COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA DEGRADACIÓN DIRIGIDA DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

DESCRIPCIÓN

Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. n.º 62/406.888, presentada el 11 de octubre de 2016, y la solicitud provisional de EE.UU. n.º 62/528.385, presentada el 3 de julio de 2017, todas las cuales se incorporan por referencia en su totalidad para todos los fines.

Declaración respecto a la investigación con fondos federales

Esta invención se realizó con apoyo del gobierno bajo el número de subvención 1R44CA203199-01 por el National Cancer Institute. El gobierno tiene determinados derechos sobre la invención.

Incorporación por referencia

Se incorporan en el presente documento en su totalidad la solicitud de patente de EE.UU. n.º de serie 14/686.640, presentada el 14 de abril de 2015, publicada como publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2016/0058872; solicitud de patente de EE.UU. n.º de serie 14/792.414, presentada el 6 de julio de 2015, publicada como publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º de serie 2015/0291562; solicitud de patente de EE.UU. n.º de serie 14/371.956, presentada el 11 de julio de 2014, publicada como publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2014/0356322; solicitud de patente de EE.UU. n.º de serie 15/074.820, presentada el 18 de marzo de 2016, publicada como publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2016/0272639. Además, todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad.

Campo de la invención

La presente descripción proporciona compuestos a base de imida, incluyendo

compuestos bifuncionales que comprenden la misma, y métodos asociados de uso. Los compuestos bifuncionales son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida, especialmente con respecto a una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que son degradadas y/o sino inhibidas por compuestos bifuncionales según la presente descripción. En determinados aspectos, los compuestos bifuncionales comprenden un resto de unión a la cereblón E3 ubiquitina ligasa (CRBN), que se une a la cereblón E3 ubiquitina ligasa, un resto de unión a la proteína diana, que se une a la proteína diana (por ejemplo, receptor de andrógenos), y opcionalmente un resto de elemento de unión que se une al resto de unión al cereblón y al resto de unión a la proteína diana. Estos compuestos trabajan de tal manera que la proteína/polipéptido diana se coloca en la proximidad de la ubiquitina ligasa para efectuar la degradación (e inhibición) de esa proteína (por ejemplo, receptor de andrógenos).

Antecedentes

La mayoría de fármacos con moléculas pequeñas unen enzimas o receptores en compartimentos ajustados y bien definidos. Por otro lado, las interacciones proteína-proteína son notablemente difíciles de seleccionar como diana usando moléculas pequeñas debido a sus grandes superficies de contacto y las ranuras poco profundas o interfases planas implicadas. Las E3 ubiquitina ligasas (de las que se conocen centenares en los seres humanos) confieren especificidad de sustrato para la ubiquitinación y, por tanto, son dianas terapéuticas más atractivas que los inhibidores de proteasomas generales debido a su especificidad para determinados sustratos de proteínas. El desarrollo de ligandos de E3 ligasas ha resultado ser un desafío, en parte debido al hecho de que deben romper las interacciones proteína-proteína. Sin embargo, desarrollos recientes han proporcionado ligandos específicos que se unen a estas ligasas. Por ejemplo, desde el descubrimiento de las nutlinas, los primeros inhibidores de E3 ligasa de molécula pequeña, se han notificado compuestos adicionales que seleccionan como diana las E3 ligasas, pero el campo permanece poco desarrollado.

Una E3 ligasa con potencial terapéutico es el cereblón, una proteína que en seres humanos es codificada por el gen CRBN. Los ortólogos de CRBN se conservan altamente desde plantas a seres humanos, lo cual pone de manifiesto su importancia fisiológica. El cereblón forma un complejo de E3 ubiquitina ligasa con proteína de

unión al ADN dañado 1 (DDB1), culina-4A (CUL4A) y regulador de culinas 1 (ROC1). Este complejo ubiquitina a varias otras proteínas. A través de un mecanismo que no se ha aclarado de manera completa, la ubiquitinación de cereblón de proteínas diana da como resultado niveles aumentados de factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF8) y factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF10). El FGF8 a su vez regula varios procesos de desarrollo, tales como la formación de vesículas auditivas y extremidades. El resultado neto es que este complejo de ubiquitina ligasa es importante para la excrecencia de extremidades en embriones. En ausencia de cereblón, la DDB1 forma un complejo con DDB2 que funciona como una proteína de unión al ADN dañado.

La talidomida, que se ha aprobado para el tratamiento de varias indicaciones inmunológicas, también se ha aprobado para el tratamiento de determinadas enfermedades neoplásicas, incluyendo el mieloma múltiple. Además de para el mieloma múltiple, también están actualmente bajo investigación la talidomida y varios de sus análogos para su uso en el tratamiento de una variedad de otros tipos de cáncer. Mientras que el mecanismo preciso de la actividad antitumoral de la talidomida todavía es emergente, se conoce que inhibe la angiogénesis. La bibliografía reciente que discute la biología de las imidas incluye Lu *et al*. Science 343, 305 (2014) y Krönke *et al*. Science 343, 301 (2014).

Significativamente, la talidomida y sus análogos, por ejemplo, pomalidomida y lenalinomida, se conocen por unirse al cereblón. Estos agentes se unen al cereblón, alterando la especificidad del complejo para inducir la ubiquitinación y degradación de factores de transcripción ikaros (IKZF1) y aiolos (IKZF3), factores de transcripción esenciales para el crecimiento de mieloma múltiple. De hecho, una mayor expresión de cereblón se ha ligado a un aumento en la eficacia de fármacos de imida en el tratamiento del mieloma múltiple.

El receptor de andrógenos (AR) pertenece a una familia de receptores de hormonas nuclear que se activa mediante andrógenos, tales como testosterona y dihidrotestosterona (Pharmacol. Rev. 2006, 58(4), 782-97; Vitam. Horm. 1999, 55:309-52.). En ausencia de andrógenos, el AR se une mediante proteína de choque térmico 90 (Hsp90) en el citosol. Cuando un andrógeno se une al AR, su conformación cambia para liberar el AR de la Hsp90 y para exponer la señal de localización nuclear (NLS). La última permite al AR translocarse en el núcleo en el que el AR actúa como un factor

de transcripción para promover la expresión génica responsable de las características sexuales masculinas (Endocr. Rev. 1987, 8(1):1-28; Mol. Endocrinol. 2002, 16(10), 2181-7). La deficiencia de AR conduce al síndrome de insensibilidad a los andrógenos, antiguamente denominado feminización testicular.

Aunque el AR es responsable del desarrollo de características sexuales masculinas, también es un oncogén bien documentado en determinadas formas de cáncer incluyendo los cánceres de próstata (Endocr. Rev. 2004, 25(2), 276-308). Un gen diana medido habitualmente de actividad de AR es la proteína de antígeno específico de la próstata (PSA) secretado. El régimen de tratamiento actual para el cáncer de próstata implica inhibir el eje andrógeno-AR mediante dos métodos. El primer enfoque se basa en la reducción de andrógenos, mientras que la segunda estrategia se dirige a inhibir la función del AR (Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12,823–824). A pesar del desarrollo de terapias dirigidas eficaces, la mayoría de pacientes desarrolla una resistencia y la enfermedad progresa. Un enfoque alternativo para el tratamiento de cáncer de próstata implica la eliminación de la proteína del AR. Ya que el AR es un iniciador crítico de tumorigénesis en muchas formas de cánceres de próstata, su eliminación debe conducir a una respuesta terapéuticamente beneficiosa.

Existe una necesidad constante en la técnica de tratamientos eficaces para enfermedades, especialmente cáncer, cáncer de próstata y enfermedad de Kennedy. Sin embargo, los efectos no específicos y la incapacidad para seleccionar como diana y modular determinadas clases de proteínas por completo, tal como factores de transcripción, permanecen como obstáculos para el desarrollo de agentes anticancerosos eficaces. Así, serán muy útiles como agentes terapéuticos, agentes terapéuticos de moléculas pequeñas que impulsan o potencian la especificidad de sustrato del cereblón y, al mismo tiempo, se “pueden ajustar” de modo que puede seleccionarse como diana una amplia gama de clases de proteína y modularse con especificidad.

