó con la agitación a 85 °C durante 24 horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3)
para obtener **I-48** (3,37 g, 7,63 mmol, 43% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 442,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 8,39–8,20 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 5,09 (ddd, *J* = 13,3, 6,7, 5,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,14 (m, 3H), 4,06 - 3,87 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,03 - 2,71 (m, 3H), 2,50 - 2,22 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,45 - 1,14 (m, 4H), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Método B:

El compuesto intermedio **54-1** fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la literatura descripto en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2003**, *13*, 1729–1732.

A una suspensión de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 100 mg, 0,28 mmol) en MeCN (3 mL), se agregó 2-etoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**54-1**, 180 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (0,36 mL, 1,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 16 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 anhidro y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 6% MeOH en DCM para obtener **I-48** (20 mg, 0,045 mmol, 16%) como un sólido blanquecino. Los datos analíticos fueron idénticos a los informados anteriormente en la presente para el Ejemplo 39, Paso 2.

Ejemplo 40: 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Int-40-5)



Paso 1. **Tert-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)cicloheptil)carbamato (40-3)**

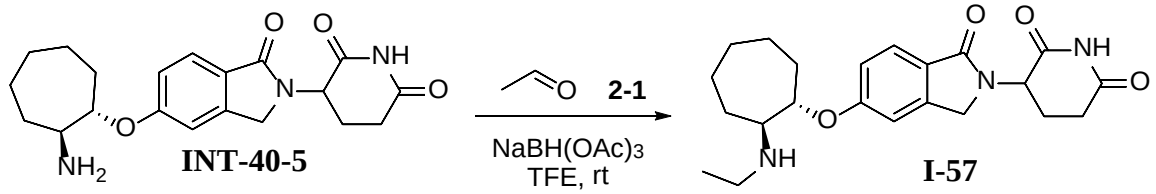
A una suspensión de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-trimetilsilil)etoxi)metil) piperidina-2,6-diona **(31-3a)** (5,00 g, 11,0 mmol) en MeCN (35 mL), bajo burbujeo con nitrógeno, se agregó terc-butil ((1S,2S)-2-hidroxicicloheptil)carbamato **(40-1**, 2,66 g, 11,6 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 1,95 mL, 11,6 mmol), $NiCl_2$(glyme) (0,121 g, 0,551 mmol), dtbbpy (0,148 g, 0,551 mmol) e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (0,124 g, 0,110 mmol). La suspensión fue sonicada y luego se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante fue agitada bajo luces LED azules durante 48 horas. Luego se agregó una hidrógenocarbonato de sodio saturado al 50% en agua y la mezcla resultante fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases, concentradas bajo presión reducida y luego secadas bajo alto vacío para obtener el producto crudo **40-3**, como un sólido rojo oscuro, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M-H]^-$ = 600,5.

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (INT-40-5)**

A una solución de producto crudo terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)cicloheptil)carbamato (**40-3**, 6,64 g, 11,0 mmol) en DCM (80 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó ácido metanosulfónico (2,9 mL, 44 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más ácido metanosulfónico (2,9 mL, 44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se enfrió usando un baño de hielo. Se agregó por goteo trietilamina (18,5 mL, 132 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno seguida de N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (**40-4**, 1,4 mL, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregó una solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado al 50% en agua (250 mL). La fase acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x4). Las fases orgánicas

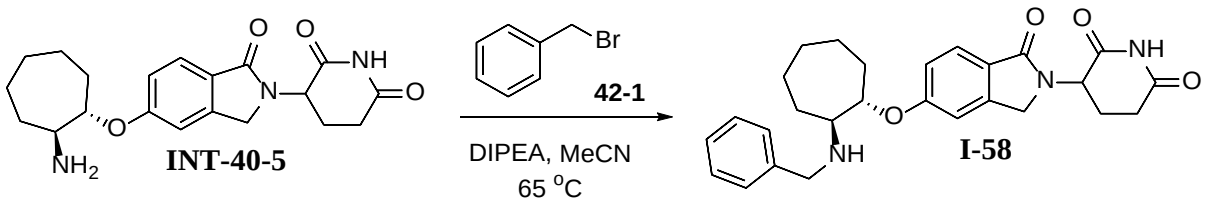
combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo fue tratado con MeCN para proveer una suspensión, que fue sonicada y filtrada. El sólido colectado fue lavado con MeCN (x3) y luego secado bajo vacío para obtener **INT-40-5** (2,17 g, 5,84 mmol, 53% de rendimiento) como un sólido de color crema. MS $[M+H]^+$ = 372,3. Alternativamente, material del producto crudo fue tratado con exceso de éter dietílico para proveer una suspensión, que fue sonicada y filtrada. El sólido colectado fue lavado con éter dietílico (x3) y luego fue secado bajo vacío para obtener **INT-40-5** (1,42 g, 3,82 mmol, 35% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 372,3.

Ejemplo 41: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-57)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 92 mg, 0,25 mmol) en TFE (3 mL) se agregó acetaldehído (**2-1**, 0,02 mL, 0,4 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (157 mg, 0,743 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL). La mezcla de reacción fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3), para obtener **I-57** (64 mg, 0,15 mmol, 61% de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 400,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,72 -1,39 (m, 8H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

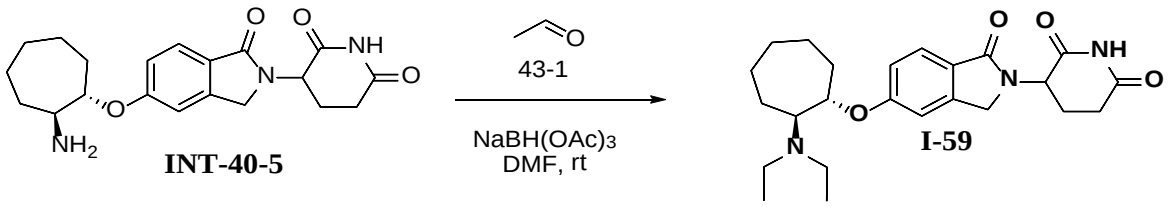
Ejemplo 42: 3-(5-(((1S,2S)-2-(bencilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-58)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 46 mg, 0,12 mmol) en MeCN (2 mL) se agregó DIPEA (0,07 mL, 0,4 mmol) y bromuro de bencilo (**42-1**, 0,015 mL, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante la noche. Se continuó con la agitación y luego se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL). La mezcla de reacción

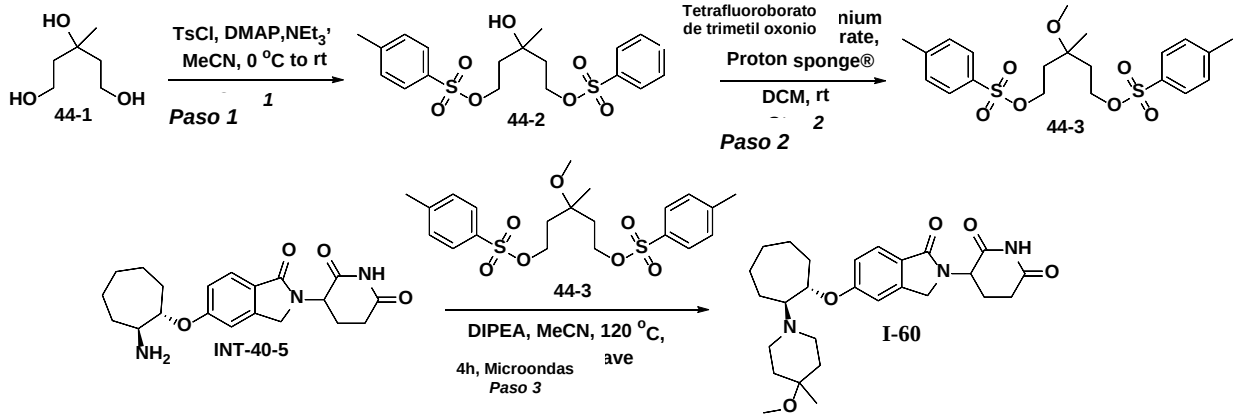
fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N). El material resultante fue disuelto en una cantidad mínima de DCM a lo que se agregó un exceso de éter dietílico. La suspensión resultante fue sonicada, filtrada y enjuagada con éter dietílico (x3). El filtrado obtenido fue colectado y concentrado. El material crudo fue purificado adicionalmente vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-58** (11 mg, 0,02 mmol, 18% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 462,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,23-1,17 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48-4,20 (m, 3H), 3,85-3,63 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 2,38 (td, *J* = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,88-1,37 (m, 10H).

Ejemplo 43: 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-59)



A un vial se agregó 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 100 mg, 0,27 mmol), acetaldehído (**2-1**, 76 µL, 1,4 mmol), y DMF (2,7 mL). La mezcla resultante fue agitada durante 15 min bajo una atmósfera de N_2 y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (285 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se agregó a una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y fue extraída con EtOAc (x3). La fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; levigando con Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico; 75 ml/min, 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN durante 3,5 min) para obtener la sal formato de **I-59** (11 mg, 0,023 mmol, 36% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 428,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,43-4,19 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,02-1,79 (m, 3H), 1,76-1,64 (m, 3H), 1,61-1,23 (m, 6H), 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 44: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-60)



Paso 1. **3-Hidroxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (44-2)**

DMAP (60 mg, 0,49 mmol) y TEA (2,4 mL, 17 mmol) se agregaron a una solución de 3-metilpentano-1,3,5-triol (**44-1**, 580 mg, 4,32 mmol) en MeCN (20 mL) y la solución resultante fue colocada bajo una atmósfera inerte y enfriada a 0 °C. Una solución de TsCl (1813 mg, 9,51 mmol) en MeCN (5 mL) luego fue agregada y la mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 1 h, calentada a temperatura ambiente, y agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-60% EtOAc en heptano para obtener **44-2** (1,40 g, 3,16 mmol, 73% de rendimiento) como un aceite marrón claro. MS $[M+H_2O]^+$ = 460,3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,80-7,75 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,16 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 2,46 (s, 6H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).

Paso 2. **3-Metoxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (44-3)**

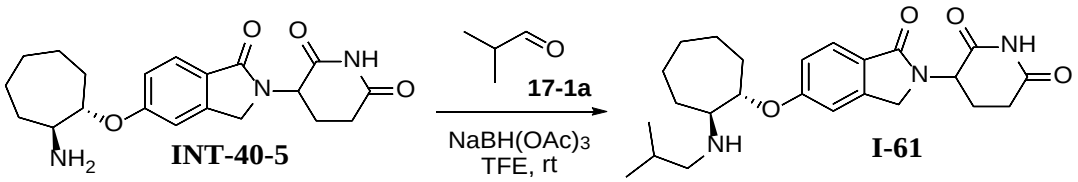
Se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (334 mg, 2,26 mmol) a una solución de 3-hidroxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**44-2**, 500 mg, 1,13 mmol) y Proton-sponge® (484 mg, 2,26 mmol) en DCM y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-60% EtOAc en heptano para obtener **44-3** (300 mg, 0,657 mmol, 58% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS $[M+H_2O]^+$ = 474,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,80-7,75 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 4H), 4,11-4,00 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,08 (s, 3H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-60)**

DIPEA (0,18 mL, 1,0 mmol) se agregó a una solución de 3-metoxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**44-3**, 184 mg, 0,404 mmol) y 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 75 mg, 0,20 mmol) en MeCN (1,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El residuo crudo fue

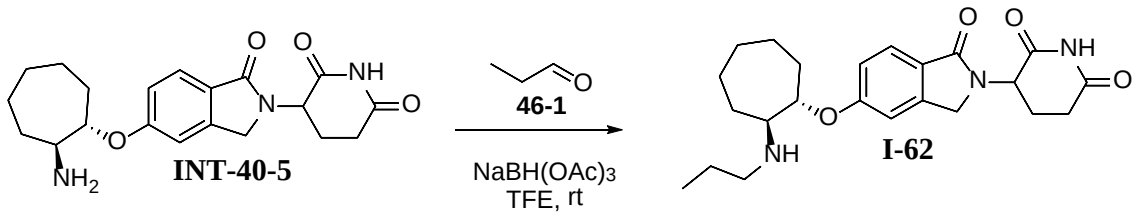
recogido en DCM y lavado con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con DCM y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-80% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-60** (39 mg, 0,073 mmol, 36% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 484,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 17,1, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,1, 5,3 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 4H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,84-1,60 (m, 4H), 1,60-1,39 (m, 5H), 1,39-1,20 (m, 4H), 0,98 (s, 3H).

Ejemplo 45: 3-(5-(((1S,2S)-2-(isobutilamino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-61)



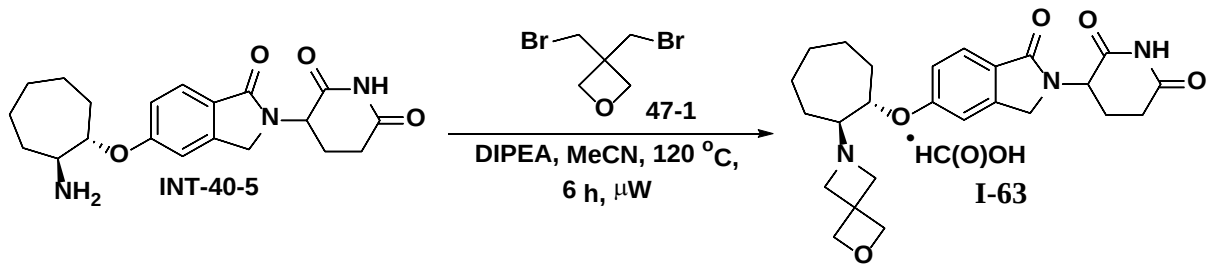
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 100 mg, 0,269 mmol) en TFE (2 mL) se agregó isobutiraldehído (**17-1a**, 0,03 mL, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (171 mg, 0,808 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL). La fase acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y el disolvente orgánico fue concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener un sólido amarillo. El sólido obtenido fue repurificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener un sólido amarillo que nuevamente fue repurificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N) para obtener **I-61** (24 mg, 0,053 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 428,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,44-4,19 (m, 3H), 2,90 (ddd, *J* = 18,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,87-1,38 (br multipletes, 11H), 0,83 (dd, *J* = 6,6, 2,3 Hz, 6H).

Ejemplo 46: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(propilamino)cicloheptil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-62)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT 40-5**, 100 mg, 0,269 mmol) en TFE (3 mL) se agregó propionaldehído (**46-1**, 0,02 mL, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (171 mg, 0,808 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se agregó a una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 mL). La fase acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-62** (49 mg, 0,11 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 414,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 2,89 (ddd, *J* = 27,1, 14,0, 7,1 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,48-2,28 (m, 2H), 2,04 -1,92 (m, 1H), 1,86-1,43 (m, 10H), 1,42-1,31 (m, 2H), 0,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

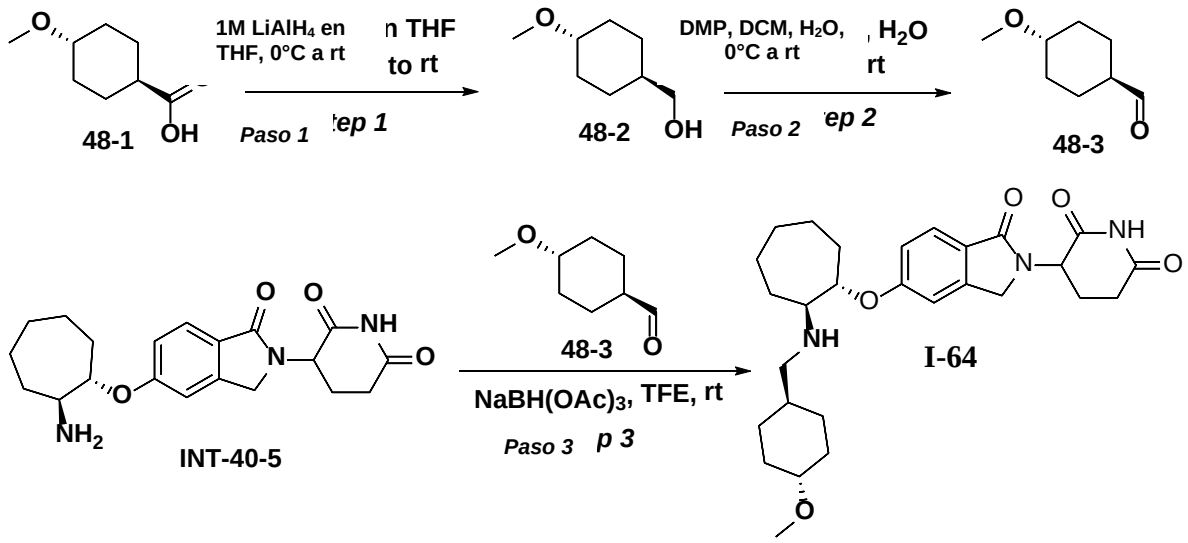
Ejemplo 47: 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-63)



En un vial de μW, se disolvieron 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 101,8 mg, 0,274 mmol) y 3,3-bis(bromometil)oxetano (**47-1**, 85 mg, 0,35 mmol) en MeCN (1 mL) y DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol). La mezcla resultante fue agitada en un reactor de μW a 120 °C durante 6 h, transferida a un vial de reacción con MeCN, y luego concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc: EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener un sólido amarillo. El sólido obtenido luego fue purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico; 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-63** (38 mg, 0,075 mmol, 27% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 454,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96

(s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 5,14-5,01 (m, 1H), 4,53 (s, 4H), 4,47-4,14 (m, 3H), 3,35 (d, *J* = 7,24 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 17,7, 13,4, 5,2 Hz, 1H), 2,71-2,56 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,87-1,31 (m, 11H).

Ejemplo 48: 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-64)



Paso 1. **((1R,4R)-4-Metoxiciclohexil)metanol (48-2)**

A una solución de ácido *trans*-4-metoxiciclohexano-1-carboxílico (**48-1**, 1,00 g, 6,32 mmol) en THF seco (10 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada usando un baño de hielo, se agregó hidruro de litio y aluminio 1M en THF (9,5 mL, 9,5 mmol) por goteo. La mezcla resultante fue agitada usando un baño de hielo durante 2 h, luego se dejó entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Una solución de tartrato de sodio y potasio acuosa saturada (Sal de Rochelle) (150 mL) luego fue agregada bajo agitación. La mezcla de reacción fue extraída con DCM (x4) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad para obtener **48-2** (903 mg, 6,26 mmol, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro. El producto fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,36 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,02 (tt, *J* = 10,7, 4,1 Hz, 1H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,11-0,96 (m, 2H), 0,87 (tdd, *J* = 13,2, 11,6, 3,1 Hz, 2H).

Paso 2. **(1R,4R)-4-Metoxiciclohexano-1-carbaldehído (48-3)**

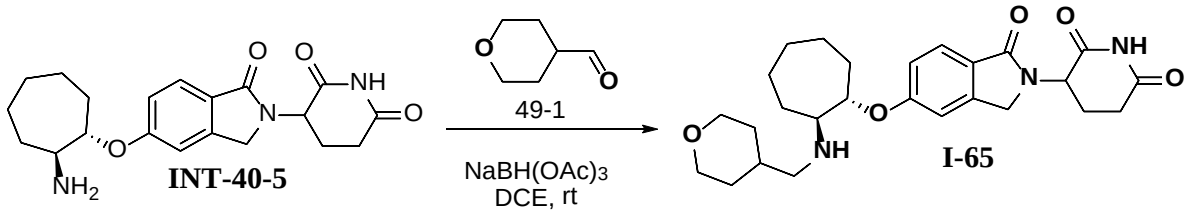
((1R,4R)-4-metoxiciclohexil)metanol (**48-2**, 100 mg, 0,693 mmol) fue disuelto en DCM (3 mL) y se enfrió usando un baño de hielo. Luego se agregó DMP (412 mg, 0,971 mmol) seguido por H_2O (0,02 mL, 0,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. (10 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (10 mL) se agregó y la mezcla fue extraída con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad para obtener a sólido blanco. El material crudo fue suspendido

en un exceso de éter dietílico, sonicado y filtrado. El sólido obtenido fue lavado con éter dietílico (x2). El filtrado luego fue colectado y concentrado a sequedad para obtener **48-3** (104 mg, 0,585 mmol, 84% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,05-1,81 (m, 4H), 1,33-1,09 (m, 4H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-64)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 100 mg, 0,269 mmol) en TFE (2 mL) se agregó (1r,4r)-4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído (**48-3**, 42,1 mg, 0,296 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (171 mg, 0,808 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL). La mezcla fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-64** (50 mg, 0,095 mmol, 36% de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 498,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (dt, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,43-4,21 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,85-1,58 (m, 7H), 1,58-1,38 (m, 5H), 1,33-1,21 (s, 1H), 1,02 (q, J = 12,2 Hz, 2H), 0,93-0,76 (m, 2H).

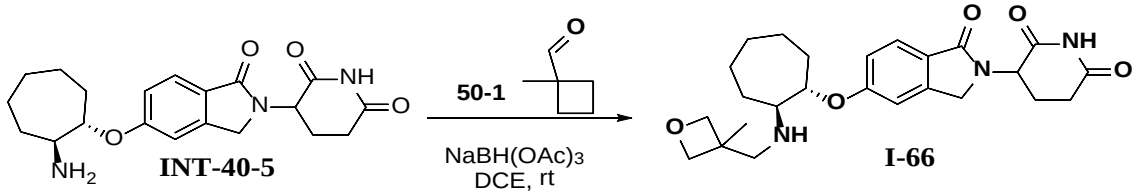
Ejemplo 49: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)cicloheptil)oxi) isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-65)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 100 mg, 0,269 mmol) en DCE (2 mL) se agregó tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (**49-1**, 34 mg, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (171 mg, 0,808 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL). La mezcla acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3) y las capas orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico; 75

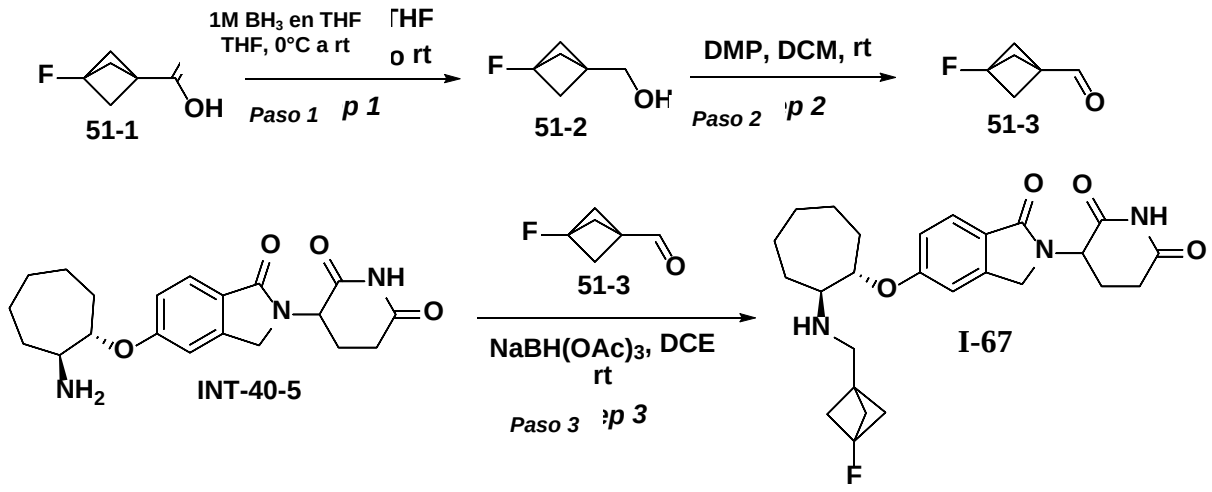
mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-65** (43 mg, 0,075 mmol, 28% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,02 (dt, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 4,42-4,19 (m, 3H), 3,79 (dd, *J* = 11,5, 4,0 Hz, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,85-1,38 (m, 13H), 1,16-0,99 (m, 2H).

Ejemplo 50: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-66)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 100 mg, 0,269 mmol) en DCE (3 mL) se agregó 3-metiloxetano-3-carbaldehído (**50-1**, 32 mg, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (171 mg, 0,808 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL). La mezcla acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3) y las capas orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico; 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-66** (18 mg, 0,034 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 456,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09-6,98 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,45-4,20 (m, 5H), 4,13 (dd, *J* = 5,5, 2,9 Hz, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,84-2,54 (m, 5H), 2,37 (dd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,86-1,40 (m, 9H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 51: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-67)



Paso 1. **3-fluorobiciclo[1,1,1]pentano-1-il)metanol (51-2)**

A una solución de ácido 3-fluorobiciclo[1,1,1]pentano-1-carboxílico (**51-1**, 1000 mg, 7,69 mmol) en THF (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se agregó 1M BH_3 en THF (9,2 mL, 9,2 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue apagada con MeOH (2 mL) y concentrada a sequedad para obtener **51-2** (890 mg, 7,66 mmol, 100% de rendimiento) como un aceite incoloro que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 3,84 (s, 2H), 2,02 (d, J = 2,7 Hz, 6H).

Paso 2. **3-fluorobiciclo[1,1,1]pentano-1-carbaldehído (51-3)**

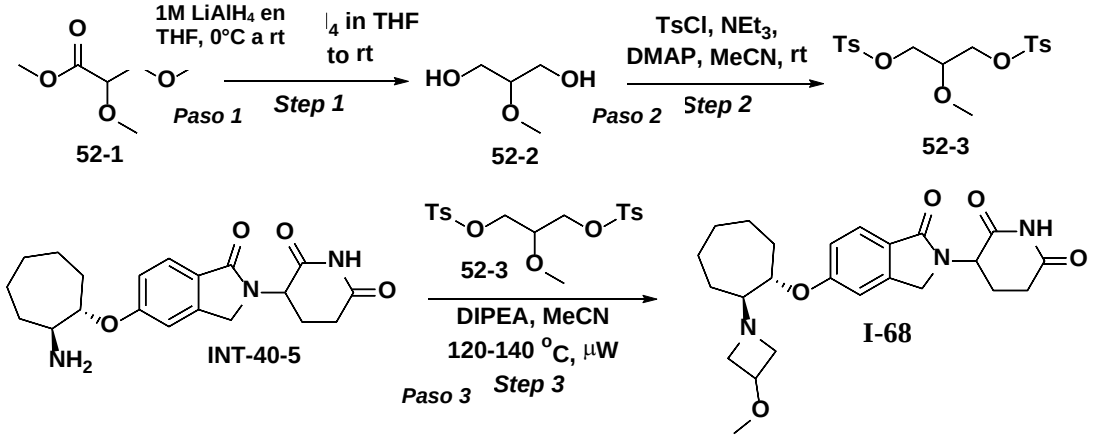
A una solución de (3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metanol (**51-2**, 890 mg, 7,66 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DMP (4,87 g, 11,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción fue diluida con Et_2O y filtrada. El filtrado fue concentrado a sequedad para obtener **51-3**, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación (rendimiento cuantitativo asumido). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 2,7 Hz, 6H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (51-4)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 102 mg, 0,275 mmol) en DCE (0,9 mL) se agregó 3-fluorobiciclo[1,1,1] pentano-1-carbaldehído pre-filtrado (**51-3**, 38 mg, 0,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas en Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano para obtener **I-67** (52,4 mg, 0,107 mmol, 39% de rendimiento) como un

sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (ddd, J = 13,2, 5,2, 1,8 Hz, 1H), 4,50-4,18 (m, 3H), 2,99-2,72 (m, 4H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,89 (d, J = 2,6 Hz, 6H), 1,82-1,39 (m, 10H).

Ejemplo 52: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-68)



Paso 1. **2-metoxipropano-1,3-diol (52-2)**

A una solución de dimetil 2-metoximalonato (**52-1**, 1,7 mL, 12 mmol) en THF seco (70 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriado en un baño de hielo, se agregó hidruro de litio y aluminio 1M en THF (14,8 mL, 14,8 mmol) por goteo. La mezcla resultante fue agitada en un baño de hielo y luego calentada a temperatura ambiente y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada usando un baño de hielo y se agregó sulfato de sodio decahidrato (4,77 g, 14,8 mmol) por partes, bajo una corriente de nitrógeno con agitación vigorosa para proporcionar una suspensión granular. La suspensión fue filtrada y el sólido resultante fue lavado con THF (x3). El filtrado fue concentrado a sequedad para obtener **52-2** (629 mg, 12,3 mmol, 48% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,47 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50-3,33 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,12 (quint, J = 5,1 Hz, 1H).

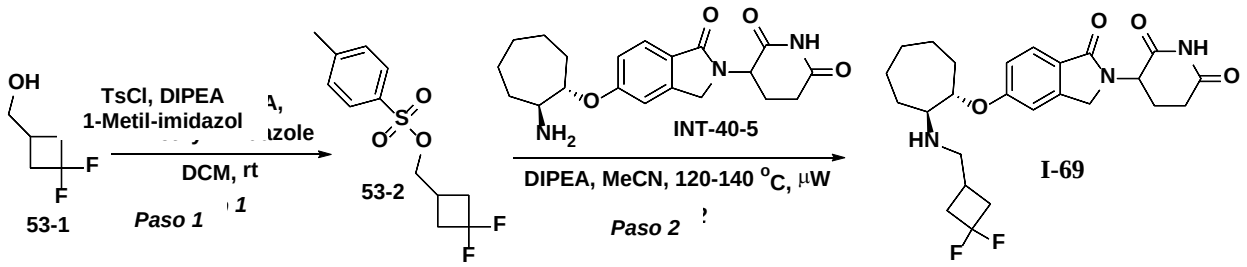
Paso 2. **2-metoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (52-3)**

DMAP (77 mg, 0,63 mmol) y TEA (1,05 mL, 7,54 mmol) se agregaron a una solución de 2-metoxipropano-1,3-diol (**52-2**, 200 mg, 1,89 mmol) en MeCN (5 mL). Se agregó TsCl (898 mg, 4,71 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el residuo obtenido tratado con éter dietílico. La suspensión obtenida fue filtrada y el sólido fue lavado con éter dietílico (x3). El filtrado fue colectado y concentrado a sequedad para obtener **52-3** (771 mg, 1,86 mmol, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 415,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,78-7,74 (m, 4H), 7,35 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 4H), 4,07-3,97 (m, 4H), 3,59 (quint, J = 5,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,46 (s, 6H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-68)**

A una solución turbia de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5,** 100 mg, 0,269 mmol) en MeCN (2 mL) se agregó 2-metoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**52-3**, 167 mg, 0,404 mmol) y DIPEA (0,28 mL, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas y luego a 140 °C durante 1 hora en µW. Luego se agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 mL) y luego se agregó agua (20 mL) y la mezcla resultante fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-68** (40 mg, 0,09 mmol, 32% de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 442,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,13-4,99 (m, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 3,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,46-2,28 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,88-1,34 (m, 10H).

Ejemplo 53: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-69)



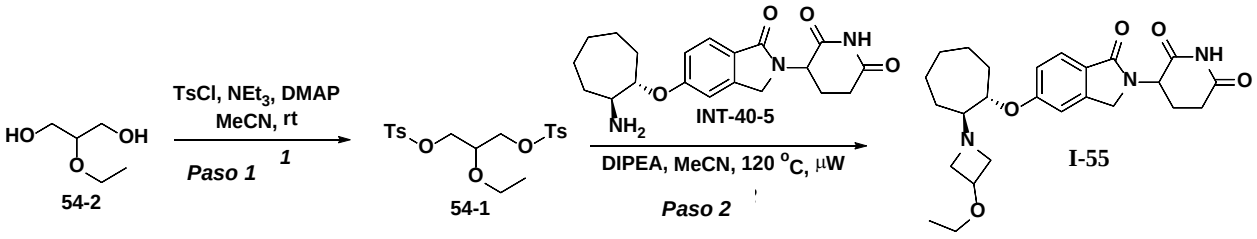
Paso 1. **(3,3-difluorociclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (53-2)**

A una solución de (3,3-difluorociclobutil)metanol (**53-1**, 100 mg, 0,82 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DIPEA (0,29 mL, 1,6 mmol), 1-metil-1H-imidazol (0,13 mL, 1,6 mmol), seguido por TsCl (234 mg, 1,23 mmol) por goteo, bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego fue diluida con DCM (30 mL total). La fase orgánica fue separada y lavada con 1M HCl (ac) (x2), solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (x2) y salmuera (x1). La fase orgánica fue pasada por una columna de separación de fases y concentrada a sequedad para obtener el producto crudo **53-2** (236 mg) como un sólido blanco. El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H_2O]^+$ = 294,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83-7,77 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 4,09 (dt, *J* = 6,6, 0,9 Hz, 2H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,37-2,21 (m, 2H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-69)**

A una suspensión de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 112 mg, 0,302 mmol) en MeCN (2 mL), bajo burbujeo con nitrógeno, se agregó (3,3-difluorociclobutil)metil 4-metilbencensulfonato crudo (**53-2**, 92 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (0,26 mL, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas y luego a 140 °C durante 9 horas en µW. La mezcla de reacción fue diluida con agua (15 mL) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (15 mL). La mezcla acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH en DCM usando 0,1% NEt_3 como modificador, para obtener **I-69** (39 mg, 0,078 mmol, 26% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 476,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,43-4,20 (m, 3H), 2,90 (ddd, *J* = 18,1, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,71-2,52 (m, 5H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,84-1,39 (m, 10H).

Ejemplo 54: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-55)



Paso 1. **2-Ethoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato)** (**54-1**)

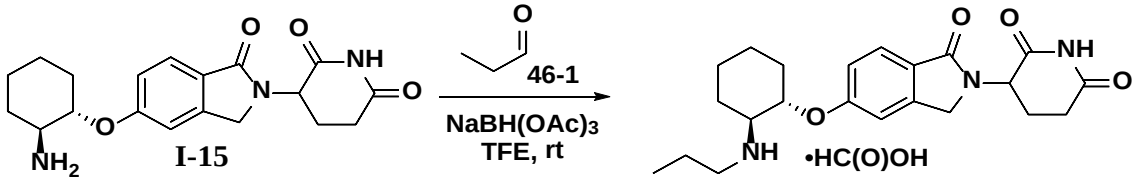
TsCl (1368 mg, 7,18 mmol) se agregó a una solución de 2-etoxipropano-1,3-diol (**54-2**, 392 mg, 3,26 mmol), DMAP (40 mg, 0,33 mmol), y TEA (1,8 mL, 13 mmol) en MeCN (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró. El filtrado fue colectado y concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **54-1** (220 mg, 0,513 mmol, 16% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS $[M+H_2O]^+$ = 446,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,78-7,72 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,05-3,96 (m, 4H), 3,68 (quint, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,46 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 6H), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)cicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-55)**

DIPEA (0,17 mL, 0,97 mmol) se agregó a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminocicloheptil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**INT-40-5**, 60 mg, 0,16 mmol) y 2-etoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**54-1**, 220 mg, 0,51 mmol) en MeCN (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 3 horas y luego concentrada a sequedad. El residuo crudo fue triturado con éter dietílico (3x). El producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3). El material obtenido fue tratado con 1:1 agua/carbonado de sodio acuoso saturado y

extraído con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y el disolvente concentrado a sequedad para obtener **I-55** (17 mg, 0,035 mmol, 22% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 456,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,1, 7,4 Hz, 2H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 5,5 Hz, 1H), 3,91 (quint, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 4H), 1,56-1,34 (m, 5H), 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

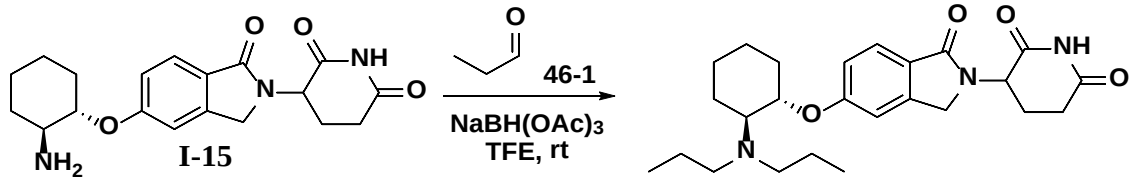
Ejemplo 55: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(propilamino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-71)



I-71

3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 121,8 mg, 0,34 mmol) y propionaldehído (**46-1**, 0,04 mL, 0,6 mmol) fueron disueltos en 2,2,2-trifluoroetanol (1 mL). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (108 mg, 0,511 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con acetato de etilo (45 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas en los tubos contienen ~ 3 gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-71** (36 mg, 0,078 mmol, 23% de rendimiento), como un sólido. MS $[M+H]^+$ = 400,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 8,5, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46-4,15 (m, 3H), 2,90 (ddd, *J* = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,48-1,14 (m, 6H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 56: 3-(5-(((1S,2S)-2-(dipropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-72)

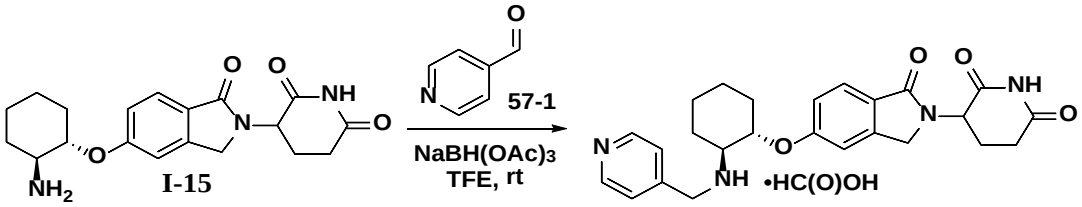


I-72

3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 121,8 mg, 0,341 mmol) y propionaldehído (**46-1**, 0,04 mL, 0,6 mmol) fueron disueltos en 2,2,2-trifluoroetanol (1 mL). Se agregó

triacetoxiborohidruro de sodio (108 mg, 0,511 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (45 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5 μm 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas en los tubos contienen ~ 3 gotas de ácido fórmico) para obtener el material bruto. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-60% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N) para obtener **I-72** (26 mg, 0,060 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido. MS $[M+H]^+$ = 442,6 m/z. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,5, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,06 (ddd, *J* = 13,2, 5,1, 2,4 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,41-4,19 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,3, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 5H), 2,14 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,83-1,57 (m, 3H), 1,44-1,20 (m, 8H), 0,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H).

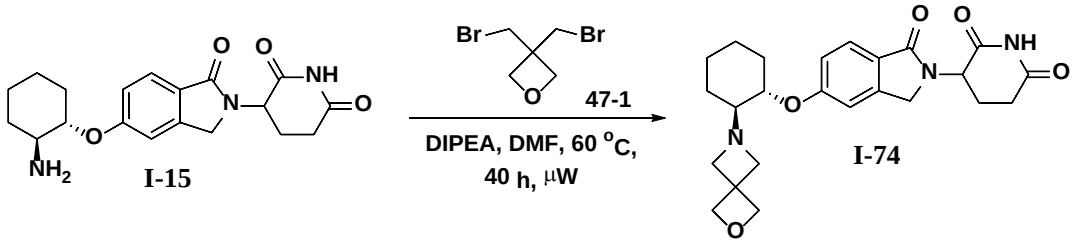
Ejemplo 57: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-73)



I-73

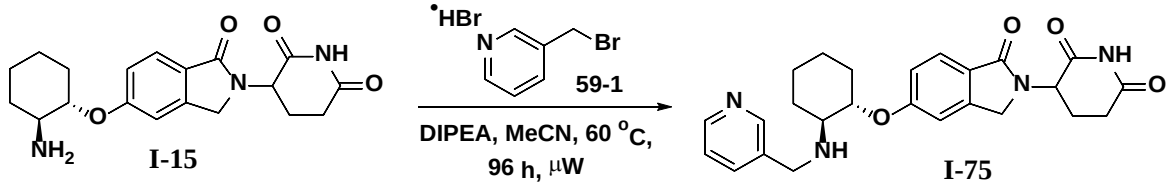
3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 109,1 mg, 0,305 mmol) y isonicotinaldehído (**57-1**, 0,03 mL, 0,3 mmol) fueron disueltos en 2,2,2-trifluoroetanol (1 mL), y triacetoxiborohidruro de sodio (83,2 mg, 0,393 mmol) se agregó en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-70% EtOAc:EtOH ((v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N). El material obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-73** (21 mg, 0,042 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 449,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (ddd, *J* = 13,1, 5,0, 1,5 Hz, 1H), 4,47-4,19 (m, 3H), 3,91-3,75 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 17,1, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,45-1,13 (m, 4H).

Ejemplo **58: 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-74)**



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 90,3 mg, 0,253 mmol) disuelta en DMF (2 mL) se agregó DIPEA (0,11 mL, 0,63 mmol) seguido por una solución de 3,3-bis(bromometil)oxetano (**47-1**, 73,6 mg, 0,302 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 40 h. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el producto crudo purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N) para obtener **I-74** (10 mg, 0,022 mmol, 9% de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 440,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08-6,97 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,0, 5,0 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,25 (dd, *J* = 25,4, 8,3 Hz, 2H), 3,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 18,5, 13,6, 5,3 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,19 (s, 1H), 1,07-0,99 (m, 1H).

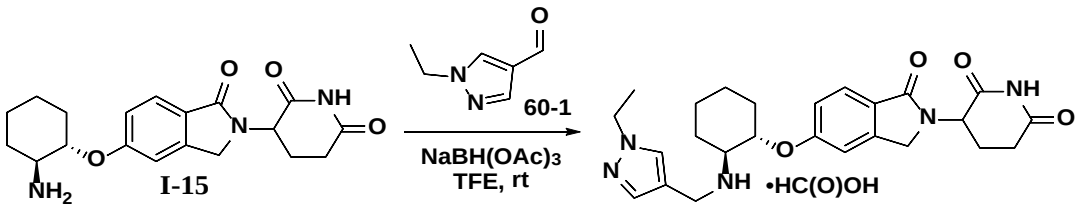
Ejemplo 59: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-75)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 96,6 mg, 0,270 mmol) e hidrobromuro de 3-(bromometil)piridina (**59-1**, 79,8 mg, 0,315 mmol) disuelto en MeCN (2 mL) se agregó DIPEA (0,15 mL, 0,87 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 días. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; los tubos de recolección contienen ~ 3 gotas de ácido fórmico). El material obtenido fue purificado adicionalmente vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N) para obtener **I-75** (17 mg, 0,039 mmol, 14% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 449,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H),

7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 4,44-4,18 (m, 3H), 3,82 (q, *J* = 14,2 Hz, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,74-1,57 (m, 2H), 1,46-1,17 (m, 4H).

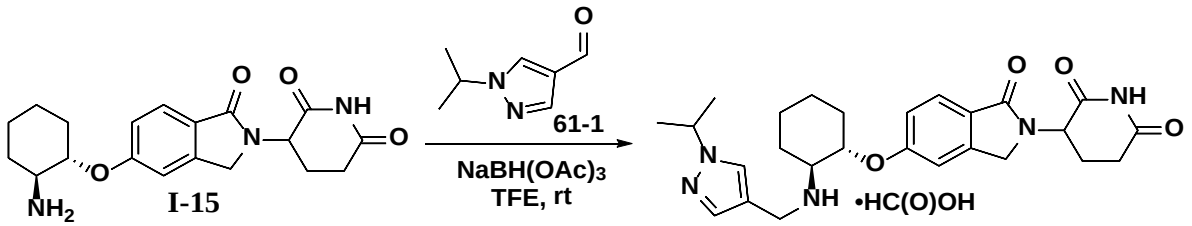
Ejemplo 60: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-76)



I-76

A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 118,3 mg, 0,331 mmol) y 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (**60-1**, 46,1 mg, 0,371 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (98 mg, 0,46 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego fue diluida con acetato de etilo (80 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, u concentrada. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-76** (54 mg, 0,10 mmol, 32% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 466,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,68-7,53 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,47-4,19 (m, 3H), 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,80-3,62 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 18,2, 13,7, 5,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,59 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,46-1,17 (m, 7H).

Ejemplo 61: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-77)

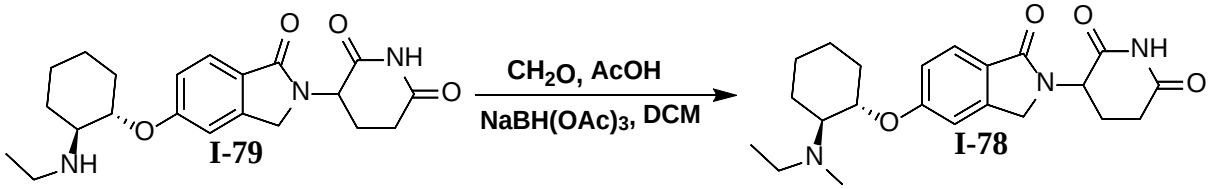


I-77

A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 113,3 mg, 0,317 mmol) y 1-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído (**61-1**, 47,2 mg, 0,342 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (85,7 mg, 0,404 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó

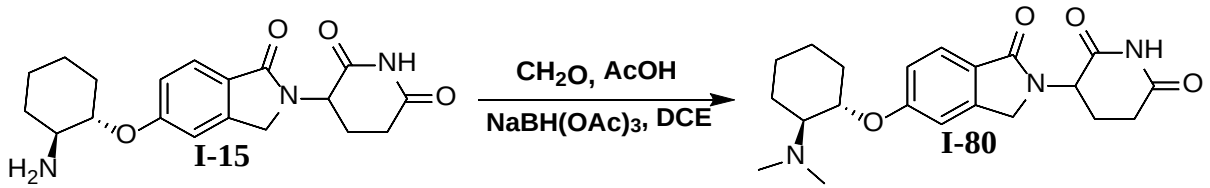
a temperatura ambiente durante 2 h y luego concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N) seguido por purificación vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-77** (57 mg, 0,104 mmol, 33% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 480,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50-4,17 (m, 4H), 3,79-3,60 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,78 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,43-1,15 (m, 10H).

Ejemplo 62: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-78)



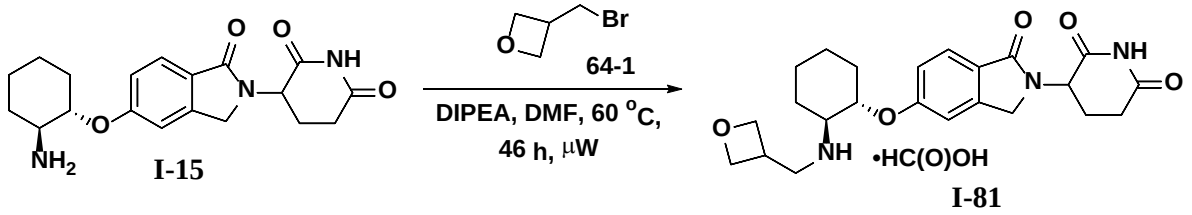
Paraformaldehído (6,23 mg, 0,207 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (44,5 mg, 0,210 mmol) se agregaron en forma secuencial a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-79**, 54 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Luego se agregó ácido acético (2 µL, 0,03 mmol) seguido por una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (44,5 mg, 0,210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se agregó carbonato de sodio saturado (acuoso) (2 mL). La mezcla fue extraída con DCM (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% *i*-PrOH en DCM usando 0,1% TEA como modificador, para obtener **I-78** (38 mg, 0,090 mmol, 64% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 400,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,0, 9,4 Hz, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 3H), 1,43-1,20 (m, 4H), 0,91 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 63: 3-(5-(((1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-80)



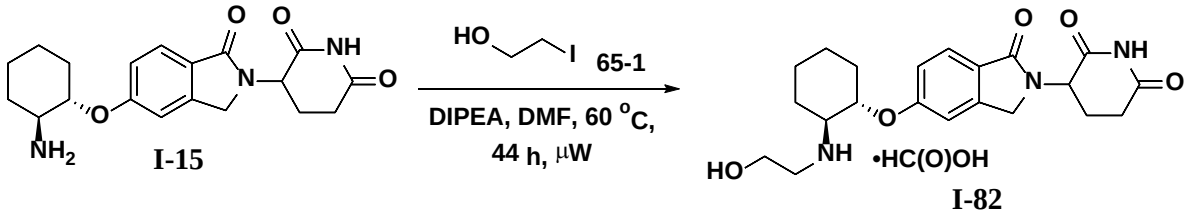
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 75 mg, 0,18 mmol) en DCE (1 mL) se agregó paraformaldehído (14 mg, 0,47 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,524 mmol) y se agregó ácido acético (2 µL, 0,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en carbonato de sodio saturado (acuoso) (2 mL) y extraída con DCM (x4). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% *i*-PrOH en DCM usando 0,1% Et_3N como modificador. El material obtenido fue purificado adicionalmente vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-10% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N) para obtener **I-80** (32 mg, 0,079 mmol, 43% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS $[M+H]^+$ = 386,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,1, 8,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,1, 8,2 Hz, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,64–2,55 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,43-1,20 (m, 4H).

Ejemplo 64: 3-(5-(((1S,2S)-2-((oxetan-3-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-81)



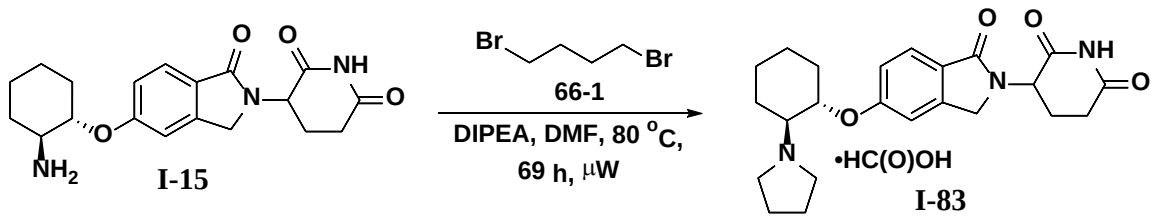
A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 102,7 mg, 0,287 mmol) y 3-(bromometil)oxetano (**64-1**, 55 mg, 0,36 mmol) en DMF (1 mL) se agregó DIPEA (0,13 mL, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 46 h. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (80 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (15 mL) y salmuera (15 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N) y luego fue adicionalmente purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-81** (32 mg, 0,066 mmol, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 428,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 7,4, 5,9 Hz, 2H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 7,4 Hz, 1H), 4,31-4,14 (m, 4H), 3,04-2,82 (m, 4H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 2,10–2,03 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,71-1,62 (s, 2H), 1,40-1,17 (m, 4H).

Ejemplo 65: 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-hidroxietil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-82)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 103 mg, 0,287 mmol) y 2-yodoetanol (**65-1**, 26 µL, 0,33 mmol) en DMF (1 mL) se agregó DIPEA (125 µL, 0,718 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 44 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con acetato de etilo (80 mL) y lavada con salmuera (2 x 15 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente: Los tubos de recolección contienen ~ 3 gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-82** (18 mg, 0,038 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 402,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,2, 5,7 Hz, 2H), 3,47 (dt, *J* = 10,5, 5,2 Hz, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 18,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,26 (ddt, *J* = 53,3, 21,2, 11,1 Hz, 4H).

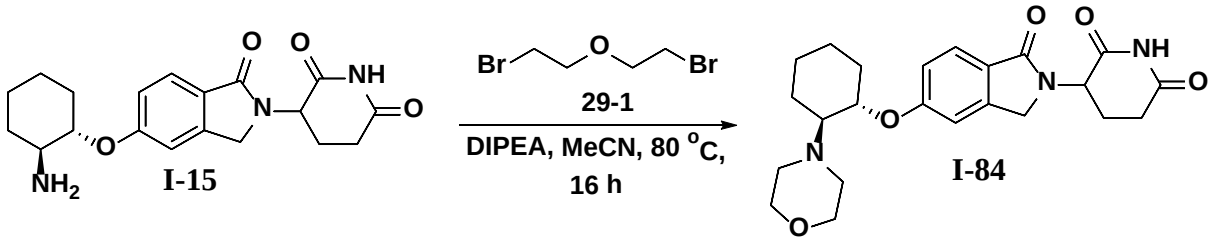
Ejemplo 66: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-83)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 101 mg, 0,282 mmol) en DMF (2 mL) y DIPEA (0,12 mL, 0,69 mmol) se agregó una solución de 1,4-dibromobutano (**66-1**, 67,2 mg, 0,311 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 69 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con acetato de etilo (80 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-80% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1,

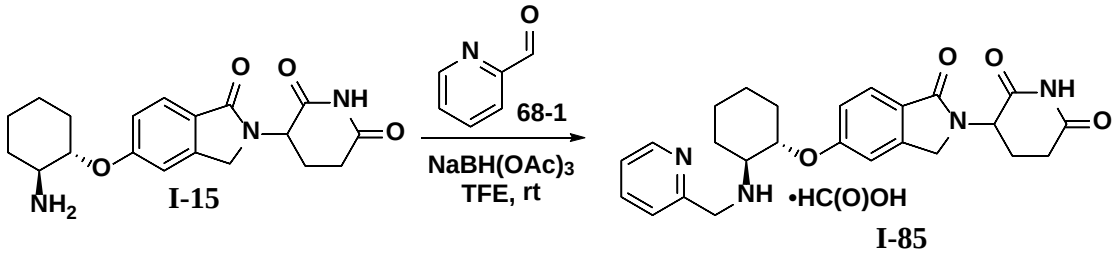
con 1% Et_3N) en DCM (con 1% Et_3N) y luego purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-83** (23 mg, 0,049 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 412,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,60 (td, *J* = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 4,45-4,18 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 18,5, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,76-2,54 (m, 6H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,98 (td, *J* = 7,2, 6,5, 2,7 Hz, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,74-1,57 (m, 6H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 67: 3-(5-(((1S,2S)-2-morfolinociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-84)



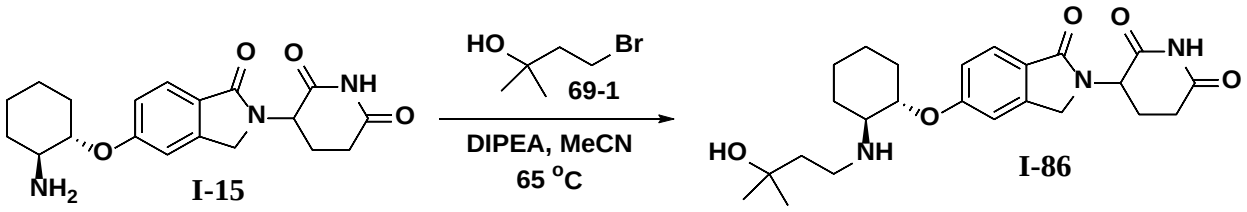
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 75 mg, 0,183 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó DIPEA (0,16 mL, 0,91 mmol) seguido por 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (**29-1**, 127 mg, 0,548 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta fue filtrada, diluida con varias gotas de agua, y purificada inyectándola directamente en la HPLC preparativa de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-84** (23 mg, 0,046 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 428,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,0, 10,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,1, 11,2 Hz, 1H), 3,46-3,34 (m, 4H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,46-1,20 (m, 4H).

Ejemplo 68: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-85)



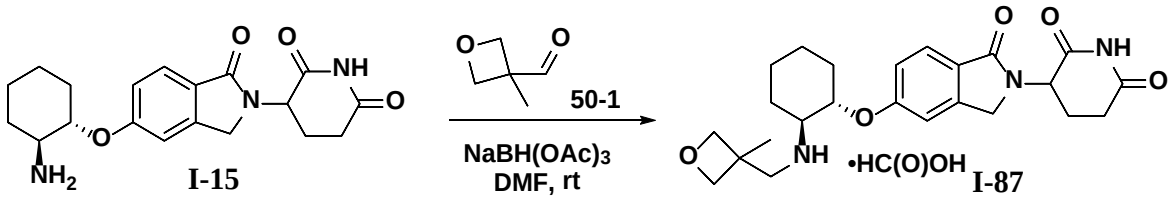
A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 63,5 mg, 0,18 mmol) y picolinaldehído (**68-1**, 20 mg, 0,18 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0,25 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción fue diluida con acetato de etilo (80 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía HPLC preparativa de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) y luego purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-85** (35 mg, 0,070 mmol, 39% de rendimiento) como un sólido. MS $[M+H]^+$ = 449,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,48 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45-4,19 (m, 3H), 4,01-3,79 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 18,1, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,59 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,40 (td, *J* = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 4H).

Ejemplo 69: 3-(5-(((1S,2S)-2-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-86)



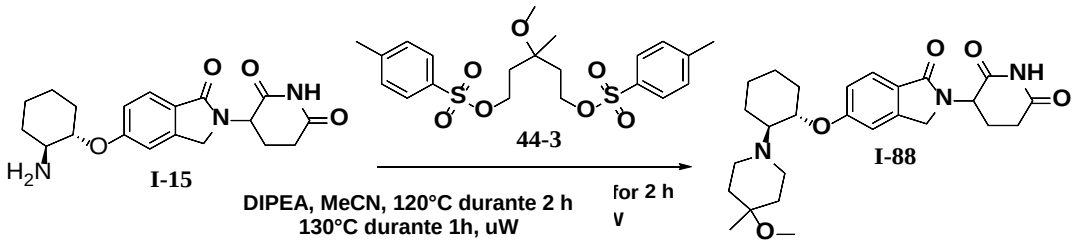
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 80 mg, 0,22 mmol) en MeCN (3 mL) se agregó 4-bromo-2-metilbutan-2-ol (**69-1**, 37,4 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,12 mL, 0,67 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 16 h, a 100 °C durante 30 minutos en µW, a 120 °C durante 30 minutos en µW, y a 140 °C durante 2 h y 30 minutos en µW. La mezcla de reacción luego fue agregada a una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 mL) y extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y luego concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía de fase inversa en columna C-18., levigando con 0-100% MeCN en agua (con 0,1% ácido fórmico como modificador). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-86** (16 mg, 0,031 mmol, 14% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 444,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,44-4,20 (m, 3H), 2,96-2,69 (m, 4H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,39 (td, *J* = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 2,10 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,52 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,42-1,19 (m, 4H), 1,07 (s, 6H).

Ejemplo 70: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-87)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 100 mg, 0,280 mmol) en DMF (1 mL) se agregó 3-metiloxetano-3-carbaldehído (**50-1**, 34 mg, 0,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (71 mg, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, fue diluida con DCM, y se agregó Celite®. La suspensión resultante fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano seguido por 0 a 100% EtOAc/EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en DCM y adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5µm 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; los tubos de recolección contienen ~ 3 gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-87** (40 mg, 0,080 mmol, 29% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 442,3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 17,1, 8,6 Hz, 1H), 4,30-4,17 (m, 4H), 4,11 (dd, *J* = 5,4, 2,7 Hz, 2H), 2,96–2,85 (m, 1H), 2,80–2,68 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,35 (dd, *J* = 15,9, 11,3 Hz, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,41-1,19 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).

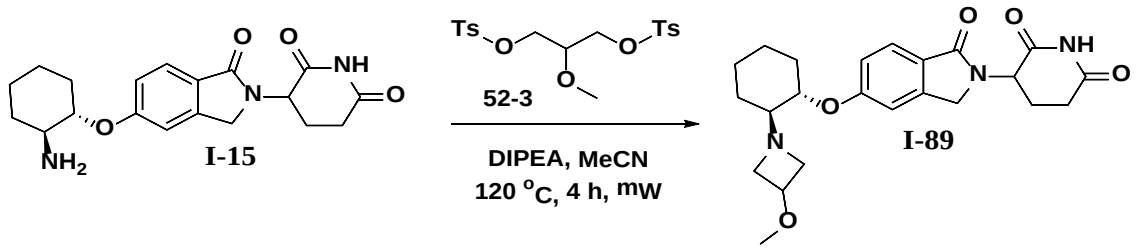
Ejemplo 71: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-88)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 29,7 mg, 0,083 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó DIPEA (0,09 mL, 0,5 mmol) seguido por 3-metoxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**44-3**, 38 mg, 0,083 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 2 h, luego a 130 °C durante 1 hora en µW. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material del producto crudo fue disuelto en DCM y lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas

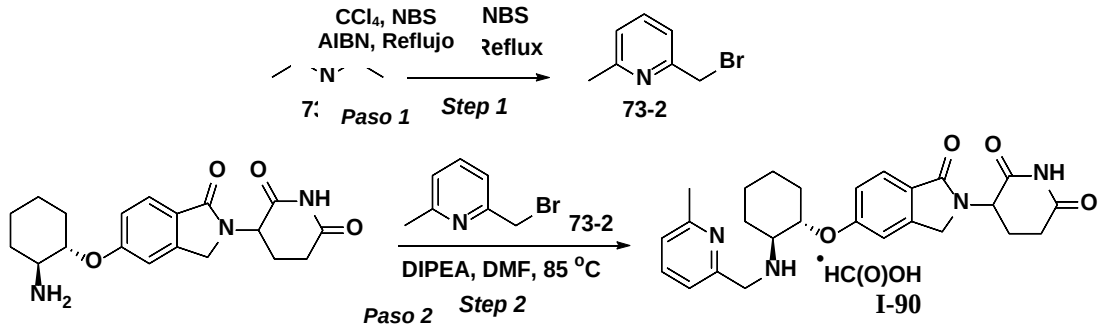
combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-88** (15 mg, 0,029 mmol, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 17,2, 3,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,1, 3,8 Hz, 1H), 3,33–3,31 (m, 2H, hombro en señal de H2O), 2,97-2,93 (m, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 3H), 1,53–1,42 (m, 2H), 1,40–1,04 (m, 6H), 0,92 (s, 3H)

Ejemplo 72: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-89)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 50 mg, 0,14 mmol) en MeCN (1,5 mL) se agregó DIPEA (0,15 mL, 0,84 mmol), seguido por 2-metoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**52-3**, 174 mg, 0,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de μW durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad, el residuo obtenido fue disuelto en DCM y lavado con bicarbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-89** (32 mg, 0,067 mmol, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 428,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,90-3,76 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,02-2,79 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 1,98 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,35 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,31-1,21 (m, 1H), 1,13-1,03 (m, 1H).

Ejemplo 73: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-90)



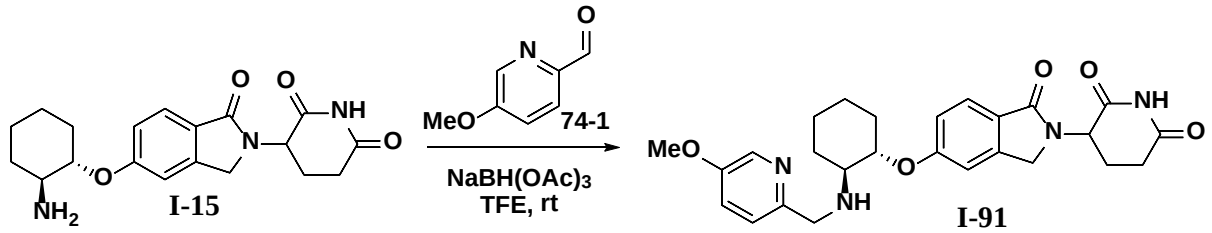
Paso 1. **2-(bromometil)-6-metilpiridina (73-2)**

A 2,6-lutidina (**73-1**, 23 mL, 0,20 mol) en tetracloruro de carbono (250 mL) se agregó NBS (35,6 g, 0,20 mol) y AIBN (0,5 g) para obtener una suspensión amarilla. La suspensión resultante se agitó a reflujo durante 8 horas para obtener una solución y luego se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido obtenido fue enjuagado con tetracloruro de carbono. El filtrado fue colectado y concentrado a sequedad para obtener **73-2** (33,7 g, 0,18 mol, 91% de rendimiento) como un aceite de color violeta que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 185,6.

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-metilpiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-90)**

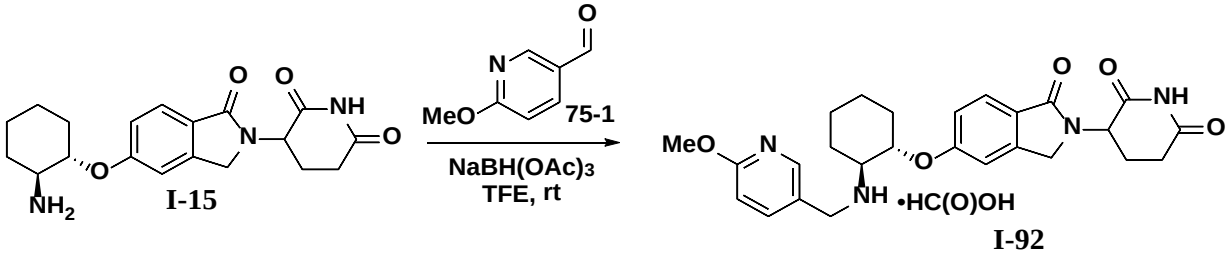
A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 88,7 mg, 0,25 mmol) y 2-(bromometil)-6-metilpiridina (**73-2**, 50 mg, 0,269 mmol) en DMF (1 mL) se agregó DIPEA (0,12 mL, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 3 días. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3). El material obtenido fue purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-90** (4,0 mg, 7,47 µmol, 3% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS $[M+H]^+$ = 463,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47-4,18 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,8, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,45–2,34 (m, 4H), 2,11-2,04 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,72–1,61 (m, 2H), 1,45-1,15 (m, 4H).

Ejemplo 74: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((5-metoxipiridin-2-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-91)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 106 mg, 0,30 mmol) y 2-formil-5-metoxipiridina (**74-1**, 43 mg, 0,32 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (88 mg, 0,42 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) y luego purificado adicionalmente por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-91** (54,5 mg, 0,112 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 479,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (dt, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48-4,16 (m, 3H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 4H), 2,91 (ddd, *J* = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,45-1,21 (m, 4H).

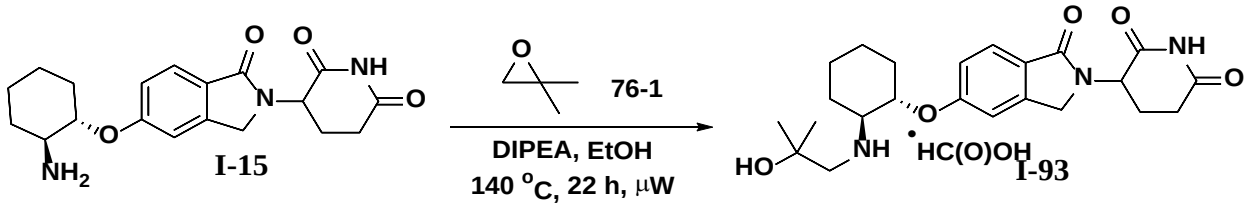
Ejemplo 75: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-92)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 75 mg, 0,210 mmol) y 6-metoxi-3-piridinacarboxaldehído (**75-1**, 30,5 mg, 0,222 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg, 0,27 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5 μm 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener una sal formato de **I-92** (34 mg, 0,063 mmol, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 479,5. ^{1}H NMR

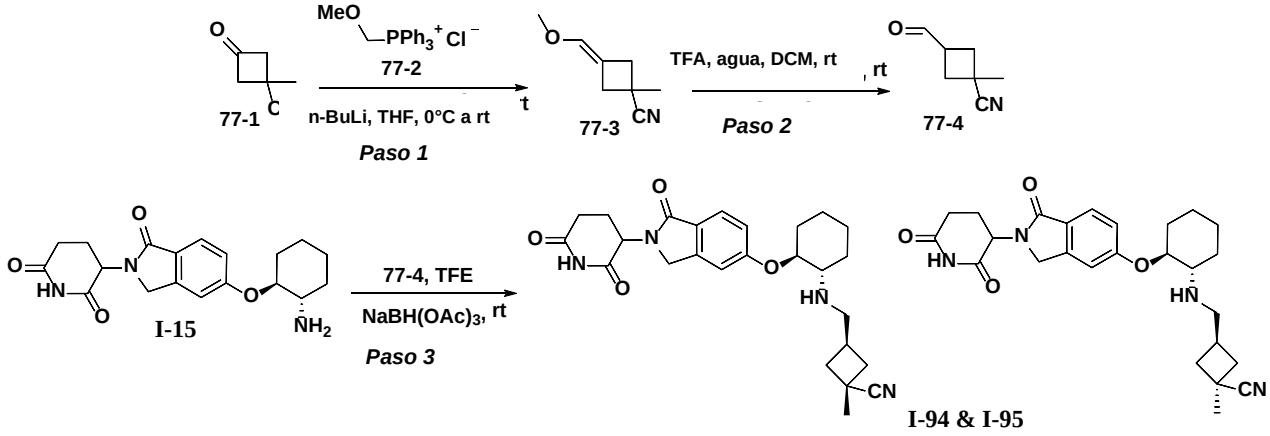
(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 4,49-4,17 (m, 3H), 3,83–3,69 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,91 (ddd, *J* = 18,2, 13,7, 5,5 Hz, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 2H), 2,09–2,03 (m, 1H), 1,98 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,29 (dt, *J* = 37,1, 9,2 Hz, 4H).

Ejemplo 76: 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-93)



2,2-dimetiloxirano (**76-1**, 0,015 mL, 0,17 mmol) y DIPEA (0,04 mL, 0,2 mmol) se agregaron a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 50 mg, 0,14 mmol) en EtOH (1,5 mL) y la solución resultante se agitó a 140 °C bajo irradiación de μW durante 1 hora. Se agregó más 2,2-dimetiloxirano (50 μL) y se continuó con la agitación en μW a 140 °C durante 21 h. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada. El material crudo fue purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; los tubos de recolección contienen varias gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-93** (12 mg, 0,023 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 430,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 8,7 Hz, 1H), 4,30–4,19 (m, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,42-1,12 (m, 4H), 1,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 6H).

Ejemplo 77: (1S,3r)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo y (1R,3s)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (I-94 & I-95)



Paso 1. **3-(Metoximetileno)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (77-3)**

A una suspensión bajo agitación de cloruro de (metoximetil) trifenilfosfonio (**77-2**, 1828 mg, 5,33 mmol) en THF (30 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó n-BuLi (2,3 mL, 6,1 mmol, 2,7 M solución en heptano) y la solución rojo profundo resultante fue agitada a 0 ºC durante 40 minutos. Una solución de 1-metil-3-oxociclobutano-1-carbonitrilo (**77-1**, 582 mg, 5,33 mmol) en THF (4 mL) luego fue agregada y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche, dejando que la reacción se entibiara lentamente a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada a sequedad y el material del producto crudo purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en éter dietílico para obtener **77-3** (459 mg, 3,35 mmol, 63% de rendimiento) como un aceite de color marrón anaranjado pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,10-5,94 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,19-2,97 (m, 2H), 2,81-2,57 (m, 2H), 1,47 (s, 3H).

Paso 2. **3-Formil-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (77-4)**

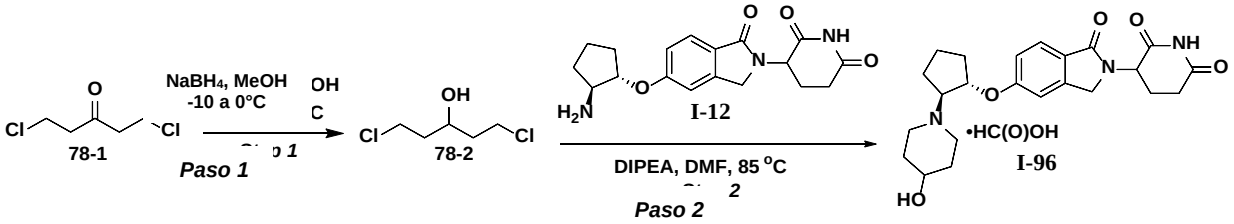
A 3-(metoximetileno)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (**77-3**, 118 mg, 0,860 mmol) en DCM (2 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoroacético (0,70 mL, 9,1 mmol) y agua (100 µL, 5,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se agregó bicarbonato de sodio saturado. La mezcla acuosa fue extraída con DCM, las fases separadas y la fase orgánica pasada por una columna de separación de fases. El disolvente orgánico fue evaporado a sequedad para obtener **77-4** como un aceite, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (dd, J = 10,5, 1,3 Hz, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,39-2,11 (m, 2H), 1,53 (s, 3H).

Paso 3. **3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (I-94)**

A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 300 mg, 0,336 mmol) en TFE (1 mL) se agregó una solución de 3-formil-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (**77-4**, 108 mg, 0,873 mmol) en TFE (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (213 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y luego concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N como modificador) en DCM para obtener una mezcla de **I-94** e I-**95** (40 mg, 0,082 mmol) como una mezcla 66:34 de diastereoisómeros. MS $[M+H]^+$ = 465,2.

La mezcla diastereomérica de **I-94** e I-**95** (30 mg) fue separada usando SFC quiral (Columna: Chiralpak IH 21x250 mm; Velocidad de flujo: 80 g por minuto; Codisolvente: 30% IPA con 10 mM NH_3) para aislar los dos diastereoisómeros. Pico 1: diastereómero 1 (**I-94**, 13 mg, 0,026 mmol, 8% de rendimiento). SFC Quiral Temperatura Ambiente = 2,39 minutos. MS $[M+H]^+$ = 465,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,11–6,89 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,40–4,23 (m, 2H), 4,21–4,05 (m, 1H), 2,85–2,77 (m, 2H), 2,74–2,47 (m, 4H), 2,32 (qd, *J* = 12,8, 6,0 Hz, 1H), 2,25–2,17 (m, 2H), 2,17–2,04 (m, 4H), 1,79–1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,38–1,22 (m, 5H), 1,20 (s, 1H). Pico 2: diastereómero 2 (**I-95**, 14 mg, 0,028 mmol, 8% de rendimiento). SFC Quiral Temperatura Ambiente = 2,70 minutos. MS $[M+H]^+$ = 465,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17–6,92 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 13,5, 5,2 Hz, 1H), 4,34–4,24 (m, 2H), 4,24–4,16 (m, 1H), 2,88–2,65 (m, 5H), 2,62–2,52 (m, 1H), 2,41–2,03 (m, 7H), 1,80–1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 2H), 1,40 (s, 1H), 1,37–1,24 (m, 5H), 1,21 (s, 1H). La relativa estereoquímica de los sustituyentes de ciclobutano no se determinó y se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 78: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-96)



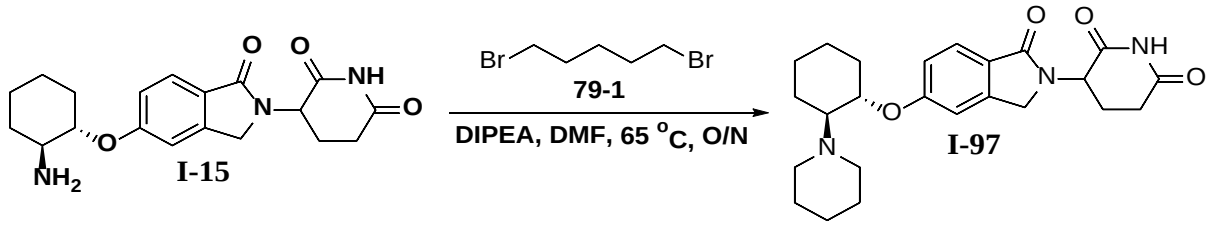
Paso 1. **1,5-dicloropentan-3-ol (78-2)**

A una solución de 1,5-dicloropentan-3-ona (**78-1**, 260 mg, 1,68 mmol) en MeOH (2 mL) y enfriada a -10 °C se agregó borohidruro de sodio (64 mg, 1,7 mmol) y la mezcla resultante fue agitada en un baño de hielo durante 4 horas. La mezcla de reacción luego fue vertida en agua helada y extraída con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, pasadas por un separador de fases, y concentradas a sequedad para obtener **78-2** (267 mg, 1,55 mmol, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. El producto fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,14 (quint, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,77-3,63 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 4H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-96)**

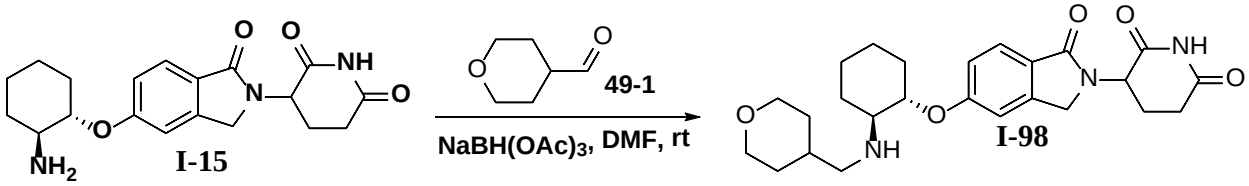
A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 52 mg, 0,11 mmol) disuelta en DMF (1 mL) se agregó DIPEA (0,10 mL, 0,57 mmol), seguido por una solución de 1,5-dicloropentan-3-ol (**78-2**, 19 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó más 1,5-dicloropentan-3-ol (**78-2**, 19 mg, 0,11 mmol) y se continuó con la agitación a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente por mezcla azeotrópica con tolueno (x2), y concentrada. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Método Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas en los tubos contenían varias gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-96** (9 mg, 0,018 mmol) como un sólido marrón claro. MS $[M+H]^+$ = 428,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,0, 4,9 Hz, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 9,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 8,3 Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 5H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 79: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(piperidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-97)



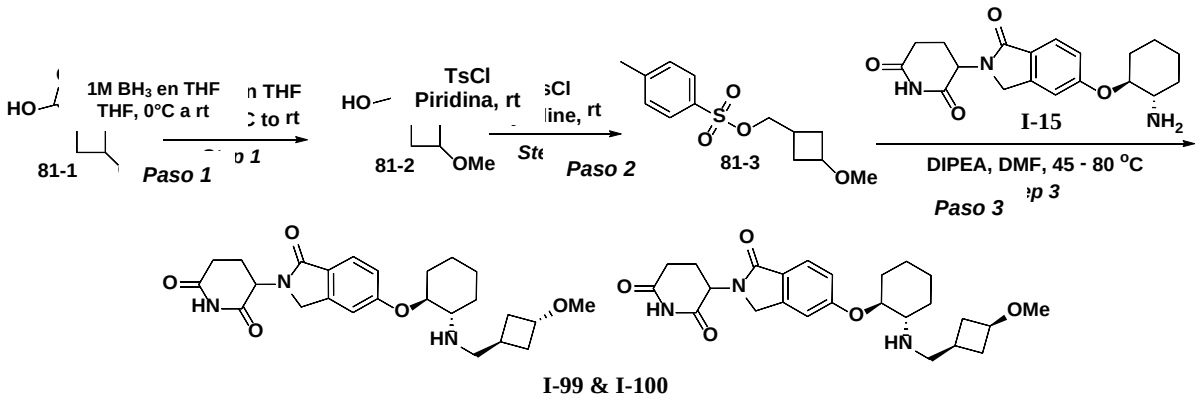
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 80 mg, 0,22 mmol) en DMF (3 mL) se agregó DIPEA (0,098 mL, 0,56 mmol) y 1,5-dibromopentano (**79-1**, 0,03 mL, 0,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (20 mL). La mezcla acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, pasadas por una columna de separación de fases, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% 3:1 EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-97** (25 mg, 0,056 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 426,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,42-4,18 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,8, 13,2, 5,3 Hz, 1H), 2,69-2,44 (m, 6H), 2,39 (td, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,81-1,56 (m, 3H), 1,47-1,12 (m, 10H).

Ejemplo 80: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-98)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,15 g, 0,17 mmol) en DMF (1 mL), se agregó tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (**49-1**, 0,021 mL, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (55 mg, 0,26 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó más tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (**49-1**, 0,01 mL, 0,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg, 0,17 mmol) con agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y concentrada sobre Celite®. El material obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano para obtener **I-98** (72,8 mg, 0,160 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ = 456,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 8,2 Hz, 1H), 4,32-4,15 (m, 2H), 3,86-3,68 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 17,5, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 5H), 1,38-0,99 (m, 6H).

Ejemplo 81: 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-99 & I-100)



Paso 1. **(3-Metoxiciclobutil)metanol (81-2)**

A una solución de ácido 3-metoxiciclobutano-1-carboxílico (**81-1**, 444 mg, 3,41 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se agregó BH_3 en THF (10,2 mL, 10,2 mmol, 1M) y la mezcla resultante se dejó entibiar lentamente a

temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó lentamente MeOH, seguido por la adición de solución de bicarbonato saturada acuosa. La mezcla acuosa fue extraída con DCM y la fase orgánica fue pasada por un colector de fases y concentrada a sequedad para obtener **81-2**. El material crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 2. **(3-Metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (81-3)**

A una solución de (3-metoxiciclobutil)metanol (**81-2**, 411 mg, 3,54 mmol) en piridina (8 mL) se agregó TsCl (1012 mg, 5,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego fue diluida con DCM y lavada con una solución de bicarbonato acuosa saturada. La fase orgánica fue pasada por una columna de separación de fases y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **81-3** (300 mg, 1,11 mmol, 31% de rendimiento), como una mezcla 2:2 de diastereómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, diastereoisómero mayor) δ 7,81–7,76 (m, 2H), 7,51–7,47 (m, 2H), 3,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,71–3,57 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,50 (quint, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,22–2,15 (m, 2H), 1,48 (m, 2H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, diastereoisómero menor) δ 7,81–7,76 (m, 2H), 7,51–7,47 (m, 2H), 4,06–4,00 (m, 2H), 3,87–3,79 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13–2,04 (m, 2H), 1,93–1,89 (m, 3H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-99) & (I-100)**

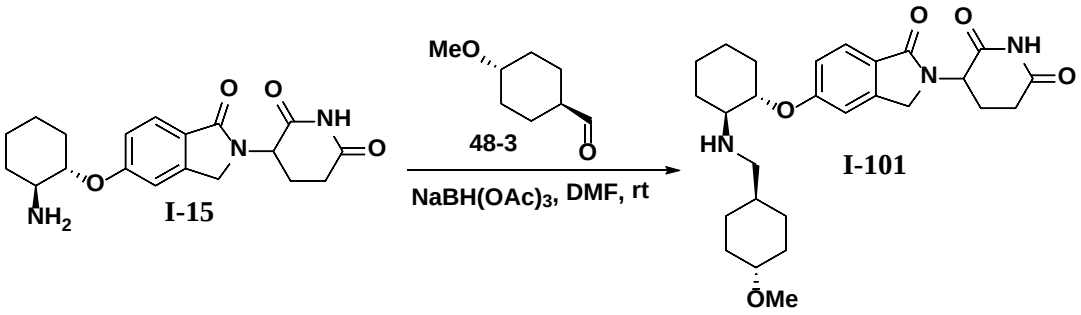
A un vial conteniendo 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 322 mg, 0,369 mmol), se agregó una solución de (3-metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (**81-3**, 300 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 mL), seguido por la adición de DIPEA (0,32 mL, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 ºC durante 16 h, luego a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetona, absorbida sobre Celite® y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano y luego 0-100% EtOAc/EtOH (v/v = 3:1) en DCM. El material obtenido fue purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (10-30% MeCN, 3,5 min gradiente X-bridge C18 OBD 30 x 50 mm 5 um columna MeCN/H_2O w/ 0,1% Ácido Fórmico 75 ml/min1,5 mL inyección) para obtener la sal formato de una mezcla de diastereómeros **I-99** e I-**100** (87 mg, 0,17 mmol, 3% de rendimiento) como un aceite. MS $[M+H]^+$ = 456,5

La mezcla de **I-99** e I-**100** (81 mg) fue separada usando SFC quiral (Columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm; Velocidad de flujo: 80 g por minuto; Codisolvente: 25% EtOH con 10 mM NH_3) para obtener **I-99** e I-**100** como Pico 1 y Pico 2. Pico 1 (**I-99**): El material del SFC Pico 1 fue repurificado vía HPLC de fase inversa (Método: levigando con 5-20% MeCN durante 3,5 min; Condiciones: MeCN/H_2O + 0,1% Ácido Fórmico a 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Columna: XBridge C18 OBD 30 x 50 mm) y purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5

mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; los tubos de recolección contienen varias gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de Pico 1 (**I-99**, 9 mg, 0,028 mmol). SFC Quiral Temperatura Ambiente = 1,67 minutos. MS $[M+H]^+$ = 456,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 7,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,06–6,95 (m, 2H), 5,12 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,43–4,25 (m, 2H), 4,21–4,09 (m, 1H), 3,87 (quint, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,88–2,79 (m, 2H), 2,76–2,68 (m, 2H), 2,68–2,59 (m, 1H), 2,38–2,24 (m, 2H), 2,23–2,03 (m, 5H), 2,01–1,87 (m, 5H), 1,77–1,70 (m, 2H), 1,37–1,33 (m, 2H). La relativa estereoquímica de los sustituyentes de ciclobutano no se determinó y se asignó arbitrariamente.

Pico 2 (**I-100**): El material del SFC Pico 2 fue purificado vía HPLC de fase inversa (Método: levigando con 5-20% MeCN durante 3,5 min. Condiciones: MeCN/H_2O + 0,1% Ácido Fórmico a 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Columna: XBridge C18 OBD 30 x 50 mm) para obtener la sal formato de Pico 2 (**I-100**, 14 mg, 0,027 mmol). SFC Quiral Temperatura Ambiente = 2,52 minutos. MS $[M+H]^+$ = 456,6. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 7,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,08–6,98 (m, 2H), 5,23–5,01 (m, 1H), 4,36–4,24 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,76–3,62 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,86–2,69 (m, 3H), 2,64–2,60 (m, 1H), 2,36–2,26 (m, 2H), 2,22–2,10 (m, 3H), 2,09–2,02 (m, 1H), 2,00–1,85 (m, 2H), 1,79–1,68 (m, 2H), 1,54–1,43 (m, 1H), 1,38–1,31 (m, 2H), 1,31–1,22 (m, 3H). La relativa estereoquímica de los sustituyentes de ciclobutano no se determinó y se asignó arbitrariamente.

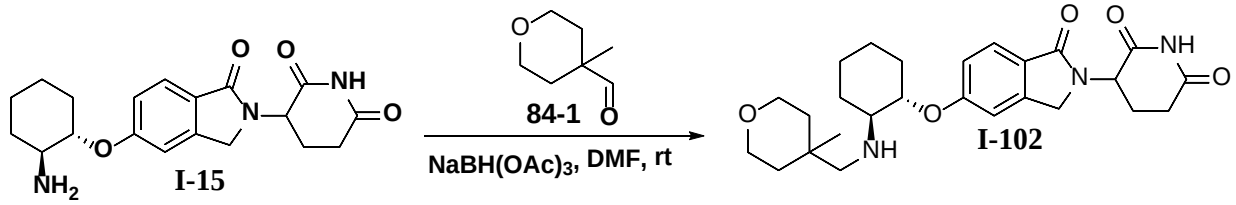
Ejemplo 83: 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-101)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,16 g, 0,18 mmol) en DMF (1,1 mL) se agregó (1r,4r)-4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído (**48-3**, 37 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg, 0,28 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó más (1r,4r)-4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído (**48-3**, 7,3 mg, 0,051) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0,12 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con 20% isopropanol en DCM (x3). Las fases orgánicas fueron combinadas, pasadas por un separador de fases, y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N como modificador) en heptano y luego purificado adicionalmente por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones:

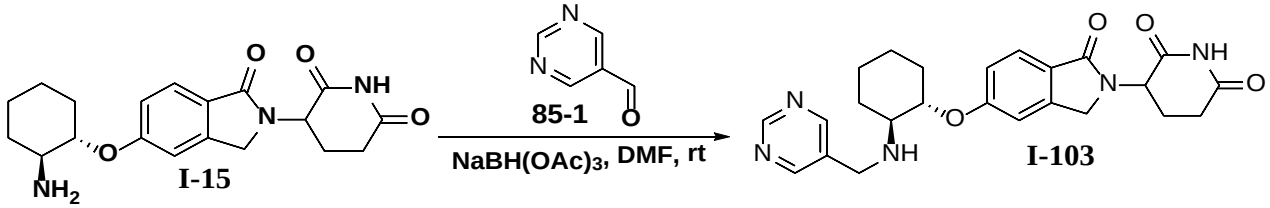
Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-101** (57 mg, 0,10 mmol, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 484,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,3, 7,9 Hz, 1H), 4,31-4,14 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 3H), 2,13-1,88 (m, 5H), 1,82-1,59 (m, 4H), 1,40-1,10 (m, 5H), 1,07-0,95 (m, 2H), 0,91-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 84: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-102)



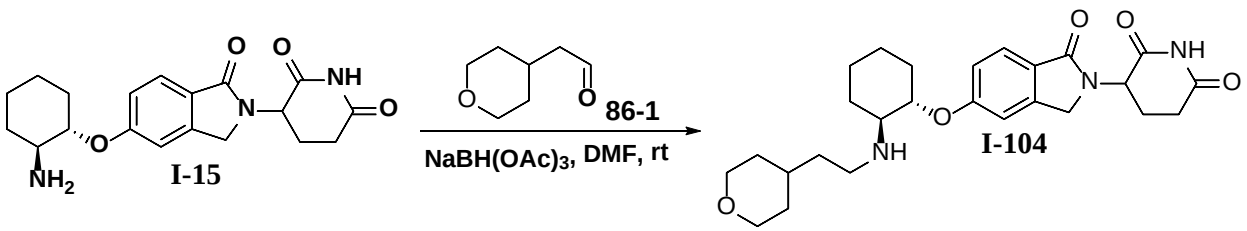
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,16 g, 0,45 mmol) en DMF (0,92 mL) se agregó 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (**84-1**, 28 mg, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg, 0,28 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó más 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (4,7 mg, 0,037 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (19 mg, 0,092 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción luego fue diluida con MeCN y concentrada sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N como modificador) en heptano para obtener **I-102** (99 mg, 0,21 mmol, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dt, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 9,0 Hz, 1H), 4,31-4,16 (m, 2H), 3,53 (dt, *J* = 11,9, 4,7 Hz, 2H), 3,44 (ddd, *J* = 11,8, 9,0, 3,2 Hz, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,2, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,48-2,29 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,48-1,08 (m, 8H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo 85: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((pirimidin-5-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-103)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,16 g, 0,184 mmol) en DMF (2 mL) se agregó pirimidina-5-carbaldehído (**85-1**, 0,02 mL, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg, 0,28 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó más pirimidina-5-carbaldehído (85-1, 12 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0,12 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó más pirimidina-5-carbaldehído (85-1, 12 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó nuevamente triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0,12 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N como modificador) en heptano para obtener **I-103** (67 mg, 0,14 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 450,3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 3,92-3,76 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 17,9, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,42-1,13 (m, 4H).

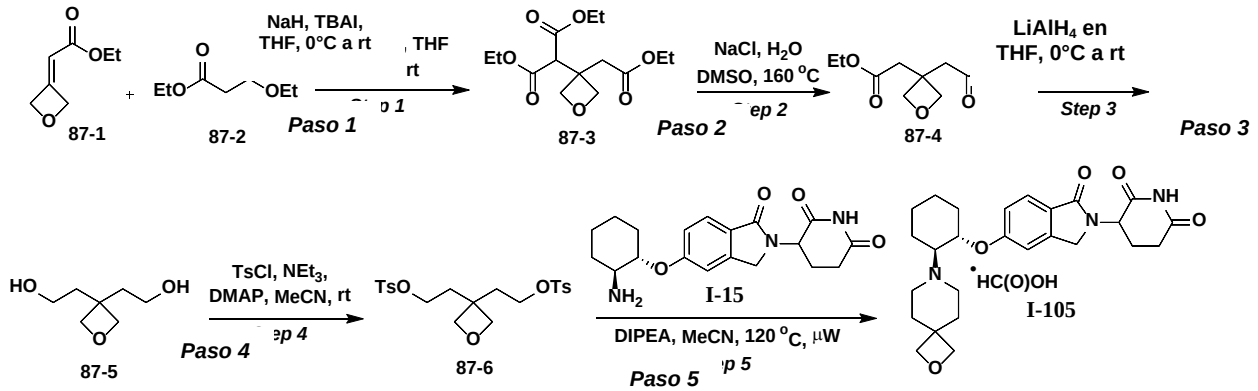
Ejemplo 86: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-104)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,16 g, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) se agregó tetrahidropiranil-4-acetaldehído (**86-1**, 0,034 mL, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (58 mg, 0,275 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó más tetrahidropiranil-4-acetaldehído (**86-1**, 8 µL, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0,12 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N como modificador) en heptano para obtener **I-104** (87 mg, 0,18

mmol, 99%) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 7,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,0, 6,1 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 11,3, 4,2 Hz, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,38 (qd, *J* = 13,2, 3,9 Hz, 1H), 2,11–2,03 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,54–1,44 (m, 3H), 1,40-0,98 (m, 8H).

Ejemplo 87: 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-105)



Paso 1. **Dietil 2-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)oxetan-3-il)malonato (87-3)**

Una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (4,21 g, 105 mmol) en THF (70 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0°C y dietil malonato (**87-2**, 18,5 mL, 122 mmol) se agregó por goteo. La mezcla resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente y fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos. TBAI (5,17 g, 14,0 mmol) luego fue agregada, seguido por una solución de etil 2-(oxetan-3-ilideno)acetato (**87-1**, 4,96 g, 34,9 mmol) en THF (8,5 mL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, fue enfriada a 0°C, apagada con ácido acético (7,5 mL), se dejó entibiar a temperatura ambiente, y fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución fue diluida con éter dietílico (250 mL) y la fase orgánica lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, o concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-40% EtOAc en heptano para obtener **87-3** (7,98 g, 25,1 mmol, 72% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS $[M+H]^+$ = 303,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 4,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,30-1,24 (m, 9H).

Paso 2. **Dietil 2,2'-(oxetano-3,3-diil)diacetato (87-4)**

A una solución de dietil 2-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)oxetan-3-il)malonato (**87-3**, 7,98 g, 26,4 mmol) en DMSO (100 mL) y agua (1,5 mL, 83 mmol) se agregó cloruro de sodio (3,09 g, 52,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 160 °C durante 2 h, y fue enfriada a temperatura ambiente y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con éter dietílico (300 mL) y lavada con salmuera (2 x 80 mL). La fase orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El producto crudo fue diluido con

DMSO (50 mL) y agua (1,5 mL, 83 mmol) y se agregó cloruro de sodio (3,09 g, 52,8 mmol). La solución luego se agitó a 160 °C durante 2 días. La solución fue diluida con éter dietílico (300 mL) y lavada con salmuera (80 mL). La capa orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, o concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-50% EtOAc en heptano para obtener **87-4** (4,28 g, 18,6 mmol, 70% de rendimiento), como un aceite incoloro. MS $[M+H]^+$ = 231,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 4,54-4,48 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 2H), 4,16-4,06 (m, 4H), 2,87 (s, 4H), 1,33-1,21 (m, 6H).

Paso 3. **2,2'-(oxetano-3,3-diil)bis(etan-1-ol) (87-5)**

A $LiAlH_4$ (2,15 g, 56,6 mmol) disuelto en THF (75 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriado a 0°C, se agregó una solución de dietil 2,2'-(oxetano-3,3-diil)diacetato (**87-4**, 4,28 g, 18,6 mmol) en THF (10 mL). La mezcla resultante se dejó entibiar lentamente a temperatura ambiente y fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregaron agua (4,2 mL) y 1M NaOH (ac) (8,4 mL). La solución fue filtrada por Celite®, y la almohadilla de Celite® fue enjuagada con EtOAc. La solución fue concentrada, diluida con acetato de etilo (150 mL), y lavada con salmuera (40 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad para obtener **87-5** (434 mg, 2,97 mmol, 16% de rendimiento) un sólido amarillo, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 4. **Oxetano-3,3-diilbis(etano-2,1-diil) bis(4-metilbencensulfonato) (87-6)**

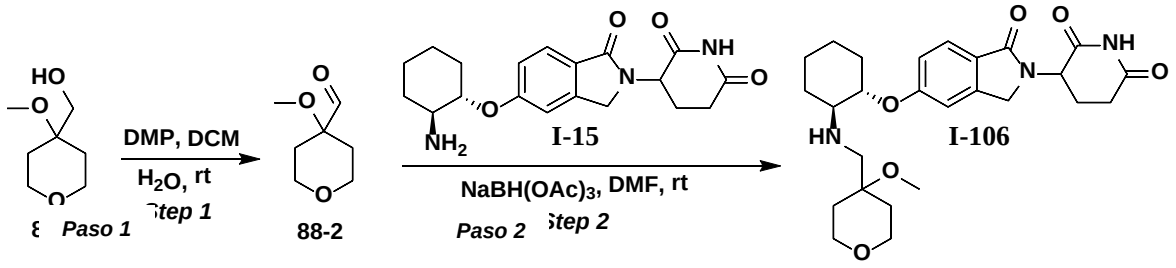
A 2,2'-(oxetano-3,3-diil)bis(etan-1-ol) (**87-5**, 434 mg, 2,97 mmol) y cloruro de tosilo (1,43 g, 7,52 mmol) disuelto en MeCN (15 mL) se agregó TEA (1,5 mL, 12 mmol) y DMAP (36 mg, 0,30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución luego fue diluida con EtOAc (250 mL) y lavada con agua (50 mL) y salmuera (40 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, o concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **87-6** (170 mg, 026 mmol, 9% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 455,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,83-7,71 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 4H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,05 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 2,46 (s, 6H), 2,04-1,96 (m, 4H).

Paso 5. **3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-105)**

3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 101,8 mg, 0,29 mmol) y oxetano-3,3-diilbis(etano-2,1-diil) bis(4-metilbencensulfonato) (**87-6**, 169,7 mg, 0,37 mmol) fueron disueltos en MeCN (2 mL) y DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C en un reactor de μW durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N) en DCM (con 0,1% Et_3N) y luego purificado adicionalmente vía HPLC preparativa de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-105** (18 mg, 0,035 mmol, 12% de rendimiento)

como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 468,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (dt, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,50-4,19 (m, 3H), 4,19-4,04 (m, 4H), 2,90 (ddd, *J* = 18,0, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,78-1,45 (m, 7H), 1,42-1,12 (m, 5H).

Ejemplo 88: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-106)



Paso 1. **4-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (88-2)**

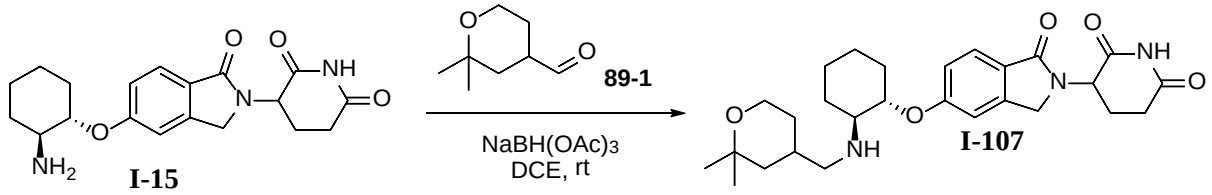
A (4-metoxioxan-4-il)metanol (**88-1**, 0,200 g, 1,37 mmol) disuelto en DCM (6,8 mL) y enfriado a 0 ºC se agregó DMP (812 mg, 1,92 mmol) seguido por 2 gotas de agua. La mezcla resultante fue agitada a 0 ºC durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue apagada con 1:1:2 bicarbonato de sodio acuoso saturado: tiosulfato de sodio acuoso saturado: éter dietílico y agitada hasta que la mezcla turbia se volvió clara. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con éter dietílico (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas para obtener **88-2** como un aceite incoloro, que fue llevado a la siguiente reacción sin purificación.

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-106)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,10 g, 0,12 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó 4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (**88-2**, 31 mg, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg, 0,17 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, se agregó sulfato de magnesio (14 mg, 0,12 mmol), y se continuó con la agitación a 45 ºC durante 16 horas. Se agregó más 4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (**88-2**, 22 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (29 mg, 0,14 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó más 4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (**88-2**, 22 mg, 0,12 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (29 mg, 0,14 mmol) nuevamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de

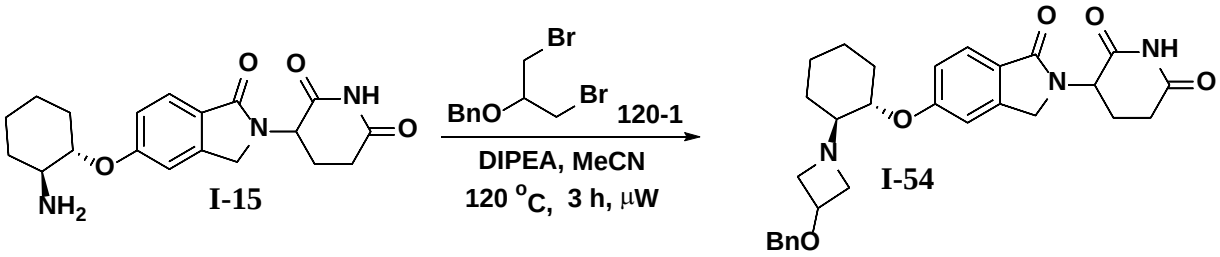
sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en heptano para obtener **I-106** (57 mg, 0,11 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 486,3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 11,5 Hz, 1H), 4,32-4,15 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,91 (ddd, *J* = 17,1, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,69-2,53 (m, 4H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,75-1,11 (m, 10H), .

Ejemplo 89: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-107)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 100 mg, 0,280 mmol) en DCE (2 mL) se agregó 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (**89-1**, 42 mg, 0,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (178 mg, 0,839 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción luego se agregó a una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 mL). La fase acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH/DCM (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% Et_3N) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-107** (42 mg, 0,083 mmol, 30% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS $[M+H]^+$ = 484,4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,95 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,59-1,11 (m, 6H), 1,11-1,01 (m, 6H), 1,01-0,78 (m, 2H).