Breve sumario de la invención

La presente divulgación describe compuestos bifuncionales, que funcionan para reclutar proteínas endógenas a una E3 ubiquitina ligasa para degradación, y los métodos de uso de los mismos. En particular, la presente divulgación proporciona

compuestos quiméricos que seleccionan como diana la proteolisis (PROTAC) o bifuncionales, que encuentran utilidad como moduladores de ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas (tal como receptor de andrógenos), que luego son degradados y/o sino inhibidos por los compuestos bifuncionales tal como se describe en el presente documento. Una ventaja de los compuestos proporcionados en el presente documento es que es posible una amplia gama de actividades farmacológicas, que es coherente con la degradación/inhibición de polipéptidos diana a partir de virtualmente cualquier familia o clase de proteínas. Además, la descripción proporciona métodos de uso de una cantidad eficaz de los compuestos tal como se describen en el presente documento para el tratamiento o mejora de un estado patológico incluyendo cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata y enfermedad de Kennedy.

Por tanto, en un aspecto, la divulgación proporciona compuestos novedosos a base de imida tal como se describen en el presente documento.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona compuestos bifuncionales o PROTAC, que comprenden un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (es decir un ligando para una E3 ubiquitina ligasa o grupo “ULM”), y un resto que se une a una proteína diana (es decir un grupo “PTM” o ligando que selecciona como diana una/un proteína/polipéptido) de modo que la/el proteína/polipéptido diana se coloca en la proximidad de la ubiquitina ligasa para efectuar la degradación (e inhibición) de esa proteína. En una realización preferida el ULM es un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa (es decir un “CLM”). Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:

PTM – CLM.

Las posiciones respectivas de los restos PTM y CLM, así como su número, tal como se ilustra en el presente documento se proporcionan solo a modo de ejemplo y no se pretende que limiten los compuestos de ningún modo. Como se entenderá por el experto en la técnica, los compuestos bifuncionales tal como se describen en el presente documento pueden sintetizarse de modo que el número y posición de los respectivos restos funcionales pueden variarse como se desee.

En determinadas realizaciones, el compuesto bifuncional puede comprender además un elemento de unión químico (“L”). En este ejemplo, la estructura de los compuestos bifuncionales puede representarse como:

PTM – L – CLM,

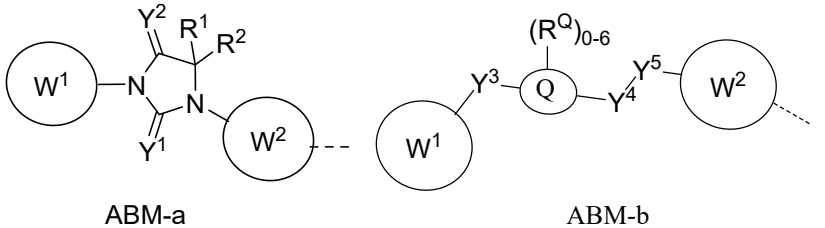
en la que el PTM es un resto que selecciona como diana una/un proteína/polipéptido, L es un resto de elemento de unión químico o enlace que une el PTM y el CLM, y el CLM es un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa.

En determinadas realizaciones preferidas, la E3 ubiquitina ligasa es cereblón. Así, en determinadas realizaciones adicionales, el CLM del compuesto bifuncional comprende compuestos químicos tales como imida, amida, tioamida, restos derivados de tioimida. En realizaciones adicionales, el CLM comprende un grupo ftalimido o un análogo o derivado del mismo. En aún realizaciones adicionales, el CLM comprende un grupo ftalimido-glutarimida o un análogo o derivado del mismo. En aún otras realizaciones, el CLM comprende un miembro del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida, pomalidomida, y análogos o derivados de los mismos.

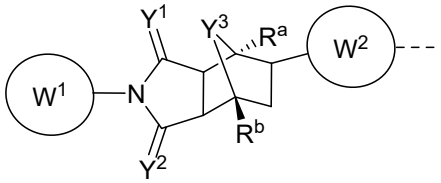
En determinadas realizaciones, los compuestos tal como se describen en el presente documento comprenden múltiples CLM, múltiples PTM, múltiples elementos de unión químicos o una combinación de los mismos.

Se entenderá que las estructuras generales son a modo de ejemplo y los respectivos restos pueden disponerse espacialmente en cualquier orden o configuración deseada, por ejemplo, CLM-L-PTM y PTM-L-CLM respectivamente.

En determinadas realizaciones, el PTM es un resto de unión al AR (ABM). En realizaciones particulares, el ABM se selecciona de las siguientes estructuras:

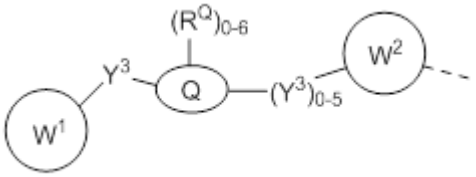


ABM-a , ABM-b ,



ABM-c

y



ABM-d

.

en las que:

W^1 es arilo, heteroarilo, bicíclico o biheterocíclico, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} o CF_3;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1}, O, S;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroarilo o arilo;

Q es un anillo aromático o alicíclico con 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q, es independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), halógeno, alcoxilo C_{1-6}, o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), halógeno, alcoxilo C_{1-6}, cíclico, heterocíclico, o R^1, R^2 junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

W^2 es un enlace, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, O, C_{1-6} alicíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo, biheterocíclico, biarilo o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2};

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -OR^{W2A}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloheteroalquilo C_{4-6}, O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), alicíclico C_{1-6} (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido) o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíciclo, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN; y

R^{W2A} es H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado), o heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo u O-alquilo C_{1-3}.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento o forma de sal del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, y pueden usarse para el tratamiento o mejora de estados patológicos o afecciones que se modulan a través de la proteína degradada. En determinadas realizaciones, las composiciones terapéuticas tal como se describen en el presente documento pueden usarse para efectuar la degradación y/o inhibición de proteínas de interés para el tratamiento o mejora de una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de ubiquitinación/degradación de una proteína diana en una célula. En determinadas realizaciones, el método comprende administrar un compuesto bifuncional tal como se describe en el presente documento que comprende un CLM y un PTM, preferiblemente unidos a través de un resto de elemento de unión, a menos que se describa lo contrario en el presente documento, en el que el CLM se acopla al PTM y en el que el CLM reconoce una proteína de la ruta de la ubiquitina (por ejemplo, una ubiquitina ligasa, preferiblemente una E3 ubiquitina ligasa tal como cereblón) y el PTM reconoce la proteína diana de modo que se producirá la degradación de la proteína diana cuando la proteína diana se coloque en la proximidad

de la ubiquitina ligasa, por tanto da como resultado la degradación/inhibición de los efectos de la proteína diana y el control de niveles de proteínas. El control de niveles de proteínas proporcionado por la presente divulgación proporciona un tratamiento de un estado patológico o afección, que se modula a través de la proteína diana disminuyendo el nivel de esa proteína en las células de un paciente.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona un método para evaluar (es decir, determinar y/o medir) una afinidad de unión del CLM. En determinadas realizaciones, el método comprende proporcionar un agente o compuesto de prueba de interés, por ejemplo, un agente o compuesto que tenga un resto imida, por ejemplo, un grupo ftalimido, grupo ftalimido-glutarimida, talidomida derivatizada, lenalidomida derivatizada o pomalidomida derivatizada, y que compara la afinidad de unión al cereblón y/o actividad inhibidora del agente o compuesto de prueba en comparación con un agente o compuesto conocido por unir y/o inhibir la actividad del cereblón.

En aún otro aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo en un sujeto o un paciente, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz, de un compuesto tal como se describe en el presente documento o forma de sal del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, en los que la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma del mismo en el sujeto.

En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para identificar los efectos de la degradación de proteínas de interés en un sistema biológico usando compuestos según la presente divulgación.

Las áreas generales precedentes de utilidad sólo se dan a modo de ejemplo y no se pretende que sean limitantes en el alcance de la presente divulgación y reivindicaciones adjuntas. Los objetos y ventajas adicionales asociadas con las composiciones, métodos y procedimientos de la presente divulgación se apreciarán por un experto habitual en la técnica a la luz de las reivindicaciones, descripción y ejemplos del documento. Por ejemplo, los diversos aspectos y realizaciones de la invención pueden utilizarse en numerosas combinaciones, todas ellas se contemplan

expresamente en la presente descripción. Estas ventajas, objetos y realizaciones adicionales se incluyen expresamente dentro del alcance de la presente divulgación. Las publicaciones y otros materiales usados en el presente documento para iluminar los antecedentes de la invención y, en casos particulares, para proporcionar detalles adicionales en relación con la práctica, se incorporan por referencia.

Cuando sea aplicable o no se rechace específicamente una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento se contempla como capaz de combinar con cualquier otra o más realizaciones, incluso aunque las realizaciones se describan bajo diferentes aspectos de la descripción. Así, las áreas generales precedentes de utilidad se dan solo a modo de ejemplo y no se pretende que sean limitantes sobre el alcance de la presente descripción y reivindicaciones adjuntas. Los objetos y ventajas adicionales asociados con las composiciones, métodos, y procedimientos de la presente divulgación se apreciarán por un experto habitual en la técnica a la luz de las reivindicaciones, descripción y ejemplos del momento. Por ejemplo, los diversos aspectos y realizaciones de la divulgación pueden utilizarse en numerosas combinaciones, todas ellas se contemplan expresamente en la presente descripción. Estas ventajas, objetos y realizaciones adicionales se incluyen expresamente dentro del alcance de la presente divulgación. Las publicaciones y otros materiales usados en el presente documento para iluminar los antecedentes de la divulgación, y en casos particulares, para proporcionar detalles adicionales en relación con la práctica, se incorporan por referencia.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en y forman una parte de la memoria descriptiva, ilustran diversas realizaciones de la presente divulgación y, junto con la descripción, sirvan para explicar los principios de la presente divulgación. Los dibujos son solo para el propósito de ilustrar una realización de la divulgación y no se interpreta que limitan la invención. Los objetos, características y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras adjuntas figuras que muestran realizaciones ilustrativas de la divulgación, en las que:

Figura 1A y figura 1B. Ilustración del principio general para la función de PROTAC.

Figura 1A: Los PROTAC ejemplares comprenden un resto que selecciona como diana el receptor de andrógenos (ABM; rectángulo sombreado en oscuro), un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa, tal como un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa (CLM; triángulo sombreado en claro), y un resto de elemento de unión (L; línea negra) que acopla o amarra el ABM al CLM (tal como se describe en el presente documento, L puede ser inexistente o un enlace o un resto de elemento de unión químico).

Figura 1B Ilustra el uso funcional de los PROTAC tal como se describe en el presente documento. Brevemente, el CLM reconoce y se une a la cereblón E3 ubiquitina ligasa, y el ABM se une y recluta a los receptores de andrógenos y los lleva cerca del cereblón E3 ubiquitina ligasa. Normalmente, la E3 ubiquitina ligasa se compleja con una proteína que conjuga la E2 ubiquitina y, o bien solo o a través de la proteína E2 cataliza la unión de ubiquitina (círculos oscuros) a una lisina en la proteína diana a través de un enlace isopeptídico. La proteína poliubiquitinada (extremo derecho) entonces se selecciona como diana para la degradación mediante la maquinaria proteosomal de la célula.

Figura 2. La tabla 2 que incluye los compuestos ejemplares 1-75, así como el esquema general que puede usarse para producir cada uno de los compuestos a modo ejemplo. La tabla 2 también incluye los datos de CD50, Dmax, M/Z+ y 1H-RMN para cada uno de los compuestos a modo ejemplo. Categorías de CD50 (μM) (degradación de ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP): A<1 nM; B: 1-10 nM; C: 10-100 nM; D: >100 nM. Categorías de Dmax (degradación de inhibición máxima del AR (%) ELISA del AR en LNCaP y/o células VCaP): A>50%; B<50%.

Figura 3. La tabla 3 que incluye los compuestos ejemplares 76-398, así como el esquema general que puede usarse para producir cada uno de los compuestos a modo ejemplo. La tabla 3 también incluye los datos de CD50, M/Z+ y 1H-RMN para cada uno de los compuestos a modo ejemplo. Categorías de CD50 (μM) (degradación de ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP): A<1 nM; B: 1-10 nM; C: 10-100 nM; D: >100 nM.

Figura 4. La tabla 4 que incluye los compuestos ejemplares 399-427, así como el esquema general que puede usarse para producir cada uno de los compuestos a

modo ejemplo. La tabla 4 también incluye los datos de CD50, Dmax (%), M/Z+ y 1H-RMN para cada uno de los compuestos a modo ejemplo. Categorías de CD50 (μM) (degradación de ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP): A<1 nM; B: 1-10 nM; C: 10-100 nM; D: >100 nM.

Figura 5. La tabla 5 que incluye los compuestos ejemplares 428-452. La tabla 5 también incluye los datos de CD50, Dmax (%), M/Z+ y 1H-RMN para cada uno de los compuestos a modo ejemplo. Categorías CD50 (μM) (degradación de ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP): A<1 nM; B: 1-10 nM; C: 10-100 nM; D: >100 nM.

Figura 6. La tabla 6 que incluye el compuesto ejemplar 528. La tabla 6 también incluye los datos de CD50, Dmax, M/Z+ y 1H-RMN para cada uno de los compuestos a modo ejemplo. Categorías CD50 (μM) (degradación de ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP): A<1 nM; B: 1-10 nM; C: 10-100 nM; D: >100 nM. Categorías Dmax (degradación de inhibición máxima del AR (%) ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP): A>50%; B<50%.

Figura 7. La tabla 7 que incluye los compuestos ejemplares 529-625. La tabla 7 también incluye los datos de CD50, M/Z+ y 1H-RMN para cada uno de los compuestos a modo ejemplo. Categorías CD50 (μM) (degradación de ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP): A<1 nM; B: 1-10 nM; C: 10-100 nM; D: >100 nM.

Descripción detallada

La siguiente es una descripción detallada proporcionada para ayudar a los expertos en la técnica en llevar a la práctica la presente invención. Los expertos habituales en la técnica pueden realizar modificaciones y variaciones en las realizaciones descritas en el presente documento sin desviarse del espíritu o alcance de la presente divulgación. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, figuras y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan expresamente por referencia en su totalidad.

La presente descripción se refiere al descubrimiento sorprendente e inesperado de que una proteína E3 ubiquitina ligasa puede ubiquitinar una proteína diana, en particular receptores de andrógenos, una vez que la proteína E3 ubiquitina ligasa y la

proteína diana se llevaron a la proximidad mediante un constructo quimérico (por ejemplo, PROTAC) tal como se describe en el presente documento, en el que un resto que une la proteína E3 ubiquitina ligasa se acopla, por ejemplo, covalentemente, a un resto que une a la proteína diana de receptores de andrógenos. Por consiguiente, la presente descripción proporciona compuestos, composiciones que comprenden los mismos, y métodos asociados de uso para la ubiquitinación y degradación de una proteína diana elegida, por ejemplo, receptores de andrógenos (Véanse las figura 1A y figura 1B).