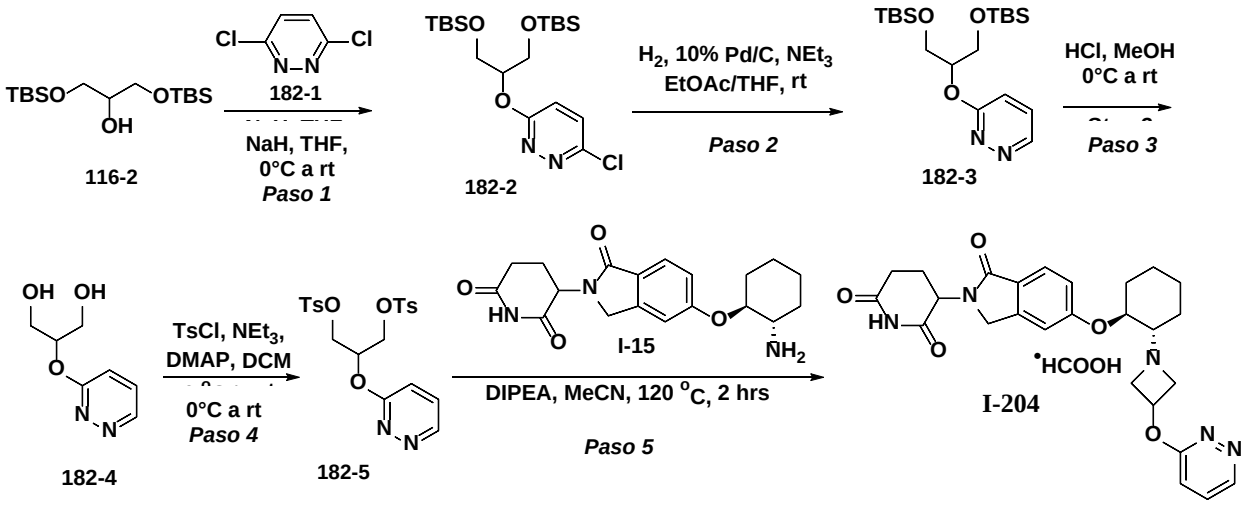
Ejemplo 90: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-54)



Una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 50 mg, 0,14 mmol), (((1,3-dibromopropan-2-il)oxi)metil)benceno (**120-1**, 129 mg, 0,42 mmol), y DIPEA (0,12

mL, 0,70 mmol) en MeCN (1 mL) se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 3 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad, tratada con DCM, y lavada con carbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N) en DCM (con 0,1% Et_3N) y luego purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente. Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-54** (7 mg, 0,012 mmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 504,5. ^1H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,21 (br s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,10-4,94 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,29-4,16 (m, 3H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,31-2,93 (m, 2H), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,58-2,34 (m, 1H), 2,33-2,17 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,36-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 91: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(piridazin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-204)



Paso 1. **3-cloro-6-((2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-il)oxi)piridazina (182-2)**

A una solución de 2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ol (**116-2**, 2,00 g, 6,25 mmol) en THF (50 mL) se agregó NaH (0,370 g, 9,37 mmol) por partes a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, 3,6-dicloropiridazina (**182-1**, 0,920 g, 6,25 mmol) se agregó y luego se sometió a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con agua fría y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 10% EtOAc en hexano para obtener **182-2** (2,20 g, 5,08 mmol, 81% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (d, *J* = 9,2 z, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 4H), 3,65-3,64 (m, 1H), 0,86 (s, 18H), 0,02 (s, 12H).

Paso 2. **3-((2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-il)oxi)piridazina (182-3)**

A un matraz que contiene una solución desoxigenada de **182-2** (2,20 g, 5,03 mmol) en EtOAc-THF (1:1) (40 mL) bajo atmósfera inerte se agregó Et_3N (2,2 mL, 15 mmol) y 10% Pd-C (0,55 g, 25% p/p) y el matraz se purgó con hidrógeno y luego se agitó en una atmósfera de hidrógeno usando un globo a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue filtrada por Celite®, la almohadilla fue lavada con EtOAc, y el filtrado fue concentrado a sequedad para obtener el producto crudo **182-3** (2,0 g), como un líquido amarillo pálido. El material crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 399,3.

Paso 3. **2-(piridazin-3-iloxi)propano-1,3-diol (182-5)**

A una solución bajo agitación de **182-3** (2,00 g, 5,02 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó HCl concentrado (4,0 mL) por goteo a 0 ºC y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El material crudo obtenido fue diluido con agua fría, basificado con $NaHCO_3$ y concentrado a sequedad. El residuo obtenido fue agitado con 10% MeOH en DCM, filtrado y el filtrado fue concentrado a sequedad para obtener el producto crudo **182-4** (0,60 g), como un líquido marrón claro. El material crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,38 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,73-7,39 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,68-4,63 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H).

Paso 4. **2-(piridazin-3-iloxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (182-5)**

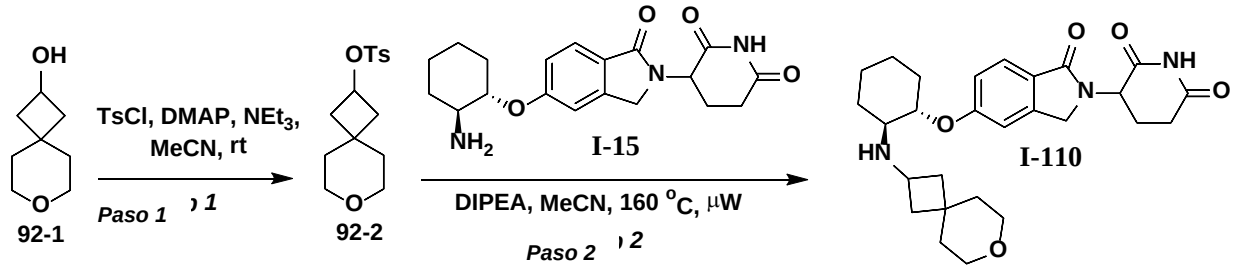
A una solución de **182-4** (0,60 g, 3,50 mmol) en DCM (30 mL) se agregó Et_3N (2,02 mL, 14,10 mmol), DMAP (0,017 g, 0,14 mmol) y TsCl (1,40 g, 7,70 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua fría y extraída con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, salmuera, secados sobre Na2SO4 anhidro, filtrados, y concentrados a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 50% EtOAc en hexano para obtener **182-5** (0,80 g, 1,67 mmol, 50% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS $[M+H]^+$ = 479,1.

Paso 5. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(piridazin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-204)**

A una solución de **I-15** (200 mg, 0,56 mmol) en MeCN (5 mL) se agregó **182-5** (168 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (0,72 mL, 3,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con solución de bicarbonato de sodio saturada y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: LUNA C18 (250 mm x 21,2 mm), 5,0µ, Fase móvil A: 0,01% HCOOH (ac), Fase móvil B: MeCN, Método: 0-75% MeCN durante 6 minutos. Velocidad de flujo: 20 ml / min) para obtener la sal formato de **I-204** (12 mg, 0,02 mmol, 5% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 492,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,35-6,34

(m, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 4H), 3,85-3,75 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 3H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 4H).

Ejemplo 92: 3-(5-(((1S,2S)-2-((7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-110)



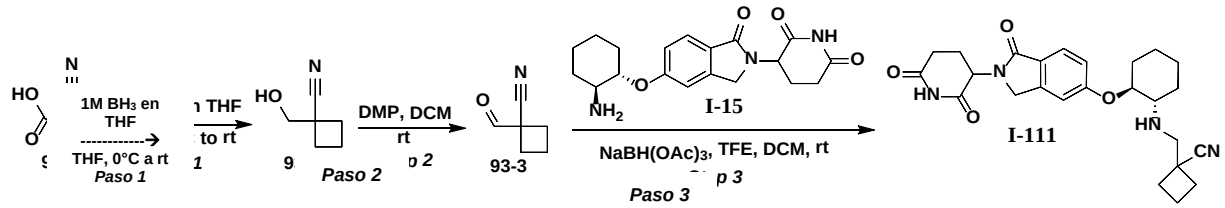
Paso 1. **7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il 4-metilbencensulfonato (92-2)**

TsCl (174 mg, 0,914 mmol) se agregó a una solución de 7-oxaspiro[3,5]nonan-2-ol (**92-1**, 100 mg, 0,703 mmol), DMAP (9 mg, 0,07 mmol) y TEA (0,20 mL, 1,4 mmol) en MeCN (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue tratado con éter dietílico y el sólido obtenido fue enjuagado con éter dietílico varias veces. El filtrado fue colectado y concentrado a sequedad para obtener el producto crudo **92-2** (240 mg) como un aceite de color oro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,80-7,75 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 4,88-4,77 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-((7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-110)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 100 mg, 0,280 mmol) y producto crudo 7-oxaspiro[3,5]nonan-2-il 4-metilbencensulfonato (**92-2**, 134 mg, 0,420 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó DIPEA (0,15 mL, 0,84 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 160 °C bajo irradiación de µW durante 18 h. La mezcla de reacción fue concentrada, recogida en DCM (10 mL), y extraída con 1M HCl (ac) (3 x10 mL). Las fases acuosas combinadas fueron lavadas con DCM (3 x 10 mL). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue enfriada y basificada a un pH de 9-10 usando $NaHCO_3$ sólido. La capa básica fue extraída con DCM (4 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, o concentradas. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente; los tubos de recolección contienen varias gotas de ácido fórmico) y luego tratado con DCM y lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue concentrada a sequedad para obtener **I-110** (6 mg, 0,01 mmol, 4% de rendimiento), como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 482,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,62 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 5,07-4,98 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 4H), 3,28 (quint, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,32-2,16 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,50-0,99 (m, 11H)

Ejemplo 93: 1-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo (I-111)



Paso 1. **1-(Hidroximetil)ciclobutano-1-carbonitrilo (93-2)**

A una solución de ácido 1-cianociclobutano-1-carboxílico (**93-1**, 450 mg, 3,6 mmol) en THF (18 mL) a 0 ºC se agregó 1M BH_3 en THF (11 mL, 11 mmol). La mezcla resultante se dejó entibiar lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se agregó, lentamente, MeOH seguido por una solución de bicarbonato acuosa saturada hasta neutralizar. La solución acuosa fue extraída con DCM, las fases fueron separadas, y la fase orgánica fue pasada por una columna de separación de fases y concentrada para obtener **93-2** (540 mg, 3,55 mmol, 99% de rendimiento) como un aceite crudo que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,35–3,29 (m, 2H), 1,54–1,47 (m, 2H), 1,45–1,24 (m, 4H).

Paso 2. **1-Formilciclobutano-1-carbonitrilo (93-3)**

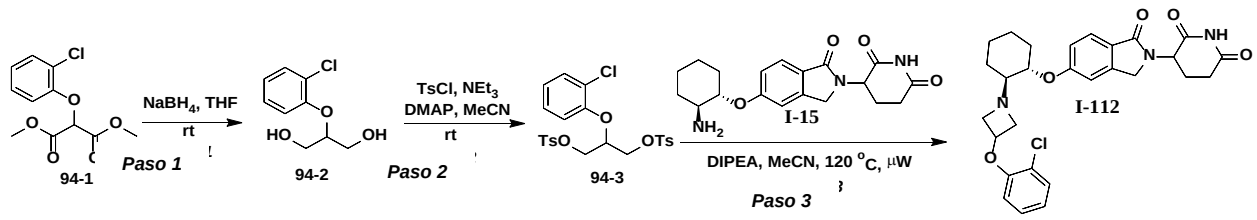
A una solución de 1-(hidroximetil)ciclobutano-1-carbonitrilo (**93-2**, 360 mg, 2,34 mmol) en DCM (6 mL) se agregó DMP (1,50 g, 3,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó más DMP (280 mg, 0,66 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con tiosulfato de sodio al 20% (acuoso) y extraída con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas para obtener **93-3** (272 mg, 2,34 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo anaranjado crudo que fue usado en la siguiente etapa sin purificación.

Paso 3. **1-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)ciclobutano-1-carbonitrilo (I-111)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 200 mg, 0,560 mmol) en TFE (3 mL) se agregó 1-formilciclobutano-1-carbonitrilo (**93-3**, 183 mg, 1,68 mmol, en DCM (3 mL) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (356 mg, 1,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (225 mg, 1,06 mmol) y se continuó con la agitación a 40 ºC y luego a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celite® levigando con DCM y el filtrado fue concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía C-18 cromatografía de fase inversa levigando con 10-100% MeCN/agua con 0,1% ácido fórmico y purificado adicionalmente usando HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente;

los tubos de recolección contienen varias gotas de ácido fórmico). La fracción conteniendo el producto deseado fue combinada y liofilizada para obtener **I-111** (0,7 mg, 1 µmol, 0,2% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 451,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 5,13 (dt, *J* = 13,5, 4,3 Hz, 1H), 4,48-4,23 (m, 2H), 4,17–4,10 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,89-2,73 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,24-1,91 (m, 7H), 1,77 (m, 4H), 1,44-1,22 (m, 4H).

Ejemplo 94: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-112)



Paso 1. **2-(2-clorofenoxi)propano-1,3-diol (94-2)**

Se agregó borohidruro de sodio (189 mg, 5,00 mmol) a una solución de dimetil 2-(2-clorofenoxi)malonato (**94-1**, 259 mg, 1,0 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego fue apagada con agua. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener **94-2** (105 mg, 0,518 mmol, 52% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,20-7,15 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 4,31 (quint, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,89-3,76 (m, 4H).

Paso 2. **2-(2-clorofenoxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (94-3)**

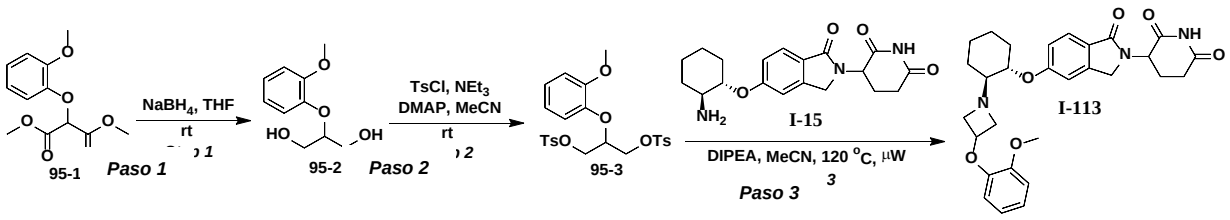
TsCl (350 mg, 1,84 mmol) se agregó a una solución de 2-(2-clorofenoxi)propano-1,3-diol (**94-2**, 105 mg, 0,52 mmol), DMAP (6 mg, 0,05 mmol), y TEA (0,3 mL, 2 mmol) en MeCN (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y luego fue filtrada y concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-60% EtOAc en heptano para obtener **94-3** (160 mg, 0,313 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS $[M+H_2O]^+$ = 528,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,75-7,70 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 2H), 4,52 (quint, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,22-4,12 (m, 4H), 2,45 (s, 6H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona** (**I-112)**

DIPEA (0,10 mL, 0,57 mmol) se agregó a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 50 mg, 0,14 mmol) y 2-(2-clorofenoxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**94-3**, 71,5 mg, 0,14 mmol) en MeCN (0,75 mL). La mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 4 horas y luego fue concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-50% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N) en DCM (con 0,1% Et_3N) para

obtener **I-112** (30 mg, 0,054 mmol, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 524,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,70 (quint, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 7,0 Hz, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,31-1,05 (m, 2H).

Ejemplo 95: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-113)



Paso 1. **2-(2-metoxifenoxi)propano-1,3-diol (95-2)**

Se agregó borohidruro de sodio (189 mg, 5,00 mmol) a una solución de dimetil 2-(2-metoxifenoxi)malonato (**95-1**, 254 mg, 1 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego fue apagada con agua. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas para obtener **95-2** (103 mg, 0,520 mmol, 52% de rendimiento), que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 2. **2-(2-metoxifenoxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (95-3)**

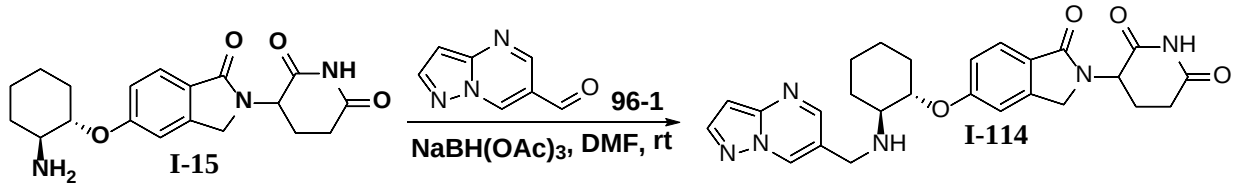
TsCl (248 mg, 1,30 mmol) se agregó a una solución de 2-(2-metoxifenoxi)propano-1,3-diol (**95-2**, 103 mg, 0,520 mmol), DMAP (6 mg, 0,05 mmol), y TEA (0,3 mL, 2 mmol) en MeCN (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego fue concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-60% EtOAc en heptano para obtener **95-3** (100 mg, 0,20 mmol, 38% de rendimiento) como un aceite marrón claro. MS $[M+H]^+$ = 507,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,78-7,72 (m, 4H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,01 (ddd, *J* = 8,2, 6,6, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 4,44 (quint, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,26-4,15 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,45 (s, 6H)

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-113)**

DIPEA (0,05 mL, 0,3 mmol) se agregó a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 35,3 mg, 0,1 mmol) y 2-(2-metoxifenoxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**95-3**, 50 mg, 0,1 mmol) en MeCN (0,75 mL). La mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 8 horas y luego fue concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-65% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N) en DCM (con 0,1% Et_3N) para obtener

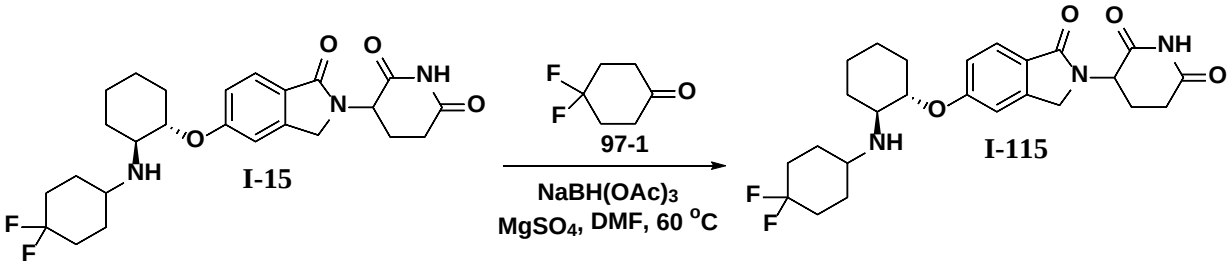
I-113 (20 mg, 0,037 mmol, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 520,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,81 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 6,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,1, 5,2 Hz, 2H), 3,76–3,64 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,05 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,97- 2,84 (m, 1H), 2,64- 2,55 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,42-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 96: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)amino)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-114)



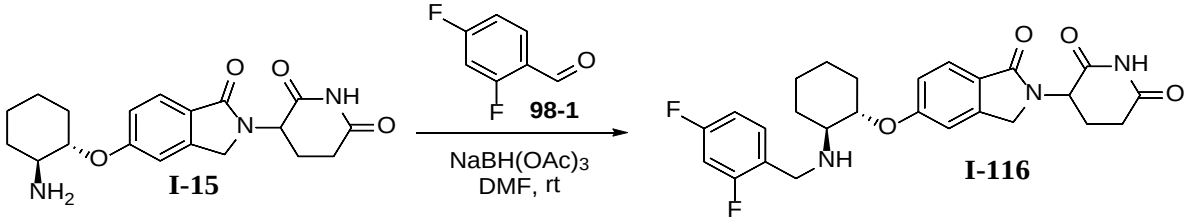
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,10 g, 0,28 mmol) en DMF (0,93 mL), se agregó pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbaldehído (**96-1**, 49 mg, 0,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0,42 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y luego diluida con DCM (1 mL) y MeCN (2 mL). Se agregó más pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbaldehído (**96-1**, 20 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción fue sonicada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla resultante fue sonicada durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada sobre Celite® y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N) en heptano y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-114** (9 mg, 0,02 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 489,4 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,00-8,95 (m, 1H), 8,53 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 4,3, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (ddd, *J* = 8,4, 3,6, 2,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,39-4,15 (m, 3H), 3,89 (q, *J* = 14,3 Hz, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 17,1, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,13-1,92 (m, 3H), 1,65 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 1,42-1,23 (m, 4H).

Ejemplo 97: 3-(5-(((1S,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-115)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 50 mg, 0,14 mmol), 4,4-difluorociclohexan-1-ona (**97-1**, 375 mg, 2,8 mmol), y $MgSO_4$ (51 mg, 0,42 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó con $NaBH(OAc)_3$ (59 mg, 0,28 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas y luego fue diluida con DCM (2 mL), filtrada, o concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM para obtener **I-115** (36 mg, 0,08 mmol, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 476,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10-6,86 (m, 2H), 5,10 (ddd, *J* = 13,3, 5,2, 2,4 Hz, 1H), 4,43-4,21 (m, 2H), 4,13-3,96 (m, 1H), 2,93-2,70 (m, 4H), 2,31 (qd, *J* = 12,9, 5,9 Hz, 1H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,07-1,89 (m, 5H), 1,88-1,64 (m, 6H), 1,42-1,24 (m, 5H).

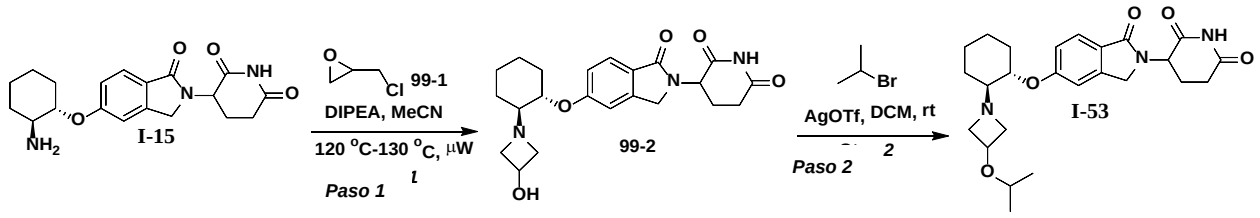
Ejemplo 98: 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,4-difluorobencil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-116)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 100 mg, 0,28 mmol) en DMF (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,4-difluorobenzaldehído (**98-1**, 0,03 mL, 0,31 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (178 mg, 0,839 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 mL). La suspensión resultante fue sonicada y filtrada y el sólido fue enjuagado con agua (x3). El filtrado fue extraído con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas. El sólido y el producto aislados de la extracción fueron combinados y purificados vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-116** (22 mg, 0,04 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ 484,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (td, *J* = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m,

2H), 7,08-6,98 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,42-4,19 (m, 3H), 3,87-3,73 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,39 (td, *J* = 13,0, 4,3 Hz, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,41-1,16 (m, 4H).

Ejemplo 99: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-53)



Paso 1. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (99-2)**

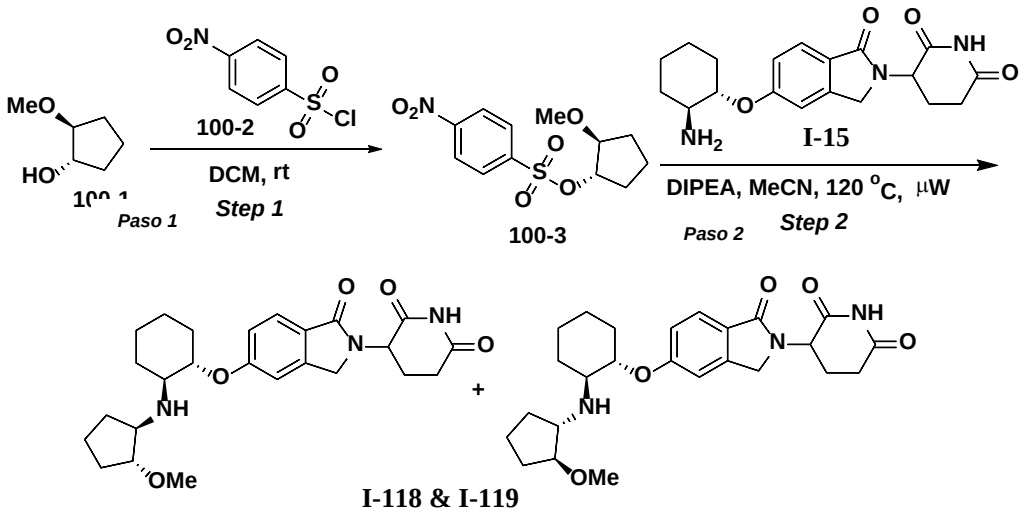
Se agregó epiclorhidrina (**99-1**, 0,12 mL, 1,5 mmol) y DIPEA (0,12 mL, 0,70 mmol) a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 50 mg, 0,14 mmol) en MeCN (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 1 hora, luego se agitó a 130 °C bajo irradiación de µW durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada, recogida en DCM, y extraída con 1M HCl (ac) (x3). Las fases acuosas combinadas fueron lavadas con DCM. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue enfriada y basificada a un pH de 9-10 con bicarbonato de sodio sólido. La fase acuosa básica fue extraída con DCM (x4) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas para obtener el producto crudo **99-2** (80 mg) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 414,3, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-53)**

2-Bromopropano (**165-1**, 0,16 mL, 1,7 mmol) se agregó a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**99-2**, 70 mg, 0,17 mmol) y AgOTf (217 mg, 0,85 mmol) en DCM (0,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y filtrada. El filtrado fue lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso) y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_3, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-53** (9 mg, 0,02 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 456,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 5,8 Hz, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 3H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,31-

2,24 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,78 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,40–1,19 (m 4H), 1,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 100: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y **3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-118 & I-119)**



Paso 1. **(1S,2S)-2-metoxiciclopentil 4-nitrobencensulfonato (100-3)**

A (1S,2S)-2-metoxiciclopentan-1-ol (**100-1**, 110 mg, 0,95 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (0,38 mL, 4,7 mmol) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (**100-2**, 210 mg, 0,95 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y luego apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas para obtener **100-3** (128 mg, 0,43 mmol, 45% de rendimiento). El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

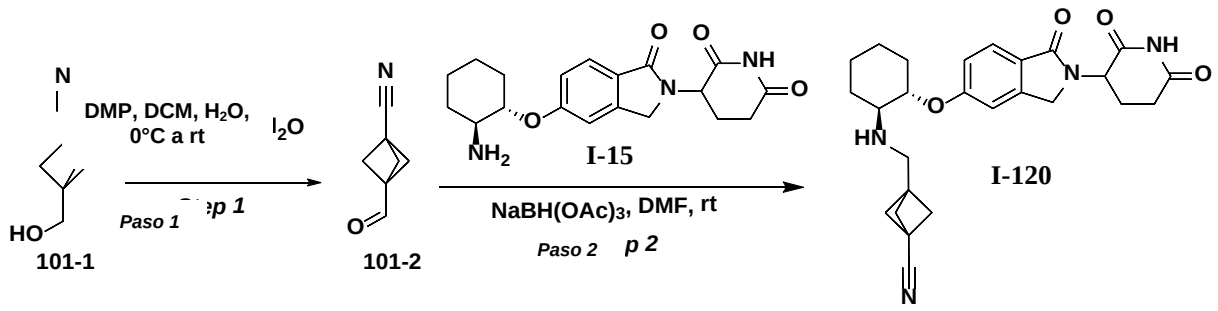
Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,2R)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona o 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,2S)-2-metoxiciclopentil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-118 & I-119)**

A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 50 mg, 0,14 mmol) en DIPEA (0,15 mL, 0,84 mmol) y MeCN (0,5 mL) se agregó (1S,2S)-2-metoxiciclopentil 4-nitrobencensulfonato (**100-3**, 105 mg, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían ~ 3 gotas de ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener un diastereómero (**I-118**, 4,5 mg, 8,6 µmol, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 456,3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17–7,10 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,03 (ddd, *J* = 13,4, 5,2,

2,5 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 16,7, 3,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,51–3,33 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 3,14–3,05 (m, 1H), 2,89–2,66 (m, 3H), 2,39 (qd, *J* = 13,2, 4,9 Hz, 1H), 2,12–2,04 (m, 4H), 1,91–1,84 (m, 1H), 1,80–1,67 (m, 3H), 1,64–1,46 (m, 3H), 1,42–1,35 (m, 2H), 1,32–1,26 (m, 2H). La estereoquímica relativa de los sustituyentes en el anillo de ciclopentano no se determinó y se asignó arbitrariamente.

Se aisló un segundo producto impuro que fue purificado adicionalmente por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían ~ 3 gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato del segundo diastereómero (**I-119**, 4,4 mg, 8,8 µmol, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 456,3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3 + gota de D_2O) δ 8,29 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 4,96 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 1,4 Hz, 1H), 4,35-4,17 (m, 3H), 3,71-3,54 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,10 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,32 (qd, *J* = 13,2, 4,9 Hz, 1H), 2,17-2,00 (m, 3H), 1,82-1,44 (m, 7H), 1,42-1,16 (m, 5H). La relativa estereoquímica de los sustituyentes en el anillo de ciclopentano no se determinó y se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 101: 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (I-120)



Paso 1. **3-formilbiciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (101-2)**

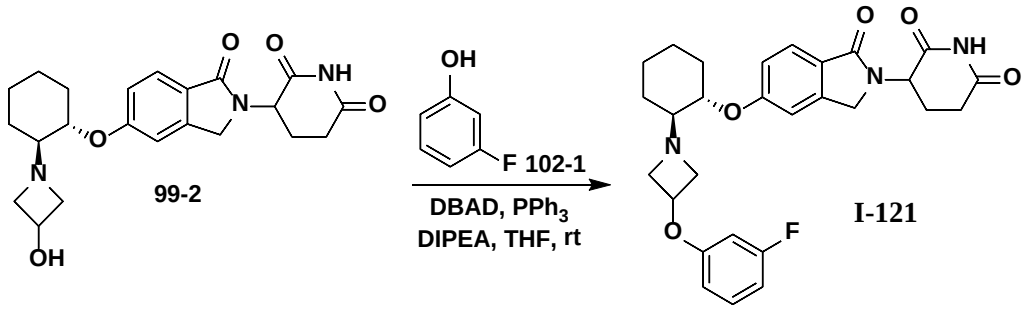
3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (**101-1**, 124 mg, 1,01 mmol) fue disuelto en DCM (5,0 mL) y enfriado a 0 ºC. Se agregó DMP (540 mg, 1,27 mmol) seguido por 2 gotas de agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado:tiosulfato de sodio acuoso saturado:éter dietílico (v/v/v = 1:1:2) y luego se agitó hasta que la mezcla turbia se volvió clara. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con éter dietílico (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas. El material crudo fue disuelto en DCM (5,0 mL) y enfriado a 0 ºC. Se agregó DMP (780 mg, 1,84 mmol) seguido por 3 gotas de agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado:tiosulfato de sodio acuoso saturado:éter dietílico (v/v/v = 1:1:2), y luego se agitó hasta que la mezcla turbia se volvió clara. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con éter dietílico (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron

pasadas por un separador de fases y concentradas para obtener el producto crudo **101-2** como un aceite de color crema. El material crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 2. **3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (I-120)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,15 g, 0,42 mmol) en DMF (1 mL) se agregó 3-formilbiciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (**101-2**, 61 mg, 0,50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (133 mg, 0,630 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas sobre Celite®. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en heptano para obtener **I-120** (67,7 mg, 0,14 mmol, 34% de rendimiento) como un sólido de color crema. MS $[M+H]^+$ = 463,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,1, 8,5 Hz, 1H), 4,32-4,14 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 17,1, 13,6, 5,3 Hz, 1H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,40 (td, *J* = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,11–2,02 (br s, 6H), 2,02–1,94 (m, 1H), 1,94–1,85 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,39-1,08 (m, 5H).

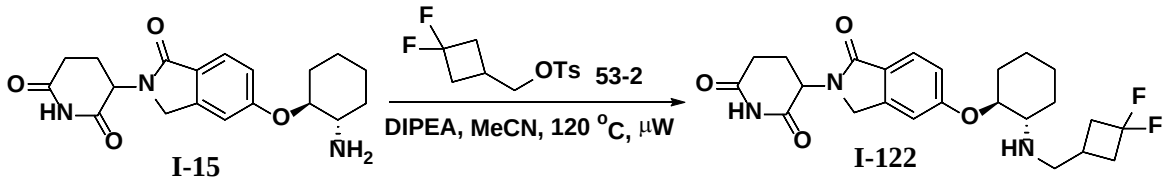
Ejemplo 102: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-121)



A una solución de di-terc-butil (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato (16,7 mg, 0,073 mmol) en THF (0,25 mL) se agregó una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**99-2**, 20 mg, 0,048 mmol), trifenilfosfina (19 mg, 0,073 mmol), DIPEA (0,013 mL, 0,073 mmol) y 3-fluorofenol (**102-1**, 4 µL, 0,05 mmol) en THF (0,25 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego fue diluida con DCM y lavada con 50% carbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas. El material crudo fue purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: XBridge C18 OBD 30 x 50 mm; 15-40% MeCN en H_2O + 0,1% Ácido Fórmico durante 3,5 minutos a 75 mL/min). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-121** (8 mg, 0,01 mmol, 27% de rendimiento)

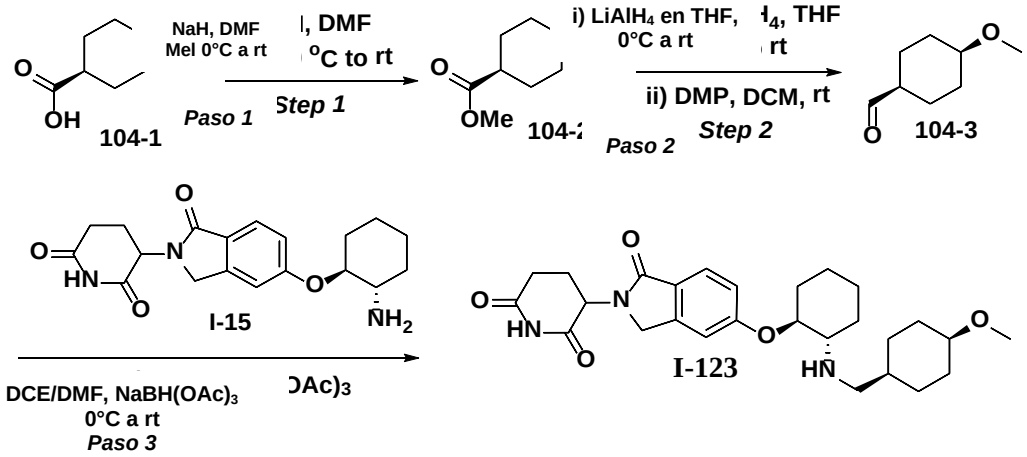
como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 508,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,71-6,63 (m, 2H), 6,62-6,53 (m, 2H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 5,5 Hz, 2H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,05 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,45-1,22 (m, 4H).

Ejemplo 103: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-122)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 200 mg, 0,56 mmol) en MeCN (10 mL) se agregó (3,3-difluorociclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (**53-2**, 262 mg, 0,95 mmol) y DIPEA (0,49 mL, 2,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 16 horas bajo irradiación de μW. La mezcla de reacción luego fue diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, o concentradas. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5% MeOH en DCM para obtener **I-122** (80 mg, 0,17 mmol, 31% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 462,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,197 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,40-4,23 (m, 4H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 3H), 2,56-2,33 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 3H), 1,35-1,14 (m, 5H).

Ejemplo 104: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-123)



Paso 1. ***cis*-Metil 4-metoxiciclohexano-1-carboxilato (104-2)**

A una solución de ácido *cis*-4-hidroxiciclohexano-1-carboxílico (**104-1**, 2,00 g, 13,9 mmol) en DMF (20 mL) se agregó NaH (1,38 g, 34,7 mmol) en pequeñas porciones a 0 ºC y la mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (2,6 mL, 42 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. Concluido el consumo del material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 20% EtOAc en heptano para obtener el compuesto **104-2** (1,20 g, 6,97 mmol, 52% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 3,65 (s, 3H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H).

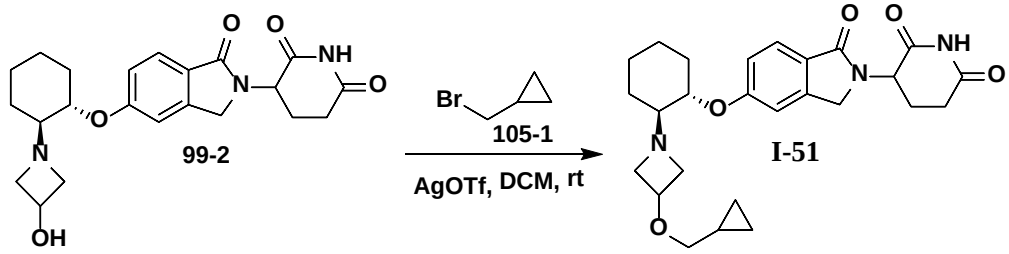
Paso 2. ***cis*-4-Metoxiciclohexano-1-carbaldehído (104-3)**

A una solución de *cis*-metil 4-metoxiciclohexano-1-carboxilato (**104-2**, 1,2 g, 6,97 mmol) en THF (15 mL) se agregó $LiAlH_4$ (387 mg, 10,46 mmol) por goteo a 0 ºC y la mezcla resultante fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 4 horas. Concluido el consumo del material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentrada a sequedad. Este material fue recogido en DCM (10 mL), se agregó DMP (1,30 g, 6,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Concluido el consumo del material de partida, la mezcla de reacción fue diluida con DCM (10 mL), filtrada por una almohadilla pequeña de Celite® y lavada con DCM (10 mL). El filtrado combinado fue secado sobre Na_2SO_4, filtrado, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 10% EtOAc en hexano para obtener **104-3** (450 mg, 3,17 mmol, 76% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,61 (s, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 8H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-123)**

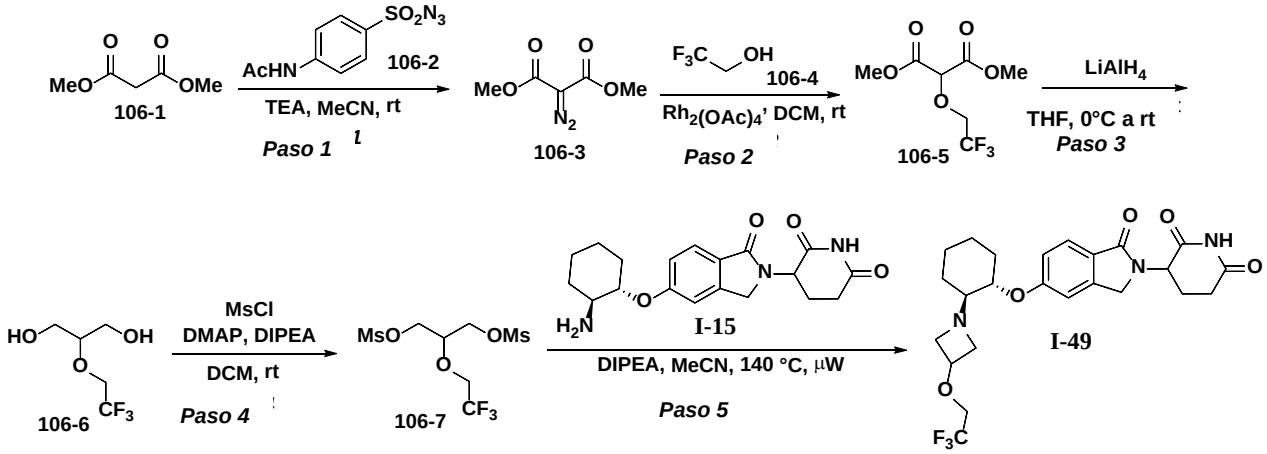
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 0,20 g, 0,56 mmol) y *cis*-4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído (**104-3**, 0,12 g, 0,84 mmol) en DCE-DMF (9:1) (10 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,18 g, 0,84 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción luego fue apagada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5% MeOH en DCM para obtener **I-123** (50 mg, 0,10 mmol, 18% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 484,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,197 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,41-4,22 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,61-2,33 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 4H), 1,45-1,29 (m, 7H), 1,27-1,14 (m, 4H).

Ejemplo 105: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(ciclopropilmetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-51)



(Bromometil)ciclopropano (**105-1**, 123 µL, 1,27 mmol) se agregó a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**99-2**, 70 mg, 0,10 mmol) y AgOTf (163 mg, 0,63 mmol) (mezclado con Celite® 1:1) en DCM (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue recogido en 1M HCl (ac) y lavado con EtOAc (x3). La capa ácida fue basificada usando $NaHCO_3$ y extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N) en DCM (con 0,1% Et_3N) para obtener **I-51** (13 mg, 0,026 mmol, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 468,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 5,5 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,3, 5,0 Hz, 2H), 3,98–3,84 (m, 1H), 3,51–3,38 (s, 2H), 3,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,04–2,77 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,43- 2,34 (m, 2H), 2,12–2,02 (m, 1H), 2,02–1,89 (m, 2H), 1,86–1,70 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,48–1,00 (m, 6H), 0,49-0,38 (m, 1H), 0,15- 0,08 (m, 1H).

Ejemplo 106: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-49)



Paso 1. **Dimetil 2-diazomalonato (106-3)**

A una solución de 4-acetamidobencenosulfonil azida (**106-2**, 6,47 g, 26,1 mmol), TEA (5,8 mL, 42 mmol) y MeCN (80 mL) se agregó dimetil malonato (**106-1**, 2,0 mL, 17 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante

fue agitada vigorosamente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con Et_2O (200 mL) y filtrada. El filtrado fue concentrado, el material crudo fue disuelto en una cantidad mínima de DCM, y se agregó un exceso de heptano hasta que se produjo la precipitación de un sólido blanco. Los sólidos fueron filtrados y el filtrado fue concentrado. Esta secuencia fue repetida tres veces más para obtener **106-3** (1,92 g, 12,1 mmol, 70% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,86 (s, 6H).

Paso 2. **Dimetil 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)malonato (106-5)**

A una solución de dimetil 2-diazomalonato (**106-3**, 500 mg, 3,16 mmol), TFE (**106-4**, 1,04 mL, 15,8 mmol) y DCM (4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó acetato de rodio (II) (12,5 mg, 0,032 mmol) de una vez y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y material del producto crudo purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 100% DCM para obtener **106-5** (640 mg, 2,80 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,73 (s, 1H), 4,11 (q, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H).

Paso 3. **2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propano-1,3-diol (106-6)**

A una solución de dimetil 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)malonato (**106-5**, 640 mg, 2,8 mmol) en THF (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2M $LiAlH_4$ en THF (2,8 mL, 5,7 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 30 min a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, fue diluida con THF (20 mL), y Na_2SO_4•$10H_2O$ (900 mg) se agregó lentamente en porciones. Luego de agitar durante 10 minutos, se agregó Na_2SO_4 (aproximadamente 300 mg) continuándose la agitación vigorosamente durante 10 minutos y luego el resto de Na_2SO_4•$10H_2O$ (444 mg) se agregó en porciones. Se agregó más Na_2SO_4 (aproximadamente 300 mg) continuándose la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite® (lavada con una cantidad mínima de EtOAc). El filtrado fue concentrado a sequedad para obtener **106-6** (273 mg, 1,57 mmol, 56% de rendimiento) como un aceite incoloro, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 4,04 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,77-3,66 (m, 4H), 3,65-3,58 (m, 1H).

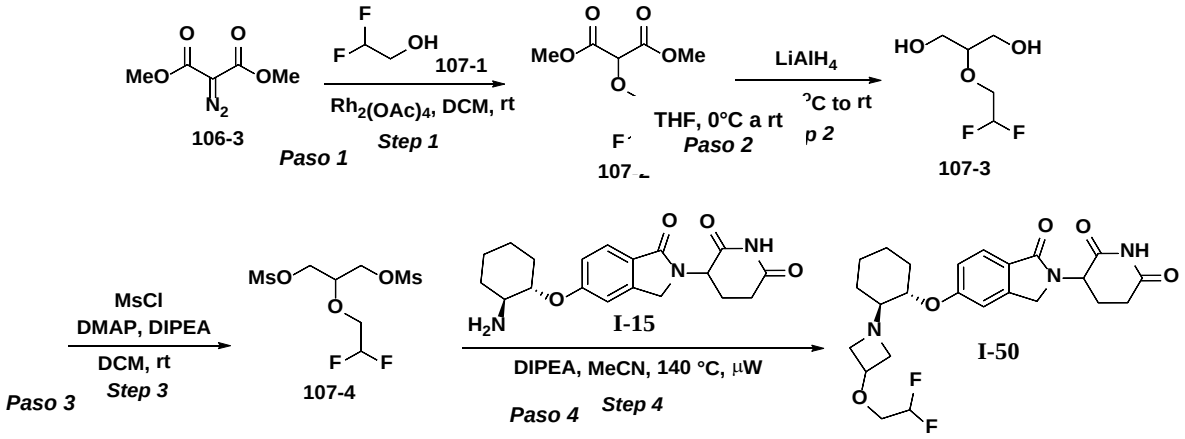
Paso 4. **2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propano-1,3-diil dimetanosulfonato (106-7)**

A una solución de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propano-1,3-diol (**106-6**, 273 mg, 1,57 mmol), DIPEA (0,68 mL, 3,9 mmol), DMAP (19 mg, 0,16 mmol) en DCM (5 mL) se agregó MsCl (0,27 mL, 3,5 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0 °C y extraída con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas para obtener **106-7**. El material crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 5. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona** (**I-49)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 380 mg, 1,06 mmol) y DIPEA (1,1 mL, 6,3 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó una solución de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propano-1,3-diil dimetanosulfonato (**106-7**, 527 mg, 1,60 mmol) en MeCN (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 14 h en µW y luego fue concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM para obtener **I-49** (41,6 mg, 0,081 mmol, 8% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 496,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,75 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,03-6,86 (m, 2H), 5,11 (ddd, *J* = 13,5, 8,5, 5,2 Hz, 1H), 4,39-4,18 (m, 3H), 4,13 (quint, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,75 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,62 (dq, *J* = 14,7, 6,6 Hz, 2H), 3,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,91-2,74 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,45-1,10 (m, 4H).

Ejemplo 107: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-50)



Paso 1. **Dimetil 2-(2,2-difluoroetoxi)malonato (107-2)**

A dimetil 2-diazomalonato (**106-3**, 500 mg, 3,16 mmol), 2,2-difluoroetan-1-ol (**107-1**, 1297 mg, 15,8 mmol) y DCM (4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó acetato de rodio (II) (12,5 mg, 0,032 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 100% DCM para obtener **107-2** (470 mg, 2,22 mmol, 70% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,00 (tt, *J* = 55,2, 4,2 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,85 (s, 6H).

Paso 2. **2-(2,2-difluoroetoxi)propano-1,3-diol (107-3)**

A dimetil 2-(2,2-difluoroetoxi)malonato (**107-2**, 470 mg, 2,22 mmol) en THF (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó 2M $LiAlH_4$ en THF (2,2 mL, 4,4 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min a 0 °C y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, fue diluida con THF (20 mL) y se agregó lentamente Na_2SO_4•$10H_2O$ (1071 mg) en porciones. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1 hora. Se agregó Celite® a la mezcla de reacción hasta que los sólidos fluyeran

libremente y la mezcla de reacción fue agitada durante 40 minutos a temperatura ambiente. La suspensión fue filtrada, lavada con THF (cantidad mínima) y concentrada a sequedad para obtener **107-3** (147 mg, 0,942 mmol, 43% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 6,17-5,78 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,81-3,57 (m, 5H).

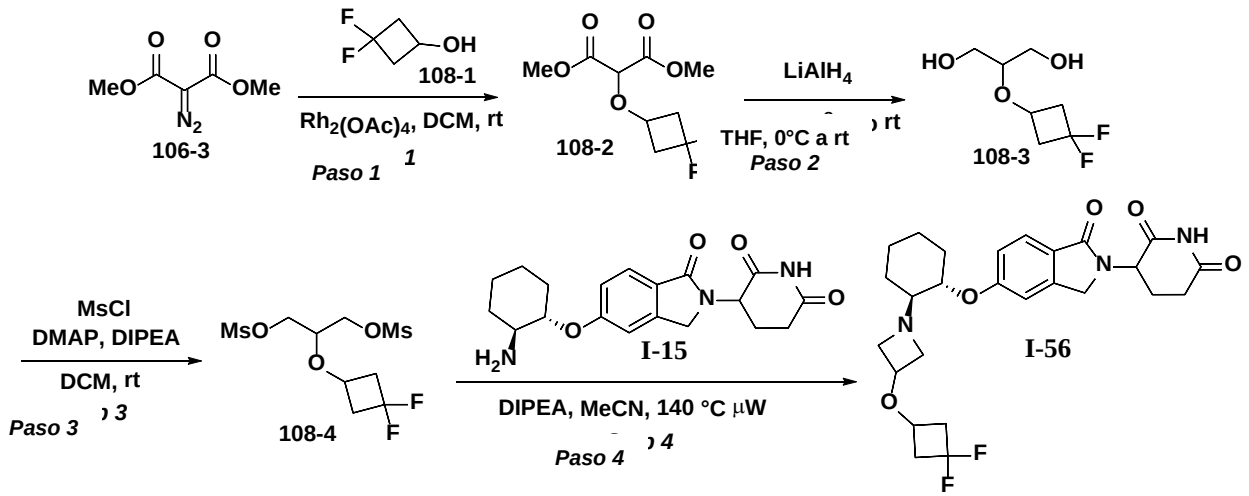
Paso 3. **2-(2,2-difluoroetoxi)propano-1,3-diil dimetanosulfonato (107-4)**

A 2-(2,2-difluoroetoxi)propano-1,3-diol (**107-3**, 147 mg, 0,942 mmol), DIPEA (0,41 mL, 2,4 mmol), y DMAP (11,5 mg, 0,094 mmol) en DCM (5 mL) se agregó MsCl (0,16 mL, 2,07 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0 °C y luego extraída con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener **107-4**, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 4. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2-difluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-50)**

A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 220 mg, 0,62 mmol), DIPEA (0,64 mL, 3,7 mmol) y MeCN (1 mL) se agregó una solución de 2-(2,2-difluoroetoxi)propano-1,3-diil dimetanosulfonato (**107-4**, 288 mg, 0,92 mmol) en MeCN (1 mL). La mezcla resultante fue agitada durante 14 horas a 140 °C en μW. La mezcla de reacción luego fue concentrada y el material del producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM para obtener **I-50** (20 mg, 0,04 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 478,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,31 (s, 1H), 7,86-7,46 (m, 1H), 7,08-6,81 (m, 2H), 5,81 (tt, *J* = 55,3, 3,9 Hz, 1H), 5,22-5,01 (m, 1H), 4,39-4,14 (m, 3H), 4,06 (quint, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,68-3,45 (m, 4H), 3,33-3,09 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,45-1,22 (m, 3H), 1,19-1,07 (m, 1H).

Ejemplo 108: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-56)



Paso 1. **Dimetil 2-(3,3-difluorociclobutoxi)malonato (108-2)**

A dimetil 2-diazomalonato (**106-3**, 500 mg, 3,16 mmol), 3,3-difluorociclobutan-1-ol (**108-1**, 513 mg, 4,74 mmol), y DCM (4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó acetato de rodio (II) (12,5 mg, 0,032 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 100% DCM para obtener **108-2** (649 mg, 2,72 mmol, 86% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,47 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H).

Paso 2. **2-(3,3-difluorociclobutoxi)propano-1,3-diol (108-3)**

A dimetil 2-(3,3-difluorociclobutoxi)malonato (**108-2**, 744 mg, 3,10 mmol) en THF (6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2M $LiAlH_4$ en THF (3,1 mL, 6,3 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante fue agitada durante 30 min a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, fue diluida con THF (20 mL), y se agregó Na_2SO_4•$10H_2O$ (1071 mg) lentamente en porciones. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora y se agregó Celite® hasta que los sólidos fluyeran libremente. La mezcla de reacción fue agitada durante 40 minutos a temperatura ambiente. La suspensión fue filtrada, lavada con THF (cantidad mínima), y el filtrado fue concentrado a sequedad para obtener **108-3** (499 mg, 2,74 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 4,35-4,12 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 4H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,60-2,46 (m, 2H), 2,26-2,11 (m, 1H).

Paso 3. **2-(3,3-difluorociclobutoxi)propano-1,3-diil dimetanosulfonato (108-4)**

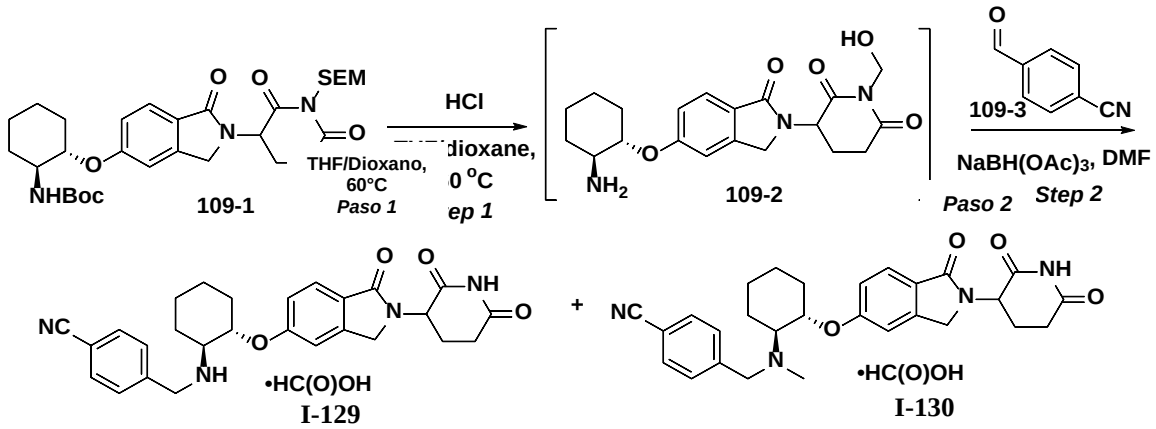
A 2-(3,3-difluorociclobutoxi)propano-1,3-diol (**108-3**, 483 mg, 2,65 mmol), DIPEA (1,2 mL, 6,6 mmol), y DMAP (32 mg, 0,27 mmol) en DCM (5 mL) se agregó MsCl (0,45 mL, 5,8 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso

saturado a 0 °C y extraída con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener **108-4**, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 4. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-difluorociclobutoxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-56)**

A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 450 mg, 1,26 mmol), DIPEA (1,3 mL, 7,5 mmol), y MeCN (2,5 mL) se agregó una solución de 2-(3,3-difluorociclobutoxi)propano-1,3-diil dimetanosulfonato (**108-4**, 852 mg, 2,52 mmol) en MeCN (1 mL). La mezcla resultante fue agitada durante 14 horas a 140 °C en el µW y luego fue concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM para obtener **I-56** (30 mg, 0,058 mmol, 5% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 504,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,18-6,69 (m, 2H), 5,11 (ddd, *J* = 13,5, 8,6, 5,1 Hz, 1H), 4,39-4,16 (m, 3H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,29-3,13 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 1H), 2,91-2,72 (m, 4H), 2,57-2,39 (m, 3H), 2,39-2,24 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,48-1,12 (m, 4H).

Ejemplo 109: 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo sal de HC(O)OH (I-129) y 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)(metil)amino)metil)benzonitrilo sal de HC(O)OH (I-130)



Paso 1. **3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona (109-2)**

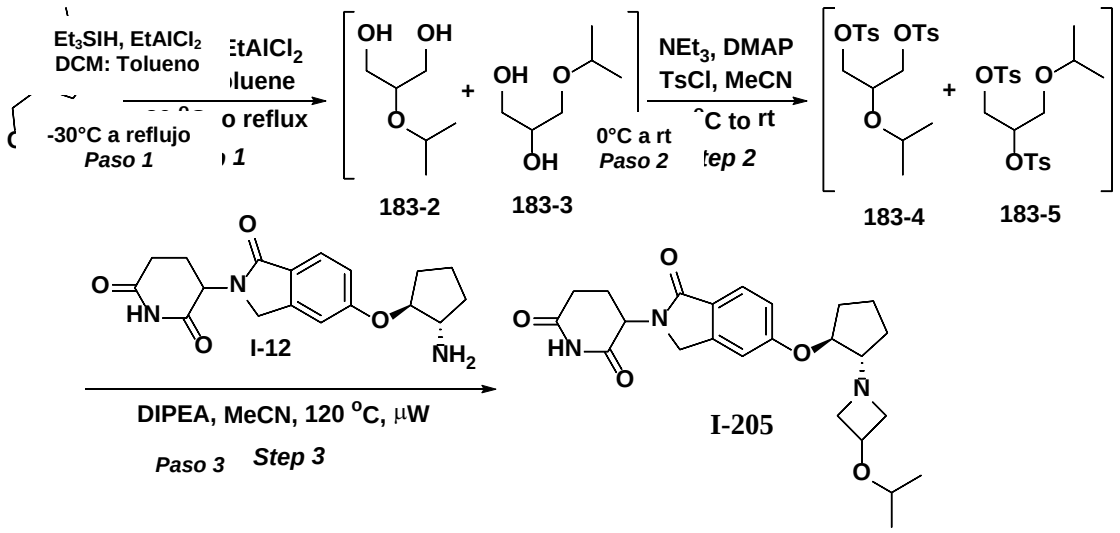
A una solución bajo agitación de terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)carbamato (**109-1**, 860 mg, 1,46 mmol) en THF (4 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (8,0 mL, 32 mmol) y la mezcla resultante agitada durante 8 horas a 60 °C. La mezcla de reacción fue filtrada y el sólido obtenido fue lavado con Et_2O (x3) y secado en vacío durante la noche para obtener el producto crudo la sal clorhidrato de **109-2** (525 mg, 1,08 mmol, 74% de

rendimiento) como un sólido blanco. El producto fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS $[M+2H]^+$ = 389,3.

Paso 2. **4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo sal de HC(O)OH (I-129) y 4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)(metil)amino)metil)benzonitrilo sal de HC(O)OH (I-130)**

A una solución bajo agitación de producto crudo **109-2** (180 mg, 0,425 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (135 mg, 0,637 mmol), y DMF (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 4-formilbenzonitrilo (**109-3**, 58,5 mg, 0,446 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada 2 horas a temperatura ambiente y luego fue concentrada. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían ~ 2 gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-129** (31 mg, 0,060 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanco y la sal formato de **I-130** (25 mg, 0,048 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. Datos para **I-129**: MS $[M+H]^+$ = 473,1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,88 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,04 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 2,1 Hz, 1H), 4,37-4,18 (m, 3H), 3,94 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 2,88-2,67 (m, 3H), 2,18-1,98 (m, 3H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,48-1,16 (m, 4H). Datos para **I-130**: MS $[M+H]^+$ = 487,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,28 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,08-6,92 (m, 2H), 5,19-5,05 (m, 1H), 4,42-4,23 (m, 3H), 3,86 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 14,6, 3,8 Hz, 1H), 2,97-2,72 (m, 3H), 2,41-2,25 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,53-1,20 (m, 4H).

Ejemplo 110: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-205)



Paso 1. **2-isopropoxipropano-1,3-diol & 3-isopropoxipropano-1,2-diol (183-2 y 183-3)**

A una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (**183-1**, 3,00 g, 22,7 mmol) en DCM (100 mL) se agregó trietil silano (4,39 g, 27,2 mmol) y dicloruro de etil aluminio (25% en tolueno (25,4 mL, 49,9 mmol) a -30 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución de bicarbonato de sodio acuosa y extraída con DCM (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener una mezcla de producto crudo **183-2** y **183-3** (1,3 g, de producto bruto) como un líquido incoloro. El material crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

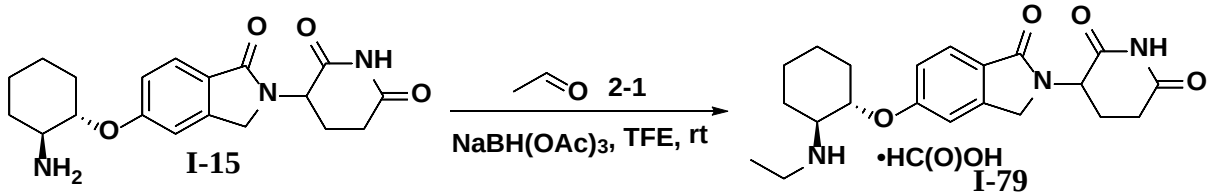
Paso 2. **2-isopropoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) & 3-isopropoxipropano-1,2-diil bis(4-metilbencensulfonato) (183-4 y 183-5)**

A una solución de una mezcla de **183-2 y 183-3** (1,3 g, 9,6 mmol) en CH_3CN (30 mL) se agregó Et_3N (5,3 mL, 38 mmol), DMAP (0,04 g, 0,3 mmol) y TsCl (4,00 g, 21,1 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción luego fue filtrada y el filtrado fue concentrado a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 10% EtOAc en hexano para obtener una mezcla de **183-4 y 183-5** (3,1 g, 7,0 mmol, 73% de rendimiento) como un líquido marrón pálido. MS $[M+H+18]^+$ = 460,1.

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(3-isopropoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-205)**

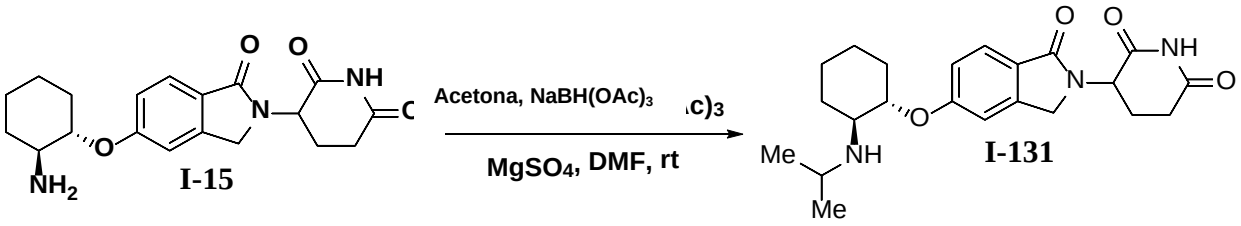
A una solución de **I-12** (400 mg, 1,2 mmol) en MeCN (10 mL) se agregó una mezcla de **183-4 y 183-5** (670 mg, 1,5 mmol) y DIPEA (0,62 mL, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 16 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción luego fue diluida con solución de bicarbonato de sodio saturada y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado vía TLC preparativa en 3% MeOH en DCM como eluyente para obtener el compuesto **I-205** (20 mg, 0,05 mmol, 4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 442,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 2H), 2,60-2,31 (m, 3H), 2,25-1,98 (m, 3H), 1,95-1,66 (m, 5H), 1,50-1,49 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 7H).

Ejemplo 111: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-79) sal de HC(O)OH



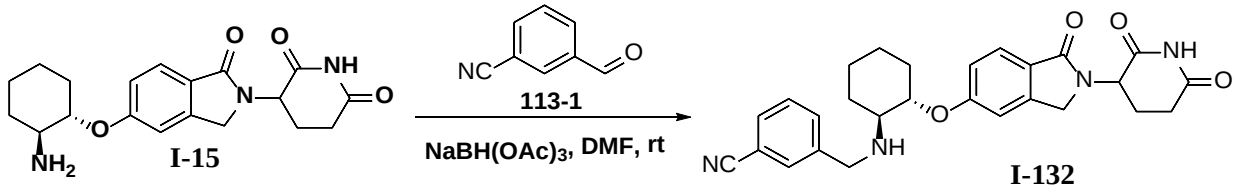
A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 103 mg, 0,25 mmol), acetaldehído (**2-1**, 0,021 mL, 0,37 mmol) y trifluoroetanol (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $NaBH(OAc)_3$ (78 mg, 0,37 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego fue diluida con DCM y concentrada sobre Celite®. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% Et_3N) en DCM y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían ~ 3 gotas de ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-79** (30 mg, 0,067 mmol, 30% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 386,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,70 (ddd, *J* = 18,2, 7,7, 3,3 Hz, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,42-2,26 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,41-1,15 (m, 4H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 112: 3-(5-(((1S,2S)-2-(isopropilamino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-131)



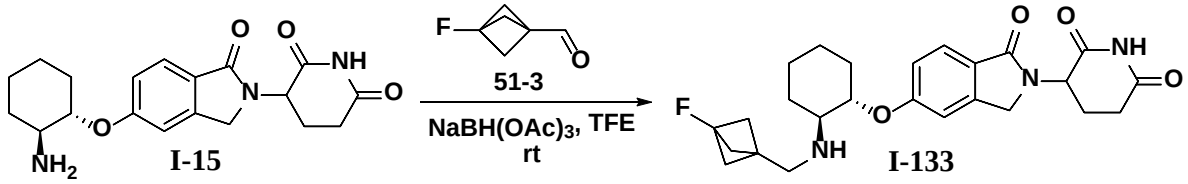
A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 90 mg, 0,25 mmol), acetona (0,09 mL, 1 mmol), y $MgSO_4$ (61 mg, 0,50 mmol) en DMF (1,0 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (107 mg, 0,50 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOH:EtOAc (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM para obtener **I-131** (95 mg, 0,24 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 400,1. ^1H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07-6,87 (m, 2H), 5,30 (br s, 1H), 5,04 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,15 (tt, *J* = 9,3, 4,6 Hz, 1H), 2,98 (heptd, *J* = 6,3, 1,8 Hz, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,41-1,16 (m, 4H), 1,11-0,99 (m, 6H).

Ejemplo 113: **3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclohexil)amino)metil)benzonitrilo (I-132)**



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 30 mg, 0,074 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó 3-formilbenzonitrilo (**113-1**, 10 mg, 0,076) y triacetoxiborohidruro de sodio (32 mg, 0,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó más 3-formilbenzonitrilo (**113-1**, 5 mg) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (40 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (30 mg) y se continuó con la agitación a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción bruta fue diluida con DMSO (1 mL) y purificada por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-132** (9,0 mg, 0,017 mmol, 23% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 473,3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,83 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,04 (ddd, J = 13,4, 5,2, 2,7 Hz, 1H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,90 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,88-2,64 (m, 3H), 2,40 (qd, J = 13,2, 4,9 Hz, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,47-1,17 (m, 4H).

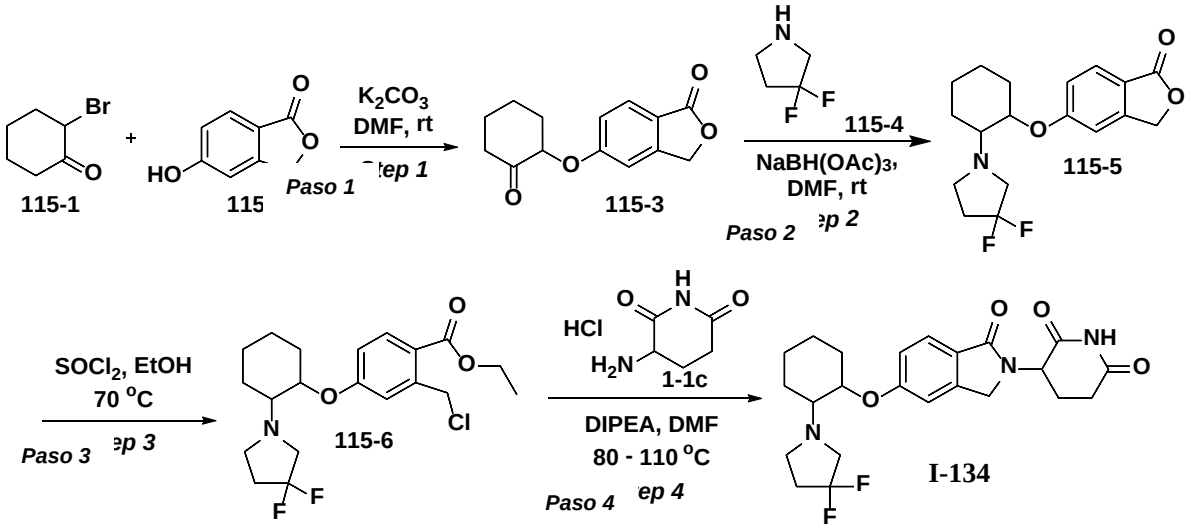
Ejemplo 114: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-133)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 80 mg, 0,22 mmol) y 3-fluorobiciclo[1,1,1]pentano-1-carbaldehído (**51-3**, 38,3 mg, 0,34 mmol) en TFE (1,0 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (316 mg, 0,45 mmol) en una porción. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h, luego filtrada, o concentrada. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOH:EtOAc (v/v = 1:3, con 1% NEt_3) en DCM para obtener **I-133** (72 mg, 0,16 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 456,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 2,97 (d, J

= 12,6 Hz, 1H), 2,83 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,79-2,59 (m, 3H), 2,36-2,17 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 2,7, Hz, 6H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,36-1,13 (m, 4H).

Ejemplo 115: 3-(5-((2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-134)



Paso 1. **5-((2-oxociclohexil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (115-3)**

5-hidroxiisobenzofuran-1(3H)-ona (**115-2**, 415 mg, 2,76 mmol), 2-bromociclohexanona (**115-1**, 508 mg, 2,87 mmol), y carbonato de potasio (807 mg, 5,84 mmol) fueron tratados con DMF (10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción luego fue diluida con acetato de etilo (150 mL) y lavada con 0,5 M LiCl (ac) (2 x 20 mL), solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (30 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica fue colectada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en hexano para obtener **115-3** (471 mg, 1,72 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido beige. MS $[M+H]^+$ = 247,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,87 (dd, *J* = 10,7, 5,7 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,52 (t, *J* = 13,7 Hz, 2H), 2,26-2,00 (m, 3H), 1,87 (q, *J* = 12,5 Hz, 2H).

Paso 2. **5-(((1R,2R)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona o 5-(((1S,2S)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (115-5)**

5-((2-oxociclohexil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**115-3**, 151 mg, 0,613 mmol), 3,3- clorhidrato de difluoropirrolidina (**115-4**, 101 mg, 0,704 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (194 mg, 0,915 mmol) fueron disueltos en DMF (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con acetato de etilo (80 mL) y agua (20 mL). La mezcla fue basificada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La capa orgánica fue lavada con solución de cloruro de litio 0,5 M (20 mL) y salmuera (20 mL), secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a

sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc (con 0,1% NEt_3) en heptano (con 0,1% NEt_3) para obtener una mezcla de productos trans (58 mg, 0,17 mmol, 28% de rendimiento) como un aceite incoloro. Los productos trans aislados fueron separados por SFC quiral (Método 2,1 x 25,0 cm Chiralpak AD-H, CO_2 Co-disolvente: MeOH/*i*-PrOH (1:1); Método isocrático: 10% Co-disolvente a 80 g/min; 100 bar, 25 ºC). El Pico 1 fue aislado para obtener un enantiómero único **115-5** (20 mg, 0,059 mmol, 10% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 338,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,52-4,31 (m, 1H), 3,10 (dq, *J* = 37,3, 12,1 Hz, 2H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 3H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 4H). SFC Quiral Pico 1: Temperatura Ambiente = 1,91 min. Estereoquímica absoluta no determinada.

Paso 3. **Enantiómero único de Etil 2-(clorometil)-4-((-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)benzoato (115-6**)

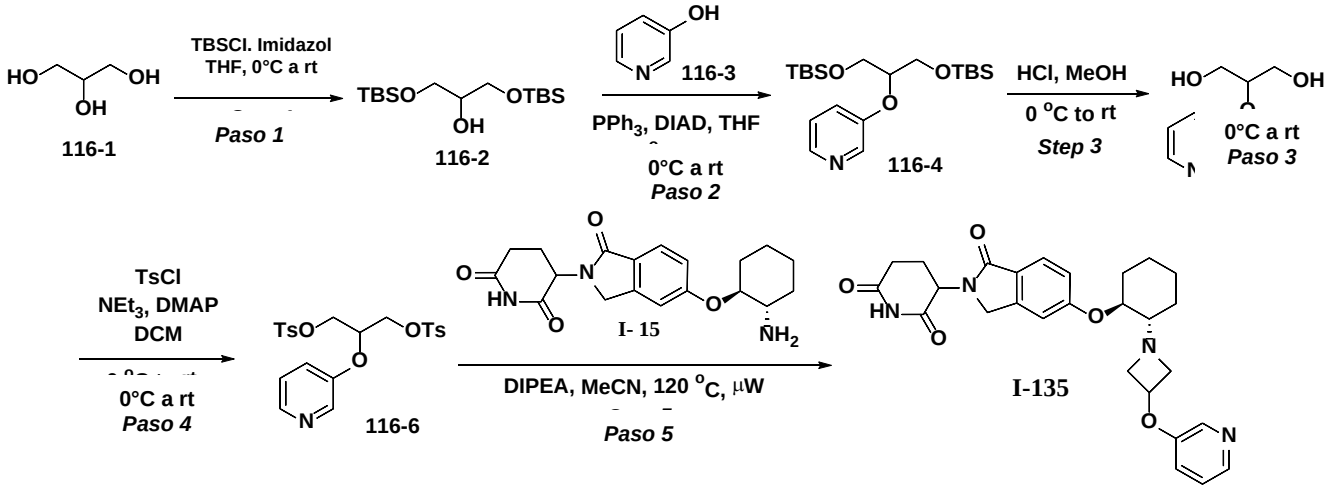
A un enantiómero único de 5-((-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**115-5**, Pico 1, 20 mg, 0,060 mmol) disuelto en EtOH (1 mL) se agregó cloruro de tionilo (30 µL, 0,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. Se agregó más cloruro de tionilo (50 µL, 0,69 mmol) y se continuó con la agitación a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 mL) y neutralizada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 15 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas para obtener **115-6** (20 mg, 43 µmol, 71% de rendimiento) como una goma de color ámbar. MS $[M+H]^+$ = 402,5.

Paso 4. **Enantiómero único de 3-(5-((-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-134)**

Una mezcla de enantiómero único de etil 2-(clorometil)-4-((-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)oxi)benzoato (**115-6**, 20,4 mg, 0,051 mmol) en DMF (0,5 mL) y DIPEA (40 µL, 0,23 mmol) fue purgada con nitrógeno tres veces. Luego se agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 14 mg, 0,083 mmol) en una porción y la mezcla de reacción fue purgada con nitrógeno nuevamente y se agitó a 80 °C durante 2 horas y luego a 110 °C durante 27 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con acetato de etilo (40 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían ~ 3 gotas de ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-134** (6,0 mg, 0,014 mmol, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 448,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,44-4,20 (m, 2H), 3,20-3,06 (m,

1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,38 (dd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,52-1,18 (m, 4H).

Ejemplo 116: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-135)



Paso 1: **2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ol (116-2)**

A una solución de propano-1,2,3-triol (**116-1**, 5,00 g, 54,3 mmol) en THF (120 mL), se agregaron imidazol (8,13 g, 119 mmol) y cloruro de TBS (16,4 g, 109 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua fría, extraída con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, salmuera, secados sobre Na2SO4 anhidro y concentrados a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 15% EtOAc en Hexano para obtener **116-2** (14,0 g, 43,7 mmol, 80%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,59-4,61 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 5H), 0,86 (s, 18H), 0,03 (s, 12H).

Paso 2: **3-((2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-il)oxi)piridina (116-4)**

A una solución bajo agitación de 2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ol (**116-2**, 4,05 g, 12,6 mmol), piridin-3-ol (**116-3**, 1,00 g, 10,5 mmol) y PPh_3 (3,30 g, 12,6 mmol) en THF (50 mL), a 0 °C se agregó DIAD (2,55 g, 12,6 mmol) por goteo y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con agua fría y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 20-40% EtOAc en Hexano para obtener **116-4** (1,60 g, 4,02 mmol, 38%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35-8,31 (m, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 4H), 0,88 (s, 18H), 0,02 (s, 12H).

Paso 3: **2-(piridin-3-iloxi)propano-1,3-diol (116-5)**

A una solución bajo agitación de 3-((2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-il)oxi)piridina (**116-4**, 1,60 g, 4,02 mmol) en MeOH (30 mL) a 0 ºC se agregó HCl concentrado (3,20 mL) por goteo y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El material crudo obtenido fue diluido con agua fría, basificado con $NaHCO_3$, y la mezcla acuosa fue concentrada a sequedad. El residuo obtenido fue agitado con 10% MeOH en DCM, filtrado, y el filtrado fue concentrado a sequedad para obtener **116-5** (0,800 g, de producto bruto) como un aceite marrón pálido. El producto fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. $[M+H]^+$ =170,20.

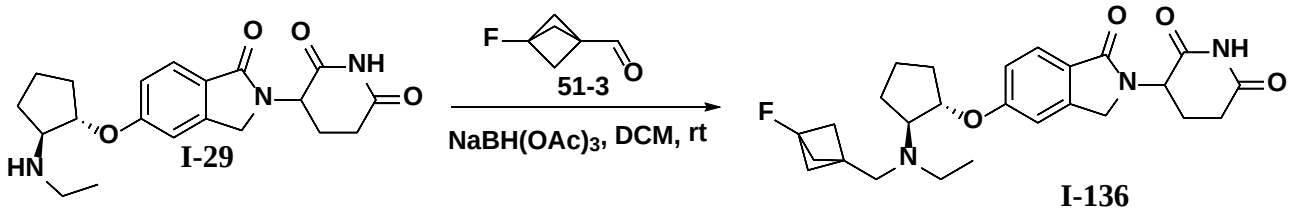
Paso 4: **2-(piridin-3-iloxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (116-6)**

A una solución de 2-(piridin-3-iloxi)propano-1,3-diol (**116-5**, 0,80 g, 4,73 mmol) en DCM (40 mL), Et_3N (1,91 g, 18,9 mmol) a 0 ºC se agregó DMAP (0,190 g, 1,56 mmol) y cloruro de tosilo (2,25 g, 11,8 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua fría y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 50% EtOAc en hexano para obtener **116-6** (1,30 g, 2,72 mmol, 58%) como un aceite incoloro. MS $[M+H]^+$ = 478,10.

Paso 5. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-135)**

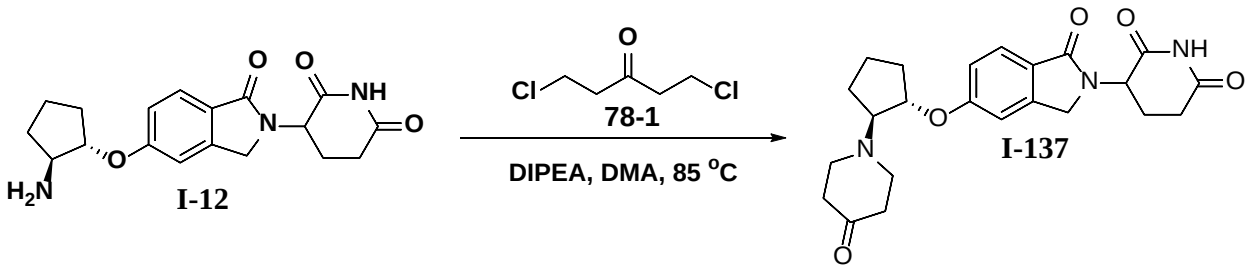
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-15**, 200 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó 2-(piridin-3-iloxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**116-6**, 401 mg, 0,84 mmol) y DIPEA (0,43 g, 3,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 16 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: LUNA C18 (250 mm x 21,2 mm), 5,0µ, Fase móvil-A: 0,01% HCOOH (ac), Fase móvil-B: acetonitrilo; Método: 0/10, 2/10, 8/50. Velocidad de flujo: 20 mL / min). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-135** (25 mg, 0,05 mmol, 9%) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 491,20. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,96 (s, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 3H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,85-2,32 (m, 4H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,66-1,64 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 117: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil((3-fluorobiciclo[1,1,1]pentan-1-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-136)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-29**, 12 mg, 0,032 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó 3-fluorobiciclo[1,1,1]pentano-1-carbaldehído (**51-3**, 7,4 mg, 0,065 mmol). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (21 mg, 0,097 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Método Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 35-60% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían varias gotas de ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-136** (6,0 mg, 11 µmol, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,01 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,04 (ddd, *J* = 13,3, 5,1, 2,2 Hz, 1H), 4,60–4,48 (s, 1H), 4,32-4,17 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 1H), 2,84-2,67 (m, 4H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 8H), 1,75-1,59 (m, 3H), 1,55-1,41 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

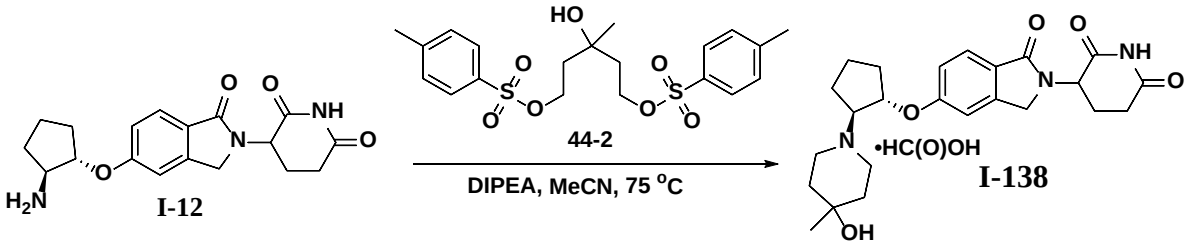
Ejemplo 118: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(4-oxopiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-137)



3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 99 mg, 0,14 mmol) fue disuelto en DMA (1 mL) y se agregó DIPEA (0,07 mL, 0,4 mmol), seguido por una solución de 1,5-dicloropentan-3-ona (**78-1**, 21 mg, 0,14 mmol) en DMA (1 mL). La solución resultante se agitó a 85 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más 1,5-dicloropentan-3-ona (**78-1**, 21 mg, 0,14 mmol) en DMA (200 uL) y continuó la agitación 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente, se agregó DIPEA (0,07 mL, 0,4 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue vertida en bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con DCM: *i*-PrOH (4:1). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, o concentradas. El

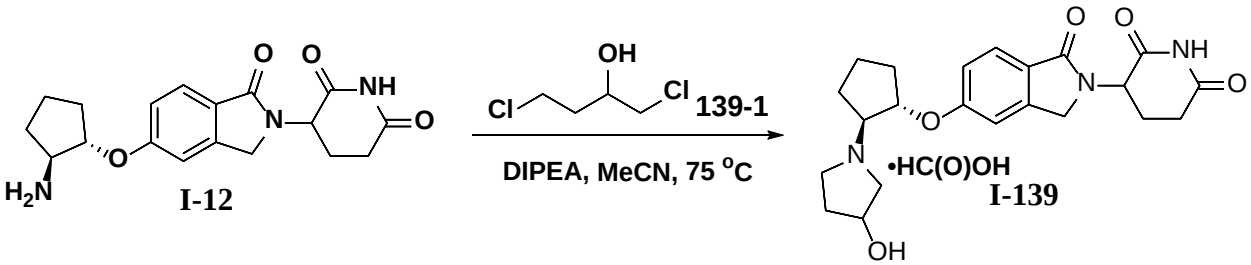
material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-10% *i*-PrOH en DCM para obtener **I-137** (11 mg, 0,024 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 426,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78 (t, *J* = 6,1 Hz, 4H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 5H), 2,18-2,04 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,61-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 119: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-138)



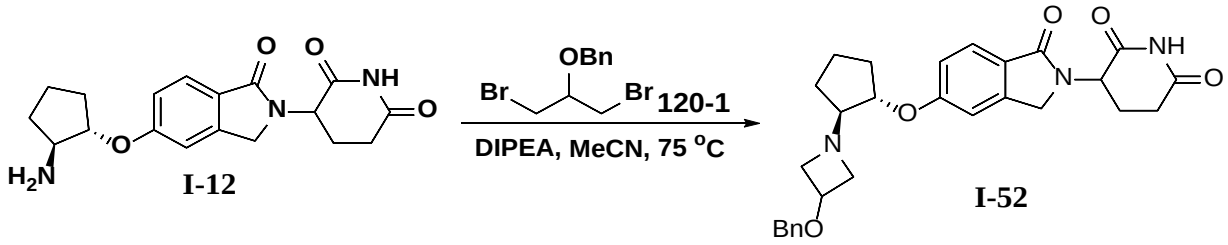
3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 70,0 mg, 0,153 mmol) fue disuelto en MeCN (1 mL) y se agregó DIPEA (0,16 mL, 0,92 mmol), seguido por una solución de 3-hidroxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**44-2**, 203 mg, 0,459 mmol) en MeCN (1 mL) y la solución resultante se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue concentrada y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Método Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían ~3 gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-138** (11,0 mg, 22,0 µmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 442,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,1, 9,3 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 7,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 5H), 2,11-1,87 (m, 3H), 1,72-1,55 (m, 3H), 1,54-1,37 (m, 5H), 1,07 (s, 3H).

Ejemplo 120: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-139)



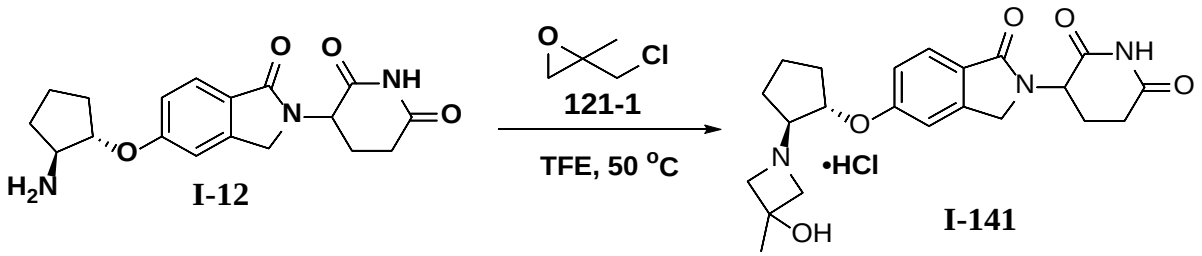
A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 56,0 mg, 0,163 mmol) disuelto en MeCN (1 mL) se agregó DIPEA (0,17 mL, 0,98 mmol) seguido por una solución de 1,4-diclorobutan-2-ol (**139-1**, 70,0 mg, 0,489 mmol) en MeCN (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó más DIPEA (0,17 mL, 0,98 mmol) y 1,4-diclorobutan-2-ol (**139-1**, 70,0 mg, 0,489 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante la noche y luego fue concentrada. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Método Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían ~3 gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-139** (13 mg, 25 µmol, 16% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 414,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,73-4,59 (m, 2H), 4,39 (dd, *J* = 17,2, 8,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,1, 6,7 Hz, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 3H), 1,73-1,45 (m, 5H).

Ejemplo 120: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-52)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 65,0 mg, 0,142 mmol) disuelto en MeCN (1 mL) se agregó DIPEA (0,10 mL, 0,57 mmol), seguido por una solución de (((1,3-dibromopropan-2-il)oxi)metil)benceno (**120-1**, 109 mg, 0,354 mmol) en MeCN (1 mL). La solución resultante se agitó a 75 °C. Al consumirse por completo los materiales de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente por mezcla azeotrópica con tolueno (2x), y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-52** (4,70 mg, 8,60 µmol, 6% de rendimiento) como un sólido vidrioso. MS $[M+H]^+$ = 490,6. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,11-8,03 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 5,25-5,14 (m, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,55-4,40 (m, 5H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 2,97-2,77 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 3H).

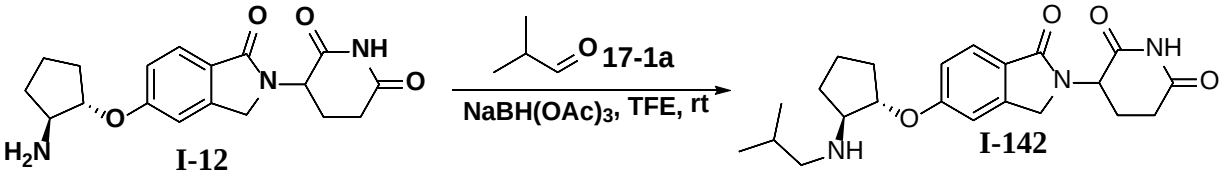
Ejemplo 121: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HCl (I-141)



I-12 I-141

2-(clorometil)-2-metiloxirano (**121-1**, 20,0 mg, 0,188 mmol) se agregó a una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 56,0 mg, 0,163 mmol) en TFE (0,75 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego calentada a 50 °C, y agitada a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción luego fue calentada a 70 °C durante la noche con agitación, enfriada a temperatura ambiente y concentrada a sequedad. El material crudo fue triturado con acetona (x3) y el sólido resultante secado bajo vacío para obtener la sal de HCl de **I-141** (28,0 mg, 57,0 µmol, 35% de rendimiento) como un sólido anaranjado. MS $[M+H]^+$ = 414,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,14–5,01 (m, 1H), 4,94–4,75 (m, 1H), 4,47–4,36 (m, 1H), 4,34–4,18 (m, 1H), 4,17–3,81 (m, 4H), 2,98–2,83 (m, 1H), 2,64–2,55 (m, 1H), 2,45–2,35 (m, 2H), 2,21–2,10 (m, 1H), 2,03–1,94 (m, 1H), 1,87–1,53 (m, 5H), 1,51–1,30 (m, 3H).

Ejemplo 122: 3-(5-(((1S,2S)-2-(isobutilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-142)

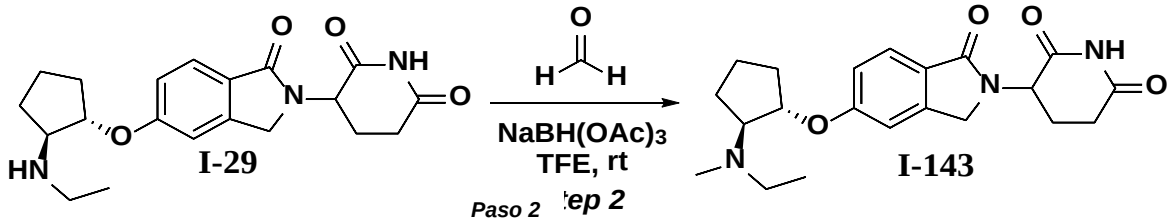


I-12 I-142

A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 80,0 mg, 0,175 mmol) disuelto en TFE (1,5 mL) se agregó isobutiraldehído (**17-1a**, 16 µL, 0,18 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más isobutiraldehído (**17-1a**, 16 µL, 0,18 mmol), TFE (1 mL), y triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg, 0,35 mmol) hasta observarse el consumo completo de **I-12**. La mezcla de reacción luego fue vertida en carbonato de sodio saturado (acuoso) (2mL) y extraída con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-10% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-142** (45,0 mg, 0,107 mmol, 61% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 400,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,1, 4,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,1, 9,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,1, 8,3 Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,63-2,53 (m,

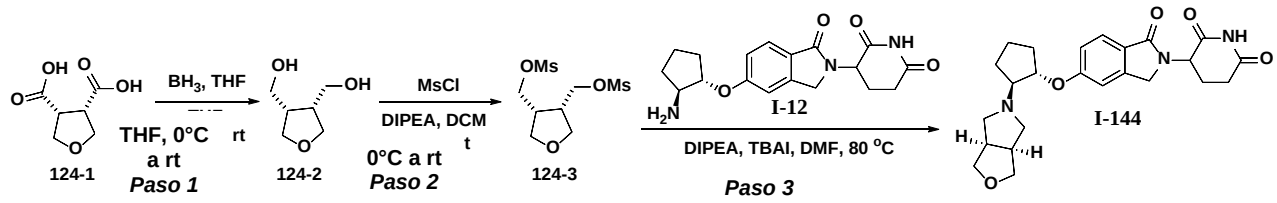
1H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,79-1,54 (m, 5H), 1,53-1,38 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 123: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-143)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-29**, 30,0 mg, 81,0 µmol) en DCE (1 mL) se agregó paraformaldehído (13,0 mg, 0,433 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (20,0 mg, 94,0 µmol) y ácido acético (1 µL, 17,0 µmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue vertida en bicarbonato de sodio saturado (acuoso) (2mL) y extraída con *i*-PrOH:DCM (1:9) (x4). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-143** (16,0 mg, 39,0 µmol, 49% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 386,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,1, 10,3 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,1, 8,5 Hz, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,74-1,57 (m, 3H), 1,50 (s, 1H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo 124: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-144)



Paso 1. **((3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diil)dimetanol (124-2)**

A ácido *cis*-tetrahidrofuran-3,4-dicarboxílico (**124-1**, 690 mg, 4,31 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C y bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó BH_3 (17,2 mL, 17,2 mmol) (1M en THF) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue apagada con MeOH (2 mL) a 0 °C y concentrada a sequedad para obtener **124-2** como un aceite incoloro. El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,28–4,12 (m, 2H), 4,00–3,87 (m, 2H), 3,82–3,65 (m, 2H), 3,59–3,44 (m, 2H), 1,64–1,48 (m, 2H), 1,48–1,32 (m, 2H).

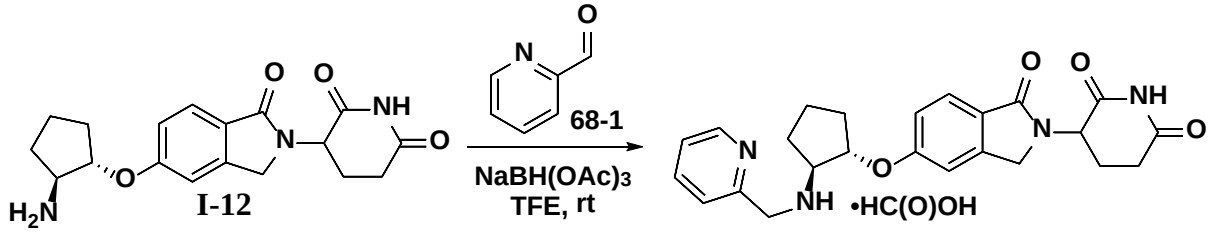
Paso 2. **((3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diil)bis(metileno) dimetanosulfonato (124-3)**

Al producto crudo ((3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diil)dimetanol (**124-2**, 569 mg, 4,31 mmol) en DIPEA (3,15 mL, 18,1 mmol) y DCM (10 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,733 mL, 9,47 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego diluida con H_2O y extraída con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad para obtener **124-3** (1,21 g, 4,19 mmol, 97% de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,41–4,34 (m, 2H), 4,32–4,25 (m, 2H), 4,04–3,96 (m, 2H), 3,79–3,71 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,92–2,80 (m, 2H).

Paso 3. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-144)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 500 mg, 1,46 mmol), DIPEA (1,3 mL, 7,3 mmol) y TBAI (27 mg, 0,073 mmol) en DMF (5 mL) se agregó ((3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diil)bis(metileno) dimetanosulfonato (**124-3**, 1,05 g, 3,64 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 55 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada y el material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-144** (30,4 mg, 68,0 µmol, 5% de rendimiento) como un sólido beige claro. MS $[M+H]^+$ = 440,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,66 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 5,19-4,96 (m, 1H), 4,74-4,57 (m, 1H), 4,38-4,14 (m, 2H), 3,77-3,60 (m, 2H), 3,55-3,41 (m, 2H), 2,89-2,60 (m, 7H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 1H).

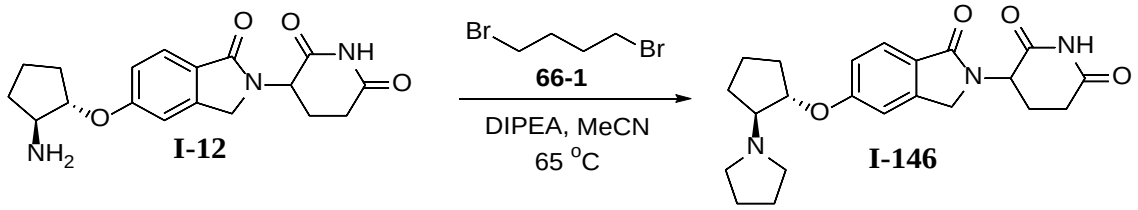
Ejemplo 125: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-145)



A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 71,6 mg, 0,184 mmol) y picolinaldehído (**68-1**, 22,9 mg, 0,214 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (55,3 mg, 0,261 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó más picolinaldehído (**68-1**, 20 mg, 0,19 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (39 mg, 0,18 mmol) hasta observase la desaparición completa de **I-12**. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (80 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio saturada (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. La mezcla de reacción bruta fue purificada por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones:

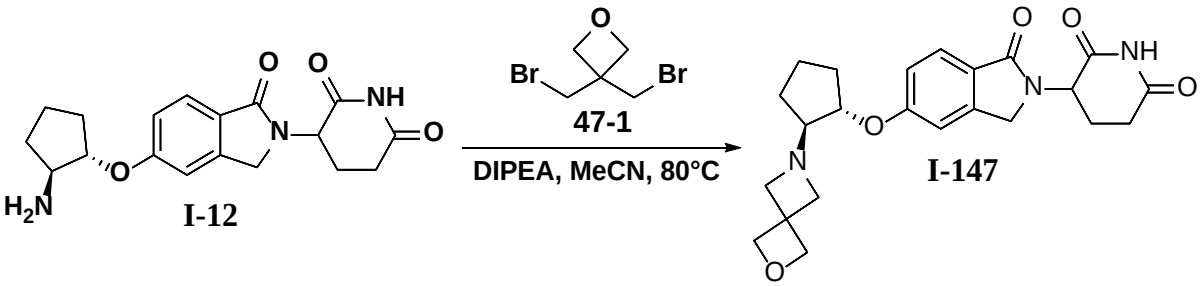
Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-145** (49,8 mg, 0,103 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 435,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,53–8,45 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (tt, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,63–7,57 (m, 1H), 7,47–7,40 (m, 1H), 7,27–7,20 (m, 1H), 7,14 (dd, *J* = 4,1, 2,2 Hz, 1H), 7,06–6,92 (m, 1H), 5,07 (ddd, *J* = 13,3, 5,1, 2,4 Hz, 1H), 4,72–4,64 (m, 1H), 4,45–4,19 (m, 2H), 3,97–3,82 (m, 2H), 3,21–3,15 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 18,2, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,63–2,55 (m, 1H), 2,44–2,34 (m, 1H), 2,21–2,11 (m, 1H), 2,04–1,87 (m, 2H), 1,83–1,60 (m, 3H), 1,59–1,47 (m, 1H).

Ejemplo 126: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(pirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-146)



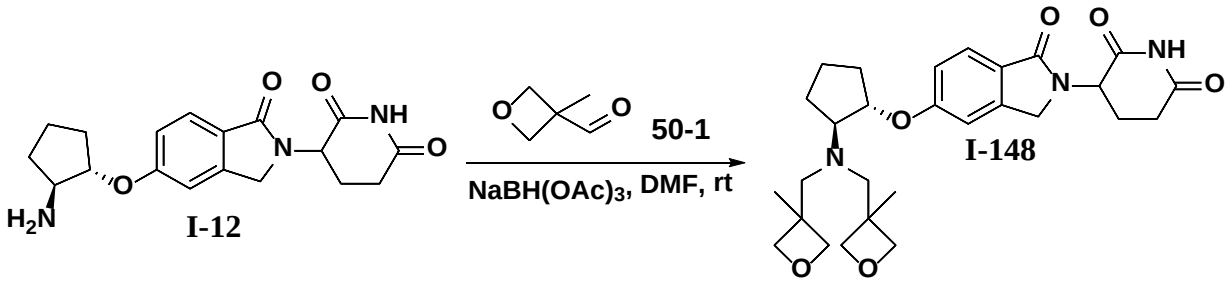
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 100 mg, 0,291 mmol) en MeCN (3 mL) se agregó 1,4-dibromobutano (**66-1**, 0,035 mL, 0,29 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó a una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 mL). La mezcla acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y el disolvente orgánico concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-146** (47 mg, 12 µmol, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 398,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,44-4,20 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 18,0, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,83-2,70 (s, 1H), 2,65-2,50 (m, 4H, oscurecido por señal de DMSO), 2,39 (td, *J* = 13,2, 4,4 Hz, 2H), 2,21-2,10 (s, 1H), 2,02-1,88 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,75-1,51 (m, 8H).

Ejemplo 127: 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-147)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 30 mg, 0,087 mmol) en MeCN (2 mL) se agregó DIPEA (0,076 mL, 0,44 mmol) seguido por 3,3-bis(bromometil)oxetano (**47-1**, 64 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó más 3,3-bis(bromometil)oxetano (**47-1**, 64 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (0,076 mL, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 días y luego concentrada a sequedad, recogida en DCM, y vertida en bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3). El producto obtenido fue recogido en DCM y lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad para obtener **I-147** (13 mg, 0,027 mmol, 32% de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS $[M+H]^+$ = 426,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dt, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 4H), 4,50 (dd, *J* = 6,1, 2,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,2, 2,9 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,30–3,26 (m, 4H, hombro en señal de H_2O), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,79-1,52 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 1H).