La presente descripción se refiere en determinados aspectos a las publicaciones de patentes de EE.UU. 2014/0356322A1, 2015/0291562A1 y 2016/0214972A1, todas ellas se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los fines.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que como se entienden habitualmente por un experto habitual en la técnica a la cual pertenece esta divulgación. La terminología usada en la descripción es únicamente para describir realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante de la invención.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, a la décima de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente lo contrario (tal como en el caso de que se proporcione un grupo que contiene un número de átomos de carbono en el caso de que cada número de átomos de carbono se encuentre dentro del intervalo), entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor mencionado o intermedio en este intervalo mencionado se engloba dentro de la invención. Los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños que pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños también se engloban dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo mencionado. Cuando el intervalo mencionado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen ambos de esos límites también se incluyen en la invención.

Los siguientes términos se usan para describir la presente divulgación. En los casos en los que un término no se define específicamente en el presente documento, a ese

término se le otorga un significado reconocido en la técnica por los expertos habituales que aplican este término en el contexto para su uso en la descripción de la presente invención.

Los artículos “uno” y “una” tal como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas se usan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

La frase “y/o,” tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa “cualquiera o ambos” de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes de manera conjunta en algunos casos y presentes de manera disyuntiva en otros casos. Los múltiples elementos indicados con “y/o” deben interpretarse en la misma forma, es decir, “uno o más” de los elementos así unidos. Otros elementos pueden estar presentes opcionalmente aparte de los elementos específicamente identificados por la cláusula “y/o”, si son relativos o no relativos a los elementos específicamente identificados. Por tanto, como ejemplo no limitativo, una referencia a “A y/o B”, cuando se usan junto con una expresión abierta tal como “que comprende” puede referirse, en una realización, a A únicamente (opcionalmente que incluye elementos distintos de B); en otra realización, a B únicamente (opcionalmente que incluye elementos distintos de A); en aún otra realización, a ambos A y B (opcionalmente que incluye otros elementos); etc.

Tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, “o” debe entenderse que tiene el mismo significado que “y/o” tal como se han definido anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan puntos en una lista, “o” o “y/o” debe interpretarse como que son inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también que incluye más de uno, de un número o lista de elementos, y, opcionalmente, puntos no indicados adicionales. Sólo términos que indican lo contrario, tal como “sólo uno de' o “exactamente uno de,” o, cuando se usa en las reivindicaciones, “que consiste en,” se referirá a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término “o” tal como se usa en el presente documento deberá interpretarse como que indica alternativas exclusivas (es decir, “uno u otro pero no ambos”) cuando esté precedido por términos

de exclusividad, tal como “cualquiera,” “uno de,” “solo uno de,” o “exactamente uno de”.

El término “aproximadamente” y similares, tal como se usa en el presente documento, junto con valores o intervalos numéricos, refleja el hecho de que existe un determinado nivel de variación que se reconoce y tolera en la técnica debido a limitaciones prácticas o teóricas. Por ejemplo, se tolera una variación menor debido a variaciones inherentes en la manera en que determinados dispositivos operan y/o las mediciones que se toman. Según lo anterior, la expresión “aproximadamente” se usa normalmente para englobar valores dentro de la desviación estándar o el error estándar.

En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las expresiones de transición tales como “que comprende,” “que incluye,” “que porta,” “que tiene,” “que contiene,” “que implica,” “que soporta,” “compuesto de,” y similares se entenderá que son abiertas, es decir, que significan que incluyen pero no se limitan a. Solo las expresiones de transición “que consiste en’ y “que consiste esencialmente en’ deben ser expresiones de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, tal como se expone en el manual de procedimientos de examen de patentes de la oficina de patentes de los Estados Unidos, sección 2111.03.

Tal como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión “al menos uno,” en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse que significa al menos un elemento seleccionado de uno cualquiera o más de los elementos en la lista de elementos, pero que no incluye necesariamente al menos uno de cada y cada elemento específicamente enumerado dentro de la lista de elementos y que no excluye ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que los elementos puedan presentarse opcionalmente aparte de los elementos específicamente identificados dentro de la lista de elementos a la que la expresión “al menos uno” se refiere, estén relacionados o no con los elementos específicamente identificados. Por tanto, como ejemplo no limitativo, “al menos uno de A y B” (o, de manera equivalente, “al menos uno de A o B,” o, de manera equivalente “al menos uno de A y/o B”) puede referirse, en una realización, a al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, A, sin B presente (y que incluye opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, B, sin A presente (y que incluye

opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra realización, a al menos uno, opcionalmente que incluye más de uno, A, y al menos uno, que incluye opcionalmente más de uno, B (y que incluye opcionalmente otros elementos); etc.

También debe entenderse que, en determinados métodos descritos en el presente documento que incluyen más de una etapa o acción, el orden de las etapas o acciones del método no se limitan necesariamente al orden en el que las etapas o acciones del método se enumeran a menos que el contexto indique lo contrario.

Los términos “coadministración” y “coadministrar” o “terapia de combinación” pueden referirse tanto a administración simultánea (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) y administración variada en el tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos en un momento diferente al de la administración de un agente o agentes terapéutico(s) adicional(es)), mientras que los agentes terapéuticos están presentes en el paciente hasta cierto punto, preferiblemente en cantidades eficaces, al mismo tiempo. En determinados aspectos preferidos, uno o más de los presentes compuestos descritos en el presente documento, se coadministran en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, que especialmente incluye un agente anticanceroso. En aspectos particularmente preferidos, la coadministración de compuestos da como resultado actividad y/o terapia sinérgica, que incluye actividad anticancerosa.

El término “eficaz” puede significar, pero de ningún modo se limita a, la cantidad/dosis del principio activo farmacéutico que, cuando se usa en el contexto de su uso pretendido, es efectivo o es suficiente para prevenir, inhibe la aparición, mejora, retrasa o trata (alivia un síntoma hasta cierto punto, preferiblemente todo) los síntomas de una afección, trastorno o estado patológico en un sujeto que necesita tal tratamiento o que recibe tal tratamiento. El término eficaz incluye todos los otros términos de cantidad eficaz o concentración eficaz, por ejemplo, “cantidad/dosis eficaz”, “cantidad/dosis farmacéuticamente eficaz” o “cantidad/dosis terapéuticamente eficaz” que se describen o usan de otra manera en la presente solicitud.

La cantidad eficaz depende del tipo y gravedad de la enfermedad, la composición usada, la vía de administración, el tipo de mamífero que se va a tratar, las características físicas de los mamíferos específicos en consideración, medicación

simultánea y otros factores que los expertos en las técnicas médicas reconocerán. La cantidad exacta que puede ser determinable por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (véanse, por ejemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

El término “composición farmacológica,” “composición terapéutica”, “formulación terapéutica” o “formulación farmacéuticamente aceptable” puede significar, pero en ningún modo se limita a, una composición o formulación que permite la eficaz distribución de un agente proporcionado por la presente divulgación, que está en una forma adecuada para la administración a las ubicaciones físicas más adecuadas para su actividad deseada, por ejemplo, administración sistémica.

El término “farmacéuticamente aceptable” o “farmacológicamente aceptable” puede significar, pero en ningún modo se limita a, entidades y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra desfavorable cuando se administra a un animal, o un ser humano, según sea apropiado.

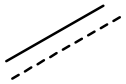
El término “portador farmacéuticamente aceptable” o “portador farmacológicamente aceptable” puede significar, pero en ningún modo se limita a, cualquier y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Se describen portadores adecuados en la edición más reciente de Remington's Pharmaceutical Sciences, un texto de referencia habitual en el campo, que se incorpora en el presente documento por referencia. Los ejemplos preferidos de tales portadores o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, disoluciones de Ringer, disolución de dextrosa, y albúmina sérica humana al 5%. Además, pueden usarse liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites fijos. El uso de tales medios y agentes para principios farmacéuticamente activos es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier agente o medio convencional es incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones. También pueden incorporarse compuestos activos adicionales en las composiciones.