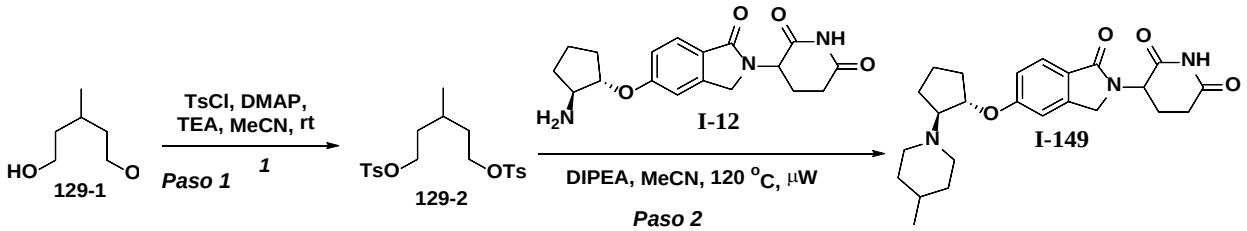
Ejemplo 128: 3-(5-(((1S,2S)-2-(bis((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-148)



A una suspensión de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 146 mg, 0,130 mmol) en DMF (1 mL) se agregó 3-metiloxetano-3-carbaldehído (**50-1**, 40 mg, 0,39 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó más 3-metiloxetano-3-carbaldehído (**50-1**, 50 mg, 0,49 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol) y continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó más 3-metiloxetano-3-carbaldehído (**50-1**, 50 mg, 0,490 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol) y continuó la agitación a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada sobre Celite®, por mezcla azeotrópica heptano (x2). El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **I-148** (98,0 mg, 0,186 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS $[M+H]^+$ = 512,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s,

1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 14,0, 4,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,46-4,19 (m, 6H), 4,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 2,88 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 13,2 Hz, 4H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,73-1,39 (m, 4H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 129: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-149)



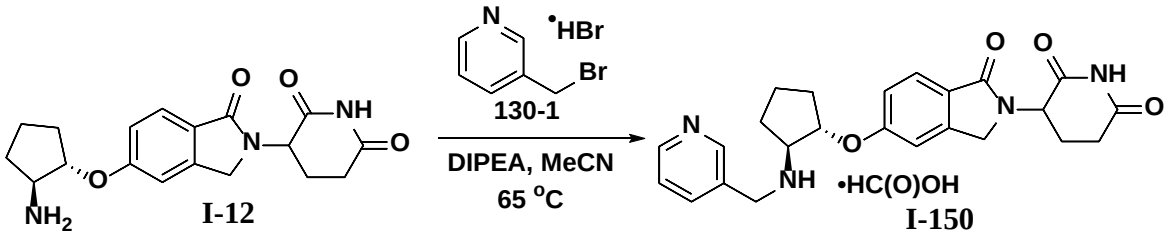
Paso 1. **3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (129-2)**

A una solución de 3-metilpentano-1,5-diol (**129-1**, 650 mg, 5,50 mmol) en MeCN (15 mL) se agregó DMAP (100 mg, 0,819 mmol) y TEA (3,1 mL, 22 mmol), seguido por TsCl (3,00 g, 15,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-50% EtOAc en heptano para obtener **129-2** (2,27 g, 5,32 mmol, 97% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS $[M+H_2O]^+$ = 444,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,80-7,76 (m, 4H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 4H), 4,05-3,97 (m, 4H), 2,46 (s, 6H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,49-1,36 (m, 2H), 0,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-149)**

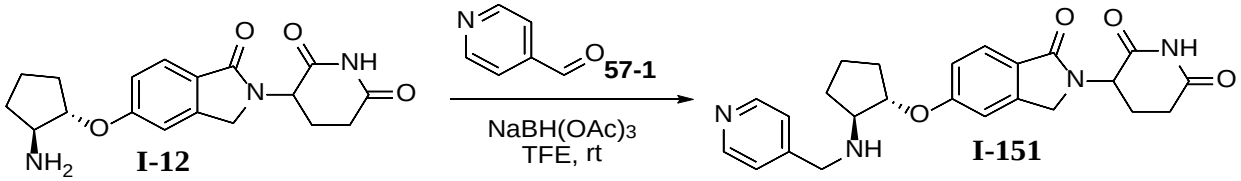
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 75,0 mg, 0,218 mmol) en MeCN (2 mL) se agregó DIPEA (0,23 mL, 1,3 mmol), seguido por 3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**129-2**, 466 mg, 1,09 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de μW durante 1 hora. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-10% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) . El material obtenido fue recogido en DCM y lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron concentrada a sequedad para obtener **I-149** (36,0 mg, 0,080 mmol, 37% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 426,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,73–4,66 (m, 1H), 4,45–4,18 (m, 2H), 2,97–2,76 (m, 3H), 2,63–2,55 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,10-1,83 (m, 5H), 1,75-1,42 (m, 5H), 1,37-1,19 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 2H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 130: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-150)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 100 mg, 0,291 mmol) en MeCN (3 mL) se agregó 3-(bromometil)piridina HBr (**130-1**, 73,7 mg, 0,291 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó a una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 mL). La mezcla acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y el disolvente orgánico concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3). El material obtenido fue tratado con 1:1 MeCN/éter dietílico. La suspensión resultante fue sonicada y filtrada y el sólido obtenido fue lavado con éter dietílico. El filtrado fue colectado y concentrado a sequedad. El material fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-150** (8,0 mg, 0,016 mmol, 5% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 435,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,42-4,21 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,91 (ddd, *J* = 17,7, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,80-1,60 (multipletes, 3H), 1,58-1,48 (m, 1H).

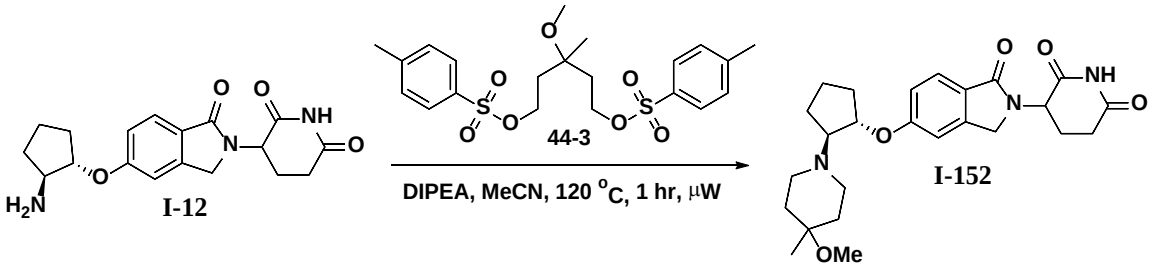
Ejemplo 131: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-((piridin-4-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-151)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 100 mg, 0,291 mmol) en TFE (3 mL) se agregó isonicotinaldehído (**57-1**, 31 mg, 0,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0,44 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se agregó a una

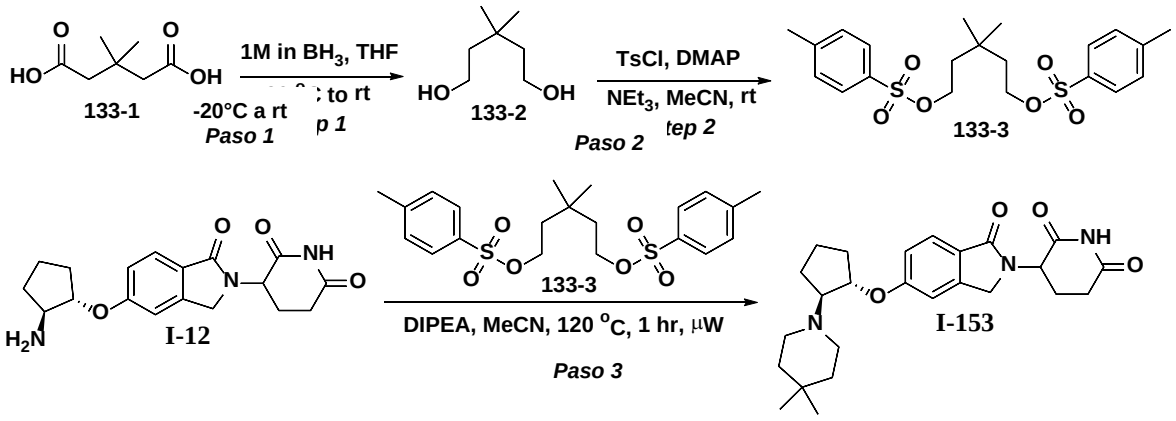
solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 mL). La mezcla acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y el disolvente orgánico evaporado y concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener el material bruto. El material obtenido luego fue nuevamente purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-151** (10,0 mg, 0,022 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 435,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 10,96 (s, 1H), 8,56-8,43 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,72-4,57 (br m, 1H), 4,43-4,20 (m, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 2,39 (br d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,23-2,10 (br m, 1H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,84-1,45 (br m, 4H).

Ejemplo 132: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-152)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 50,0 mg, 0,146 mmol) en MeCN (1,5 mL) se agregó DIPEA (0,13 mL, 0,73 mmol), seguido por 3-metoxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**44-3**, 165 mg, 0,361 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de μW durante 1 hora. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el residuo de producto crudo fue recogido en DCM y lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso) y las fases fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con DCM y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-10% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-152** (22,0 mg, 0,046 mmol, 32% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 456,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,47–4,17 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,97–2,82 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,45–2,28 (m, 5H), 2,11–1,85 (m, 3H), 1,72–1,55 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

Ejemplo 133: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-153)



Paso 1. **3,3-dimetilpentano-1,5-diol (133-2)**

A una solución de ácido 3,3-dimetilpentanodioico (**133-1**, 600 mg, 3,75 mmol) en THF (15 mL) enfriada a -20 °C se agregó lentamente BH_3 (1M en THF) (9,4 mL, 9,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -20 °C, luego fue calentada a temperatura ambiente y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y fue apagada con agua (8 mL). Se agregó K_2CO_3 y la mezcla acuosa fue extraída con Et_2O (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad para obtener el producto crudo **133-2** (516 mg) como un aceite amarillo pálido. El producto fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,58 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 0,95 (s, 6H).

Paso 2. **3,3-dimetilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (133-3)**

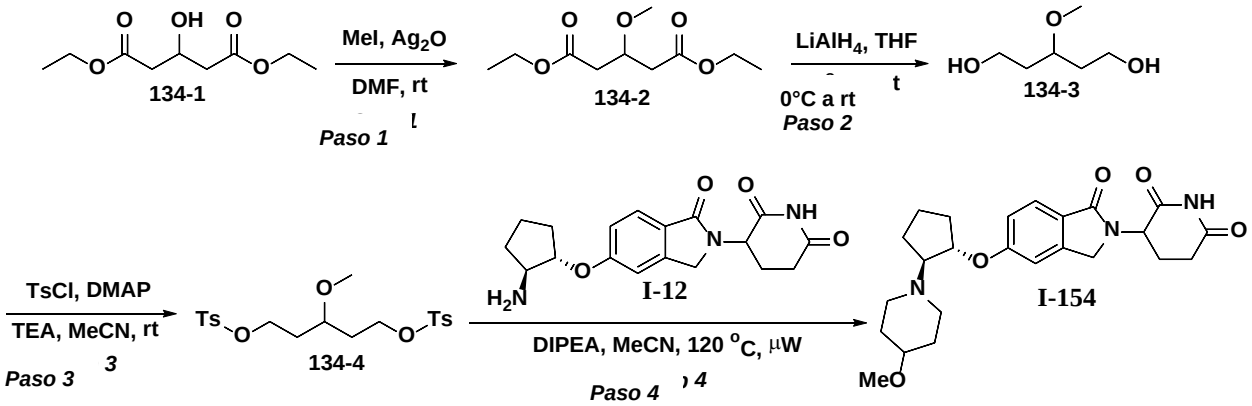
A una solución de 3,3-dimetilpentano-1,5-diol (**133-2**, 516 mg, 3,90 mmol) en MeCN (20 mL) se agregó DMAP (238 mg, 1,95 mmol) y TEA (2,2 mL, 16 mmol), seguido por TsCl (1,86 g, 9,76 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando 0-50% EtOAc en heptano para obtener **133-3** (860 mg, 1,95 mmol, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 441,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,80-7,75 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 4H), 4,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H), 2,46 (s, 6H), 1,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H), 0,85 (s, 6H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-153)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 50,0 mg, 0,146 mmol) en MeCN (2 mL) se agregó DIPEA (0,13 mL, 0,73 mmol), seguido por 3,3-dimetilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**133-3**, 96,0 mg, 0,218 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de μW durante 3 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue recogido en DCM y lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, o concentradas.

El producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-10% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-153** (26 mg, 0,056 mmol, 39% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 440,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,1, 9,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,1, 8,1 Hz, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 5H), 2,12-1,86 (m, 3H), 1,72-1,55 (m, 3H), 1,56-1,41 (m, 1H), 1,37-1,23 (m, 4H), 0,88 (s, 6H).

Ejemplo 134: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-154)



Paso 1. **Dietil 3-metoxipentanodioato** (**134-2)**

A una mezcla de dietil 3-hidroxigluturato (**134-1**, 0,455 mL, 2,45 mmol) y óxido de plata (1,42 g, 6,12 mmol) en DMF (5 mL), se agregó yoduro de metilo (0,77 mL, 12 mmol) por goteo durante lo cual la temperatura de reacción se mantuvo en 25-30 °C con un baño de agua. La mezcla resultante fue entonces agitada a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción fue filtrada y el precipitado formado fue lavado con éter dietílico. El filtrado fue lavado con 5% $NaHSO_3$ (ac) y salmuera y la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentrada a sequedad para obtener **134-2** (440 mg, 2,02 mmol, 82% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,25–4,13 (m, 4H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,71–2,51 (m, 4H), 1,36–1,21 (m, 6H).

Paso 2. **3-metoxipentano-1,5-diol** (**134-3)**

A una solución de dietil 3-metoxipentanodioato (**134-2**, 250 mg, 1,15 mmol) en THF (20 mL) enfriada a 0 °C se agregó lentamente hidruro de litio y aluminio 1M en THF (3,44 mL, 3,44 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 0 °C y luego calentada a temperatura ambiente y agitada a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, fue apagada con sulfato de sodio saturado (acuoso), y filtrada. El precipitado obtenido fue lavado con éter dietílico. El filtrado fue lavado con 5% $NaHSO_3$ (ac) y salmuera, secado sobre Na_2SO_4, filtrado, y concentrado a sequedad para obtener **134-3** que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

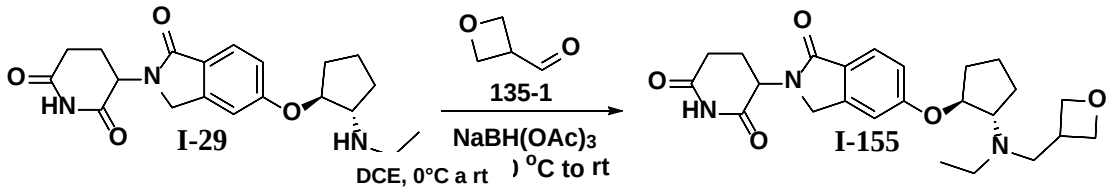
Paso 3. **3-metoxipentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato)** (**134-4)**

A una solución de 3-metoxipentano-1,5-diol (**134-3**, 92,0 mg, 0,686 mmol) en MeCN (5 mL) se agregó DMAP (42 mg, 0,34 mmol) y TEA (0,38 mL, 2,7 mmol), seguido por TsCl (327 mg, 1,71 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El residuo obtenido fue tratado con éter dietílico y filtrado. El filtrado fue concentrado a sequedad y el material del producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-60% EtOAc en heptano para obtener **134-4** (40,0 mg, 0,090 mmol, 13% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS $[M+H_2O]^+$ = 460,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,81-7,76 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 4H), 4,13-4,01 (m, 4H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 1,84-1,68 (m, 4H).

Paso 4. **3-(5-(((1S,2S)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-154)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 31 mg, 0,090 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó DIPEA (0,047 mL, 0,27 mmol), seguido por 3-metoxipentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**134-4**, 40 mg, 0,090 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el residuo de producto crudo fue recogido en DCM y lavado con bicarbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-10% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-154** (11 mg, 0,022 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 442,6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,73–4,66 (m, 1H), 4,45–4,18 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,17–3,09 (m, 1H), 2,97–2,81 (m, 2H), 2,79-2,66 (m,1H), 2,59 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,44–2,34 (m, 1H), 2,22–1,86 (m, 5H), 1,86–1,74 (m, 2H), 1,72–1,54 (m, 4H), 1,53–1,31 (m, 3H).

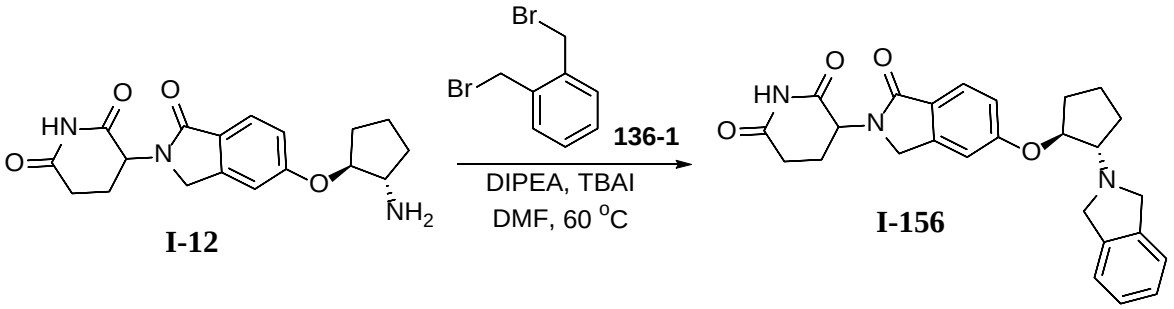
Ejemplo 135: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(oxetan-3-ilmetil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-155)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-29**, 0,18 g, 0,49 mmol) y oxetano-3-carbaldehído (**135-1**, 60 mg, 0,73 mmol) en DCE (10 mL) a 0 °C se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,15 g, 0,73 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con EtOAc (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice

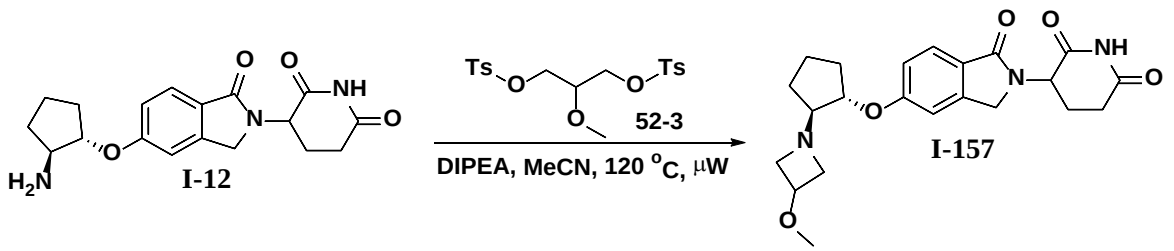
levigando con 5% MeOH en DCM para obtener el compuesto **I-155** (70 mg, 0,16 mmol, 33% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 442,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 3H), 1,52-1,49 (m,1H), 0,96-0,93 (m, 3H).

Ejemplo 136: 3-(5-(((1S,2S)-2-(isoindolin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-156)



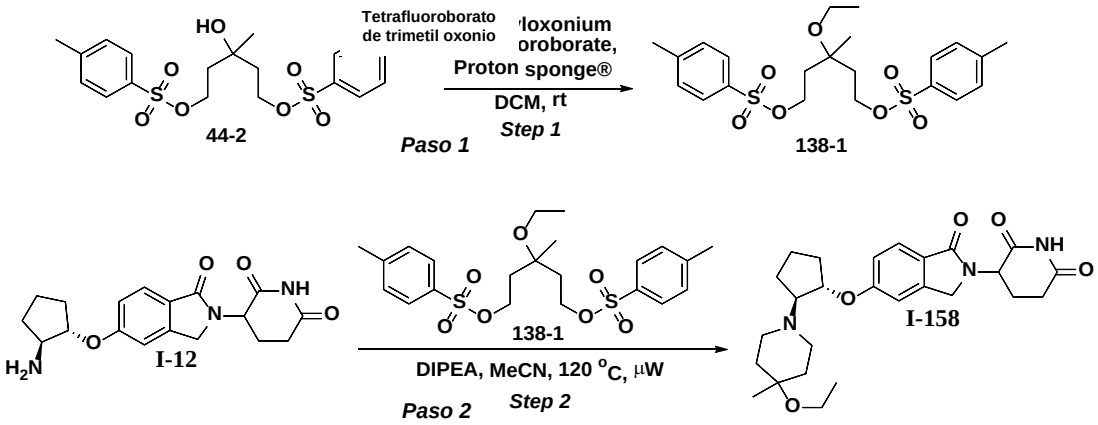
A una solución bajo agitación de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 200 mg, 0,580 mmol) y DIPEA (0,300 mL, 1,74 mmol) en DMF (10 mL) se agregó 1,2-bis(bromometil)benceno (**136-1**, 230 mg, 0,860 mmol), seguido por TBAI (20 mg, 0,060 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 10% MeOH en DCM y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: ZOBRAX ECLIPS XDB C18 (150 x 21,5 µm), Fase móvil A: 0,01% TFA (ac), Fase móvil B: MeCN, Tiempo (min)/%B: 0/25, 2/35, 9/65, Velocidad de flujo: 18 ml/min) para obtener **I-156** (15 mg, 0,03 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 446,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,98 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 5H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,42 (d, *J* = 17,2, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,2, 1H), 3,96-3,87 (m, 3H) 3,20-3,16 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H).

Ejemplo 137: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-157)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 50,0 mg, 0,146 mmol) en MeCN (1,5 mL) se agregó DIPEA (0,15 mL, 0,87 mmol), seguido por 2-metoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**52-3**, 177 mg, 0,427 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el residuo de producto crudo fue recogido en DCM y lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-157** (13,0 mg, 0,028 mmol, 19% de rendimiento) como sólido cristalino claro. MS $[M+H]^+$ = 414,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56–4,50 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,2, 3,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,1, 3,6 Hz, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 3H), 1,44-1,35 (m, 1H).

Ejemplo 138: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-etoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-158)



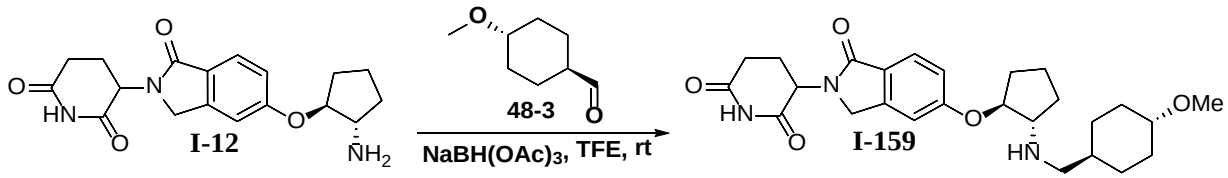
Paso 1. **3-etoxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (138-1)**

A una solución de 3-hidroxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**44-2**, 250 mg, 0,565 mmol) y Proton-sponge® (242 mg, 1,13 mmol) en DCM se agregó tetrafluoroborato de trietiloxonio (1M en DCM) (1,1 mL, 1,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más tetrafluoroborato de trietiloxonio (1M en DCM) (1,1 mL, 1,1 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-60% EtOAc en heptano para obtener **138-1** (61,0 mg, 0,130 mmol, 23% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS $[M+H_2O]^+$ = 488,4. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,80-7,75 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 4H), 4,11-4,01 (m, 4H), 3,18 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 6H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(4-etoxi-4-metilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-158)**

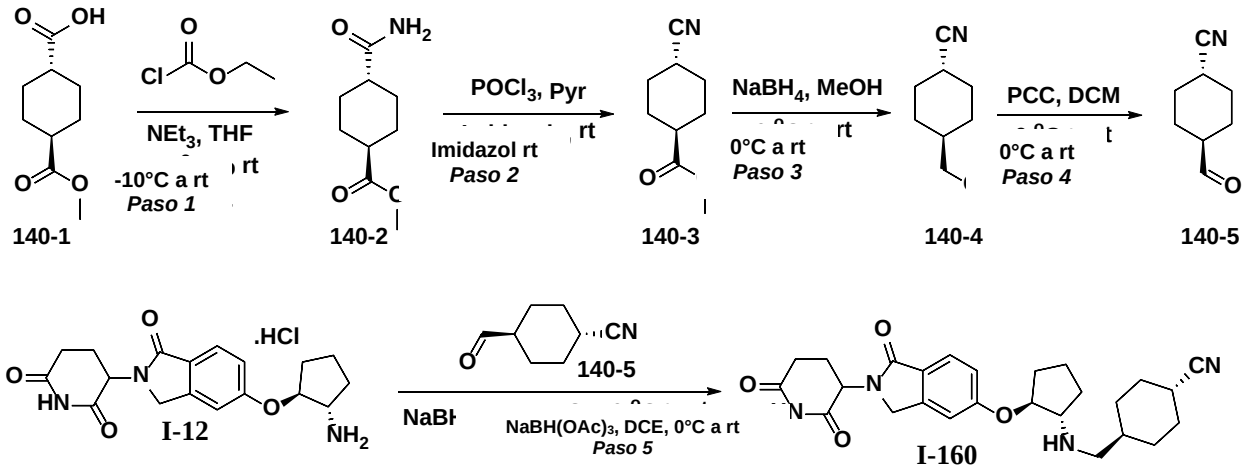
A una solución de 3-etoxi-3-metilpentano-1,5-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**138-1**, 61 mg, 0,13 mmol) y 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 40 mg, 0,12 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó DIPEA (0,10 mL, 0,58 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 12 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el residuo de producto crudo fue recogido en DCM y lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-158** (10 mg, 0,019 mmol, 16% de rendimiento) como sólido cristalino claro. MS $[M+H]^+$ = 470,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20–7,14 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,73–4,65 (m, 1H), 4,43–4,19 (m, 2H), 3,30–3,24 (m, 3H, hombro en señal de H2O), 2,98–2,81 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,47–2,34 (m, 4H), 2,11–1,88 (m, 3H), 1,73–1,55 (m, 5H), 1,54–1,35 (m, 3H), 1,10–1,00 (m, 6H).

Ejemplo 139: 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-159)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 0,20 g, 0,53 mmol) y (1r,4r)-4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído (**48-3**, 0,15 g, 1,1 mmol) en TFE (10 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,17 g, 0,78 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5% MeOH en DCM para obtener **I-159** (22 mg, 0,050 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido verde pálido. $[M+H]^+$ = 470,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,19-2,87 (m, 3H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 4H), 1,79-1,62 (m, 5H), 1,42-1,28 (m, 3H), 1,05-0,72 (m, 4H).

Ejemplo 140: (1S,4r)-4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonitrilo (I-160)



Paso 1. **Metil 4-carbamoilciclohexano-1-carboxilato (140-2)**

A una solución enfriada de ácido (1r,4r)-4-(metoxicarbonil)ciclohexano-1-carboxílico (**140-1**, 5,00 g, 15,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a -10 ºC se agregó en forma secuencial TEA (7,2 mL, 38 mmol) y cloroformato de etilo (2,25 mL, 22,9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción luego fue enfriada a -10 °C, se agregó hidróxido de amonio (25,0 mL, 91,2 mmol) y la mezcla se calentó temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas para obtener **140-2** (4,80 g, 25,9 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,18 (br s, 1H), 6,68 (br s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 4H).

Paso 2. **Metil 4-cianociclohexano-1-carboxilato (140-3)**

A una solución de metil 4-carbamoilciclohexano-1-carboxilato (**140-2**, 2,80 g, 11,4 mmol) en piridina (28,0 mL) se agregó imidazol (0,790 g, 11,4 mmol) y oxicloruro de fósforo (2,80 mL) en una porción a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego fue apagada con agua y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con ácido clorhídrico 2 M (acuoso), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, o concentradas. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 30% EtOAc en hexano para obtener **140-3** (1,60 g, 9,58 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,67 (s, 3H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 4H).

Paso 3. **4-(hidroximetil)ciclohexano-1-carbonitrilo (140-4)**

A una solución de metil 4-cianociclohexano-1-carboxilato (**140-3**, 1,00 g, 5,90 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 ºC se agregó $NaBH_4$ (0,540 g, 14,8 mmol) en pequeñas porciones a 0 ºC y la mezcla resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente y fue agitada a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción luego fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera

(50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, o concentradas. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 30% EtOAc en hexano para obtener **140-4** (0,520 g, 3,74 mmol, 63% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,49-3,47 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 3H), 1,39-1,36 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 2H).

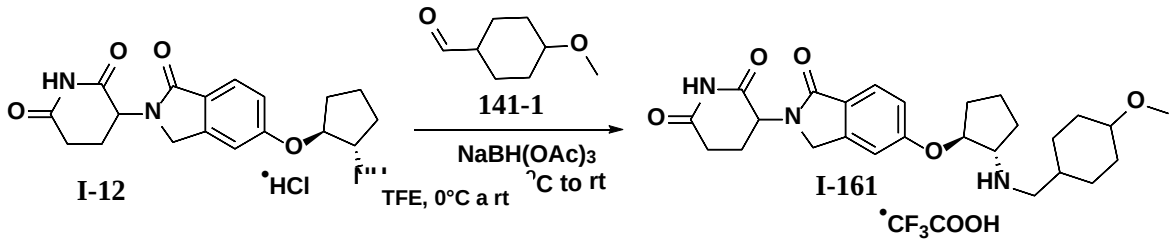
Paso 4. **4-formilciclohexano-1-carbonitrilo (140-5)**

A una solución de 4-(hidroximetil)ciclohexano-1-carbonitrilo (**140-4**, 0,400 g, 2,87 mmol) en DCM (20 mL) a 0 ºC se agregó PCC (1,23 g, 5,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción luego fue filtrada por Celite® y lavada con DCM. El filtrado fue concentrado a sequedad y el material del producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 40% EtOAc en hexano para obtener **140-5** (0,150 g, 1,09 mmol, 38%) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,64 (s, 1H), 2,51-2,33 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H).

Paso 5. **(1S,4r)-4-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)amino)metil)ciclohexano-1-carbonitrilo (I-160)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato (**I-12**, 0,250 g, 0,658 mmol) y (1r,4r)-4-formilciclohexano-1-carbonitrilo (**140-5**, 0,135 g, 0,987 mmol) en DCE (10 mL) a 0 ºC se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,418 g, 1,97 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción luego fue apagada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: KINETEX EVO C18, (21,2mm x 150mm), Fase móvil: A:0,01% amoníaco, B: acetonitrilo, Velocidad de flujo: 18 ml/min, Tiempo (min)/%B 0/20, 2/30, 8/50) para obtener **I-160** (0,020 g, 0,172 mmol, 26% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 465,15. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 4H), 2,07-1,85 (m, 4H), 1,78-1,61 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 4H), 0,91-0,88 (m, 2H).

Ejemplo 141: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de TFA (I-161)



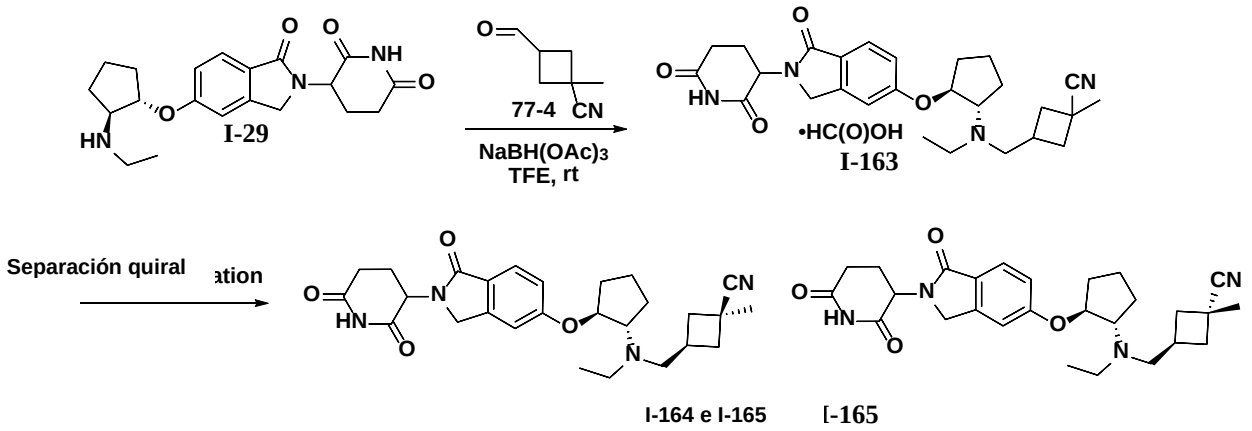
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona clorhidrato (**I-12**, 0,200 g, 0,526 mmol) y 4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído (**141-1**, 0,112 g, 0,782 mmol) en

TFE (10 mL) a 0 ºC se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,167 g, 0,782 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el residuo obtenido fue diluido con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraído con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: KINETEX EVO C18 (150 mm x 21,0 mm), 5,0µ, Fase móvil**:** 0,05% TFA en agua (A) : MeCN (B); Flow: 20 mL/min; Tiempo (min)/%B: 0/10, 2/20, 10/50) para obtener la sal de TFA de **I-161** (0,013 mg, 0,027 mmol, 5% de rendimiento) como un sólido verde pálido. MS $[M+H]^+$ = 470,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,99 (s, 1H), 8,79 (br s, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,40-4,24 (m, 2H), 3,71-6,62 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,55-2,35 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 5H), 1,07-0,96 (m, 4H).

z

Se cargó un vial de µW de 2-5 ml con 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 100 mg, 0,291 mmol), DIPEA (0,25 mL, 1,5 mmol), oxetano-3,3-diilbis(etano-2,1-diil) bis(4-metilbencensulfonato) (**87-6**, 139 mg, 0,306 mmol) y MeCN (1 mL). La mezcla resultante fue agitada durante 4 horas a 120 °C en el µW y luego concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contenían ~ 1 gota de ácido fórmico) y luego fue adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-162** (2,0 mg, 4,7 µmol, 1% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 454,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Óxido de deuterio) δ 8,45 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 5,14 (ddd, *J* = 13,3, 5,3, 2,1 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,64-4,44 (m, 6H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,43-3,06 (m, 3H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,53 (qd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 2,40-2,22 (m, 4H), 2,21-2,03 (m, 3H), 1,92-1,72 (m, 5H).

Ejemplo 143: 3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo sal de HC(O)OH (I-163) y (1R,3S)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo y (1S,3R)-3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (I-164 e I-165)

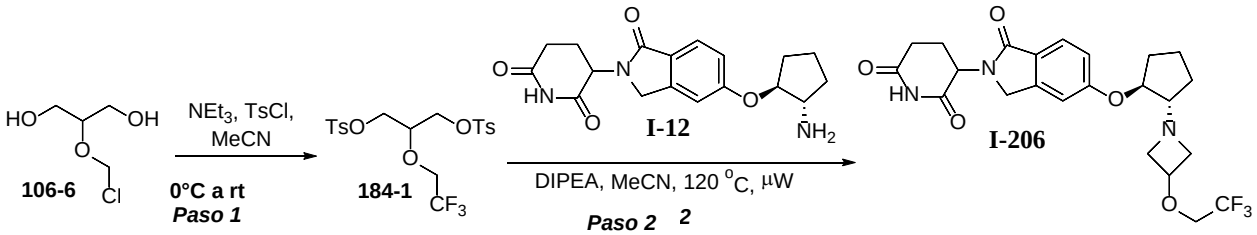


A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-29**, 91 mg, 0,25 mmol) en TFE (1 mL) se agregó 3-formil-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (**77-4**, 91 mg, 0,74 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (156 mg, 0,735 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más 3-formil-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (**77-4**, 120 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol) hasta observase la desaparición completa de **I-29**. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-163** (38 mg, 0,078 mmol, 32% de rendimiento) como un sólido blanco, como una mezcla de diastereoisómeros. MS $[M+H]^+$ = 479,5. (3-((((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)(etil)amino)metil)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo sal de HC(O)OH (**I-163,** 34 mg) purificándose por SFC quiral (Columna: Chiralpak IH 21 x 250 mm; Velocidad de flujo: 80 g por minuto; Codisolvente: 30% *i*-PrOH con 10 mM NH_3) a lo que siguió una purificación vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener dos productos diaestereómeros **I-164** e I-**165**.

<u>Pico 1</u>: Diastereómero aislado **I-164** (7 mg, 0,014 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. SFC Quiral: Temperatura Ambiente = 2,25 minutos. MS $[M+H]^+$ = 479,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 8,02 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,11–6,93 (m, 2H), 5,25–5,05 (m, 1H), 4,49–4,27 (m, 2H), 3,66–3,32 (m, 1H), 3,22–2,73 (m, 5H), 2,72–2,40 (m, 2H), 2,41–1,93 (m, 7H), 1,96–1,63 (m, 5H), 1,62–1,33 (m, 3H), 1,28–0,94 (m, 3H). **<u>Pico 2</u>**: Diastereómero aislado **I-165** (3 mg, 6 µmol, 9% de rendimiento) como un sólido

blanco. SFC Quiral Temperatura Ambiente = 2,65 minutos. MS $[M+H]^+$ = 479,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16–6,93 (m, 2H), 5,12 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,50-4,26 (m, 2H), 3,65-3,35 (m, 1H), 3,32-2,68 (m, 6H), 2,73-2,45 (m, 2H), 2,41-2,02 (m, 6H), 1,96-1,64 (m, 5H), 1,54–1,36 (m, 3H), 1,28-0,97 (m, 3H). La estereoquímica relativa de los sustituyentes en el anillo ciclobutano no se determinó y se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 144: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-206)



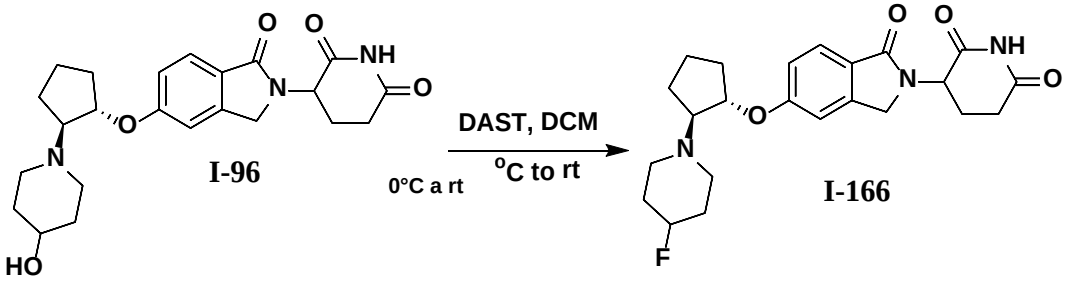
Paso 1. **2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (184-1)**

A una solución de **106-6** (0,7 g, 4,0 mmol) en DCM (30 mL) se agregó Et_3N (2,2 mL, 16,1 mmol), DMAP (0,017 g, 0,1 mmol) y TsCl (1,68 g, 8,8 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con agua fría y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 10% EtOAc en hexano para obtener **184-1** (0,83 g, 1,7 mmol, 43%) como un líquido amarillo pálido. MS $[M+H+18]^+$ = 500,1. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 4,05 (d, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,87-3,84 (m, 3H), 2,46 (s, 6H).

Paso 2. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-206)**

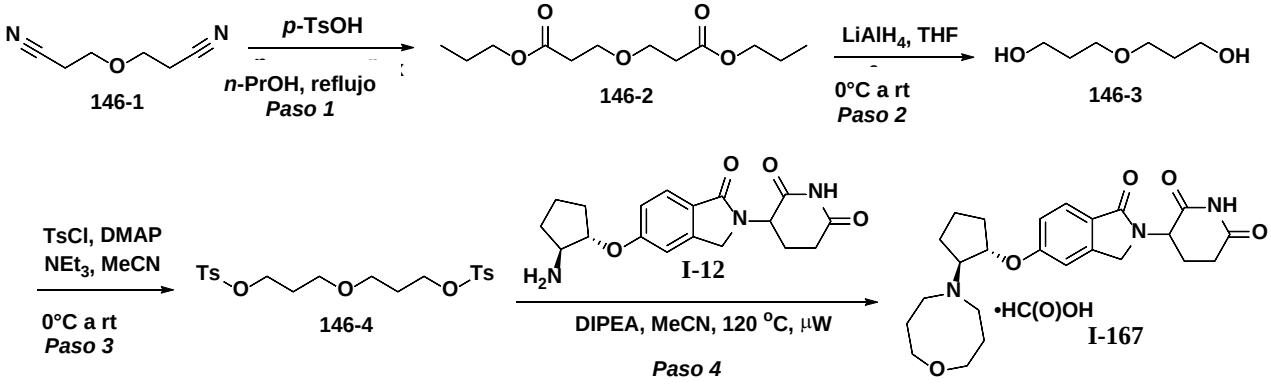
A una solución de **I-12** (300 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó **184-1** (631 mg, 1,31 mmol) y DIPEA (0,77 mL, 4,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 9 h bajo irradiación con microondas. Al consumirse por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio saturada y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 10% MeOH en DCM para obtener el compuesto **I-206** (33 mg, 0,06 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 482,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 4H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 1H).

Ejemplo 145: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-166)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-96**, 20 mg, 0,047 mmol) en DCM (2 mL) y enfriada a 0 °C se agregó una solución de DAST (17 mg, 0,11 mmol) en DCM (0,2 mL) y la mezcla resultante fue agitada a 0 °C durante 1 h, y luego calentada a temperatura ambiente. Al consumirse por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con bicarbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-166** (2,0 mg, 4,7 µmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 430,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 4,76-4,67 (m, 2H), 4,39 (dd, *J* = 17,1, 9,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,1, 8,5 Hz, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,01-1,74 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 5H), 1,55-1,41 (m, 1H).

Ejemplo 146: 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-oxazocan-5-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-167)



Paso 1. **Dipropil 3,3'-oxidipropanoato (146-2)**

A una suspensión de ácido p-toluensulfónico (61,3 g, 322 mmol) en n-propanol (100 mL) se agregó éter 2-cianoetílico (**146-1**, 10,0 g, 9,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente, concentrada hasta aproximadamente 50 mL, y tratada con agua y heptano. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **146-2** (11,6 g, 47,1 mmol, 59% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,07 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H), 3,75 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 2,59 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 1,66 (quint, *J* = 7,0 Hz, 4H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

Paso 2. **3,3'-oxibis(propan-1-ol) (146-3)**

A una solución de dipropil 3,3'-oxidipropanoato (**146-2**, 500 mg, 2,03 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se agregó hidruro de litio y aluminio (1M en THF) (3,05 mL, 3,05 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 0 °C y luego a temperatura ambiente. Al consumirse por completo el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lentamente fue apagada con 10% H_2SO_4 (ac) (0,5 mL), y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica fue aislada y luego secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentrada a sequedad para obtener **146-3** (269 mg, 2,00 mmol, 99% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3,74–3,59 (m, 4H), 3,58-3,49 (m, 4H), 1,84–1,66 (m, 4H).

Paso 3. **Oxibis(propano-3,1-diil) bis(4-metilbencensulfonato) (146-4)**

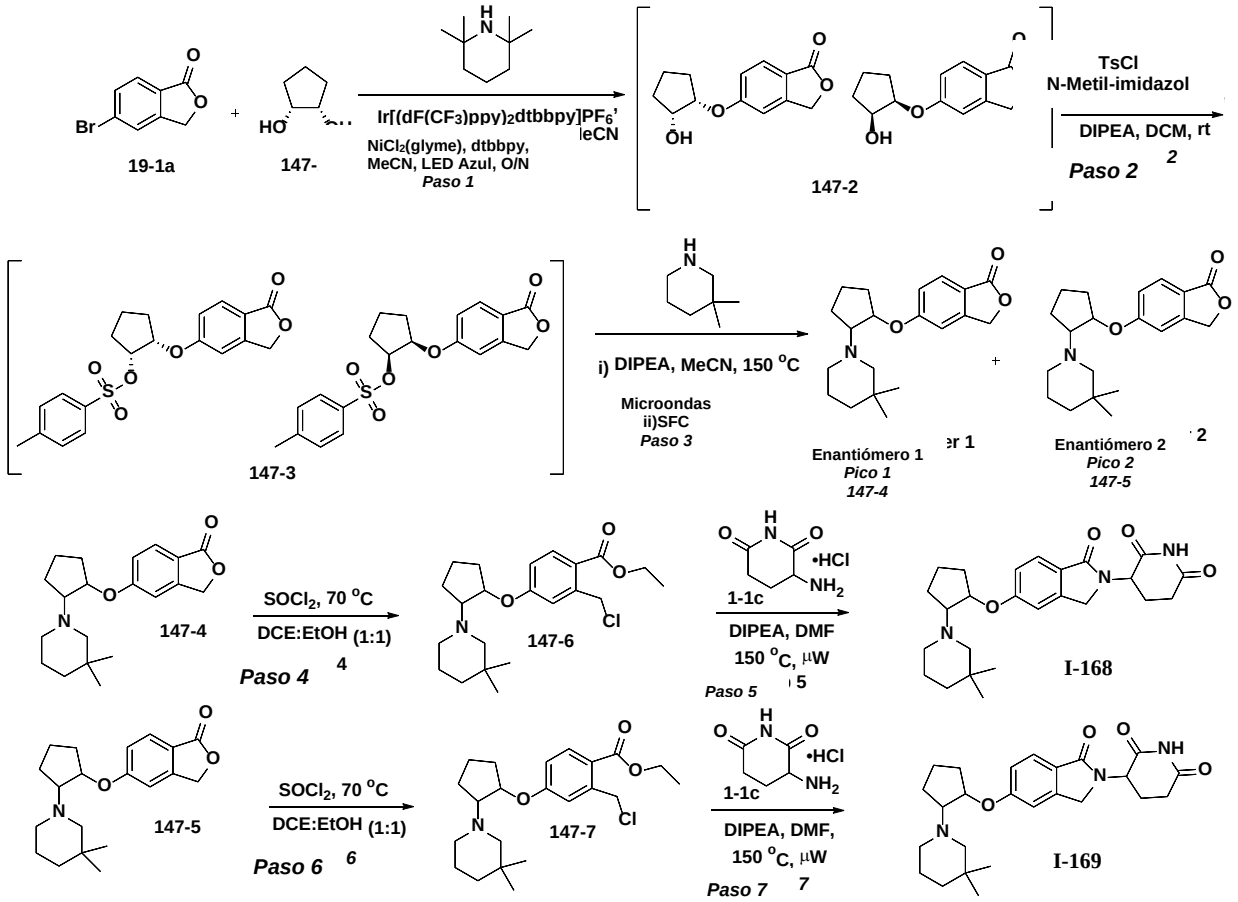
A una solución de 3,3'-oxibis(propan-1-ol) (**146-3**, 269 mg, 2,01 mmol), DMAP (8,08 mg, 0,066 mmol), y TEA (1,1 mL, 8,0 mmol) en MeCN (8 mL) y enfriada a 0 °C se agregó TsCl (841 mg, 4,41 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 4 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada a sequedad. El material crudo fue triturado con éter dietílico y el filtrado fue colectado y concentrado a sequedad. El producto obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-80% EtOAc en heptano para obtener **146-4** (670 mg, 1,51 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 443,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,84-7,73 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 4H), 4,07 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H), 3,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 2,45 (s, 6H), 1,82 (quint, *J* = 6,1 Hz, 4H).

Paso 4. **3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-oxazocan-5-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-167)**

A una solución de oxibis(propano-3,1-diil) bis(4-metilbencensulfonato) (**146-4**, 193 mg, 0,437 mmol) y 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 100 mg, 0,291 mmol) en MeCN (2,5 mL) se agregó DIPEA (0,25 mL, 1,5 mmol) y la solución resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de μW durante 3 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el residuo obtenido recogido en DCM y lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso). La fases orgánicas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-60% EtOAc:EtOH

(v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) y el producto obtenido fue recogido en DCM y lavado con carbonato de sodio saturado (acuoso) y las fases fueron separadas vía separador de fases. La capa acuosa fue extraída con DCM y las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad. El material crudo fue disuelto en una cantidad mínima de EtOAc, enfriado a 0 °C y se agregó éter dietílico lentamente. El disolvente fue decantado y el material sólido fue secado bajo vacío. El sólido fue purificado adicionalmente por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 10 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 25-50% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contienen ~ 3 gotas de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-167** (6,0 mg, 0,012 mmol, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 442,4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29–7,18 (m, 1H), 7,08–7,00 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,43–4,19 (m, 2H), 3,63 (t, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 2,64–2,55 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,16–2,03 (m, 1H), 2,03–1,85 (m, 2H), 1,75–1,55 (m, 7H), 1,55–1,44 (m, 1H).

Ejemplo 147: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-168 e I-169)



Paso 1. **Una mezcla de 5-(((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona y 5-(((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (147-2)**

A una mezcla de 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (**19-1a**, 1,00 g, 4,69 mmol), dtbbpy (63 mg, 0,24 mmol), $NiCl_2$(glyme) (52 mg, 0,24 mmol) e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (53 mg, 47 µmol) en un matraz se agregó MeCN (15,7 mL) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. *Cis*-1,2-pentanodiol (**147-1**, 0,47 mL, 5,6 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,83 mL, 4,9 mmol) se agregaron y el matraz fue nuevamente evacuado y rellenado con nitrógeno dos veces. La mezcla resultante fue agitada bajo luz LED azul durante 16 h, filtrada, y concentrada sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **147-2** (787 mg, 3,36 mmol, 72% de rendimiento, mezcla de isómeros) como un sólido amarillo. MS $[M+H]^+$ = 235,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,66 (dt, *J* = 6,3, 4,6 Hz, 1H), 4,32 (td, *J* = 5,7, 4,3 Hz, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 4H), 1,74-1,61 (m, 1H).

Paso 2. **Una mezcla de (1S,2R)-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-metilbencensulfonato y (1R,2S)-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-metilbencensulfonato (147-3)**

A una mezcla de 5-(((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona y 5-(((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**147-2**, 0,100 g, 0,427 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TsCl (179 mg, 0,939 mmol) y DIPEA (0,30 mL, 1,7 mmol)y la mezcla resultante fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se agregó 1-metilimidazol (34 µL, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con diclorometano (x3). Las fases orgánicas fueron combinadas, pasadas por un separador de fases, y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **147-3** (787 mg, 3,36 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido anaranjado. MS $[M+H]^+$ = 389,3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,74-7,61 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,85 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,23-5,10 (m, 2H), 4,91 (td, *J* = 6,1, 4,2 Hz, 1H), 4,63 (dt, *J* = 5,9, 4,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15-1,87 (m, 5H), 1,70-1,58 (m, 1H).