El término “administración sistémica” se refiere a una vía de administración que es, por ejemplo, entérica o parenteral, y da como resultado la distribución sistémica de un agente que conduce a la absorción sistémica o acumulación de fármacos en el torrente sanguíneo seguida por la distribución a través de todo el cuerpo. Las formas adecuadas, en parte, dependen del uso o la vía de entrada, por ejemplo, oral, transdérmica o mediante inyección. Tales formas no deben impedir que la composición o formulación alcance una célula diana (es decir, una célula a la que se desea que se administre el polímero cargado negativamente). Por ejemplo, las composiciones farmacológicas inyectadas en el torrente sanguíneo pueden ser solubles. Se conocen otros factores en la técnica, e incluyen consideraciones tales como toxicidad y formas que impiden que la composición o formulación ejerza su efecto. Las vías de administración que conducen a absorción sistémica incluyen, sin limitaciones: intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, inhalación, oral, por via intrapulmonar e intramuscular. La tasa de entrada de un fármaco en la circulación se ha demostrado que es una función del tamaño o peso molecular. El uso de un liposoma u otro portador de fármaco que comprende los compuestos de la presente divulgación, puede localizar potencialmente el fármaco, por ejemplo, en determinados tipos de tejidos, tales como los tejidos del sistema reticuloendotelial (RES). También es útil una formulación de liposomas que puede facilitar la asociación del fármaco con la superficie de células, tales como, linfocitos y macrófagos.

El término “administración local” se refiere a una vía de administración en la que el agente se administra a un sitio que es adecuado o próximo, por ejemplo, dentro de aproximadamente 10 cm, al sitio de la lesión o enfermedad.

El término “compuesto”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier compuesto químico específico dado a conocer en el presente documento e incluye tautómeros, regioisómeros, isómeros geométricos, y cuando sea aplicable, estereoisómeros, incluyendo isómeros ópticos (enantiómeros) y otros estereoisómeros (diastereómeros) de los mismos, así como sales y derivados farmacéuticamente aceptables (incluyendo formas de profármacos) de los mismos cuando sea aplicable, en el contexto. Dentro de su uso en el contexto, el término compuesto generalmente se refiere a un solo compuesto, pero también puede incluir otros compuestos tales como estereoisómeros, regioisómeros y/o

isómeros ópticos (incluyendo mezclas racémicas) así como enantiómeros específicos o mezclas enriquecidas de manera enantiomérica de compuestos dados a conocer. El término también se refiere, en el contexto a formas de profármacos de compuestos que se han modificado para facilitar la administración y envío de compuestos a un sitio de actividad. Se indica que en la descripción de los presentes compuestos se describen numerosos sustituyentes y variables asociadas con los mismos, entre otros.

Se entiende por los expertos habituales que las moléculas que se describen en el presente documento son compuestos estables tal como se describen generalmente en el presente documento. Cuando está presente el enlace  , se representan o entienden tanto un doble enlace como un enlace sencillo dentro del contexto del compuesto mostrado y las reglas bien conocidas para las interacciones de valencia.

Tal como se usa en el presente documento, “derivados” puede significar composiciones formadas a partir de los compuestos nativos bien directamente, por modificación o por sustitución parcial. Tal como se usa en el presente documento, “análogos” puede significar composiciones que tienen una estructura similar a, pero no idéntica a, el compuesto nativo.

El término “ubiquitina ligasa” se refiere a una familia de proteínas que facilita la transferencia de la ubiquitina a una proteína de sustrato específica, que selecciona como diana la proteína de sustrato para la degradación. Por ejemplo, el cereblón es una proteína E3 ubiquitina ligasa que sola o en combinación con una enzima que conjuga la E2 ubiquitina produce la unión de la ubiquitina a una lisina en una proteína diana, y posteriormente selecciona como diana los sustratos de proteínas específicos para la degradación mediante el proteosoma. Por tanto, la E3 ubiquitina ligasa sola o en un complejo con una enzima que conjuga la E2 ubiquitina es responsable de la transferencia de la ubiquitina a las proteínas seleccionadas como diana. En general, la ubiquitina ligasa está implicada en la poliubiquitinación de modo que una segunda ubiquitina se une a la primera; una tercera se une a la segunda, y así sucesivamente. La poliubiquitinación marca proteínas para la degradación mediante el proteosoma. Sin embargo, existen algunos acontecimientos de ubiquitinación que se limitan a monoubiquitinación, en los que solamente una única ubiquitina se añade mediante la ubiquitina ligasa a la molécula del sustrato. Las proteínas monoubiquitinadas no se

seleccionan como diana al proteosoma para la degradación, pero pueden en cambio alterarse en su función o localización celular, por ejemplo, a través de la unión con otras proteínas que tienen dominios capaces de unirse a la ubiquitina. Para complicar aún más las cosas, pueden seleccionarse como diana diferentes lisinas en la ubiquitina mediante una E3 para hacer cadenas. La lisina más común es la Lys48 en la cadena de ubiquitina. Esta es la lisina usada para hacer poliubiquitina, que es reconocida por el proteosoma.

El término “paciente” o “sujeto” se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir una célula, tejido o animal, preferiblemente un mamífero, por ejemplo, un ser humano o un animal domesticado, a quien se le proporciona tratamiento, incluyendo tratamiento profiláctico, con las composiciones según la presente divulgación. Para el tratamiento de las infecciones, afecciones o estados patológicos que son específicos para un animal específico tal como un paciente humano, el término paciente se refiere a ese animal específico, incluyendo un animal domesticado tal como un perro o un gato o un animal de granja tal como un caballo, una vaca, una oveja, etc. En general, en la presente divulgación, el término paciente se refiere a un paciente humano a menos que implique o se mencione lo contrario del contexto del uso del término.

Compuestos y composiciones

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos útiles para regular la actividad de las proteínas. La composición comprende un resto de unión a proteínas de la ruta de la ubiquitina (preferiblemente para una E3 ubiquitina ligasa, sola o en un complejo con una enzima que conjuga la E2 ubiquitina que es responsable de la transferencia de ubiquitina a proteínas seleccionadas como diana) según una estructura química definida y un resto que selecciona como diana una proteína que se une o acopla junta, preferiblemente a través de un elemento de unión, en el que la resto de unión a proteínas de la ruta de la ubiquitina reconoce una proteína de la ruta de la ubiquitina y el resto que selecciona como diana reconoce una proteína diana (por ejemplo, receptores de andrógenos). Tales compuestos pueden denominarse en el presente documento como compuestos PROTAC o PROTAC.

En un aspecto, la descripción proporciona compuestos que comprenden un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (“ULM”) que es un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina

ligasa (“CLM”). En una realización, el CLM se acopla a un grupo de elemento de unión químico (L) según la estructura:

L-CLM (I)

en la que L es un grupo de elemento de unión químico y CLM es un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa. El número y/o posiciones relativas de los restos en los compuestos ilustrados en el presente documento se proporcionan solo a modo ejemplo. Como se entenderá por el experto en la técnica, los compuestos tal como se describen en el presente documento pueden sintetizarse con cualquier número y/o posición relativa deseada de los respectivos restos funcionales.

Los términos ULM y CLM se usan en su sentido inclusivo a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, el término ULM es inclusivo de todos los ULM, incluyendo los que se unen al cereblón (es decir, CLM). Además, el término CLM es inclusivo de todos los posibles restos de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa.

En otra realización, la descripción proporciona un compuesto que comprende una pluralidad de CLM acoplados directamente o a través de un resto de elemento de unión químico (L). Por ejemplo, un compuesto que tiene dos CLM puede representarse como:

CLM-CLM (II) o

CLM-L-CLM (III).

En determinadas realizaciones, en las que el compuesto comprende múltiples CLM, los CLM son idénticos. En realizaciones adicionales, el compuesto que comprende una pluralidad de CLM comprende además al menos un PTM acoplado a un CLM directamente o a través de un elemento de unión químico (L) o ambos. En determinadas realizaciones adicionales, el compuesto que comprende una pluralidad de CLM comprende además múltiples PTM. En aún realizaciones adicionales, los PTM son los mismos o, opcionalmente, diferentes. En aún realizaciones adicionales, en las que los PTM son diferentes, los respectivos PTM pueden unirse a la misma diana de proteína o unirse específicamente a una diana de proteína diferente.