Paso 3. **5-(((1S,2S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona y 5-(((1R,2R)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (147-4 y 147-5)**

A un vial de µW con MeCN (0,3 mL) se agregó una mezcla de (1S,2R)-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-metilbencensulfonato y (1R,2S)-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-metilbencensulfonato (**147-3**, 0,100 g, 0,257 mmol) y 3,3-dimetilpiperidina (0,04 mL, 0,3 mmol) y el vial fue evacuado y rellenado con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 150 ºC durante 3 h bajo irradiación de µW, luego fue apagada con agua y extraída con diclorometano (x3). Las fases orgánicas fueron combinadas, pasadas por un separador de fases y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue

purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **147-4** (53,0 mg, 0,161 mmol, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo y una mezcla de productos isoméricos. MS $[M+H]^+$ = 330,3. La mezcla de isómeros fue separada vía SFC quiral [Columna 2,1 x 25,0 cm Chiralpak AD-H; CO_2 Co-disolvente MeOH y 5% Agua con 0,25% Isopropilamina; Método Isocrático 20% Co-disolvente a 80 g/min a 100 bar a 25 ºC] para obtener dos enantiómeros de productos isoméricos trans: **Pico 1**: Enantiómero 1 de 2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-metilbencensulfonato **(147-4**, 15,0 mg, 0,045 mmol, 18% de rendimiento) como un aceite amarillo. SFC Quiral, Rt 2,61 min. **Pico 2**: Enantiómero 2 de 2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-metilbencensulfonato **(147-5,** 18,0 mg, 0,054 mmol, 21% de rendimiento) como un aceite amarillo. SFC Quiral, Rt 3,00 min. Estereoquímica absoluta no determinada.

Paso 4. **Enantiómero único de Etil 2-(clorometil)-4-((-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)benzoato (147-6)**

A una solución de un enantiómero único de 2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-metilbencensulfonato (**Pico 1**, **147-4**, 15 mg, 0,045 mmol) en dicloroetano (1 mL) y EtOH (1 mL) agitada a 70 ºC se agregó cloruro de tionilo (0,04 mL, 0,5 mmol) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, fue diluida con agua y apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante fue extraída con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas a sequedad para obtener **147-6** como un aceite marrón bruto. El producto fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 394,2.

Paso 5. **Enantiómero único de 3-(5-((-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-168)**

A un matraz conteniendo 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 15 mg, 0,090 mmol) en DMF (0,75 mL) se agregó DIPEA (0,04 mL, 0,2 mmol) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, **147-6** (18 mg, 0,045 mmol) fue disuelto en DMF (1,1 mL) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 85 ºC durante la noche y luego se agitó a 150 ºC durante 6 h bajo irradiación de µW. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano y luego fue purificado adicionalmente por HPLC de fase inversa (Método Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 45-70% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contienen ~3 gotas de ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-168** (**enantiómero 1**, 2,1 mg, 4,2 µmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 440,3. ^1H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,83 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,78 (ddd, *J* = 7,1, 4,2, 2,0 Hz, 1H), 4,34 (qd, *J* = 16,7, 4,4 Hz, 2H), 3,01 (td, *J* = 8,1, 7,6, 4,0 Hz, 1H), 2,84 (ddd, *J* = 17,7, 13,3, 5,3 Hz, 2H), 2,74 (ddd, *J* = 17,7, 4,8, 2,5 Hz, 1H), 2,56-

2,36 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 6H), 1,31-1,24 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 6H).

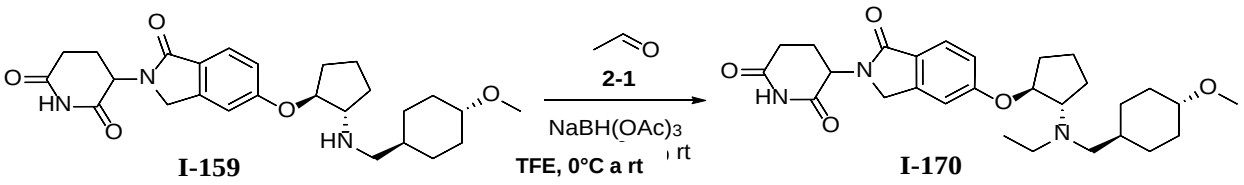
Paso 6. **Enantiómero único de Etil 2-(clorometil)-4-((-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)benzoato (147-7**)

A una solución de un enantiómero único de 2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-metilbencensulfonato (**Pico 2**, **147-5**, 18 mg, 0,054 mmol) en dicloroetano (1 mL) y EtOH (1 mL) agitada a 70 ºC se agregó cloruro de tionilo (0,05 mL, 0,7 mmol) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, fue diluida con agua, y apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante fue extraída con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas a sequedad para obtener **147-7** como un aceite marrón bruto. El producto fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 394,4.

Paso 7. **Enantiómero único de 3-(5-((-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-169)**

A un matraz conteniendo 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 18 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,75 mL) se agregó DIPEA (0,05 mL, 0,3 mmol) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego **147-7** (18 mg, 0,054 mmol) fue disuelto en DMF (1,1 mL) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 85 ºC durante la noche luego se agitó a 150 ºC durante 6 h bajo irradiación de µW. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y material del producto crudo purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano y luego fue purificado adicionalmente por HPLC de fase inversa (Método Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 45-70% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contienen ~3 gotas de ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-169** (**enantiómero 2**, 1,5 mg, 2,9 µmol, 5% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 440,5. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,82 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,34 (qd, *J* = 16,7, 4,5 Hz, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,84 (ddd, *J* = 17,7, 13,3, 5,4 Hz, 1H), 2,74 (ddd, *J* = 17,7, 4,8, 2,5 Hz, 1H), 2,49-2,36 (m, 3H), 2,24-2,10 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 6H), 1,29-1,19 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 6H).

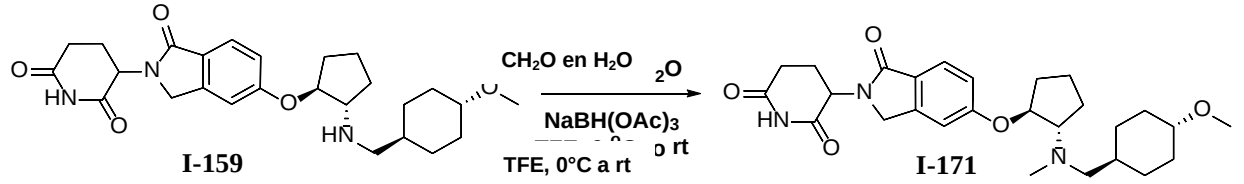
Ejemplo 148: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-170)



I-159 **I-170**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil) oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-159**, 0,10 g, 0,21 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 0,020 g, 0,43 mmol) en TFE (3 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,067 g, 0,32 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5% MeOH en DCM para obtener **I-170** (0,023 mg, 0,046 mmol, 23% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 498,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,40-,21 (m, 2H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,99 (m, 3H), 2,67-2,35 (m, 4H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,75-1,25 (m, 7H), 1,05-0,92 (m, 4H), 0,85-0,65 (m, 2H).

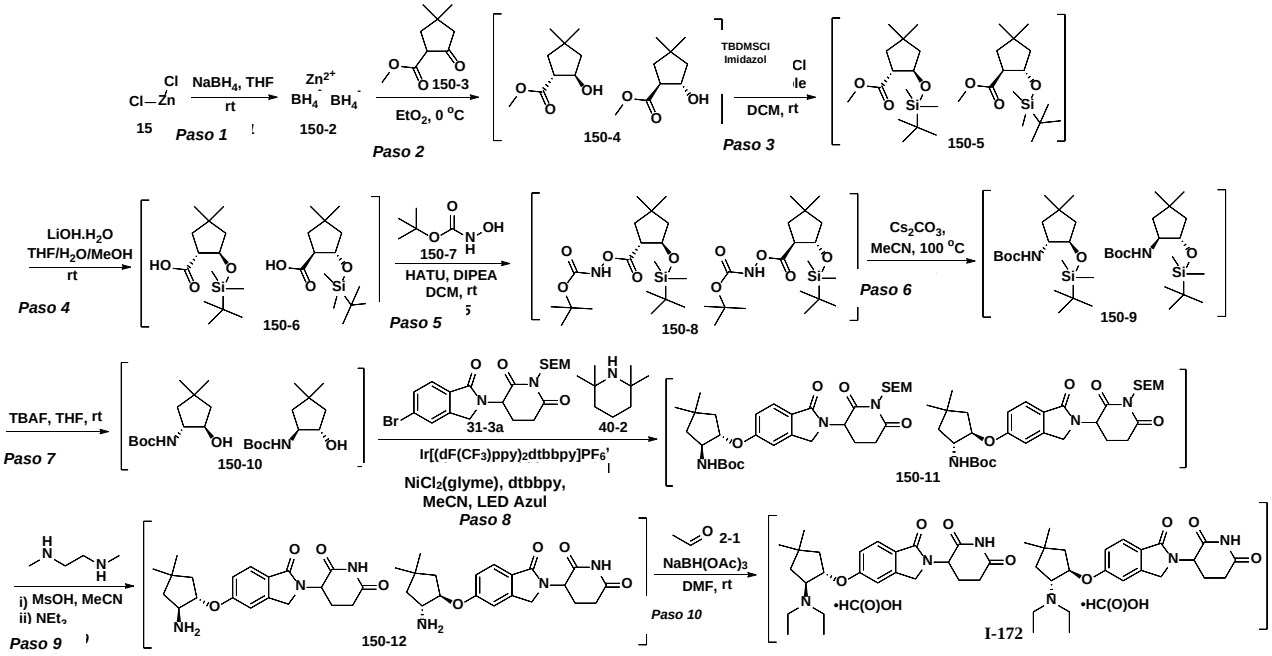
Ejemplo 149: 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)(metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-171)



I-159 **I-171**

A una solución del compuesto 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-159**, 0,10 g, 0,21 mmol) y formaldehído (37% en agua) (0,04 mL, 0,4 mmol) en TFE (4 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,067 g, 0,32 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el residuo fue diluido con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraído con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 4% MeOH en DCM para obtener **I-171** (0,040 mg, 0,082 mmol, 39% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 484,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,98 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,0-2,67 (m, 3H), 2,67-2,33 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 5H), 2,07-1,96 (m, 4H), 1,83-1,36 (m, 6H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 2H).

Ejemplo 150: Mezcla de 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-172)



Paso 1. **Tetrahidroborato de zinc(II) (150-2)**

A un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación se agregó cloruro de zinc (**150-1**, 3,04 g, 22,3 mmol) y borohidruro de sodio (1,95 g, 51,4 mmol) y el matraz se purgó con nitrógeno gaseoso. Luego se agregó THF (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción fue filtrada para obtener **150-2** como una solución incolora (~ 0,4 M) que fue directamente usada en la etapa siguiente sin purificación.

Paso 2. **Mezcla de Metil (1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxilato y metil (1S,2S)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxilato (150-4)**

A metil 4,4-dimetil-2-oxociclopentano-1-carboxilato (**150-3**, 420 mg, 2,47 mmol) disuelto en Et_2O (8 mL) y enfriado a 0 °C se agregó tetrahidroborato de zinc (II) (**150-2**, 7,5 mL, 3,0 mmol, 0,4M en THF) y la solución resultante fue agitada a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue apagada con solución de acetato de amonio acuosa saturada (10 mL) por goteo y luego se agitó durante 15 minutos. La fase acuosa fue extraída con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-40% EtOAc en heptano para obtener **150-4** (284 mg, 1,65 mmol, 67% de rendimiento) como una mezcla de isómeros trans. MS $[M+H]^+$ = 173,3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,45 (qd, *J* = 7,9, 0,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,83 (ddd, *J* = 10,5, 8,9, 7,9 Hz, 1H), 1,97–1,79 (m, 2H), 1,73–1,63 (m, 1H), 1,55–1,44 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Paso 3. **Mezcla de Metil (1R,2R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxilato y metil (1S,2S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxilato (150-5)**

A una mezcla de metil (1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxilato y metil (1S,2S)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxilato (**150-4**, 284 mg, 1,65 mmol) e imidazol (289 mg, 4,25 mmol) disuelto en DCM (6 mL) se agregó TBDMSCl (295 mg, 1,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (80 mL) y lavada con agua (20 mL), solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (20 mL) y salmuera (15 mL). La fase orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada para obtener **150-5** (522 mg, 1,73 mmol) que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 287,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 4,52-4,38 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (ddd, *J* = 10,0, 8,7, 6,9 Hz, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,59 (dd, *J* = 12,9, 10,1 Hz, 1H), 1,45 (ddd, *J* = 12,9, 6,7, 1,0 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H).

Paso 4. **Mezcla de ácido (1R,2R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxílico y ácido (1S,2S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxílico (150-6)**

Una mezcla de metil (1R,2R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxilato y metil (1S,2S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxilato (**150-5**, 522 mg, 1,82 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (777 mg, 18,5 mmol) fue disuelta en THF (3 mL), MeOH (3 mL), y Agua (1 mL) y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción fue diluida con agua (60 mL) y acidificada con solución de HCl (acuosa) 1 N a un ~pH 5. La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc (3 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas para obtener **150-6** (465 mg, 1,62 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite incoloro, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 273,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 4,43 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,66 (ddd, *J* = 9,7, 8,9, 6,5 Hz, 1H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,49 (dd, *J* = 12,8, 9,7 Hz, 1H), 1,37 (ddd, *J* = 12,7, 6,5, 1,0 Hz, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 6H).

Paso 5. **Mezcla de *terc*-butil (((1R,2R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carbonil)oxi)carbamato y *terc*-butil (((1S,2S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carbonil)oxi)carbamato (150-8)**

A una mezcla de ácido (1R,2R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxílico y ácido (1S,2S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carboxílico (**150-6**, 465 mg, 1,71 mmol), N-Boc-hidroxilamina (**150-7**, 258 mg, 1,94 mmol), y HATU (692 mg, 1,82 mmol) disuelto en DCM (8 mL) se agregó DIPEA (0,75 mL, 4,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (150 mL) y lavada con agua (30 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), y salmuera (20 mL). La fase orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% EtOAc en heptano para obtener **150-8** (347 mg, 0,851 mmol, 50% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS

$[M+H]^+$ = 386,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,84 (s, 1H), 4,55 (dt, *J* = 7,3, 6,4 Hz, 1H), 2,97 (ddd, *J* = 9,8, 9,0, 6,6 Hz, 1H), 1,91 (ddd, *J* = 13,0, 9,0, 1,1 Hz, 1H), 1,82 (dd, *J* = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 1,66 (dd, *J* = 13,0, 9,8 Hz, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 6H).

Paso 6. **Mezcla de *terc*-butil ((1R,2R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1S,2S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentil)carbamato (150-9)**

Una mezcla de *terc*-butil (((1R,2R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carbonil)oxi)carbamato y *terc*-butil (((1S,2S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentano-1-carbonil)oxi)carbamato (**150-8**, 347 mg, 0,896 mmol) y carbonato de cesio (336 mg, 1,03 mmol) en MeCN (7 mL) se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción luego fue diluida con EtOAc y filtrada por Celite®. El filtrado fue concentrado a sequedad y material del producto crudo purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% EtOAc en heptano para obtener **150-9** (108 mg, 0,315 mmol, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 344,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 4,45 (s, 1H), 3,85-3,68 (m, 1H), 1,89 (dd, *J* = 13,1, 7,8 Hz, 1H), 1,75 (dd, *J* = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,28-1,21 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H).

Paso 7. **Mezcla de *terc*-butil ((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1S,2S)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentil)carbamato (150-10)**

A una mezcla de *terc*-butil ((1R,2R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1S,2S)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-4,4-dimetilciclopentil)carbamato (**150-9**, 30,9 mg, 0,128 mmol) en THF (2 mL) se agregó TBAF (1M en THF) (0,350 mL, 0,350 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción fue concentrada a sequedad y material del producto crudo purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-50% EtOAc en heptano para obtener **150-10** (30,9 mg, 0,128 mmol, 52% de rendimiento). MS $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ = 174. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,67 (s, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 1,91 (ddd, *J* = 11,6, 8,1, 3,5 Hz, 2H), 1,53 (dd, *J* = 13,4, 7,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).

Paso 8. **Mezcla de *terc*-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4,4-dimetilciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4,4-dimetilciclopentil)carbamato (150-11)**

A una mezcla de *terc*-butil ((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1S,2S)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentil)carbamato (**150-10**, 30,0 mg, 0,131 mmol), 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (**31-3a**, 62,0 mg, 0,137 mmol), $NiCl_2$(glyme) (1,4 mg, 6,5 µmol), dtbbpy (1,8 mg, 6,5 µmol), e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (1,5 mg, 1,3 µmol) purgada con nitrógeno se agregó MeCN (1 mL) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 0,024 mL, 0,14 mmol) y la mezcla resultante fue agitada bajo luces LED azules a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y filtrada por Celite®, enjuagando con EtOAc. El filtrado fue concentrado a sequedad y purificado vía cromatografía en gel

de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **150-11** (29,1 mg, 0,034 mmol, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS $[M+H_2O]^+$ = 619,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,71 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,25-5,05 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,69-3,50 (m, 2H), 3,06-2,77 (m, 2H), 2,31 (dd, *J* = 13,7, 4,7 Hz, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,66 (dd, *J* = 13,9, 4,2 Hz, 1H), 1,48-1,44 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 6H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 9. **Mezcla de 3-(5-(((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1R,2R)-2-amino-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (150-12)**

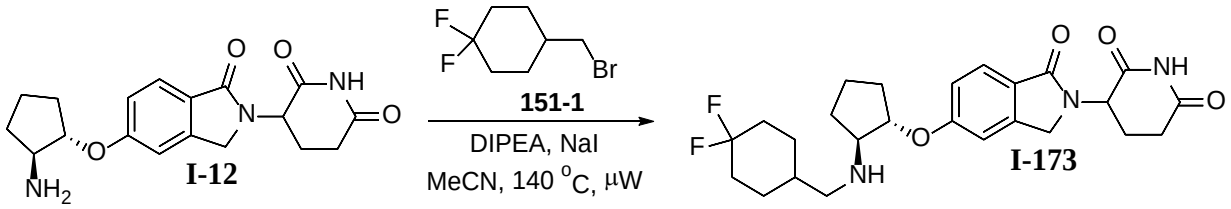
A una mezcla de *terc*-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4,4-dimetilciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1R,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-4,4-dimetilciclopentil)carbamato (**150-11**, 29 mg, 0,048 mmol) en MeCN (1 mL) se agregó ácido metanosulfónico (0,013 mL, 0,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y estando bajo una corriente de nitrógeno, se agregó TEA (0,067 mL, 0,48 mmol). La solución fue calentada a temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos. Luego se agregó N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (6 µL, 0,05 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a aproximadamente la mitad del volumen y una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua (30 mL) fue agregada. La mezcla acuosa fue extraída con una mezcla de DCM/isopropanol 4:1 (3 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener **150-12** como un sólido amarillo, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 372,4.

Paso 10. **Mezcla de 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-172)**

A una mezcla de 3-(5-(((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1R,2R)-2-amino-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**150-12**, 18 mg, 0,048 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 8 µL, 0,15 mmol) disuelta en DMF (0,5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,26 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con EtOAc (45 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 80% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-172** (6,0 mg, 0,012 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 428,4. ^{1}H NMR (400

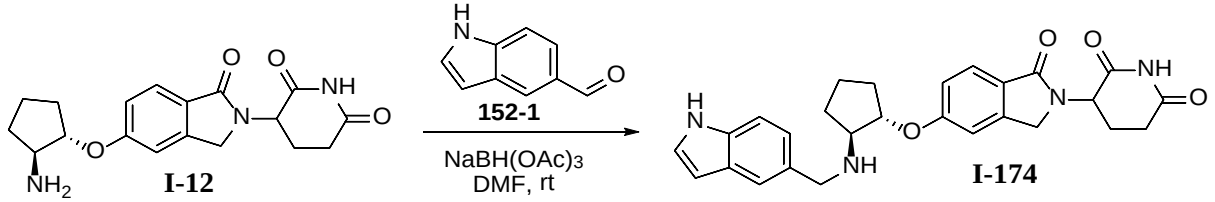
MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,76-4,63 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 2H), 3,48 (dt, *J* = 11,8, 6,3 Hz, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,63–2,51 (m, 3H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,98 (dd, *J* = 14,3, 7,5 Hz, 2H), 1,72 (dd, *J* = 12,3, 7,2 Hz, 1H), 1,55-1,35 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 4,6 Hz, 6H), 0,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 151: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-173)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 100 mg, 0,291 mmol) en MeCN (1,5 mL) se agregó 4-(bromometil)-1,1-difluorociclohexano (**151-1**, 68 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (153 µL, 0,874 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 45 minutos en el µW. Se agregó NaI (48 mg, 0,32 mmol) y se continuó con la agitación a 140 °C durante 2 h y 45 minutos en el µW. La mezcla de reacción luego fue agregada a una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio acuoso (20 mL) y extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-173** (20 mg, 0,040 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido de color crema. MS $[M+H]^+$ = 476,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,11-4,97 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 1H), 4,44-4,19 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 18,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,47-2,28 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,04-1,87 (d, *J* = 13,0 Hz, 4H), 1,86-1,58 (m, 8H), 1,56-1,38 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 2H).

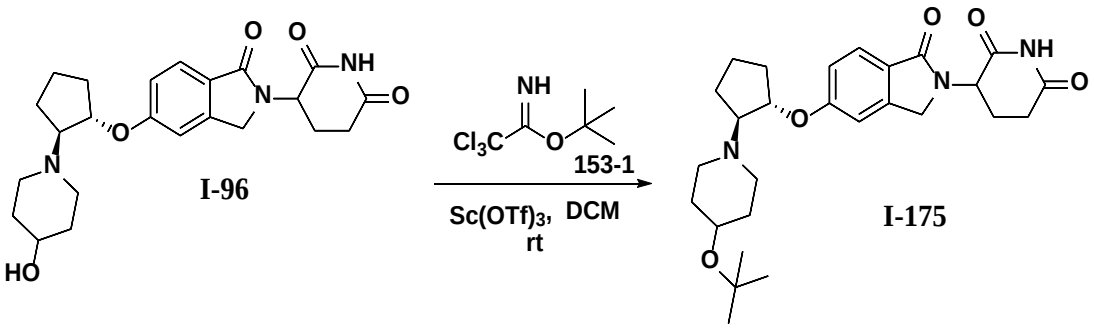
Ejemplo 152: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1H-indol-5-il)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-174)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12,** 100 mg, 0,291 mmol) en DMF (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 1H-indol-5-carbaldehído (**152-1**, 46,5 mg, 0,320 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (185 mg, 0,874 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente

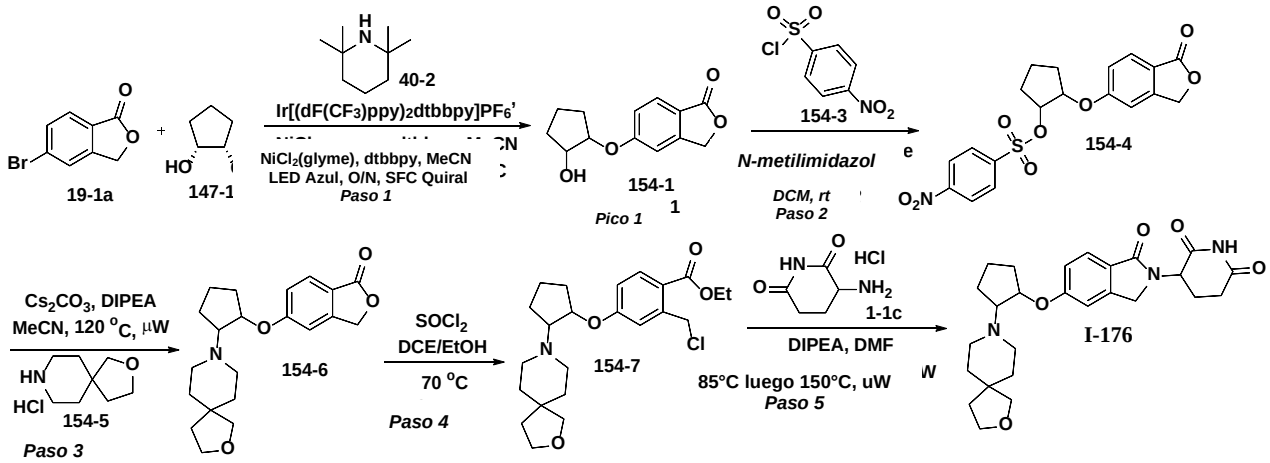
durante la noche. La mezcla de reacción luego se agregó a una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (30 mL) y fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) y luego purificado adicionalmente vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-174** (12 mg, 0,023 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido de color crema. MS $[M+H]^+$ = 473,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,95 (s, 2H), 7,56 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,36-4,09 (m, 2H), 3,95-3,68 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 18,1, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,39 (td, *J* = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,84-1,60 (m, 3H), 1,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 153: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(*terc*-butoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-175)



Tert-butil 2,2,2-tricloroacetimidato (**153-1**, 5,0 µL, 0,028 mmol) se agregó a una suspensión de 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-96**, 10 mg, 0,023 mmol) y triflato de escandio (1,2 mg, 2,3 µmol) en DCM seco (0,25 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó más triflato de escandio (1,2 mg, 2,3 µmol) y *terc*-butil 2,2,2-tricloroacetimidato (5 µL, 0,03 mmol) y continuó la agitación a temperatura ambiente durante varios días. La mezcla de reacción luego fue filtrada por Celite® y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-175** (3,0 mg, 5,3 µmol, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 484,4. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 8,07 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H), 5,18-5,07 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,25-2,74 (m, 6H), 2,60-2,24 (m, 3H), 2,24-2,01 (m, 3H), 1,94-1,66 (m, 6H), 1,56 (s, 2H), 1,16 (s, 9H).

Ejemplo 154: Enantiómero único de 3-(5-((2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-176)



Paso 1. **Enantiómero único de 5-((2-hidroxiciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (154-1)**

5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (**19-1a**, 2,50 g, 11,7 mmol), dtbbpy (157 mg, 0,587 mmol), $NiCl_2$(glyme) (129 mg, 0,587 mmol), e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (131 mg, 0,117 mmol) y MeCN (35 mL) se colocaron en un matraz y el matraz luego fue vaciado y rellenado con nitrógeno tres veces. *Cis*-1,2-pentanodiol (**147-1**, 1,17 mL, 14,1 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 2,1 mL, 12 mmol) se agregaron y el matraz fue nuevamente evacuado y rellenado con nitrógeno dos veces más. La mezcla resultante fue agitada bajo luces LED azules a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción fue filtrada, concentrada sobre Celite® y purificada por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener el producto deseado (1,96 g, 8,37 mmol, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo como una mezcla de isómeros cis. MS $[M+H]^+$ = 235,3. La mezcla de isómeros fue separada vía SFC quiral [Columna: 2,1 x 25,0 cm Chiralpak AD-H; CO_2 Co-disolvente: 20% MeOH: Velocidad de flujo 80 g/min a 125 bar a 25 °C] para obtener dos isómeros cis: **Pico 1**: **154-1** (1,01 g, 4,32 mmol, 37% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. SFC Quiral Temperatura Ambiente = 1,71 min. **Pico 2**: **154-2** (1,03 g, 4,38 mmol, 37% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. SFC Quiral Temperatura Ambiente = 1,87 min. Estereoquímica absoluta no determinada.

Paso 2. **Enantiómero único de 2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil 4-nitrobencensulfonato (154-4)**

A una solución de **154-1** (**Pico 1**, 0,500 g, 2,13 mmol) en DCM (14,2 mL) se agregó cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (**154-3**, 1,42 g, 6,40 mmol) y 1-metilimidazol (0,34 mL, 4,27 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó más cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (378 mg, 1,71 mmol) y 1-metilimidazol (0,17 mL, 2,1 mmol) y continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con diclorometano (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas sobre Celite®. El residuo de Celite® fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano y purificado adicionalmente por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **154-4** (738 mg, 1,76 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 420,2.

Paso 3. **Enantiómero único de 5-((2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (154-6)**

Una suspensión de 2-oxa-8-azaspiro[4,5]decano clorhidrato (**154-5**, 83,0 mg, 0,465 mmol) y Cs_2CO_3 (0,186 g, 0,572 mmol) en MeCN (1,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La suspensión luego se agregó a **154-4** (0,150 g, 0,358 mmol) a lo que siguió la adición de DIPEA (0,094 mL, 0,54 mmol). La mezcla resultante fue purgada con nitrógeno con sonicación durante 20 minutos y luego se agitó a 120 ºC durante 3 h bajo radiación de µW. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano y luego con 0-20% MeOH en DCM para obtener **154-6** (81,5 mg, 0,228 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido de color crema. MS $[M+H]^+$ = 358,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,91-4,74 (m, 1H), 3,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 10H).

Paso 4. **Enantiómero único de Etil 4-((2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-2-(clorometil)benzoato (154-7)**

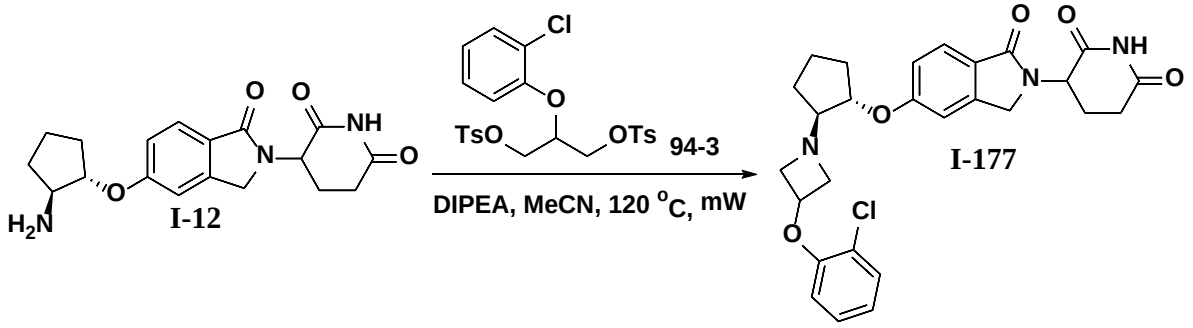
A una suspensión bajo agitación de **154-6** (81,5 mg, 0,228 mmol) en dicloroetano (1,1 mL) y EtOH (1,1 mL) a 70 ºC se agregó cloruro de tionilo (0,20 mL, 2,7 mmol) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua, y apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas a sequedad para obtener **154-7** como un aceite marrón bruto. El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 422,4.

Paso 5. **Enantiómero único de 3-(5-((2-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-176)**

A un matraz conteniendo 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 75,0 mg, 0,456 mmol) en DMF (0,9 mL) se agregó DIPEA (0,2 mL, 1 mmol) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, **154-7** (96 mg, 0,23 mmol) fue disuelta en DMF (1,37 mL) y el matraz fue nuevamente evacuado y llenado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante la noche y luego a 150 ºC durante 5 h bajo irradiación de µW. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y purificada por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano para obtener **I-176** (61,7 mg, 0,128 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido de color crema. MS $[M+H]^+$ = 468,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dt, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,77-4,63 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 9,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 7,9 Hz, 1H), 3,69 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (dd, *J* = 11,6, 5,1 Hz,

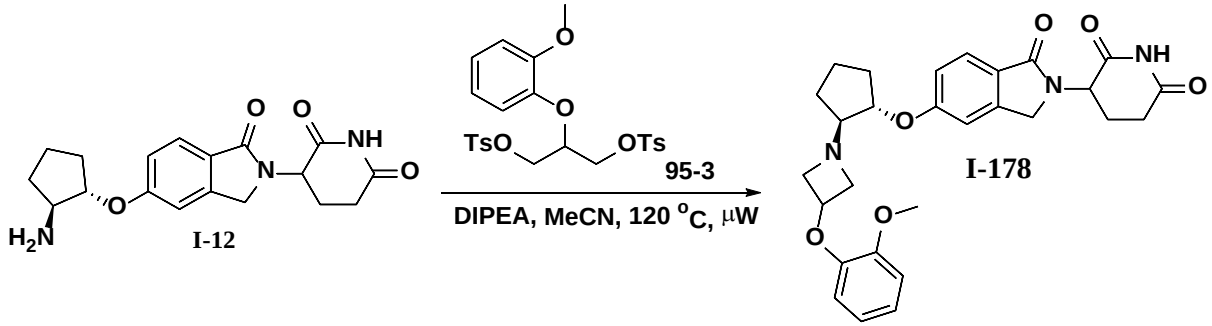
1H), 3,39 (s, 2H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 4H), 2,06-1,90 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 5H), 1,51-1,45 (m, 4H). Estereoquímica absoluta no determinada.

Ejemplo 155: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-177)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 50,0 mg, 0,146 mmol) y 2-(2-clorofenoxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**94-3**, 74,4 mg, 0,146 mmol) en MeCN (0,75 mL) se agregó DIPEA (0,10 mL, 0,57 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 8 horas y luego fue concentrada. El producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-50% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-177** (34,0 mg, 0,063 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 510,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,77 (quint, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 5,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 4,9 Hz, 1H), 3,73 (q, *J* = 7,9, 7,4 Hz, 2H), 3,13-3,01 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,50-1,36 (m, 1H).

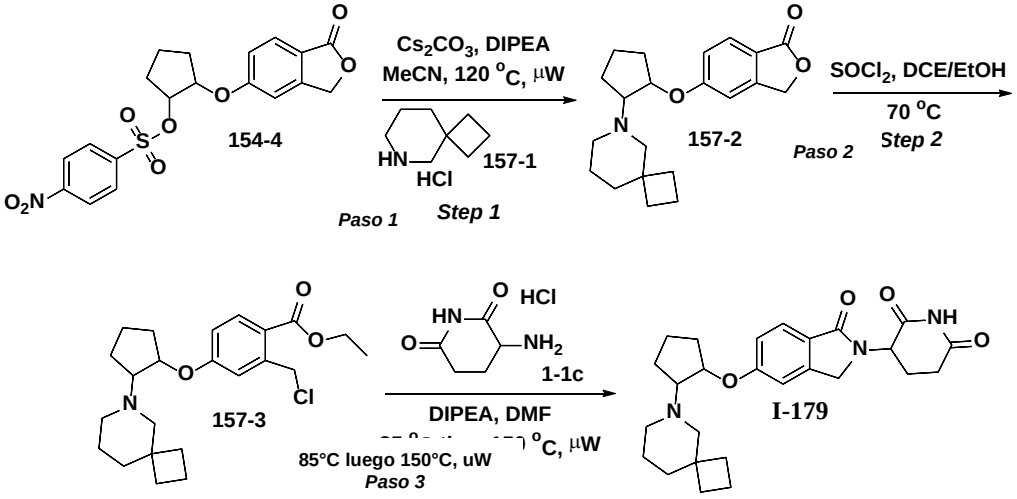
Ejemplo 156: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-metoxifenoxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-178)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 33 mg, 0,099 mmol) y 2-(2-metoxifenoxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**95-3**, 50 mg, 0,099 mmol) en MeCN (0,75 mL) se agregó DIPEA (0,052 mL, 0,30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de µW durante 8 h. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y purificada vía cromatografía

en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-178** (16 mg, 0,028 mmol, 29% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 506,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,10-5,01 (m, 1H), 4,75–4,66 (m, 1H), 4,62–4,54 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,2, 5,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 17,3, 5,3 Hz, 1H), 3,74 (m, 5H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 18,4, 13,4, 5,4 Hz, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,84-1,54 (m, 4H), 1,49–1,38 (m, 1H).

Ejemplo 157: Enantiómero único de 3-(5-((2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-179)



Paso 1. **Enantiómero único de 5-((2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (157-2)**

A una suspensión de **154-4** (Ejemplo 154, Paso 2, 0,150 g, 0,358 mmol) en MeCN (1,2 mL) se agregó secuencialmente 6-azaspiro[3,5]nonano (**157-1**, 54,0 mg, 0,429 mmol), y DIPEA (0,094 mL, 0,54 mmol) y la mezcla resultante fue purgada con nitrógeno con sonicación durante 20 minutos y luego se agitó a 120 °C durante 3 h bajo radiación de μW. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **157-2** (83,0 mg, 0,243 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS $[M+H]^+$ = 341,9. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,84-7,76 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,84-4,60 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,55-2,21 (m, 4H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,91-1,59 (m, 10H), 1,56-1,43 (m, 4H).

Paso 2. **Enantiómero único de Etil 4-((2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)-2-(clorometil)benzoato (157-3)**

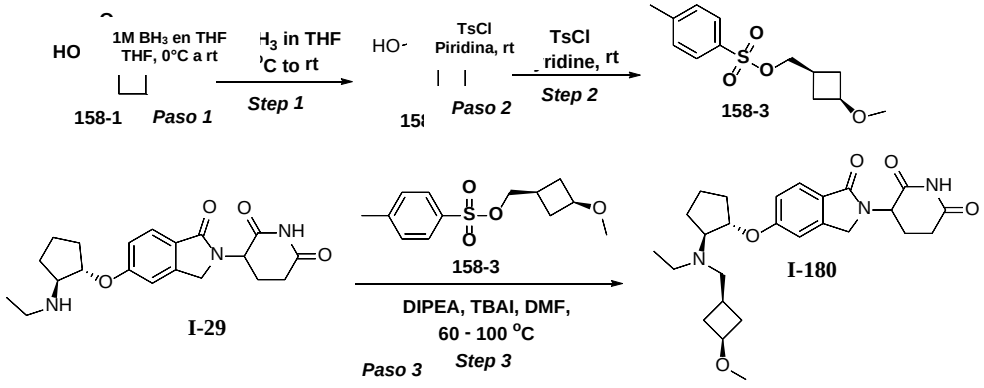
Una suspensión de **157-2** (83,0 mg, 0,243 mmol) en dicloroetano (1,2 mL) y Etanol (1,2 mL) se agitó a 70 °C y luego se agregó cloruro de tionilo (0,21 mL, 2,9 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 70 °C

durante la noche y luego fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua y apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas a sequedad para obtener **157-3** como un aceite marrón bruto. El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 406,3.

Paso 3. **Enantiómero único de isómero cis de 3-(5-((2-(6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-179)**

A un matraz conteniendo una solución de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 80,0 mg, 0,486 mmol) en DMF (1 mL) se agregó DIPEA (0,2 mL, 1 mmol) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se agregó **157-3** (99,0 mg, 0,243 mmol) disuelto en DMF (1,5 mL) y el matraz fue nuevamente evacuado y rellenado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche y luego se agitó a 150 °C durante 4 horas bajo irradiación de µW. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y material del producto crudo purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en heptano (con 0,1% NEt_3) para obtener el material bruto. El material fue purificado adicionalmente por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano para obtener **I-179** (21,8 mg, 0,045 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 452,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dt, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,07 (ddd, *J* = 13,4, 5,2, 1,9 Hz, 1H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,1, 9,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,2, 6,7 Hz, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,43-2,23 (m, 5H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 7H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 4H). Estereoquímica absoluta no determinada

Ejemplo 158: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(((1s,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-180)



Paso 1. **((1S,3S)-3-metoxiciclobutil)metanol (158-2)**

A una solución de ácido *cis*-3-metoxiciclobutano-1-carboxílico (**158-1**, 1,0 g, 7,7 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se agregó 1M BH_3 en THF (17 mL, 17 mmol). La mezcla resultante se dejó entibiar lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción fue lentamente apagada

agregando MeOH por goteo y luego se agitó durante 20 min. La mezcla luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue disuelto en MeOH (50 mL), agitada a temperatura ambiente durante 3 h y luego concentrada a sequedad para obtener el producto crudo **158-2** (910 mg, 7,8 mmol). El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,45 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,76-3,56 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 1H), 1,51 (tdd, J = 9,2, 7,7, 2,7 Hz, 2H).

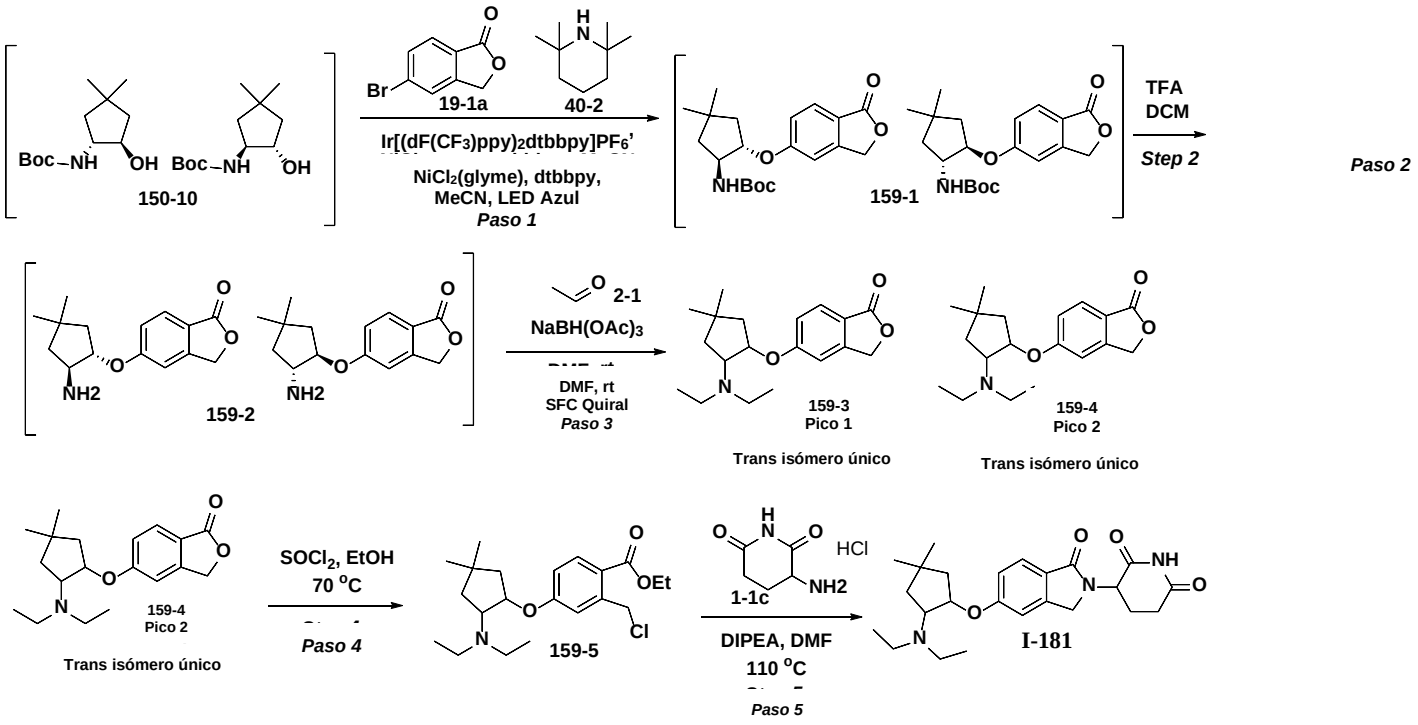
Paso 2. **((1S,3S)-3-metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (158-3)**

A una solución de ((1S,3S)-3-metoxiciclobutil)metanol (**158-2,** 910 mg, 7,83 mmol) en piridina (12 mL) se agregó cloruro de tosilo (2,20 g, 11,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (x1). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc/heptano para obtener **158-3** (1,40 g, 5,18 mmol, 66% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS $[M+H]^+$ = 271,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,43 (m, 2H), 3,97 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73-3,52 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,28-1,94 (m, 3H), 1,56-1,37 (m, 2H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(((1S,3R)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-180)**

A 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-29**, 91 mg, 0,25 mmol) y ((1S,3S)-3-metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (**158-3**, 199 mg, 0,735 mmol) disuelto en DMF (0,6 mL) se agregó DIPEA (0,2 mL, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se agitó a 60 ºC durante 16 horas. TBAI (cantidad catalítica) y más ((1S,3S)-3-metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (**158-3**, ~150-200 mg) se agregaron y se continuó con la agitación a 100 ºC durante 3 días. Se agregó más ((1s,3s)-3-metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (**158-3,** ~200 mg) y TBAI y se continuó con la agitación a 100 ºC durante 3 h. Se agregó más DIPEA (200 µL) y se continuó con la agitación a 100 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, fue diluida con acetona, y concentrada a sequedad sobre Celite®. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1) en DCM y purificado adicionalmente vía cromatografía de fase inversa en columna C-18. levigando con 10-60% MeCN en agua con 0,1% ácido fórmico como modificador. El material obtenido fue purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-95% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener **I-180** (22 mg, 0,045 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,08 (ddd, J = 13,6, 5,1, 2,1 Hz, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,46-4,16 (m, 2H), 3,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,24 (tt, J = 8,8, 4,0 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,01-2,81 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,45-2,19 (m, 5H), 2,07-1,78 (m, 5H), 1,73-1,57 (m, 3H), 1,54-1,34 (m, 3H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 159: Enantiómero único de trans-3-(5-((2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-181)



Paso 1. **Mezcla de *terc*-butil ((1S,2S)-4,4-dimetil-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1S,2S)-4,4-dimetil-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (159-1)**

A 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (**19-1a**, 43,2 mg, 0,203 mmol), una mezcla de *terc*-butil ((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1S,2S)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentil)carbamato (**150-10**, 42 mg, 0,18 mmol), $NiCl_2$(glyme) (2 mg, 9 µmol), dtbbpy (2 mg, 9 µmol), e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (2 mg, 2 µmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó MeCN (1 mL) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (**40-2**, 34 µL, 0,20 mmol) y la mezcla resultante fue agitada bajo luces LED azules a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y filtrada por Celite®. El filtrado fue colectado y concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-70% EtOAc en heptano para obtener **159-1** (47,1 mg, 0,117 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 362,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 2,09 (dd, *J* = 13,9, 7,2 Hz, 2H), 1,70 (dd, *J* = 14,0, 4,1 Hz, 1H), 1,53-1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

Paso 2. **Mezcla de 5-(((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona y 5-(((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (159-2)**

A una mezcla de *terc*-butil ((1S,2S)-4,4-dimetil-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato y *terc*-butil ((1S,2S)-4,4-dimetil-2-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-

il)oxi)ciclopentil)carbamato (**159-1**, 47,1 mg, 0,130 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,100 mL, 1,30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y por mezcla azeotrópica con MeOH y DCM para obtener **159-2** (77,8 mg, 0,176 mmol) como un sólido bruto. El producto fue llevado a la etapa siguiente sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 262,3.

Paso 3. **5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona y 5-(((1R,2R)-2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (159-3 y 159-4)**

A una mezcla de 5-(((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona y 5-(((1S,2S)-2-amino-4,4-dimetilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**159-2**, 49 mg, 0,13 mmol) y acetaldehído (**2-1**, 0,022 mL, 0,39 mmol) disuelta en DMF (1 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,14 g, 0,65 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (45 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5-100% EtOAc (con 0,1% NEt_3) en heptano (con 0,1% NEt_3) para obtener una mezcla de dos isómeros trans. Los isómeros trans fueron separados vía SFC quiral (Método: Columna Chiralpak IE (5 uM) 21 x 250mm Fase Móvil: 40% MeOH w/ 10 mM NH_3/CO_2 80g/min 125 bar 6,2min; Inyección 5,6 mg (11,2 mg/mL en MeOH) para obtener dos productos: **Pico 1**: **159-3** (14,2 mg, 0,041 mmol) como un sólido. SFC Quiral, Rt 1,02 min. MS $[M+H]^+$ = 318,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,40-3,23 (m, 2H), 3,05 (dt, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 2H), 2,44-2,27 (m, 2H), 1,98 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,72 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 1,37 (dd, *J* = 8,3, 6,1 Hz, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). **Pico 2**: **159-4** (8,2 mg, 0,025 mmol) como un sólido. SFC Quiral, Rt 1,22 min. MS $[M+H]^+$ = 318,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,74-5,61 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,32 (dt, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 2H), 3,04 (dq, *J* = 13,5, 6,6 Hz, 2H), 2,46-2,25 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). Estereoquímica absoluta no determinada.

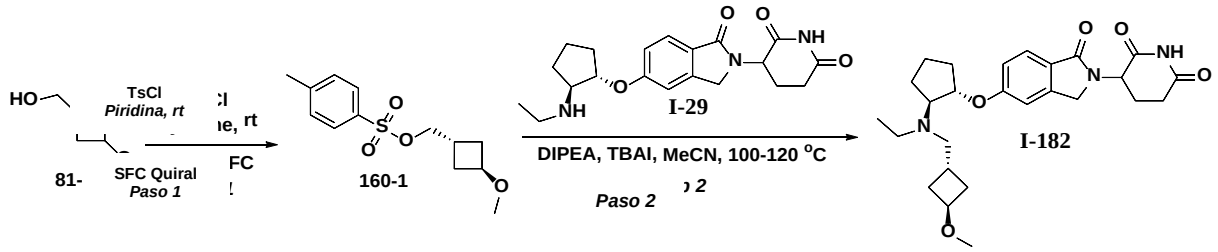
Paso 4. **Enantiómero único de *trans*-Etil 2-(clorometil)-4-((2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)benzoato (159-5)**

A **159-4** (Pico 2, 8,2 mg, 0,026 mmol) disuelto en Etanol (1 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,010 mL, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. Se agregó más cloruro de tionilo (0,010 mL, 0,14 mmol) y se continuó con la agitación a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad para obtener **159-5**. El material crudo fue llevado a la etapa siguiente sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 382,3.

Paso 5. **Enantiómero único de *trans*-3-(5-((2-(dietilamino)-4,4-dimetilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-181)**

A una solución de **159-5** (9,9 mg, 0,026 mmol) en DMF (0,5 mL) y DIPEA (0,030 mL, 0,17 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 6,4 mg, 0,039 mmol). La mezcla resultante fue rociada con nitrógeno y agitada a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con EtOAc (40 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico, 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) luego purificado adicionalmente vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en DCM (con 1% NEt_3) para obtener **I-181** (2,3 mg, 4,6 µmol) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 428,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,46-4,16 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 1H), 1H oscurecido por señal de DMSO asimétrica, 2,91 (ddd, *J* = 18,2, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J* = 13,8, 8,4 Hz, 2H), 1,72 (dd, *J* = 12,4, 7,3 Hz, 1H), 1,58-1,38 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 4,6 Hz, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H). Estereoquímica absoluta no determinada

Ejemplo 160: 3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(((1r,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-182)



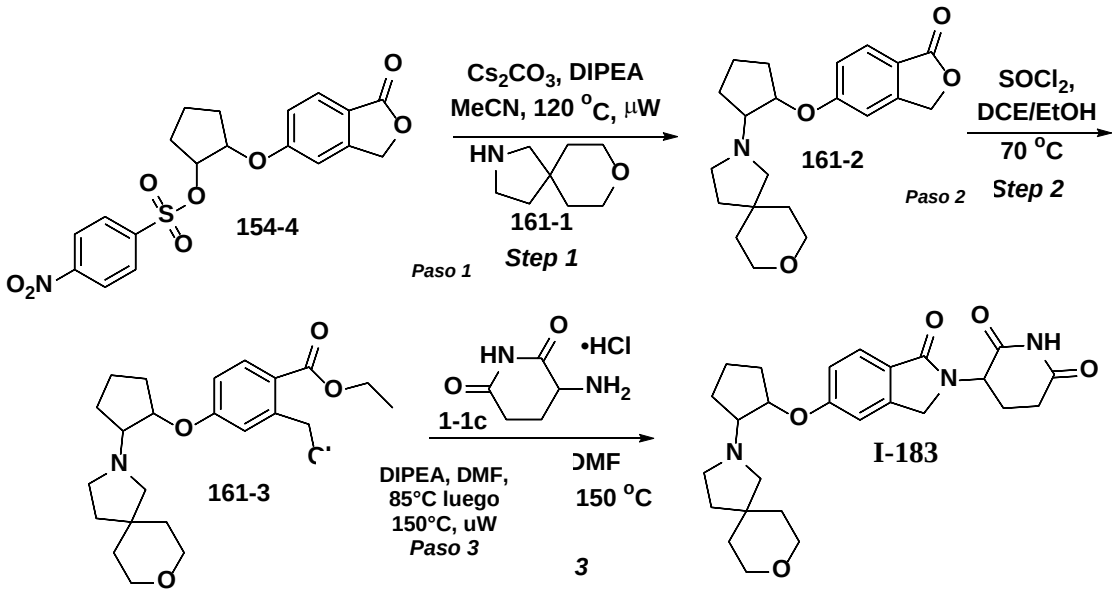
Paso 1. **((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (160-1)**

A una solución de (3-metoxiciclobutil)metanol (**81-2**, 1,40 g, 7,83 mmol) en piridina (13 mL) se agregó TsCl (2,20 g, 12,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al consumirse por completo el material de partida, la mezcla de reacción se agregó a solución de bicarbonato acuosa y fue extraída con DCM (x2). La fase orgánica fue pasada por un separador de fases y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano para obtener **160-1** (730 mg, 2,70 mmol, mezcla de isómeros *cis* y *trans*) como un aceite incoloro. Los dos isómeros fueron separados vía SFC quiral (Método: Columna: ChiralPak IG 21 x 250 mm, Velocidad de flujo: 80 g por minuto; codisolvente: 10% *i*-PrOH) para obtener **160-1** (300 mg, 1,11 mmol, 14% de rendimiento) Pico 1 como el isómero trans según lo determinado con la ayuda de los experimentos de NMR COSY, ROESY, HSQC y NOE. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90–7,69 (m, 2H), 7,55–7,33 (m, 2H), 4,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,89–3,74 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,43 (s, 4H), 1,96–1,85 (m, 4H).

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-2-(etil(((1r,3S)-3-metoxiciclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-182)**

A una solución de ((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (**160-1**, 90 mg, 0,33 mmol) y 3-(5-(((1S,2S)-2-(etilamino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-29**, 82 mg, 0,22 mmol) en MeCN (1,5 mL) se agregó DIPEA (0,11 mL, 0,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C bajo irradiación de µW durante 1 hora. Se agregó una cantidad catalítica de TBAI y la mezcla resultante fue agitada a 120 °C bajo irradiación de µW durante 8 h. Se agregó más ((1r,3r)-3-metoxiciclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (**160-1**, 90 mg, 0,33 mmol) en MeCN (0,15 mL) y más TBAI (cantidad catalítica) y se continuó con la agitación a 120 °C bajo irradiación de µW durante 4 horas. La mezcla de reacción bruta fue purificada por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-95% MeCN, 3,5 min gradiente: Los tubos de recolección contienen varias gotas de ácido fórmico) y luego adicionalmente purificada por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1%TFA 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-95% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener sal de TFA . El producto aislado fue disuelto en DCM y filtrado por una columna de SP-HCO_3 levigando con DCM para obtener **I-182** (12 mg, 0,02 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 470,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,13 (ddd, *J* = 13,3, 5,2, 3,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,41–4,23 (m, 2H), 3,85 (quint, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,95–2,74 (m, 2H), 2,61–2,41 (m, 4H), 2,41–2,27 (m, 2H), 2,24–2,15 (m, 1H), 2,03–1,89 (m, 5H), 1,85–1,68 (m, 3H), 1,67–1,44 (m, 2H), 1,04–0,98 (m, 2H).

Ejemplo 161: Enantiómero único de 3-(5-((2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-183)



Paso 1. **Enantiómero único de 5-((2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (161-2)**

8-oxa-2-azaspiro[4,5]decano hemioxalato (**161-1**, 200 mg, 0,537 mmol) en metanol (1 mL) se cargó en una columna SCX de 1 g (0,78 mmol). La columna fue lavada con metanol (x2) y levigada con 2N NH_3 en MeOH (x3). El eluyente fue concentrado a sequedad y usado en la reacción. A **154-1** (**Pico 1**, Ejemplo 154, 100 mg, 0,238 mmol) en MeCN (0,8 mL) se agregó 8-oxa-2-azaspiro[4,5]decano (**161-1**, 40 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (60 µL, 0,36 mmol) y la mezcla resultante fue purgada con nitrógeno sonicando durante 20 minutos y luego se agitó a 120 ºC durante 3 h bajo radiación de µW. La mezcla de reacción se agregó a agua y fue extraída con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano luego 0-20% MeOH en DCM para obtener **161-2** (66,3 mg, 0,185 mmol, 78% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 358,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,88-4,55 (m, 1H), 3,63 (dt, *J* = 8,8, 3,6 Hz, 4H), 2,95-2,35 (m, 5H), 2,24-1,96 (m, 2H), 1,86-1,42 (m, 10H).

Paso 2. **Enantiómero único de Etil 4-((2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)-2-(clorometil)benzoato (161-3)**

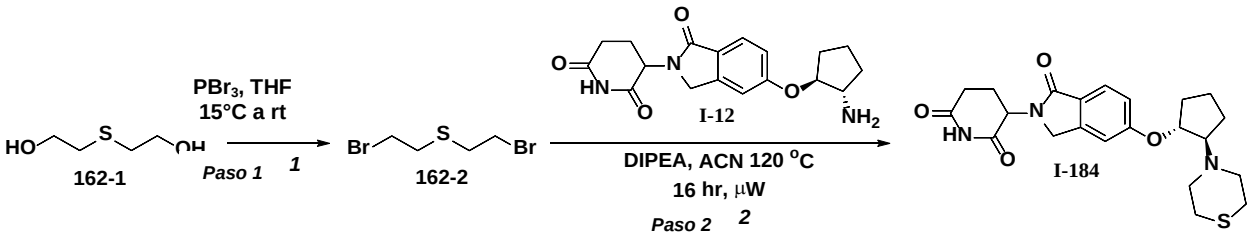
A una suspensión de **161-2** (66,3 mg, 0,185 mmol) en DCE (0,9 mL) y Etanol (0,9 mL) agitada a 70 ºC se agregó cloruro de tionilo (160 µL, 2,23 mmol) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua, y apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla fue extraída con EtOAc (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas para obtener **161-3** como un aceite marrón. El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 422,3

Paso 3. **Enantiómero único de 3-(5-((2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-183)**

A un matraz conteniendo una solución de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 60,9 mg, 0,370 mmol) en DMF (740 µL) se agregó DIPEA (162 µL, 0,925 mmol) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se agregó **161-3** (78,0 mg, 0,185 mmol) en DMF (1,1 mL) y el matraz fue nuevamente evacuado y rellenado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante la noche y luego se agitó a 150 ºC durante 6 h bajo irradiación de µW. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el material del producto crudo purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano. El material obtenido luego fue disuelto en 4:1 DCM:isopropanol y lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa fue extraída dos veces más con 4:1 DCM:isopropanol. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad para obtener **I-183** (30,7 mg, 0,064 mmol, 35% de rendimiento) como

un sólido púrpura pálido. MS $[M+H]^+$ = 468,5. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,94 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,94 (ddd, *J* = 13,4, 5,1, 2,1 Hz, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,31-4,10 (m, 2H), 3,44 (q, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,78-2,61 (m, 3H), 2,61-2,46 (m, 2H), 2,41 (dd, *J* = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 2,37-2,21 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,54-1,33 (m, 7H).

Ejemplo 162: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-tiomorfolinociclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-184)



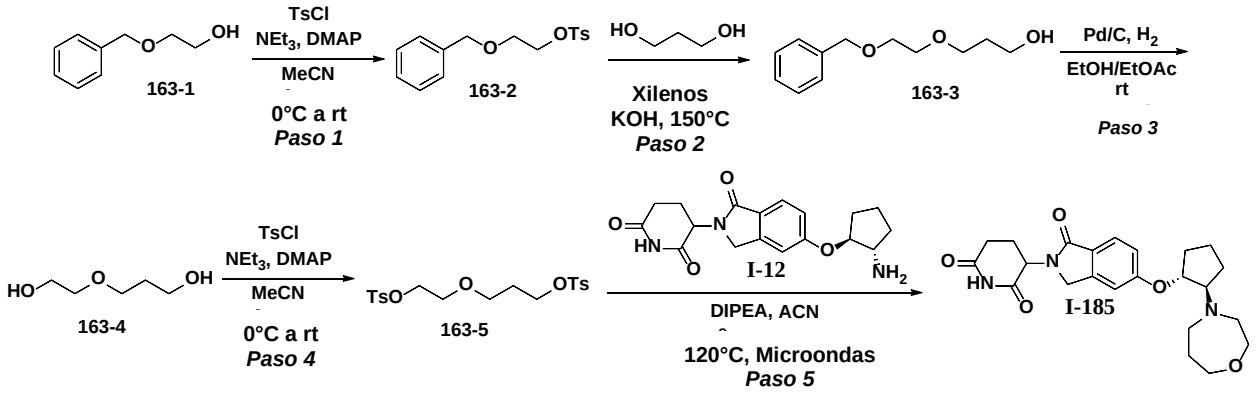
Paso 1. **Bis(2-bromoetil)sulfano (162-2)**

A una solución bajo agitación de 2,2'-tiobis(etan-1-ol) (**162-1**, 2,50 g, 20,5 mmol) en THF (50 mL) se agregó PBr_3 (1,35 mL, 14,3 mmol) a 15 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado concentrado a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 7% EtOAc en hexano para obtener **162-2** (1,41 g, 5,69 mmol, 28% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H).

Paso 2. **3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-tiomorfolinociclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-184)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 200 mg, 0,582 mmol) en MeCN (10 mL), se agregó bis(2-bromoetil)sulfano (**162-2**, 433 mg, 1,75 mmol) y DIPEA (0,62 mL, 3,5 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 120 °C durante 16 horas bajo irradiación de μW. La mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5% MeOH en DCM para obtener **I-184** (95,0 mg, 0,221 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido marrón. MS $[M+H]^+$ = 430,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,40-4,23 (m, 3H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,64-2,42 (m, 5H), 2,19-2,07 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 3H), 1,35-1,143 (m, 4H).

Ejemplo 163: 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-oxazepan-4-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-185)



Paso 1. **2-(benciloxi)etil 4-metilbencensulfonato (163-2)**

A una solución de 2-(benciloxi)etan-1-ol (**163-1**, 2,00 g, 13,1 mmol) en MeCN (10 mL) a 0 ºC se agregó TEA (3,6 mL, 19 mmol), DMAP (48 mg, 0,39 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (3,75 g, 19,7 mmol) secuencialmente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 15% EtOAc en hexano para obtener **163-2** (3,41 g, 11,1 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 307,3.

Paso 2. **3-(2-(benciloxi)etoxi)propan-1-ol (163-3)**

A una solución de 2-(benciloxi)etil 4-metilbencensulfonato (**163-2**, 2,20 g, 7,18 mmol) en xilenos (40 mL) se agregó propano-1,3-diol (1,64 g, 21,5 mmol) y KOH (1,20 g, 21,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 4% MeOH en DCM para obtener **163-3** (1,20 g, 5,70 mmol, 79% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS $[M+H]^+$ = 211,3.

Paso 3. **3-(2-hidroxietoxi)propan-1-ol (163-4)**

A una solución de 3-(2-(benciloxi)etoxi)propan-1-ol (**163-3**, 1,20 g, 5,71 mmol) en EtOH-EtOAc (4:1, 12 mL) bajo una atmósfera inerte se agregó 10% Pd/C (240 mg). La mezcla resultante fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado a sequedad para obtener **163-4** (0,60 g, 4,50 mmol, 88% de rendimiento) que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,56 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,49-3,34 (m, 8H), 1,6-1,61(m, 2H).

Paso 4. **3-(2-(tosiloxi)etoxi)propil 4-metilbencensulfonato (163-5)**

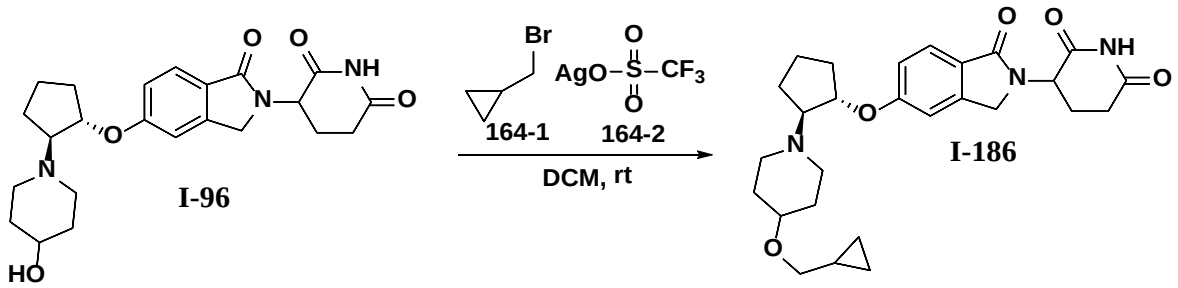
A una solución de 3-(2-hidroxietoxi)propan-1-ol (**163-4**, 100 mg, 0,830 mmol) en MeCN (10 mL) a 0 ºC se agregó TEA (0,46 mL, 3,3 mmol), DMAP (3 mg, 0,02 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (354 mg, 1,83 mmol) secuencialmente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía

en gel de sílice levigando con 30% EtOAc en hexano para obtener **163-5** (230 mg, 0,540 mmol, 65% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H_2O]^+$ = 445,9. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 4H), 7,33 (d, *J* = 11,2 Hz, 4H), 4,06 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 2,45 (s, 6H), 1,82 (m, 2H).

Paso 5. **3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-oxazepan-4-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-185)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 150 mg, 0,440 mmol) en MeCN (5 mL), se agregó 3-(2-(tosiloxi)etoxi)propil 4-metilbencensulfonato (**163-5**, 224 mg, 0,530 mmol) y DIPEA (0,46 mL, 2,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 horas bajo irradiación de µW. Concluido el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio saturada y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y se concentró bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5% MeOH en DCM para obtener **I-185** (70,0 mg, 0,160 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido marrón. MS $[M+H]^+$ = 428,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 4H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,78-1,45 (m, 5H).

Ejemplo 164: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-186)

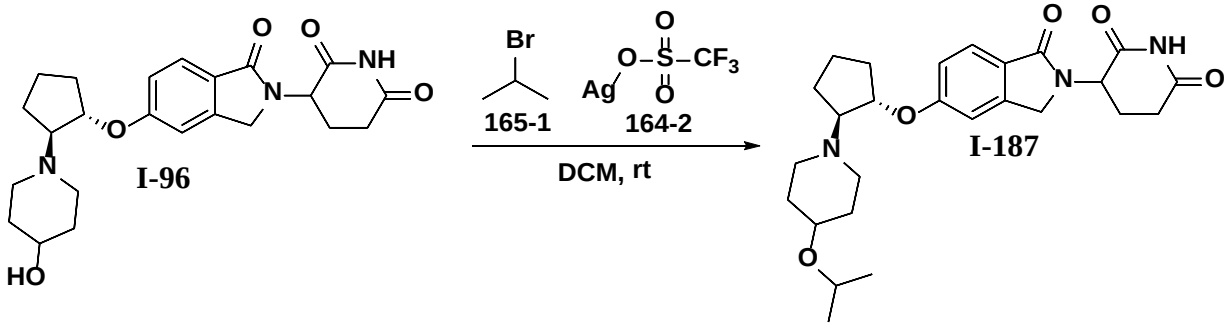


A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-96**, 50,0 mg, 0,117 mmol) y AgOTf (**164-2**, 150 mg, 0,585 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó (bromometil)ciclopropano (**164-1**, 0,11 mL, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada y lavada con 50% carbonato de sodio acuoso saturado. Las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-186** (9,0 mg, 0,017 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M+H]^+$ = 482,4.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,74-7,56 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13-6,98 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 17,2, 9,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,1, 8,4 Hz, 1H), 3,96 (quint,

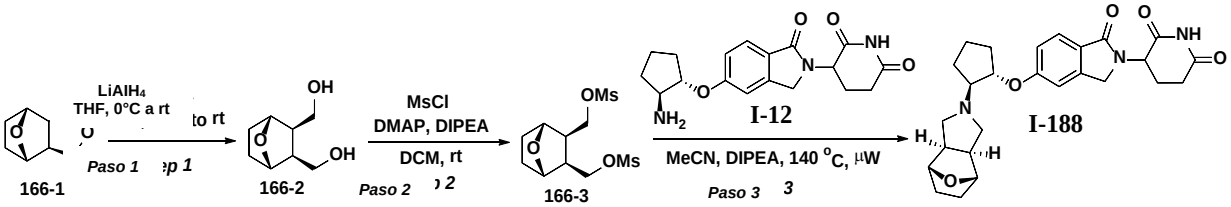
J = 7,2 Hz, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,27 – 2,03 (m, 6H), 2,03 – 1,85 (m, 2H), 1,86 – 1,52 (m, 8H), 1,52 – 1,28 (m, 3H).

Ejemplo 165: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-isopropoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-187)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-96**, 50,0 mg, 0,117 mmol) y AgOTf (**164-2**, 150 mg, 0,585 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó 2-Bromopropano (**165-1**, 0,110 mL, 1,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada y lavada con 50% carbonato de sodio acuoso saturado. Las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-187** (14,0 mg, 0,027 mmol, 23% de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS $[M+H]^+$ = 470,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,73–4,65 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 17,1, 9,9 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 17,1, 8,5 Hz, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 3H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).

Ejemplo 166: 3-(5-(((1S,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-188)



Paso 1. **((1R,2R,3S,4S)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2,3-diil)dimetanol (166-2)**

A una solución de Norcantaridina (**166-1**, 1,00 g, 5,95 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó $LiAlH_4$ (8,9 mL, 18 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada durante 30 min a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, fue diluida con

THF (20 mL) y se agregó Na_2SO_4•$10H_2O$ (1,50 g) lentamente en porciones. Luego de agitar durante 10 minutos, se agregó Na_2SO_4 (aproximadamente 500 mg). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 minutos y luego el resto de Na_2SO_4•$10H_2O$ (2,30 g) se agregó en porciones. Se agregó más Na_2SO_4 (aproximadamente 500 mg) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, filtrada por una almohadilla de Celite® lavando con una cantidad mínima de EtOAc. El filtrado fue concentrado a sequedad para obtener **166-2** (623 mg, 3,94 mmol, 66% de rendimiento) como un aceite incoloro, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,32 (t, *J* = 2,7 Hz, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 2,28-2,13 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H).

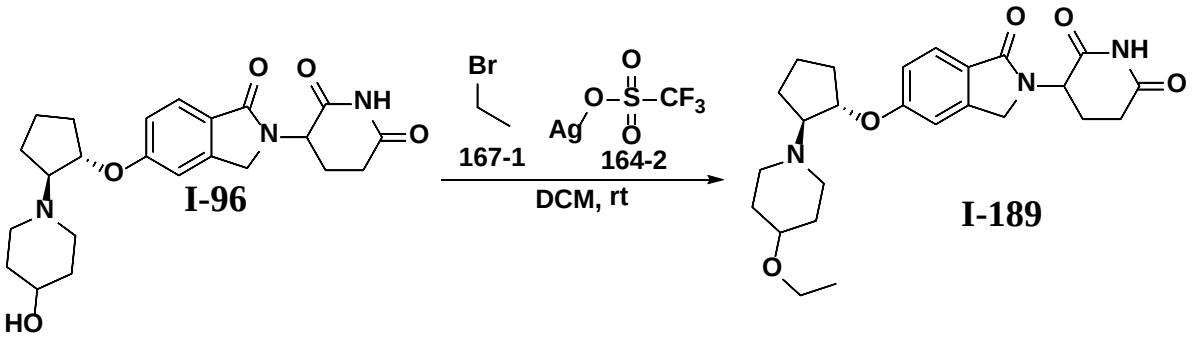
Paso 2. **((1R,2R,3S,4S)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2,3-diil)bis(metileno) dimetanosulfonato (166-3)**

A ((1R,2R,3S,4S)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2,3-diil)dimetanol (**166-2**, 83,0 mg, 0,525 mmol), DMAP (6 mg, 0,05 mmol), DIPEA (0,46 mL, 2,6 mmol) en DCM (2 mL) se agregó MsCl (0,10 mL, 1,3 mmol) en una porción a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en bicarbonato de sodio acuoso saturado frío y extraída con DCM (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener **166-3** (153 mg, 0,487 mmol, 93% de rendimiento) como un aceite marrón, que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,48 (dd, *J* = 3,4, 2,2 Hz, 2H), 4,24-4,11 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H).

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-188)**

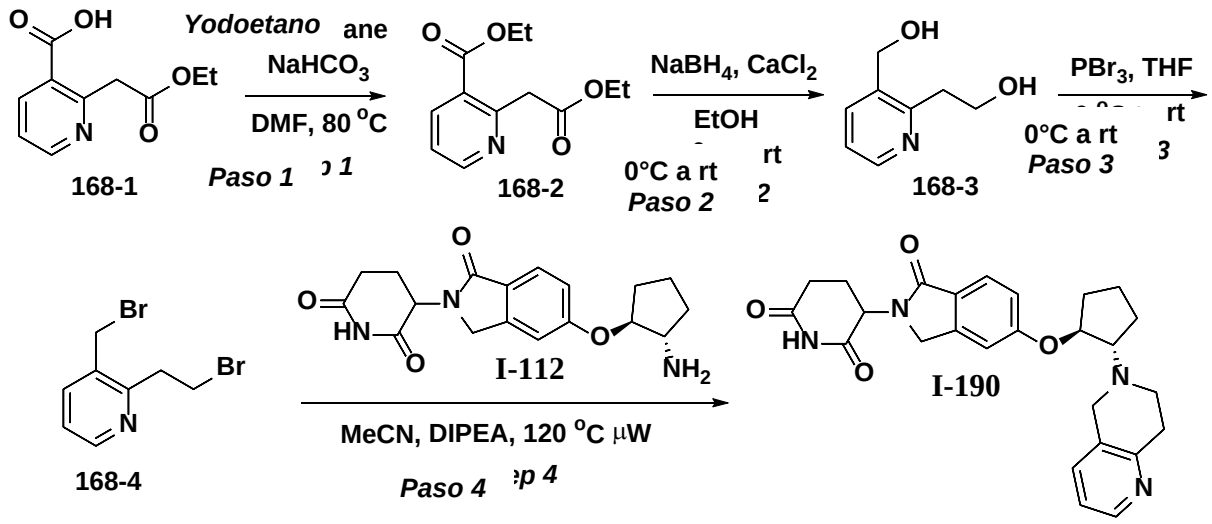
A 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 100 mg, 0,291 mmol) en DIPEA (0,30 mL, 1,7 mmol) y MeCN (1 mL) se agregó ((1R,2R,3S,4S)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2,3-diil)bis(metileno) dimetanosulfonato (**166-3**, 110 mg, 0,349 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 140 °C durante 12 h bajo irradiación de μW. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el producto crudo purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM para obtener **I-188** (9,30 mg, 0,019 mmol, 7% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 466,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 9,51 (br s, 1H), 7,67 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,05-6,76 (m, 2H), 5,07 (dd, *J* = 13,1, 5,5 Hz, 1H), 4,77-4,53 (m, 1H), 4,47-4,23 (m, 1H), 4,23-4,01 (m, 3H), 3,27-3,00 (m, 2H), 2,93-2,70 (m, 3H), 2,33-1,91 (m, 8H), 1,77-1,51 (m, 6H), 1,40-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 167: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-etoxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-189)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-96**, 75,0 mg, 0,175 mmol) y AgOTf (**164-2**, 225 mg, 0,877 mmol) en DCM (0,5 mL) se agregó bromoetano (**167-1**, 0,13 mL, 1,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción fue filtrada y lavada con 50% carbonato de sodio saturado (acuoso). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) y luego purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-189** (5,0 mg, 9,5 µmol, 5% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 456,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,04 (br s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97-6,84 (m, 2H), 5,12-4,97 (m, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,34-4,11 (m, 2H), 3,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,29 (br s, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,94-2,63 (m, 4H), 2,43 (br s, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,19-1,78 (m, 5H), 1,78-1,45 (m, 6H), 1,06 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 168: 3-(5-(((1S,2S)-2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-190)



Paso 1. **etil 2-(2-etoxi-2-oxoetil)nicotinato (168-2)**

A una solución de ácido 2-(2-etoxi-2-oxoetil)nicotínico (3,50 g, 16,7 mmol) en DMF (50 mL) se agregó $NaHCO_3$ (1,61 g, 19,2 mmol) y yodoetano (2,0 mL, 25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 15% EtOAc en hexano para obtener **168-2** (3,30 g, 13,9 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 237,9.

Paso 2. **2-(3-(hidroximetil)piridin-2-il)etan-1-ol (168-3)**

A una solución de etil 2-(2-etoxi-2-oxoetil)nicotinato (**168-2**, 4,00 g, 16,9 mmol) en EtOH (50 mL) a 0 °C se agregó $NaBH_4$ (3,18 g, 84,3 mmol) y $CaCl_2$ (1,68 g, 15,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, fue apagada con EtOH acuoso al 50% (10 mL) y concentrada a sequedad. El residuo obtenido fue diluido con EtOH, sometido a reflujo durante 2 horas, los sólidos fueron filtrados, y el filtrado fue concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 5% MeOH en DCM para obtener **168-3** (2,00 g, 13,1 mmol, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS $[M+H]^+$ =154,3.

Paso 3. **2-(2-bromoetil)-3-(bromometil)piridina (168-4)**

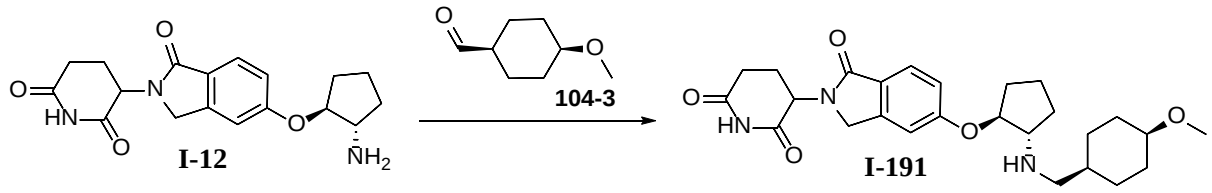
A una solución bajo agitación de 2-(3-(hidroximetil)piridin-2-il)etan-1-ol (**168-3**, 2,00 g, 13,1 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C se agregó PBr_3 (3,7 mL, 39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue apagada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con EtOAc (2 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 1% MeOH en DCM para obtener **168-4** (0,780 g, 0,484 mmol, 21%) como un sólido

marrón. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,181-7,148 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 4H), 3,42-3,35 (m, 2H).

Paso 4. **3-(5-(((1S,2S)-2-(7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-190)**

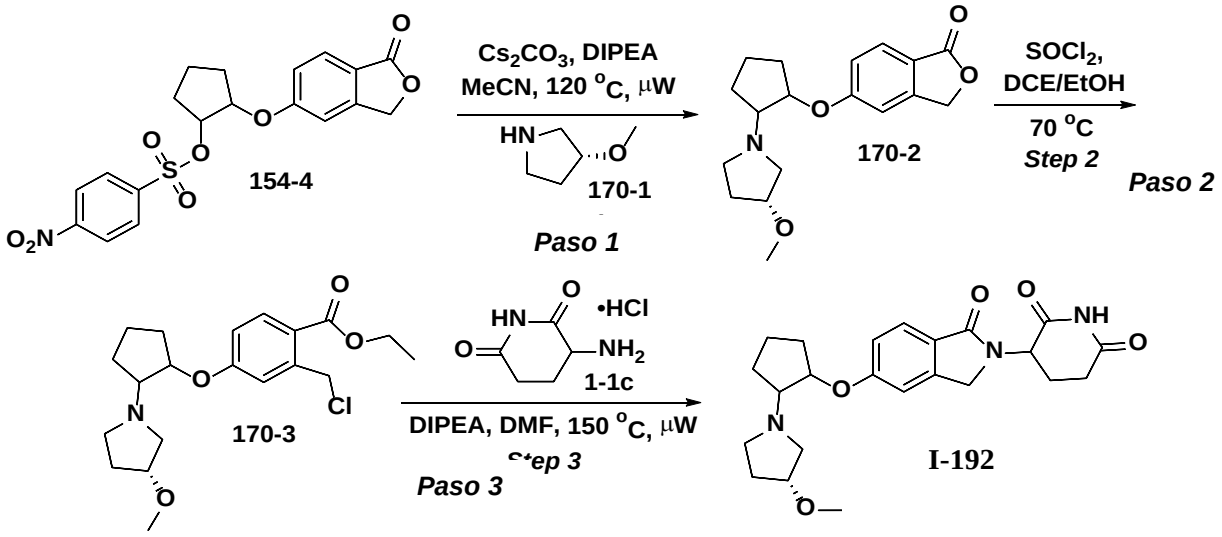
A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 200 mg, 0,580 mmol) en MeCN (10 mL) se agregó 2-(2-bromoetil)-3-(bromometil)piridina (**168-4**, 243 mg, 0,873 mmol) y DIPEA (0,62 mL, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 16 horas bajo irradiación de µW. La mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 5% MeOH en DCM para obtener **I-190** (45,0 mg, 970 µmol, 17% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 461,5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 8,319-8,31 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,90-4,86 (m,1H), 4,42 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 38 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,14-2,95 (m, 1H), 2,95-2,81 (m, 5H), 2,67-2,33 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,73-159 (m, 4H).

Ejemplo 169: 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-191)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 0,20 g, 0,52 mmol) y (1s,4s)-4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído (**104-3**, 0,11 g, 0,79 mmol) en TFE (10 mL) a 0 ºC se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,17 g, 0,79 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez concluido el consumo total del material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentrada a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado cromatografía en gel de sílice levigando con 4% MeOH en DCM para obtener **I-191** (52 mg, 0,11 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS $[M+H]^+$ = 470,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,4 (dd, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,087 (bs, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,56-2,38 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 3H), 2,10-2,09 (m,1H), 1,99-1,88 (m, 3H), 1,75-1,615 (m, 5H), 1,48-1,32 (m, 5H), 1,23-176 (m, 3H).

Ejemplo 170: Enantiómero único de 3-(5-((2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-192)



Paso 1. **Enantiómero único de 5-((2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (170-2)**

Clorhidrato de (R)-3-metoxipirrolidina (**170-1**, 31 mg, 0,23 mmol) y Cs_2CO_3 (99 mg, 0,31 mmol) fueron suspendidos en MeCN (1,4 mL) y la mezcla resultante agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agregó a un matraz conteniendo **154-4** (Ejemplo 154, 80 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) y luego fue purgada con nitrógeno sonicando durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 3 h bajo radiación de µW. Se agregó más Cs_2CO_3 (99 mg, 0,31 mmol) y (R)-3-metoxipirrolidina clorhidrato (31 mg, 0,23 mmol) y se continuó con la agitación a 120 ºC durante 3 h bajo radiación de µW. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con diclorometano. Las fases orgánicas fueron combinadas, pasadas por un separador de fases, y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano luego 0-20% MeOH en DCM para obtener **170-2** (12,3 mg, 0,0390 mmol, 20% de rendimiento) como un aceite marrón. MS $[M+H]^+$ = 318,2.

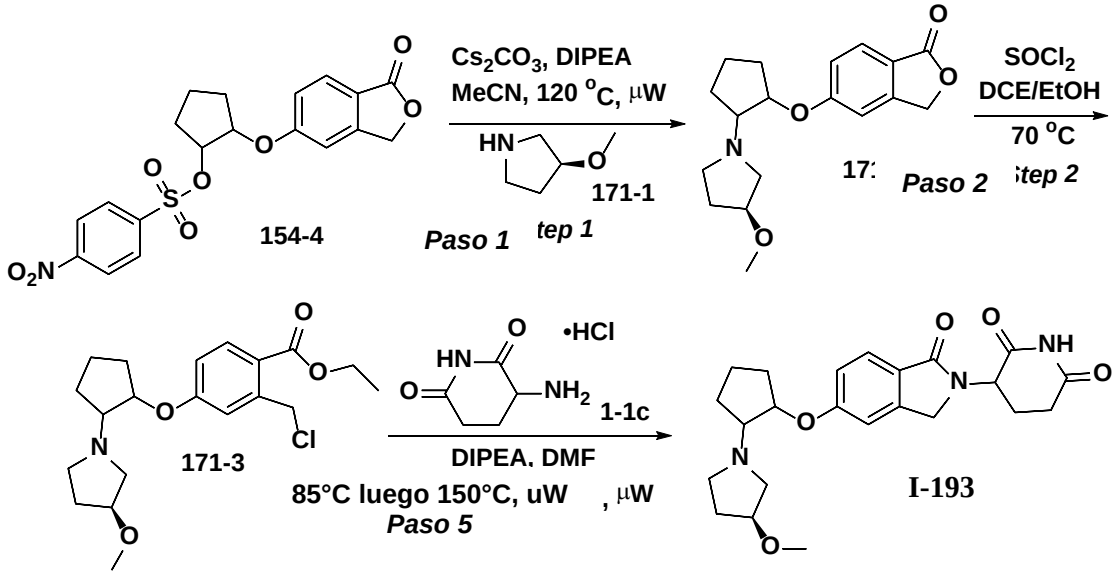
Paso 2. **Enantiómero único de Etil 2-(clorometil)-4-((2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)benzoato (170-3)**

A una suspensión bajo agitación de **170-2** (12,3 mg, 0,0390 mmol)) en DCE (0,19 mL) y etanol (0,190 mL) a 70 ºC se agregó cloruro de tionilo (0,034 mL, 0,47 mmol) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla de reacción luego fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua, apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas para obtener **170-3** como un aceite marrón. El material crudo se usó directamente en la siguiente reacción. MS [M+H]+ = 382,2

Paso 3. **Enantiómero único de 3-(5-((2-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-192)**

A un matraz conteniendo una solución de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 13 mg, 0,078 mmol) en DMF (0,16 mL) se agregó DIPEA (34 µL, 0,20 mmol) y el matraz fue evacuado y rellenado de nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó **170-3** (15 mg, 0,039 mmol) en DMF (0,23 mL) y el matraz fue nuevamente evacuado y rellenado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante la noche, y fue agitada a 150 ºC durante 6 h bajo irradiación de µW y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente: Los tubos de recolección contienen ~ 3 gotas de ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-192** (2,0 mg, 3,9 µmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ 428,2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,74 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 4,95 (ddd, *J* = 13,3, 5,2, 1,5 Hz, 1H), 4,67 (dt, *J* = 6,8, 3,7 Hz, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 3,78 (ddt, *J* = 8,8, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,73-2,58 (m, 5H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,31 (qd, *J* = 13,1, 4,7 Hz, 1H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 5H). Estereoquímica absoluta no determinada.

Ejemplo 171: Enantiómero único de 3-(5-((2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-193)



Paso 1. **Enantiómero único de 5-((2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (171-2)**

Clorhidrato de (S)-3-metoxipirrolidina (**171-1**, 20 mg, 0,15 mmol) y Cs_2CO_3 (65 mg, 0,20 mmol) fueron suspendidos en MeCN (1,4 mL) y la mezcla resultante agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego

agregada a un matraz conteniendo **154-4** (**Ejemplo 154**, 52 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (0,032 mL, 0,19 mmol). El matraz fue purgado con nitrógeno sonicando durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 3 h bajo radiación de µW y luego fue apagada con agua y extraída con diclorometano. Las fases orgánicas fueron combinadas, pasadas por un separador de fases y concentradas sobre Celite®. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc en heptano luego 0-20% MeOH en DCM para obtener **171-2** (18 mg, 0,055 mmol, 20% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS $[M+H]^+$ = 318,0. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,92-4,55 (m, 1H), 4,02-3,66 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,82-2,53 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,95-1,72 (m, 5H).

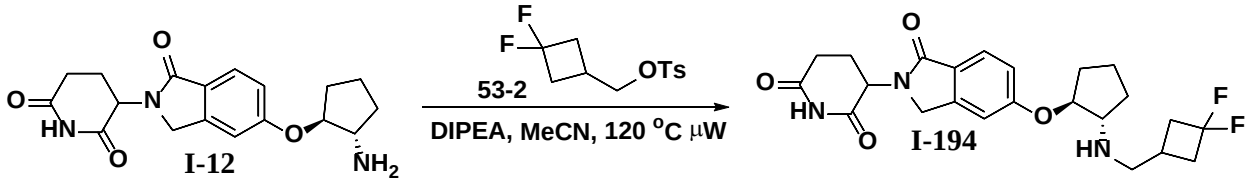
Paso 2. **Enantiómero único de Etil 2-(clorometil)-4-((2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)benzoato (171-3)**

A una suspensión bajo agitación de **171-2** (17 mg, 0,055 mmol) en DCE (0,28 mL) y etanol (0,28 mL) a 70 ºC se agregó cloruro de tionilo (0,048 mL, 0,66 mmol) por goteo y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, fue diluida con agua, y apagada con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por un separador de fases y concentradas para obtener **171-3** como un aceite marrón, que fue usado directamente en la siguiente reacción sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 382,3

Paso 3. **Enantiómero único de 3-(5-((2-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-193)**

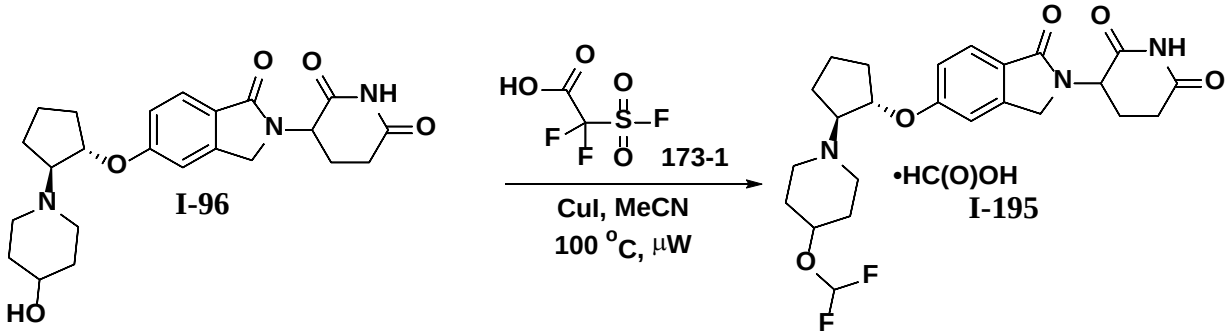
A un matraz conteniendo una solución de 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 18,1 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,22 mL) se agregó DIPEA (48 µL, 0,28 mmol) y el matraz fue evacuado y rellenado con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó **171-3** (21 mg, 0,055 mmol) en DMF (0,33 mL) y el matraz fue nuevamente evacuado y rellenado con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 85 ºC durante la noche, fue agitada a 150 ºC durante 6 h bajo irradiación de µW y luego concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% NEt_3) en heptano y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente: Los tubos de recolección contienen ~ 3 gotas de ácido fórmico). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-193** (5,5 mg, 11 µmol, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 428,3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8,80 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,95 (ddd, *J* = 13,6, 5,3, 2,3 Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 3,82 (tt, *J* = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 4H), 2,30 (qdd, *J* = 13,4, 4,8, 2,8 Hz, 1H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,73-1,51 (m, 5H). Estereoquímica absoluta no determinada.

Ejemplo 172: 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-194)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 200 mg, 0,58 mmol) en MeCN (10 mL), se agregaron (3,3-difluorociclobutil)metil 4-metilbencensulfonato (**53-2**, 240 mg, 0,87 mmol) y DIPEA (0,32 mL, 1,7 mmol) y fue agitada a 120 ºC durante 16 horas bajo irradiación de μW. La reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 6% MeOH en DCM para obtener **I-194** (50 mg, 0,11 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS $[M+H]^+$ = 448,25. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,98 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 5H), 2,42-2,12 (m, 6H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 1H).

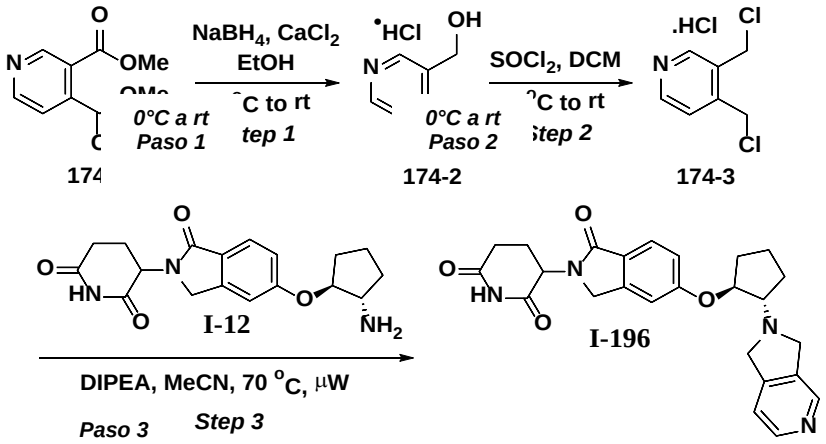
Ejemplo 173: 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(difluorometoxi)piperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-195)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-96**, 100 mg, 0,234 mmol) en MeCN (4 mL), bajo burbujeo con nitrógeno, se agregó ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (**173-1**, 208 mg, 1,17 mmol) y CuI (9 mg, 0,5 μmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora en el μW. La mezcla de reacción se agregó a agua (20 mL) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (20 mL). La mezcla acuosa fue extraída con 20% *i*-PrOH en DCM (x3) y las fases orgánicas combinadas fueron pasadas por una columna de separación de fases y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0-15% *i*-PrOH (con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) y luego purificado adicionalmente vía HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18

OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 10-30% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-195** (7,0 mg, 0,013 mmol, 5% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 478,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (t, *J* = 77,9Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,45-4,19 (m, 2H), 4,15-4,02 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,40 (td, *J* = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,14-1,77 (m, 5H), 1,73-1,40 (m, 6H).

Ejemplo 174: 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-196)



Paso 1. **Clorhidrato de piridina-3,4-diildimetanol (174-2)**

A una solución de dimetil piridina-3,4-dicarboxilato (**174-1**, 1,50 g, 7,68 mmol) en EtOH (45 mL) a 0 ºC se agregó $NaBH_4$ (1,45 g, 38,4 mmol) y $CaCl_2$ (0,760 g, 6,92 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, fue apagada con EtOH acuoso al 50% (10 mL), y concentrada a sequedad. El residuo obtenido fue diluido con EtOH, sometido a reflujo durante 2 h, los sólidos fueron filtrados, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue tratado con 1,4-dioxano-HCl, agitado durante 1 hora y concentrado a sequedad. El residuo fue triturado con éter dietílico y secado bajo alto vacío para obtener la sal de HCl de **174-2** (1,30 g, 7,40 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 140,2.

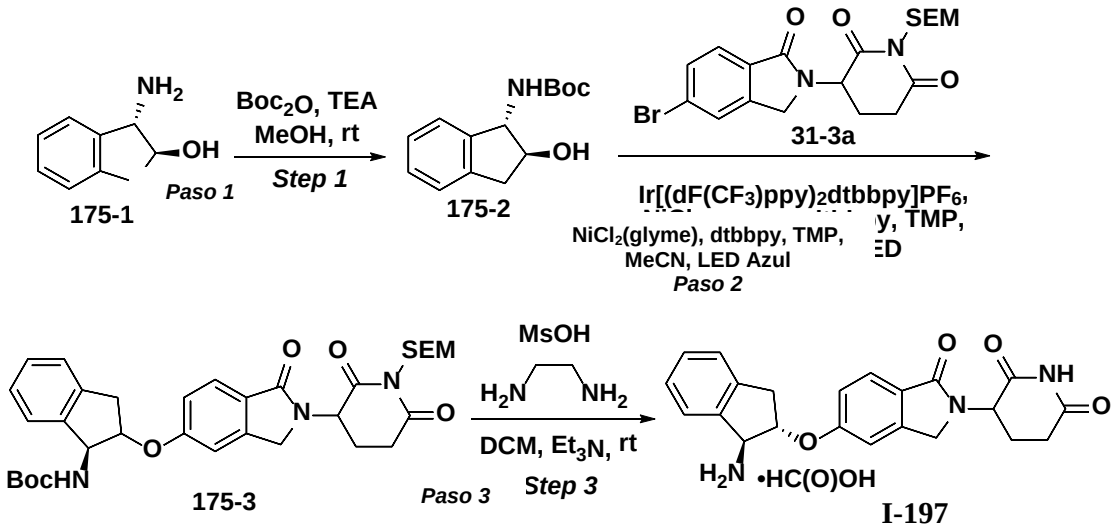
Paso 2. **3,4-Bis(clorometil)piridina clorhidrato (174-3)**

A una solución bajo agitación de piridina-3,4-diildimetanol clorhidrato (**174-2**, 800 mg, 4,55 mmol) en DCM (15 mL) a 0 ºC se agregó $SOCl_2$ (15 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El material crudo obtenido fue tratado con 1,4-dioxano-HCl, agitado durante 1 hora y concentrado a sequedad. El material crudo fue triturado con éter dietílico y secado bajo alto vacío para obtener la sal de HCl de **174-3** (800 mg, 3,76 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 176,2.

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-2-(1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-196)**

A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 150 mg, 0,440 mmol) en MeCN (10 mL) se agregó 3,4-bis(clorometil)piridina clorhidrato (**174-3**, 139 mg, 0,650 mmol) y DIPEA (0,39 mL, 2,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 16 horas bajo irradiación de µW. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y fue filtrada. El filtrado fue tratado con 1,4-dioxano-HCl y agitado durante 1 h. La solución resultante fue liofilizada, el material crudo obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: KINETEX (150 mm x 21,2 mm), Fase móvil A: 0,01% HCOOH (ac), Fase móvil B: MeCN, Tiempo (min)/%B: 0/5, 2/10, 10/628,4 Velocidad de flujo: 20 ml/min, Diluyente: Fase móvil). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-196** (15,0 mg, 33,0 µmol, 7% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 447,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H) 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,43-4,22 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,66-2,32 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,0-1,96 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 3H).

Ejemplo 175: 3-(5-(((1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-197)



Paso 1. ***terc*-butil ((1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato (175-2)**

Una mezcla de (3aR,6S,6aS)-octahidrociclopenta[b]pirrol-6-ol (**175-1**, 2,00 g, 13,4 mmol), di-*terc*-butil dicarbonato (3,51 g, 16,1 mmol), TEA (2,8 mL, 20 mmol) y MeOH (10 mL) fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción fue diluida con salmuera (25 mL) y extraída con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas para obtener **175-2** (3,28 g, 13,2 mmol, 98% de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto fue usado en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 7,37-7,09 (m, 4H), 5,09 (s, 1H), 4,84 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H),

4,34 (td, *J* = 7,8, 6,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,23 (dd, *J* = 15,7, 7,6 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 15,7, 8,1 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

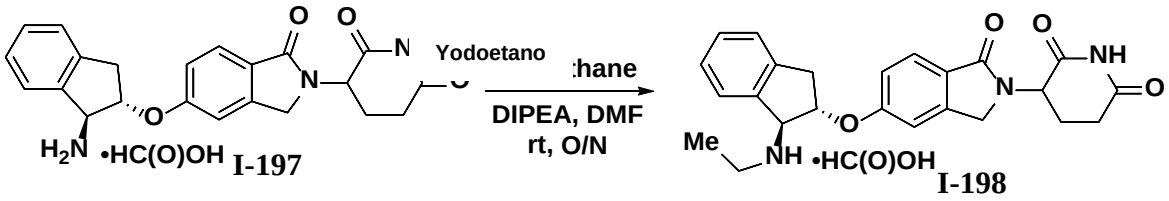
Paso 2. ***terc*-butil ((1S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato (175-3)**

A una mezcla de 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (**31-3a**, 2,0 g, 4,4 mmol), Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (0,049 g, 0,044 mmol), $NiCl_2$(glyme) (0,048 g, 0,22 mmol), TMP (1,1 mL, 6,6 mmol) y *terc*-butil ((1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato (**175-2**, 1,21 g, 4,9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó MeCN (20 mL) y la mezcla resultante fue agitada bajo irradiación de luces LED azules durante 20 h. La mezcla de reacción fue filtrada por una almohadilla de Celite y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 40% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1) en DCM para obtener **175-3** (2,51 g, 4,04 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M-H]^-$ = 620,2.

Paso 3. **3-(5-(((1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-197)**

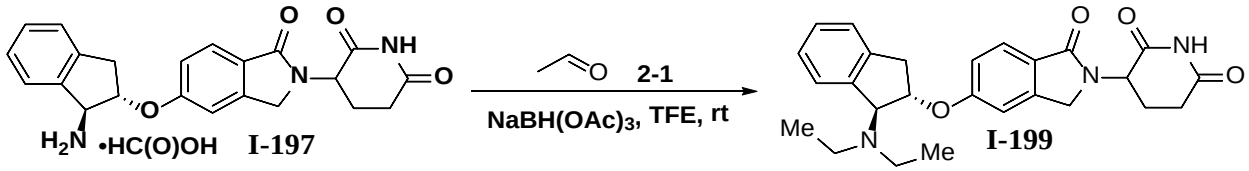
A *terc*-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato (**175-3,** 1,92 g, 3,09 mmol) en DCM (7 mL) se agregó ácido metanosulfónico (0,80 mL, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. TEA (4,3 mL, 31 mmol) se agregó por goteo a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se agregó N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,37 mL, 3,4 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con 50% bicarbonato de sodio acuoso saturado en agua y extraída con DCM:*i*-PrOH (v/v = 4:1) (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad para obtener el producto crudo **I-197** (1,18 g, 3,09 mmol). Una pequeña cantidad de material crudo fue purificada por HPLC de fase inversa (Método Columna: X-bridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-197** (5,0 mg, 0,01 mmol, 0,4% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]+$ = 392,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,31 (m, 1H), 7,31-7,17 (m, 4H), 7,12 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,84 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,52-4,21 (m, 3H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,10-2,75 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,46-2,26 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 1H).