En realizaciones adicionales, la descripción proporciona un compuesto que comprende al menos dos CLM diferentes acoplados directamente o a través de un elemento de unión químico (L) o ambos. Por ejemplo, un compuesto de este tipo que tiene dos CLM diferentes puede representarse como:

CLM-CLM' (IV) o

CLM-L-CLM' (V)

en las que CLM' indica un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa que es estructuralmente diferente del CLM. En determinadas realizaciones, el compuesto puede comprender una pluralidad de CLM y/o una pluralidad de CLM'. En realizaciones adicionales, el compuesto que comprende al menos dos CLM diferentes, una pluralidad de CLM, y/o una pluralidad de CLM' comprende además al menos un PTM acoplado a un CLM o un CLM' directamente o a través de un elemento de unión químico o ambos. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, un compuesto que comprende al menos dos CLM diferentes puede comprender además múltiples PTM. En aún realizaciones adicionales, los PTM son los mismos u, opcionalmente, diferentes. En aún realizaciones adicionales, en las que los PTM son diferentes, los respectivos PTM pueden unirse a la misma diana de proteína o unirse específicamente a una diana de proteína diferente. En aún realizaciones adicionales, el PTM en sí mismo es un ULM o CLM (o ULM' o CLM').

En otro aspecto, la descripción proporciona compuestos bifuncionales o PROTAC, que comprenden un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa ("ULM") que es un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa ("CLM"), y un resto que se une a una proteína diana (es decir un ligando que selecciona como diana una/un proteína/polipéptido o grupo "PTM") que es un resto de unión al AR ("ABM"). En una realización, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:

ABM – CLM (VI),

Las respectivas posiciones de los restos ABM y CLM, así como su número tal como se ilustra en el presente documento, se proporcionan sólo a modo de ejemplo y no se

pretende que limiten los compuestos de ningún modo. Tal como se entenderá por el experto en la técnica, los compuestos bifuncionales tal como se describen en el presente documento pueden sintetizarse de modo que el número y posición de los respectivos restos funcionales puedan variarse como se desee.

En determinadas realizaciones, los compuestos que tienen la siguiente estructura general: ABM-L, en la que ABM es un resto de unión al AR tal como se describe en el presente documento, y L es un resto de elemento de unión químico, por ejemplo, un elemento de unión tal como se describe en el presente documento, u opcionalmente un enlace.

En determinadas realizaciones el compuesto bifuncional comprende además un elemento de unión químico (“L”). En este ejemplo, la estructura de los compuestos bifuncionales puede representarse como:

ABM – L - CLM (VII)

en la que ABM es un resto de unión al AR tal como se describe en el presente documento, CLM es un resto de unión a cereblón E3 ligasa tal como se describe en el presente documento, y L es un resto de elemento de unión químico, por ejemplo, un elemento de unión tal como se describe en el presente documento, u opcionalmente un enlace, que une el ABM y CLM.

Además, el CLM es inclusivo de todos los posibles restos de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa. El grupo CLM y grupo ABM pueden unirse covalentemente al grupo de elemento de unión a través de cualquier enlace covalente que es apropiado y estable a la química del elemento de unión.

En determinadas realizaciones, el CLM comprende un resto que es un ligando del cereblón E3 ubiquitina ligasa (CRBN). En determinadas realizaciones, el CLM comprende un quimiotipo de la clase “imida” de moléculas. En determinadas realizaciones adicionales, el CLM comprende un grupo ftalimido o un análogo o derivado del mismo. En aún realizaciones adicionales, el CLM comprende un grupo ftalimido-glutarimida o un análogo o derivado del mismo. En aún otras realizaciones, el CLM comprende un miembro del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida,

pomalidomida y análogos o derivados de los mismos.

Se entenderá que las estructuras generales son a modo de ejemplo y los respectivos restos pueden disponerse en cualquier orden o configuración deseada, por ejemplo, CLM-L-ABM y CLM-L-ABM respectivamente. En determinadas realizaciones adicionales, los compuestos comprenden una pluralidad de restos de unión a E3 ligasa y/o una pluralidad de ABM.

En determinadas realizaciones, los compuestos tal como se describen en el presente documento comprenden múltiples ABM (que seleccionan como diana la misma o diferentes localizaciones del AR), múltiples CLM, uno o más ULM (es decir, restos que se unen específicamente a otra E3 ubiquitina ligasa, por ejemplo, VHL) o una combinación de los mismos. En cualquiera de los aspectos de realizaciones descritas en el presente documento, los ABM, CLM y ULM pueden acoplarse directamente o a través de uno o más elementos de unión químicos o una combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, en las que un compuesto tiene múltiples ULM, los ULM pueden ser para la misma E3 ubiquitina ligasa o cada ULM respectivo puede unirse específicamente a una E3 ubiquitina ligasa diferente. En aún realizaciones adicionales, en las que un compuesto tiene múltiples ABM, los ABM son el mismo u, opcionalmente, diferentes.

En determinadas realizaciones, en las que el compuesto comprende múltiples CLM, los CLM son idénticos u, opcionalmente, diferentes. En realizaciones adicionales, el compuesto que comprende una pluralidad de CLM comprende además al menos un ABM acoplado a un CLM directamente o a través de un elemento de unión químico (L) o ambos. En determinadas realizaciones adicionales, el compuesto que comprende una pluralidad de CLM comprende además múltiples ABM. En aún realizaciones adicionales, los ABM son los mismos u, opcionalmente, diferentes.

En determinadas realizaciones, el ABM solo, sin formar ABM-L-CLM, proporciona las propiedades deseadas para la regulación de la actividad de las proteínas.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones de compuestos descritos en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos engloben sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos o polimorfos

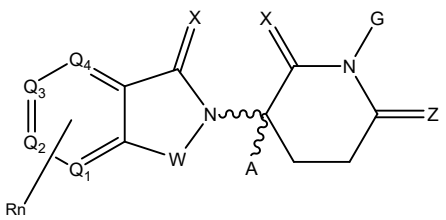
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas realizaciones, los compuestos tal como se describe en el presente documento comprenden múltiples PTM (que seleccionan como diana la misma diana de proteínas o diferentes), múltiples ABM, múltiples CLM, uno o más ULM (es decir, restos que se unen específicamente a otra E3 ubiquitina ligasa, por ejemplo, cereblón) o una combinación de los mismos. En cualquiera de los aspectos de realizaciones descritos en el presente documento, los PTM, ABM, CLM y ULM se acoplan directamente o a través de uno o más elementos de unión químicos o una combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, en las que un compuesto tiene múltiples ULM, los ULM pueden ser para la misma E3 ubiquitina ligasa o cada ULM respectivo puede unirse específicamente a una E3 ubiquitina ligasa diferente. En aún realizaciones adicionales, en las que un compuesto tiene múltiples PTM, el PTM puede unirse a la misma proteína diana o cada PTM respectivo puede unirse específicamente a una proteína diana diferente.

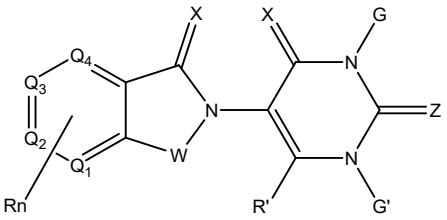
CLM ejemplar

Compuestos de neoimida

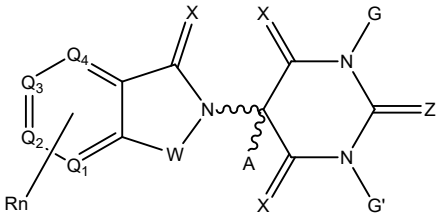
En un aspecto la descripción proporciona compuestos útiles para la unión y/o inhibición del cereblón. En determinadas realizaciones, el compuesto o CLM se selecciona del grupo que consiste en las estructuras químicas:



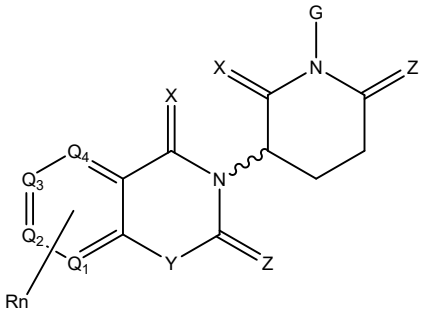
(a)



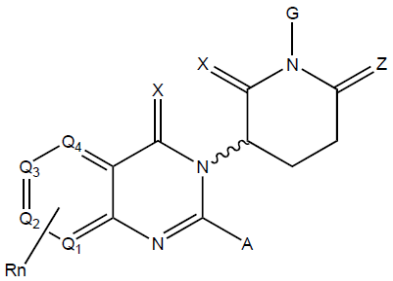
(b)



(c)

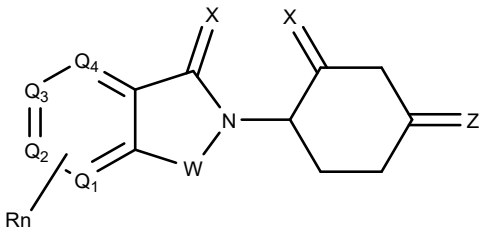


(d)



(e)

y



(f),

en las que:

W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

X y Z son cada uno independientemente O, S o H_2, excepto que ambos X y Z no pueden ser H_2;

G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con R'), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R' y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q_1 – Q_4 son cada uno independientemente C opcionalmente sustituido con R', N o N-óxido;

A se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo (opcionalmente sustituido), Cl, H y F;

R comprende, pero no se limita a: -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -arilo, -hetarilo, -alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5, -R'NR'R", (-R'O)$_n$R" o -OCF_3

R' y R" son cada uno independientemente un enlace, H, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, hetarilo, heterociclilo o –C(=O)R, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

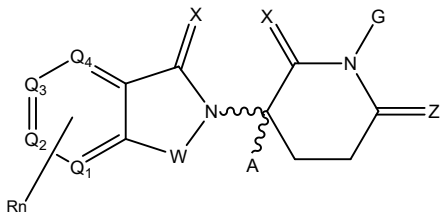
n es un número entero desde 1-10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

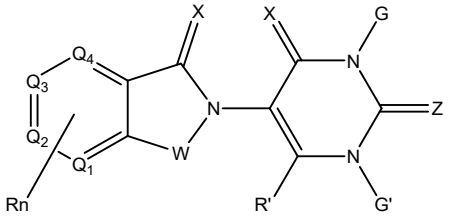
〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

R_n comprende de 1-4 átomos o grupos funcionales independientes, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo de elemento de unión químico (L), un ULM, un CLM (CLM'), o combinación de los mismos.

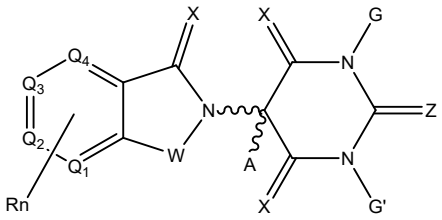
<u>CLM ejemplar</u>

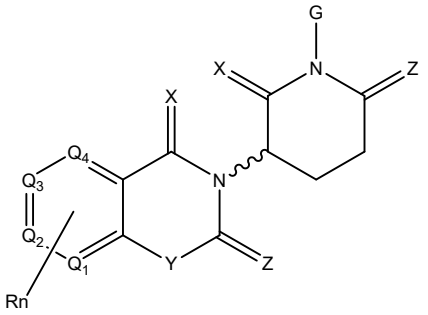
En cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, el CLM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



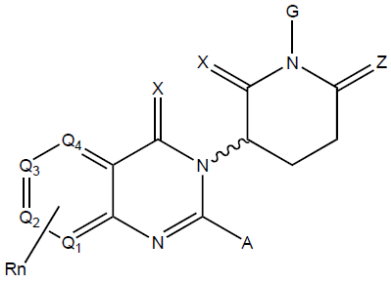


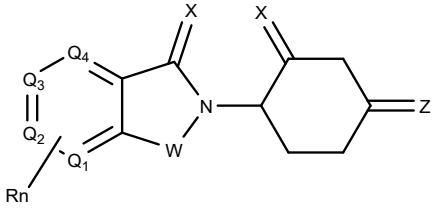
(a) (b)





(c) (d)





(e) y (f),

en las que:

W es CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH o N-alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

X y Z son cada uno independientemente O, S o H_2, excepto que ambos X y Z no pueden ser H_2;

Y se selecciona independientemente del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

G es H, alquilo (lineal, ramificado), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo, heterocíclico, arilo o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con R';

Q_1 – Q_4 son cada uno independientemente C se sustituye opcionalmente con R', N o N-óxido;

A es alquilo C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo (opcionalmente sustituido), H, Cl o F;

R es -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO2R', -SO2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)$_n$R", -arilo, -heteroarilo, -alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF3, -CN, -NR'SO2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO2)NR'R", -SO2NR'COR", -NO2, -CO2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", alicíclico, heterocíclico, -SF5 o -OCF3;

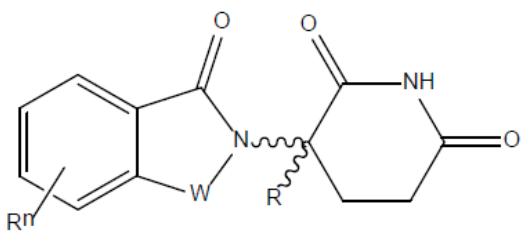
R' y R" son cada uno independientemente un enlace, H, N, N-óxido, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

n es un número entero desde 1-10;

〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

R_n comprende de 1-4 átomos o grupos funcionales independientes, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo de elemento de unión químico (L), un ULM, un CLM (CLM') o combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, el CLM o ULM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



en la que:

W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH_2, C=O, NH y N-alquilo;

R is a H, metilo, o alquilo C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

Rn comprende 1-4 grupos funcionales o átomos independientemente seleccionados, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo de elemento de unión químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o combinación de los mismos.

El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que la variable, que se aplica independientemente, varía independientemente de aplicación en aplicación.

El término "alquilo" debe significar dentro de su contexto un radical hidrocarbonado totalmente saturado cíclico o de cadena ramificada, lineal o un grupo alquilo, preferiblemente un C_1-C_{10}, más preferiblemente un C_1-C_6, alternativamente un grupo alquilo C_1-C_3, que puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo y ciclohexilo, entre otros. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo está ocupado en el extremo con un grupo halógeno (At, Br, Cl, F o I). En determinadas realizaciones preferidas, compuestos según la presente divulgación, que pueden usarse para unirse covalentemente a enzimas deshalogenasas. Estos compuestos generalmente contienen una cadena lateral (a menudo unida a través de un grupo polietilenglicol) que termina en un grupo alquilo que tiene un sustituyente halógeno (a menudo cloro o bromo) en su extremo distal que da como resultado una unión covalente del compuesto que contiene un resto de este tipo a la proteína.

El término “alquenilo” se refiere a radicales hidrocarbonados C_2-C_{10} (preferiblemente C_2-C_6) cíclicos o de cadena ramificada, lineal que contienen al menos un enlace C=C.

El término “alquinilo” se refiere a radicales hidrocarbonados C_2-C_{10} (preferiblemente C_2-C_6) cíclicos o de cadena ramificada, lineal que contienen al menos un enlace C≡C.