Ejemplo 176: 3-(5-(((1S,2S)-1-(etilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-198)



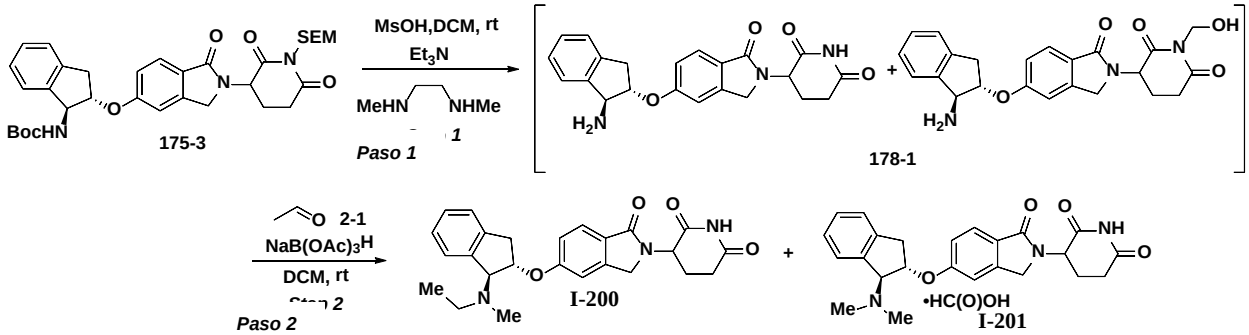
A 3-(5-(((1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **sal de HC(O)OH** (**I-197**, 60 mg, 0,14 mmol) en DIPEA (0,2 mL, 0,6 mmol) y DMF (1 mL) se agregó yodoetano (0,016 mL, 0,20 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contienen una gota de ácido fórmico) para obtener la sal formato de **I-198** (19 mg, 0,041 mmol, 29% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 420,5. ^{1}H NMR (400 MHz, Óxido de deuterio) δ 8,45 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,24-5,18 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 4,64-4,42 (m, 3H), 3,65 (dd, *J* = 17,3, 5,8 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,98-2,77 (m, 4H), 2,60-2,42 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 177: 3-(5-(((1S,2S)-1-(dietilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-199)



A 3-(5-(((1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona **sal de HC(O)OH** (**I-197**, 120 mg, 0,267 mmol), acetaldehído (**2-1**, 0,06 mL, 1 mmol) en TFE (2 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (226 mg, 1,07 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material del producto crudo purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-199** (18,9 mg, 0,0410 mmol, 15% de rendimiento) como un polvo blanco. MS $[M+H]^+$ = 448,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,47 (s, 1H), 7,96-7,57 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,13-7,00 (m, 2H), 5,21-4,97 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,51-4,21 (m, 2H), 3,50 (dd, *J* = 16,9, 7,3 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 16,9, 4,4 Hz, 1H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,66-2,44 (m, 4H), 2,42-2,24 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 178: 3-(5-(((1S,2S)-1-(etil(metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-200) y 3-(5-(((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-201)



Paso 1. **Mezcla de 3-(5-(((1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona (178-1)**

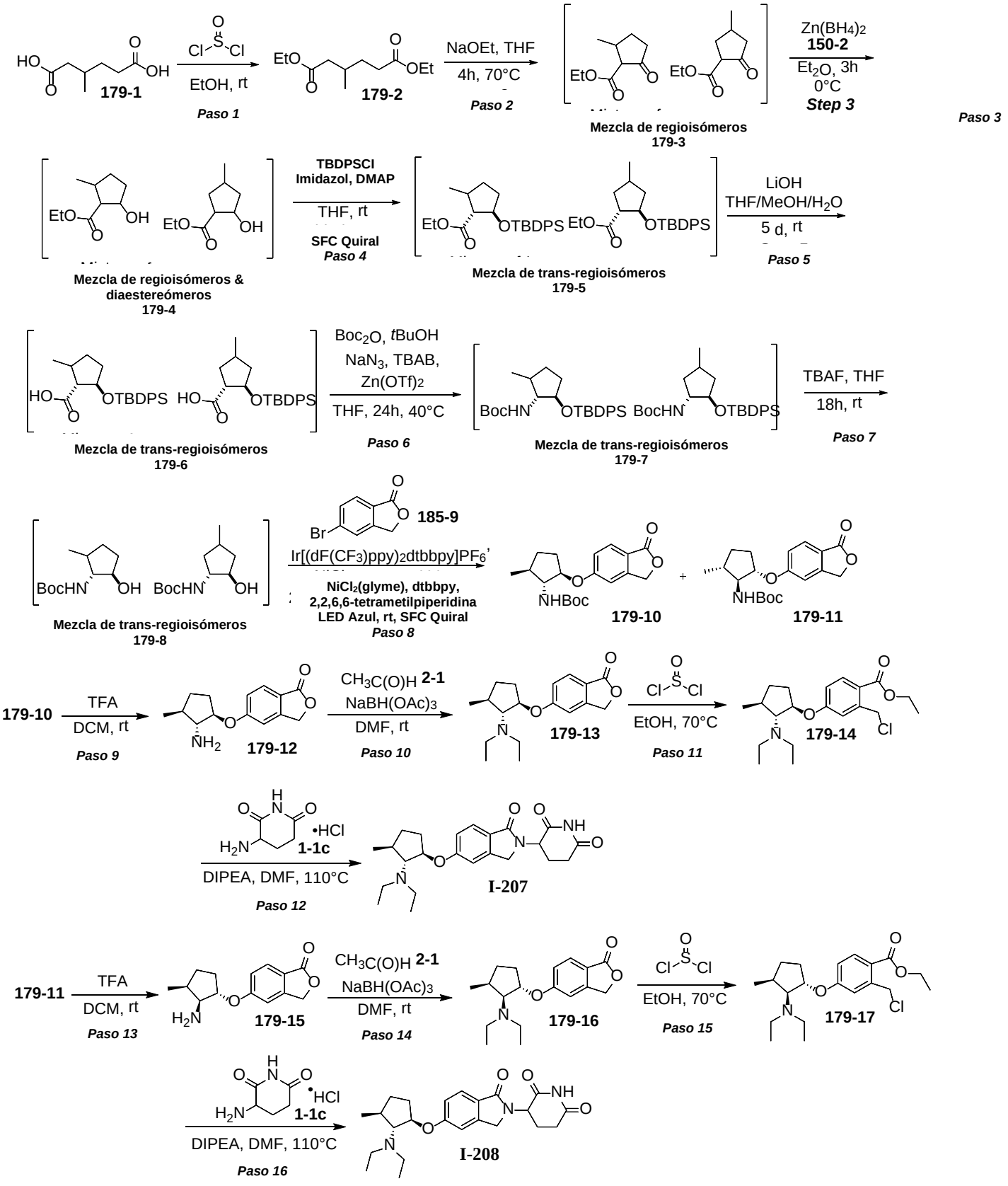
A *terc*-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato (**175-3**, 1,92 g, 3,09 mmol) en DCM (7 mL) se agregó ácido metanosulfónico (0,80 mL, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. TEA (4,3 mL, 31 mmol) se agregó por goteo a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se agregó N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,37 mL, 3,4 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con 50% bicarbonato de sodio acuoso saturado en agua y extraída con DCM:*i*-PrOH (v/v = 4:1) (x2). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad para obtener **178-1** (1,18 g, 3,09 mmol), que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 2. **3-(5-(((1S,2S)-1-(etil(metil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-200) y 3-(5-(((1S,2S)-1-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-201)**

A una mezcla de 3-(5-(((1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-(((1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-1-(hidroximetil)piperidina-2,6-diona (**178-1**, 100 mg, 0,222 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (141 mg, 0,667 mmol) en DCM (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó acetaldehído (**2-1**, 0,037 mL, 0,67 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días y luego concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: Xbridge C18 OBD 5um 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 5 mM NH_4OH 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 15-40% MeCN, 3,5 min gradiente; las fracciones colectadas contienen una gota de ácido fórmico) para obtener la sal de ácido fórmico **I-201** (13,0 mg, 0,028 mmol, 12% de rendimiento) como un polvo blanco.

Las fracciones conteniendo **I-200** impuro fueron combinadas, liofilizadas y luego sometidas a cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 0,1% NEt_3) en DCM (con 0,1% NEt_3) para obtener **I-200** (8,9 mg, 0,021 mmol, 9% de rendimiento) como un polvo blanco. Datos para **I-200**: MS $[M+H]^+$ = 434,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,28-7,17 (m, 3H), 7,11-7,04 (m, 2H), 5,19-5,05 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,42-4,26 (m, 2H), 3,49 (dd, *J* = 17,0, 7,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 17,0, 3,9 Hz, 1H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,56 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). Datos para **I-201**: MS $[M+H]^+$ = 420,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37-7,22 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,27-5,19 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,43-4,28 (m, 2H), 3,54 (dd, *J* = 17,1, 6,7 Hz, 1H), 3,02 (dd, *J* = 17,1, 3,3 Hz, 1H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H).

Ejemplo 179: 3-(5-(((1R,2S,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-207) y 3-(5-(((1R,2R,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-208)



Paso 1. **Dietil 3-metilhexanodioato (179-2)**

A una solución de ácido 3-metiladípico (**179-1**, 2,00 g, 12,6 mmol) en etanol (20 mL) se agregó cloruro de tionilo (2,0 mL, 27 mmol) por goteo y la mezcla resultante fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de reacción fue diluida con una solución 1:1 de solución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL) y fue extraída con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron luego secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas para obtener el producto crudo **186-2** (2,71 g, 12,5 mmol). El producto crudo fue llevado a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 217,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,22–4,09 (m, 4H), 2,45–2,26 (m, 3H), 2,23–2,09 (m, 1H), 1,81–1,65 (m, 1H), 1,62–1,47 (m, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,33–1,19 (m, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Paso 2. **Etil 2-metil-5-oxociclopentano-1-carboxilato (179-3)**

A una solución de dietil 3-metilhexanodioato (**179-2**, 2,71 g, 12,5 mmol) en THF (60 mL) se agregó etóxido de sodio (5,70 mL, 15,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La solución de reacción fue apagada con agua (40 mL) y luego extraída con diclorometano (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-40% EtOAc en heptano para obtener **179-3** (1,42 g, 8,31 mmol, 66% de rendimiento, mezcla de regioisómeros) como un líquido. MS $[M+H]^+$ = 171,1.

Paso 3. **Etil *trans*-2-hidroxi-5-metilciclopentano-1-carboxilato (179-4)**

A una solución de etil 2-metil-5-oxociclopentano-1-carboxilato (**179-3**, 1,42 g, 8,31 mmol) en Et_2O (28 mL) se agregó tetrahidroborato de zinc (II) (**150-2**, 24 mL, 9,60 mmol, 0,4M en THF) y la mezcla resultante fue agitada a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego fue apagada por goteo con solución de acetato de amonio saturada (100 mL) y extraída con diclorometano (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron luego secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% EtOAc en heptano para obtener **179-4** (496 mg, 2,88 mmol, 35% de rendimiento, mezcla de regioisómeros trans y diastereómeros) como un líquido incoloro. MS $[M+H]^+$ = 173,2.

Paso 4. **Etil *trans*-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-5-metilciclopentano-1-carboxilato (179-5)**

A una solución de etil *trans*-2-hidroxi-5-metilciclopentano-1-carboxilato (**179-4**, 496,4 mg, 2,88 mmol), imidazol (498 mg, 7,32 mmol), y DMAP (31,7 mg, 0,259 mmol) en THF (10 mL) se agregó TBDPSCl (0,90 mL, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (160 mL) y lavada con agua (30 mL), solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (30 mL), y salmuera (20 mL). La fase orgánica luego fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-10% EtOAc en heptano para obtener **179-5**, como un líquido viscoso, claro. Esta muestra luego fue purificada adicionalmente usando SFC quiral (Columna: 2,1 x 25,0 cm Chiralpak OD-H; CO_2 co-disolvente: heptano/2-propanol (v/v = 9:1) con 10 mM NH_3; Método isocrático: 15% co-disolvente a 80 g/min; Presión del sistema: 150 bar) para obtener

179-5 (513 mg, 1,19 mmol, 41% de rendimiento, mezcla de regioisómeros trans) como un aceite incoloro. SFC Quiral Pico 1: Rt 0,83 minutos; MS $[M+18]^+$ = 428,4.

Paso 5. **Ácido *trans*-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-5-metilciclopentano-1-carboxílico (179-6)**

Etil *trans*-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-5-metilciclopentano-1-carboxilato (**179-5**, 513 mg, 1,25 mmol) e monohidrato de hidróxido de litio (519,9 mg, 12,39 mmol) fueron disueltos en THF (3 mL), MeOH (3 mL), y Agua (1 mL) en un vial de reacción con barra de agitación y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y acidificada con una solución de HCl 1N a ~pH 5. La solución luego fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron luego secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas a sequedad para obtener el producto crudo **179-6 (**591 mg, 1,54 mmol, mezcla de regioisómeros trans) como un aceite amarillo que fue usado en la siguiente etapa sin purificación. MS $[M]^-$ = 381,3.

Paso 6. **terc-butil (*trans*-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-5-metilciclopentil)carbamato (179-7)**

A un vial de reacción conteniendo ácido *trans*-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-5-metilciclopentano-1-carboxílico (**179-6**, 478 mg, 1,25 mmol), TBAB (60 mg, 0,19 mmol), y trifluorometanosulfonato de zinc (23 mg, 0,062 mmol, 0,4M en THF) se agregó azida de sodio (298 mg, 4,58 mmol) y THF (4 mL) y el vial de reacción fue colocado bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregaron anhídrido de boc (320 mg, 1,47 mmol) y terc-butanol (0,072 mL, 0,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue apagada con solución de nitrito de sodio al 10% (25 mL) y acetato de etilo (10 mL) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución fue diluida con acetato de etilo (120 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-20% EtOAc en heptano para obtener **179-7** (274 mg, 0,603 mmol, 48% de rendimiento) como un líquido claro, como una mezcla de regioisómeros trans. MS $[M+H]^+$ = 454,4.

Paso 7. **terc-butil (*trans*-2-hidroxi-5-metilciclopentil)carbamato (179-8)**

A un vial de reacción con una barra de agitación que contiene una solución de terc-butil (*trans*-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-5-metilciclopentil)carbamato (**179-7**, 162 mg, 0,358 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1M TBAF en THF (0,45 mL, 0,45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-50% EtOAc en heptano para obtener **179-8** (92,1 mg, 0,342 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco, como una mezcla de regioisómeros trans. MS $[M+H]^+$ = 216,3.

Paso 8. **terc-butil ((1R,2S,5R)-2-metil-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (179-10) y terc-butil ((1S,2R,5S)-2-metil-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (179-11)**

A un vial de reacción con barra de agitación se agregó 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (**179-9**, 89,8 mg, 0,422 mmol), terc-butil (*trans*-2-hidroxi-5-metilciclopentil)carbamato (**179-8**, 92,1 mg, 0,428 mmol), $NiCl_2$(glyme) (4,5 mg, 0,020 mmol), dtbbpy (10 mg, 0,038 mmol), e Ir[(dF(CF_3)ppy)$_2$dtbbpy]PF_6 (4,6 mg, 4,1 µmol) y el vial de reacción luego fue purgado con nitrógeno gaseoso. Se agregaron MeCN (2 mL) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,08 mL, 0,5 mmol) y la mezcla resultante fue agitada bajo luces LED azules a temperatura ambiente durante 3 d. La solución bruta fue diluida con acetato de etilo y filtrada por Celite®. El precipitado fue lavado con acetato de etilo y el filtrado concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-55% EtOAc en heptano para proveer los productos trans racémicos. La mezcla fue separada por SFC quiral (Columna: 2,1 x 25,0 cm Chiralpak IH; CO_2 co-disolvente: IPA; Método isocrático: 35% co-disolvente a 80 g/min; Presión del sistema: 150 bar) para obtener : Enantiómero **1 (179-10)** (SFC Quiral Temperatura Ambiente = 2,07 minutos, 24,0 mg, 0,068 mmol, 16% de rendimiento) como un sólido blanco, MS $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$ = 292,3 ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,71-4,50 (m, 2H), 3,61 (td, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 3H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,11 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H): **Enantiómero 2 (179-11)** (SFC Quiral Temperatura Ambiente = 2,30 minutos 25,0 mg, 0,071 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanco, MS $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$ = 292,3. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,74-4,49 (m, 2H), 3,61 (td, *J* = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,11 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). La estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros correspondientes a los dos picos de producto es desconocida y se asignó arbitrariamente.

Paso 9. **5-(((1R,2R,3S)-2-amino-3-metilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (179-12)**

A un vial de reacción con barra de agitación conteniendo una solución de terc-butil ((1R,2S,5R)-2-metil-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (**179-10**, **Pico 1**, 24 mg, 0,069 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,05 mL, 0,65 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La solución luego fue concentrada a sequedad. El producto obtenido luego fue sometido a una mezcla azeotrópica con metanol y diclorometano para obtener el producto crudo **179-12** como una goma clara que fue llevado a la siguiente etapa sin purificación MS $[M+H]^+$ = 248,3.

Paso 10. **5-(((1R,2R,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (179-13)**

A un vial de reacción con barra de agitación conteniendo una solución de 5-(((1R,2R,3S)-2-amino-3-metilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**179-12**, 25 mg, 0,069 mmol) y acetaldehído (0,02 mL, 0,356 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (78 mg, 0,368 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La mezcla de reacción fue diluida en una solución de diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado al 50% (10 mL) y pasada por un separador de fases. La solución acuosa fue extraída con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron luego concentradas a

sequedad para obtener el producto crudo **179-13** como un líquido ámbar. MS $[M+H]^+$ = 304,3. El producto fue sometido a la siguiente etapa sin purificación.

Paso 11. **etil 2-(clorometil)-4-(((1R,2R,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)benzoato (179-14)**

A una solución de 5-(((1R,2R,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**179-13**, 21 mg, 0,069 mmol) en etanol (1 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,03 mL, 0,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 17 h. La mezcla de reacción fue concentrada y por mezcla azeotrópica con diclorometano para obtener el producto crudo **179-14** como un sólido marrón claro. El producto fue sometido a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 368,3.

Paso 12. **3-(5-(((1R,2R,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-207)**

A una solución de etil 2-(clorometil)-4-(((1R,2R,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)benzoato (**179-14**, 25,5 mg, 0,069 mmol) en DMF (0,5 mL) y DIPEA (0,07 mL, 0,4 mmol) rociada con nitrógeno se agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 18,8 mg, 0,114 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue rociada con nitrógeno nuevamente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 20 h y luego fue diluida con acetato de etilo (40 mL). La mezcla acuosa fue lavada con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOH:EtOAc (v/v = 1:3) en DCM con 0,1% modificador de trietilamina y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5 μm 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente) para obtener la sal formato de **I-207** (0,5 mg, 1 μmol, 2% de rendimiento). MS $[M+H]^+$ = 414,4. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13–7,06 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,11–4,94 (m, 1H), 4,85–4,73 (m, 1H), 4,43–4,22 (m, 2H), 3,02 (dd, *J* = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 2,89–2,58 (m, 7H), 1,75–1,66 (m, 1H), 1,37 (dtd, *J* = 12,4, 10,2, 7,7 Hz, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Paso 13. **5-(((1S,2R,5S)-2-amino-3-metilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (179-15)**

A un vial de reacción con barra de agitación conteniendo una solución de terc-butil ((1S,2R,5S)-2-metil-5-((1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (**179-11**, **Pico 2**, 25 mg, 0,072 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,05 mL, 0,65 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y luego sometida a una mezcla azeotrópica con metanol y diclorometano para obtener el producto crudo **179-15** como una goma clara. El producto fue sometido a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 248,3.

Paso 14. **5-(((1S,2s,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (179-16)**

A un vial de reacción con barra de agitación conteniendo una solución de 5-(((1S,2R,5S)-2-amino-3-metilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**179-15**, 26 mg, 0,072 mmol) y acetaldehído (0,02 mL, 0,4 mmol)

en DMF (0,5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (82 mg, 0,39 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 23 h. La solución de reacción fue diluida con una solución de diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado al 50% (10 mL) y pasada por un separador de fases. La solución acuosa fue extraída con diclorometano y luego concentrada a sequedad para obtener el producto crudo **179-16** (25 mg, 0,065 mmol, 90% de rendimiento) como un líquido ámbar. El producto fue sometido a la siguiente etapa sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 304,4.

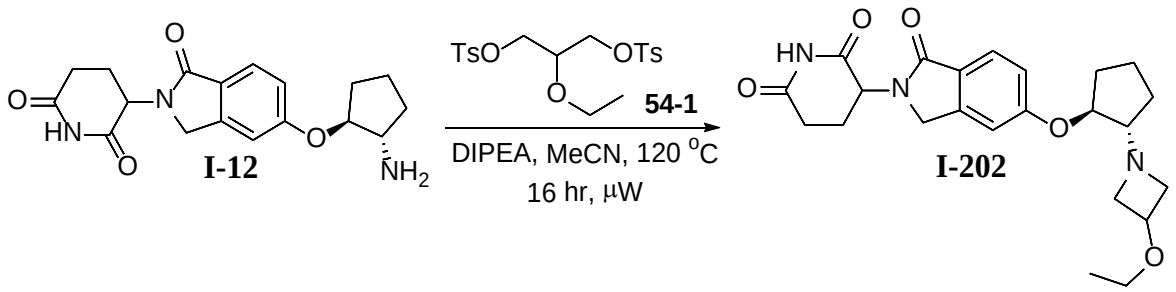
Paso 15. **etil 2-(clorometil)-4-(((1S,2S,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)benzoato (179-17)**

A una solución de 5-(((1S,2S,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)isobenzofuran-1(3H)-ona (**179-16**, 22 mg, 0,073 mmol) en EtOH (1 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,03 mL, 0,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 17 h. La solución de reacción fue concentrada y sometida a una mezcla azeotrópica con diclorometano para obtener el producto crudo **179-17** como una goma marrón oscura. El material crudo fue sometido a la siguiente etapa de reacción sin purificación. MS $[M+H]^+$ = 368,3.

Paso 16. **3-(5-(((1S,2S,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-208)**

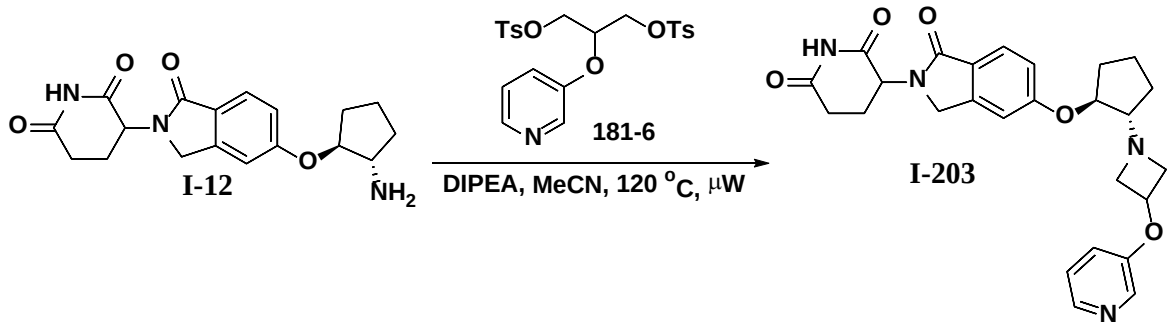
A una solución de etil 2-(clorometil)-4-(((1S,2S,3S)-2-(dietilamino)-3-metilciclopentil)oxi)benzoato (**179-17**, 26,7 mg, 0,073 mmol) en DMF (0,5 mL) y DIPEA (0,07 mL, 0,4 mmol) y rociada con nitrógeno se agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona clorhidrato (**1-1c**, 19,5 mg, 0,118 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue nuevamente rociada con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 20 h y luego fue diluida con acetato de etilo (40 mL). La mezcla fue lavada con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera (2 x 10 mL) (10 mL), secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0-100% EtOH:EtOAc (v/v = 1:3) en DCM con 0,1% modificador de trietilamina y luego adicionalmente purificado por HPLC de fase inversa (Columna: X-bridge C18 OBD 5 μm 30 x 50 mm; Condiciones: Agua/MeCN con 0,1% Ácido Fórmico 75 mL/min; 1,5 mL inyección; Gradiente: 5-20% MeCN, 3,5 min gradiente). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-208** (1,1 mg, 2,27 μmol, 3% de rendimiento): MS $[M+H]^+$ = 414,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20–7,14 (m, 1H), 7,07–6,98 (m, 1H), 5,12–5,01 (m, 1H), 4,76–4,66 (m, 1H), 4,44–4,22 (m, 2H), 2,96–2,82 (m, 2H), 2,06–1,92 (m, 2H), 1,89–1,71 (m, 3H), 1,66–1,53 (m, 1H), 1,38–1,25 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 180: 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-etoxiazetidin-1-il)ciclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-202)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 200 mg, 0,580 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó 2-etoxipropano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**54-1**, 374 mg, 0,870 mmol) y DIPEA (0,36 mL, 1,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 16 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 6% MeOH en DCM para obtener **I-202** (25,0 mg, 0,0580 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 428,25. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,97 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 2H), 2,87-2,810 (m, 5H), 2,60-2,32 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,39-1,38 (m, 1H), 1,07 (t, 6,8 Hz, 3H).

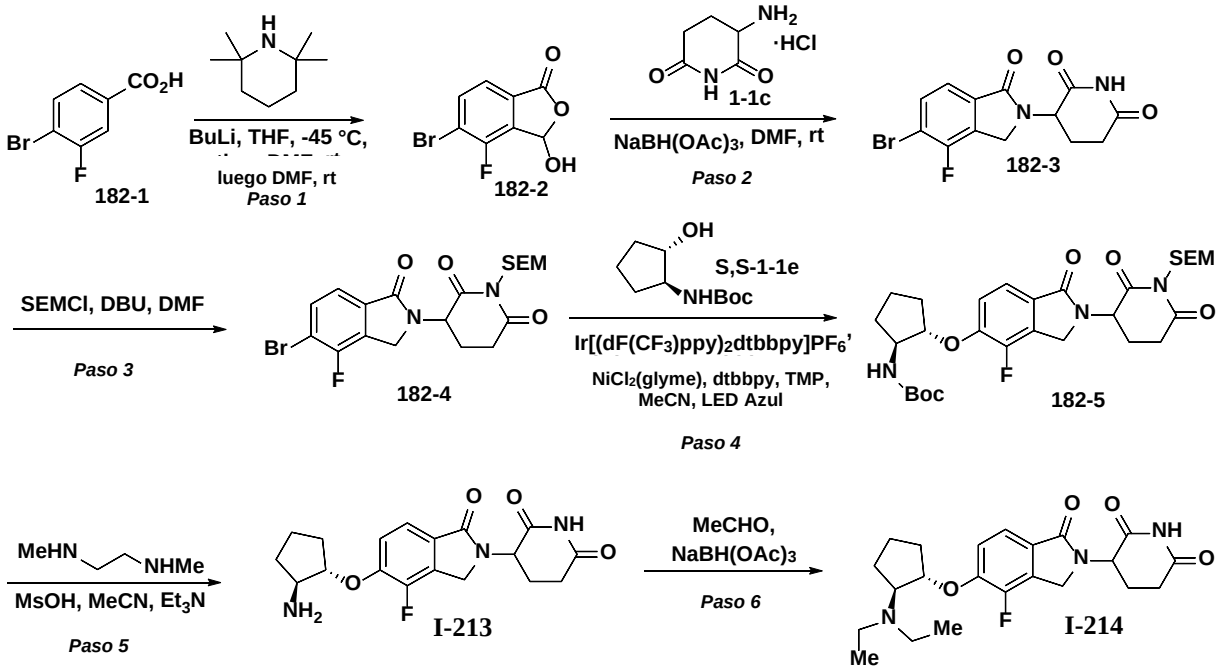
Ejemplo 181: 3-(1-oxo-5-(((1S,2S)-2-(3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il)ciclopentil)oxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-203)



A una solución de 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-12**, 200 mg, 0,580 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó 2-(piridin-3-iloxi)propano-1,3-diil bis(4-metilbencensulfonato) (**181-6**, 330 mg, 0,690 mmol) y DIPEA (0,45 g, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante 16 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y extraída con DCM (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na2SO4 anhidro y concentradas a sequedad. El material crudo obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa (Columna: ZORBAXECLIPSEXDB C18 (150 mm x 19 mm), 5,0μ, Fase móvil-A: 0,01% HCOOH (ac), Fase móvil-B: acetonitrilo, Tiempo (min)/%B: 0/5, 2/20, 10/40. Velocidad de flujo:

20 ml/min). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener **I-203** (25,0 mg, 50,0 µmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 477,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,96 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,58-4,22 (m, 3H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,12-2,67 (m, 4H), 2,60-2,32 (m, 4H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,44-1,41 (m, 1H).

Ejemplo 182: 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-213) *y* **3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-214):**



Paso 1. **5-bromo-4-fluoro-3-hidroxiisobenzofuran-1(3H)-ona (182-2)**

A una solución bajo agitación de TMP (9,7 mL, 57 mmol) en THF (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó BuLi (2,7 M en heptano, 20,3 mL, 54,7 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción luego fue enfriada a aproximadamente -45 °C (usando un baño de hielo seco/MeCN) y se agregó ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (**182-1**, 4,99 g, 22,8 mmol), disuelto en THF (15 mL) por goteo y se continuó con la agitación a -45 °C durante 5 h. Luego se agregó DMF (2,7 mL, 34 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue apagada con un HCl acuoso 3M (40 mL) a 0 °C y extraída con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas a sequedad. El producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc en heptano para obtener **182-2** (2,91 g, 11,4 mmol, 50% de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS $[M+H]^+$ = 247,0. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d_3) δ 7,90 (dd, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,92 (br s, 1H).

Paso 2. **3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (182-3)**

A una solución bajo agitación de **182-2** (2,90 g, 11,7 mmol) en DMF (20 mL) se agregó sal de HCl de 3-aminopiperidina-2,6-diona (**1-1c**, 2,90 g, 17,6 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (6,22 g, 29,3 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O (50 mL) y enfriada a 0 °C con un baño de agua/hielo que resultó en la formación de precipitado. La mezcla resultante fue filtrada y el sólido azul oscuro fue lavado con Et_2O (x3). El sólido obtenido fue secado en un horno de vacío para obtener **182-3** (1,89 g, 5,31 mmol, 45% de rendimiento) como un sólido gris. MS $[M+H]^+$ = 341,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H).

Paso 3. **3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (182-4)**

A una suspensión bajo agitación de **182-3** (500 mg, 1,47 mmol) y DBU (0,44 mL, 2,9 mmol) en DMF (4 mL) se agregó SEMCl (0,39 mL, 2,2 mmol) en una porción a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue apagada con NH4Cl saturado acuoso, extraída con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc en heptano para obtener **182-4** (232 mg, 0,463 mmol, 32% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS $[M-H]^-$ = 469,1. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,70 (dd, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,31-5,15 (m, 3H), 4,55 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,04 (ddd, *J* = 17,9, 4,7, 2,5 Hz, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,35 (qd, *J* = 13,3, 4,7 Hz, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 4. **terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (182-5)**

A una mezcla de **182-4** (232 mg, 0,492 mmol), terc-butil ((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)carbamato (**1-1e**, 149 mg, 0,738 mmol), $NiCl_2$(glyme) (5,4 mg, 0,025 mmol), dtbbpy (6,6 mg, 0,025 mmol) e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (5,5 mg, 4,9 µmol) en MeCN (4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP, 0,13 mL, 0,74 mmol). La mezcla resultante fue entonces agitada vigorosamente durante 49 horas bajo irradiación de luces LED azules a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 10% EtOH en DCM para obtener **182-5** (207 mg, 0,175 mmol, pureza ~50%, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS $[M-H]^-$ = 590,1. El compuesto fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 5. **3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-213)**

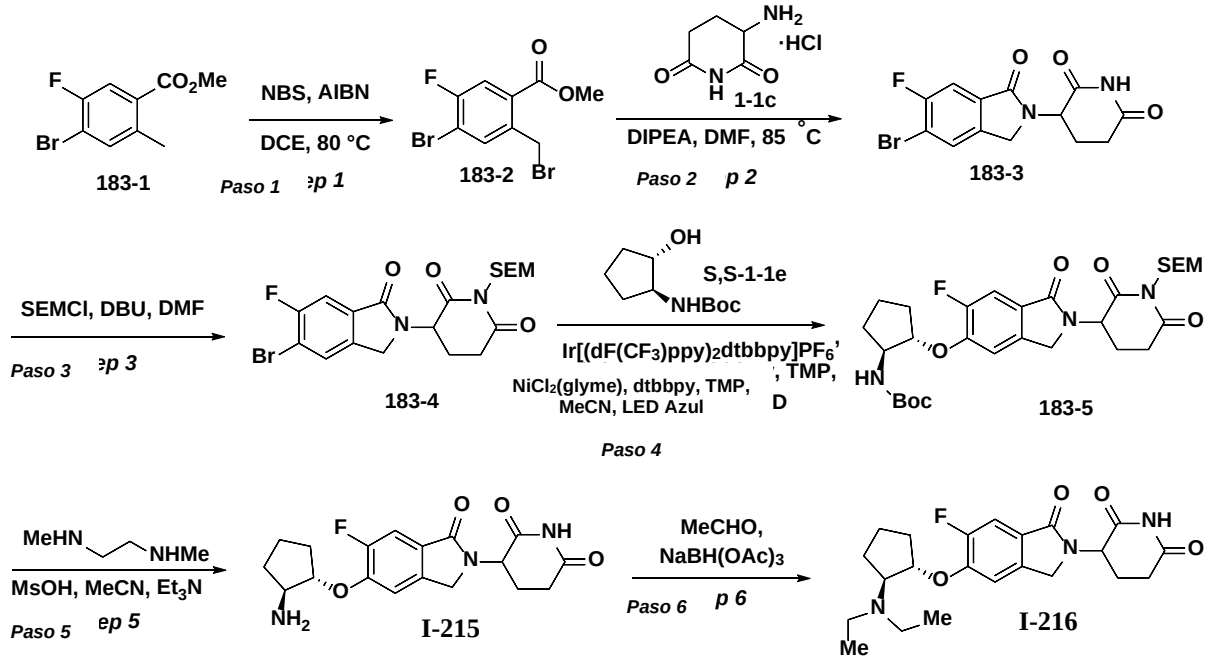
A una solución de **182-5** (207 mg, 0,175 mmol, ~50% de pureza) en MeCN (1 mL) se agregó ácido metanosulfónico (0,11 mL, 1,7 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó Et_3N (0,37 mL, 2,6 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó entibiara temperatura ambiente. Se agregó N,N-dimetiletilenodiamina (0,03 mL, 0,3 mmol) continuándose la agitación durante la noche

a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con NaHCO3 acuoso saturado y extraída con DCM:EtOH (v/v = 4:1) (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM para obtener **I-213** (37 mg, 0,10 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 362,2. ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d_3) δ 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,53-4,27 (m, 3H), 3,38 (tt, *J* = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 2,88-2,66 (m, 2H), 2,41 (qd, *J* = 13,2, 4,9 Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H, hombro en pico de H_2O residual), 2,04-1,97 (m, 3H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,46-1,34 (m, 1H).

Paso 6. **3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-214)**

A una solución bajo agitación de **I-213** (35 mg, 0,097 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (62 mg, 0,29 mmol) en DMF (1 mL) se agregó acetaldehído (0,02 mL, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM para obtener **I-214** (29 mg, 0,068 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 418,3. ^1H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 8,81 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (ddd, *J* = 8,5, 7,3, 2,3 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,66 (dt, *J* = 7,0, 3,1 Hz, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 3,41-3,26 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 2H), 2,64–2,48 (m, 4H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 183: 3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-215) y 3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-216).



Paso 1. **Metil 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato (183-2):**

A una solución bajo agitación de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato (**183-1**, 2700 mg, 10,93 mmol) en DCE (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó NBS (2140 mg, 12,02 mmol) seguido por AIBN (90 mg, 0,55 mmol), y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente a 85 °C durante 8 h. La mezcla de reacción fue apagada con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y luego extraída con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad. El producto crudo fue purificado vía cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 50% EtOAc en heptano para obtener **183-2** (3,37 g, 9,30 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Paso 2. **3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (183-3):**

A una solución de **183-2** (3,37 g, 9,30 mmol) en DMF (20 mL) se agregó sal de HCl de 3-aminopiperidina-2,6-diona (**1-1c**, 2,30 g, 14,0 mmol), seguida por DIPEA (8,1 mL, 47 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 días. El exceso de DIPEA fue eliminado concentrando la mezcla a un volumen constante a 100 mbar y a una temperatura de 40 °C. La mezcla de reacción luego fue vertida en matraz cónico conteniendo H_2O (80 mL). El precipitado que se formó fue filtrado y lavado con H_2O (x2) y Et_2O (x2). El sólido obtenido se secó en el horno de vacío durante 5 horas para obtener **183-3** (2,22 g, 6,51 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido gris oscuro. MS $[M+H]^+$ = 341,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,71

(d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, *J* = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H).

Paso 3. **3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (183-4)**

A una solución bajo agitación de **183-3** (800 mg, 2,35 mmol) y DBU (0,70 mL, 4,7 mmol) en DMF (5 mL) se agregó SEMCl (0,62 mL, 3,5 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más DBU (0,70 mL, 4,7 mmol) y SEMCl (0,62 mL, 3,5 mmol) a 0 °C continuándose la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue apagada con NH4Cl saturado acuoso y extraída con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 30% acetona en heptano para obtener **183-4** (683 mg, 1,45 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 471,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 7,73 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,23-5,09 (m, 3H), 4,36 (q, *J* = 16,2 Hz, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 2,99 (ddd, *J* = 17,9, 4,8, 2,6 Hz, 1H), 2,87 (ddd, *J* = 18,0, 13,3, 5,5 Hz, 1H), 2,32 (qd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 4. **terc-butil ((1S,2S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)carbamato (183-5)**

A una mezcla de **183-4** (683 mg, 1,45 mmol), terc-butil ((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)carbamato (**1-1e**, 350 mg, 1,74 mmol), $NiCl_2$(glyme) (16 mg, 0,072 mmol), dtbbpy (19 mg, 0,072 mmol) e $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (16 mg, 0,014 mmol) en MeCN (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,37 mL, 2,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 48 horas bajo irradiación de luces LED azules a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego fue filtrada y concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc en heptano para obtener **183-5** (420 mg, 0,639 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS $[M+Na]^+$ = 614,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 7,62-7,49 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,22-5,04 (m, 3H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,02-2,79 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 5. **3-(5-(((1S,2S)-2-aminociclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-215)**

A una solución bajo agitación de **183-5** (420 mg, 0,639 mmol) en MeCN (2 mL) se agregó ácido metanosulfónico (0,5 mL, 7 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó Et_3N (1,5 mL, 11 mmol) por goteo a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Luego se agregó N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,15 mL, 1,4 mmol) continuándose la agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con NaHCO3 acuoso saturado y extraída con DCM:EtOH (v/v = 4:1) (x4). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con 0 a 100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1,

con 1% Et_3N) en DCM para obtener I-**215** (183 mg, 0,496 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 362,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,09 (dt, *J* = 13,1, 4,6 Hz, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 17,3, 7,2 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 17,3, 8,0 Hz, 1H), 3,79-3,58 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,87-1,61 (m, 4H).

Paso 6. **3-(5-(((1S,2S)-2-(dietilamino)ciclopentil)oxi)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-216)**

A una solución bajo agitación de **I-215** (150 mg, 0,415 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (264 mg, 1,25 mmol) en DMF (2 mL) se agregó acetaldehído (0,07 mL, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice levigando con EtOAc:EtOH (v/v = 3:1, con 1% Et_3N) en DCM para obtener **I-216** (87,5 mg, 0,206 mmol, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+$ = 418,2. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d_2) δ 8,45 (br s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,8, 3,1 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,16 (ddd, *J* = 13,3, 5,3, 3,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48-4,17 (m, 2H), 3,51-3,34 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 4H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,64 (s, 1H), 1,07 (*t*, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Ensayos biológicos y datos

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser evaluada mediante los siguiendo métodos in vitro.

Ejemplo 184: 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 prolabel es derivada del fragmento alfa de la beta galactosidasa y tiene la siguiente secuencia de proteínas: mssnslavvlqrrdwenpgvtqlnrlaahppfaswrnseeartdrpsqqlrslnge. El fragmento complementario de beta-galactosidasa (de DiscoverX) se agrega a la etiqueta prolabel 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 prolabel se pueden cuantificar en lisados celulares. Se construyeron vectores lentivirales, basados en el esqueleto Invitrogen pLenti6,2 / V5 DEST, que colocaron la etiqueta prolabel 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 prolabel 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 prolabel en las líneas celulares tratadas con compuesto se midieron de la siguiente manera:

Día 1, las células se diluyeron a 1,0 x 106 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 agrearon15 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 plaqueadas. 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 Prolabel (DiscoverX PathHunter Prolabel 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.

La Tabla 14 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).

Compuesto No.	**IKZF2 EC_{50} (mM)**	**% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h**	**IKZF1 EC_{50} (mM)**	**GSPT1 EC_{50} (mM)**
I-1	-	10%	>30	>30
I-2	-	10%	>30	>30
I-3	0,256	40%	>30	-
I-4	4,2	25%	>30	-
I-5	0,170	60%	>30	-

Compuesto No.	**IKZF2 EC_{50} (mM)**	**% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h**	**IKZF1 EC_{50} (mM)**	**GSPT1 EC_{50} (mM)**
I-6	-	5%	>30	-
I-7	0,037	85%	>30	-
I-8	0,176	50%	>30	>30
I-9	>30	0%	>30	-
I-10	>30	0%	>30	-

Compuesto No.	IKZF2 EC_{50} (mM)	% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h	IKZF1 EC_{50} (mM)	GSPT1 EC_{50} (mM)
I-11	0,129	75%	>30	>30
I-12	0,139	65%	>30	>30
I-13	0,016	85%	>30	>30
I-14	0,282	60%	>30	>30
I-15	0,565	50%	>30	>50
I-16	0,032	85%	>30	>30
I-17	0,018	80%	>30	-
I-18	0,266	50%	>30	-
I-19	-	10%	>30	-
I-20	0,025	75%	>30	>30
I-21	0,237	30%	>30	>30
I-22	0,016	80%	>50	>30
I-23	0,067	80%	>30	>30
I-24	0,064	80%	>30	>30
I-25	0,025	80%	>30	>30
I-26	>30	0%	>30	-
I-27	0,548	50%	>30	-
I-28	>30	0%	>30	>30
I-29	0,028	80%	>30	-
I-30	>30	0%	>30	>30
I-31	0,006	90%	3,2	>30
I-32	0,011	85%	>30	>30
I-33	0,163	55%	>30	>30
I-34	>30	0%	>50	-
I-35	-	10%	>30	>30

Compuesto No.	IKZF2 EC_{50} (mM)	% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h	IKZF1 EC_{50} (mM)	GSPT1 EC_{50} (mM)
I-36	0,037	80%	>30	-
I-37	>30	0%	>50	>50
I-49	0,007	86%	>30	>30
I-50	0,007	85%	>30	-
I-51	0,006	90%	>30	>30
I-52	0,005	89%	>30	-
I-53	0,003	88%	>30	-
I-48	0,003	89%	>30	>30
I-54	0,001	91%	>30	-
I-55	0,004	91%	>30	>30
I-56	0,002	91%	>30	>30
I-38	0,015	86%	>30	>50
I-39	0,11	57%	>30	-
I-43	>30	0%	>30	
I-44	0,465	42%	>30	-
I-46	>30	0%	>30	-
I-47	>30	11%	>30	-
I-136	0,131	58%	>30	-
I-96	0,099	81%	>30	-
I-137	0,030	80%	>30	-
I-138	0,049	83%	>30	-
I-139	0,048	83%	>30	-
I-141	0,157	77%	>30	-
I-142	0,034	83%	>30	-
I-143	0,022	81%	>30	-

Compuesto No.	IKZF2 EC_{50} (mM)	% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h	IKZF1 EC_{50} (mM)	GSPT1 EC_{50} (mM)
I-144	0,015	88%	>30	-
I-145	0,161	52%	>30	-
I-146	0,014	83%	>30	-
I-147	0,159	44%	>30	-
I-148	9,938	33%	>30	-
I-149	0,012	77%	>30	-
I-150	0,243	51%	>30	-
I-151	0,443	53%	>30	-
I-152	0,052	82%	>30	-
I-153	0,014	85%	>30	-
I-154	0,034	83%	>30	-
I-155	0,485	65%	0,10	-
I-156	0,133	70%	>30	-
I-157	0,071	61%	>30	-
I-158	0,027	82%	>30	-
I-159	0,040	75%	>30	>30
I-160	0,077	75%	>30	-
I-161	0,032	80%	>30	-
I-162	0,082	64%	>30	-
I-163	0,039	78%	>30	-
I-164	0,23	71%	>30	-
I-165	0,071	72%	>30	-
I-166	0,007	81%	>30	-
I-167	0,062	75%	>30	-
I-168	0,009	83%	>30	-

Compuesto No.	IKZF2 EC_{50} (mM)	% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h	IKZF1 EC_{50} (mM)	GSPT1 EC_{50} (mM)
I-169	>30	2%	>30	-
I-170	0,194	67%	>30	-
I-171	0,021	74%	>30	-
I-172	0,124	58%	>30	-
I-173	0,037	84%	>30	>30
I-174	0,085	86%	>30	-
I-175	-	-	>30	-
I-176	0,027	89%	>30	-
I-177	0,002	92%	>30	-
I-178	0,006	92%	>30	-
I-179	0,007	85%	>30	-
I-180	0,017	81%	>30	-
I-182	0,017	76%	>30	-
I-183	0,010	84%	>30	-
I-184	0,053	38%	>30	-
I-185	0,096	66%	-	-
I-187	0,012	79%	>30	-
I-186	0,007	86%	>30	-
I-188	0,003	70%	>30	-
I-189	0,104	70%	>30	-
I-190	1,089	39%	>30	-
I-191	0,065	83%	>30	>30
I-192	0,035	77%	>30	-
I-193	0,039	79%	>30	-
I-194	0,015	83%	>30	>30

Compuesto No.	IKZF2 EC_{50} (mM)	% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h	IKZF1 EC_{50} (mM)	GSPT1 EC_{50} (mM)
I-195	0,005	85%	>30	>30
I-196	0,084	68%	>30	-
I-197	0,084	68%	>30	-
I-198	0,076	67%	>30	-
I-199	0,130	71%	>30	-
I-200	0,057	71%	>30	-
I-201	0,260	46%	>30	-
I-71	0,018	88%	>30	-
I-72	0,361	57%	>30	-
I-73	0,136	66%	>30	-
I-74	0,037	58%	>30	-
I-75	0,065	79%	>30	-
I-76	0,137	79%	>30	-
I-77	0,141	86%	>30	-
I-78	0,880	50%	>30	-
I-80	0,263	65%	>30	-
I-81	0,046	85%	>30	-
I-82	2,64	58%	>30	-
I-83	0,029	86%	>30	-
I-84	0,118	35%	>30	-
I-85	0,087	69%	>30	-
I-86	0,177	76%	>30	-
I-87	0,082	79%	>30	-
I-88	5,528	57%	>30	-
I-89	0,038	82%	>30	>30

Compuesto No.	IKZF2 EC_{50} (mM)	% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h	IKZF1 EC_{50} (mM)	GSPT1 EC_{50} (mM)
I-90	0,246	57%	>30	-
I-91	0,129	58%	>30	-
I-92	0,124	60%	>30	-
I-93	0,345	60%	>30	-
I-95	0,036	84%	>30	-
I-94	0,074	84%	>30	-
I-97	0,592	36%	>30	-
I-98	0,055	80%	>30	-
I-101	0,067	73%	>30	-
I-102	0,067	73%	>30	-
I-103	0,060	54%	-	-
I-104	0,028	87%	>30	-
I-105	0,234	52%	>30	-
I-106	0,411	51%	>30	-
I-107	0,016	89%	>30	-
I-110	0,022	89%	>30	-
I-111	0,364	59%	>30	-
I-112	0,0002	95%	>30	-
I-113	0,0008	93%	>30	>30
I-114	0,458	54%	>30	-
I-115	0,008	90%	>30	-
I-116	0,041	65%	>30	-
I-119	0,091	59%	-	-
I-118	0,045	67%	-	-
I-120	0,212	66%	>30	>30

Compuesto No.	IKZF2 EC_{50} (mM)	% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h	IKZF1 EC_{50} (mM)	GSPT1 EC_{50} (mM)
I-121	0,0003	94%	>30	-
I-122	0,027	84%	>30	>30
I-123	0,196	82%	>30	-
I-129	0,082	70%	>30	-
I-130	0,050	50%	>30	-
I-79	0,027	85%	>30	-
I-131	0,012	91%	>30	-
I-132	0,134	80%	>30	-
I-133	0,045	81%	>30	-
I-134	0,207	56%	>30	-
I-135	0,003	92%	-	>30
I-57	0,047	80%	>30	-
I-58	0,064	75%	>30	-
I-59	1,31	39%	>30	-
I-60	0,157	61%	>30	-

Compuesto No.	IKZF2 EC_{50} (mM)	% de reducción de proteína IKZF2 a 10 µM, 24 h	IKZF1 EC_{50} (mM)	GSPT1 EC_{50} (mM)
I-61	0,028	84%	>30	>30
I-62	0,057	88	>30	-
I-63	0,011	85%	>30	>30
I-64	0,036	84%	>30	-
I-65	0,157	76%	>30	-
I-66	0,096	81%	>30	-
I-67	0,066	74%	>30	-
I-68	0,004	90%	>30	>30
I-69	0,014	84%	>30	>30
I-99	0,11	86%	>30	-
I-100	0,044	86%	>30	-
I-213	>30	20%	>30	-
I-214	0,33	40%	>30	-
I-215	>30	30%	>30	-
I-216	0,12	60%	>30	-

Ejemplo 185: Cuantificación de la potencia supresora in vitro de células T reguladoras humanas primarias expandidas en presencia de compuestos

Materiales y métodos

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-estreptomicina, 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% CO_2 durante un total de 12-14 días. El compuesto y rhIL2 se reponen cada 48h durante toda 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-PECyanine7 (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 μM 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% CO_2 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.

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.