El término “alquileno” cuando se usa, se refiere a un grupo $–(CH_2)_n$- (n es un número entero generalmente desde 0-6), que puede estar opcionalmente sustituido. Cuando se sustituye, el grupo alquileno está sustituido preferiblemente en uno o más de los grupos metileno con un grupo alquilo C_1-C_6 (que incluye un grupo ciclopropilo o un grupo t-butilo), pero también puede estar sustituido con uno o más grupos halo, preferiblemente desde 1 hasta 3 grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo, los grupos O-(alquil C_1-C_6) o cadenas laterales de un aminoácido como se dan a conocer de otra manera en el presente documento. En determinadas realizaciones, un grupo alquileno puede estar sustituido con un grupo uretano o alcoxilo (u otro grupo) que se sustituye de manera adicional con una cadena de polietilenglicol (de desde 1 hasta 10, preferiblemente de 1 a 6, a menudo de 1 a 4 unidades de etilenglicol) a la que se sustituye (preferiblemente, pero no de manera exclusiva en el extremo distal de la cadena de polietilenglicol) una cadena de alquilo sustituida con un solo grupo halógeno, preferiblemente un grupo cloro. En aún otras realizaciones, el grupo alquileno (a menudo, un metileno), puede sustituirse con un grupo de cadena lateral de un aminoácido tal como un grupo de cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo, alanina, β-alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina.

El término “no sustituido” debe significar sustituido sólo con átomos de hidrógeno. Un intervalo de átomos de carbono que incluye C_0 significa que el carbono es inexistente y se reemplaza con H. Por tanto, un intervalo de átomos de carbono que es C_0-C_6 incluye átomos de carbonos de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y para C_0, H permanece en el lugar del carbono.

El término “sustituido” u “opcionalmente sustituido” debe significar independientemente (es decir, cuando se produce más de un sustituyente, cada sustituyente es independiente de otro sustituyente) uno o más sustituyentes (independientemente

hasta cinco sustituyentes, preferiblemente hasta tres sustituyentes, a menudo 1 ó 2 sustituyentes en un resto en un compuesto según la presente descripción y pueden incluir sustituyentes que en sí mismos pueden estar adicionalmente sustituidos) en una posición del carbono (o nitrógeno) en cualquier lugar en una molécula dentro del contexto, e incluye como sustituyentes hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano (C≡N), nitro (NO_2), halógeno (preferiblemente, 1, 2 ó 3 halógenos, especialmente en un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferiblemente, C_1-C_{10}, más preferiblemente, C_1-C_6), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido por ejemplo bencilo o benzoilo), grupo alcoxilo (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6, incluyendo fenilo y fenilo sustituido), tioéter (alquilo o arilo C_1-C_6), acilo (preferiblemente, acilo C_1-C_6), éster o tioéster (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6) que incluye alquilen éster (de modo que la unión es en el grupo alquileno, en vez de en la función de éster que está preferiblemente sustituida con un grupo alquilo o arilo C_1-C_6), preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6, halógeno (preferiblemente, F o Cl), amina (incluyendo una alquilenamina cíclica de cinco o seis miembros, incluyendo además una alquil C_1-C_6-amina o una dialquil C_1-C_6-amina cuyos grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo) o grupo –N(C_0-C_6 alquil)C(O)(O-alquil C_1-C_6) opcionalmente sustituido (que puede estar opcionalmente sustituido con una cadena de polietilenglicol a la cual se une adicionalmente un grupo alquilo que contiene un solo halógeno, preferiblemente sustituyente de cloro), hidrazina, amido, que se sustituye preferiblemente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 (que incluye una carboxamida que está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), alcanol (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6) o ácido alcanoico (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6). Los sustituyentes según la presente divulgación pueden incluir, por ejemplo, grupos –$SiR_1R_2R_3$ en los que cada uno de R_1 y R_2 se describe de otra manera en el presente documento y R_3 es H o un grupo alquilo C_1-C_6, preferiblemente R_1, R_2, R_3 en este contexto es un grupo alquilo C_1-C_3 (que incluye un grupo isopropilo o t-butilo). Cada de uno de los grupos anteriormente descritos puede unirse directamente al resto sustituido o alternativamente, el sustituyente puede unirse al resto sustituido (preferiblemente en el caso de un resto arilo o heterarilo) a través de un -$(CH_2)_m$- opcionalmente sustituido o alternativamente un grupo -$(OCH_2)_m$-, -$(OCH_2CH_2)_m$- o -$(CH_2CH_2O)_m$- opcionalmente sustituido, que puede sustituirse uno cualquiera o más de los sustituyentes anteriormente descritos. Los grupos alquileno -$(CH_2)_m$- o grupos -$(CH_2)_n$- u otras cadenas tales como cadenas de etilenglicol, tal como se identificaron anteriormente, pueden sustituirse en cualquier lugar en la cadena. Los

sustituyentes preferidos en grupos alquileno incluyen grupos halógeno o alquilo C_1-C_6 (preferiblemente C_1-C_3), que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C_1-C_6), hasta tres grupos halo (preferiblemente F), o una cadena lateral de un aminoácido que se describe de otra manera en el presente documento y opcionalmente amida sustituida (preferiblemente carboxamida sustituida tal como se describió anteriormente) o grupos uretano (a menudo con uno o dos sustituyentes alquilo C_0-C_6, cuyo(s) grupo(s) puede(n) estar además sustituido(s)). En determinadas realizaciones, el grupo alquileno (a menudo un solo grupo metileno) se sustituye con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupo alquilo C_1-C_4, más a menudo grupos metilo u O-metilo o una cadena lateral de un aminoácido que se describe de otra manera en el presente documento. En la presente divulgación, un resto en una molécula puede sustituirse opcionalmente con hasta cinco sustituyentes, preferiblemente hasta tres sustituyentes. Más a menudo, en la presente divulgación restos que se sustituyen se sustituyen con uno o dos sustituyentes.

El término “sustituido” (siendo cada sustituyente independiente de cualquier otro sustituyente) también debe significar dentro de su contexto de uso alquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6, halógeno, amido, carboxamido, sulfona, incluyendo sulfonamida, ceto, carboxilo, éster C_1-C_6 (oxiester o carbonilester), ceto C_1-C_6, -O-C(O)-NR_1R_2 o –N(R_1)-C(O)-O-R_1 uretano, nitro, ciano y amina (que especialmente incluyen un alquileno C_1-C_6-NR_1R_2, aminas sustituidas con mono- o di-alquilo C_1-C_6 que pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo). Cada uno de estos grupos contiene a menos que se indique lo contrario, dentro del contexto, entre 1 y 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los sustituyentes preferidos incluirán por ejemplo, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -$(CH_2)_m$- (aquí, m y n son en contexto, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6), -S-, -S(O)-, SO_2- o –NH-C(O)-NH-, -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$SH, -$(CH_2)_n$COOH, alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_n$O-(alquil C_1-C_6), -$(CH_2)_n$C(O)-(alquil C_1-C_6), -$(CH_2)_n$OC(O)-(alquil C_1-C_6), -$(CH_2)_n$C(O)O-(alquil C_1-C_6), -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, -$(OCH_2)_n$OH, -$(CH_2O)_n$COOH, alquilo C_1-C_6, -$(OCH_2)_n$O-(alquil C_1-C_6), -$(CH_2O)_n$C(O)-(alquil C_1-C_6), -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, -$S(O)_2$-R_S, -S(O)-R_S (R_S es alquilo C_1-C_6 o un grupo –$(CH_2)_m$-NR_1R_2), NO_2, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferiblemente F o Cl), dependiendo del contexto del uso del sustituyente. R_1 y R_2 son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferiblemente flúor). El término

“sustituido” debe también significar, dentro del contexto químico del compuesto definido y sustituyente usado, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido tal como se define de otra manera en el presente documento. Los grupos alquileno también puede sustituirse tal como se han dado a conocer de otra manera en el presente documento, preferiblemente con grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (se prefieren metilo, etilo o hidroximetilo o hidroxietilo, proporcionando así un centro quiral), una cadena lateral de un grupo aminoácido tal como se describe de otra manera en el presente documento, un grupo amido tal como se describió anteriormente en el presente documento, o grupo O-C(O)-NR_1R_2 grupo uretano en el que R_1 y R_2 son tal como se describen de otra manera en el presente documento, aunque también pueden usarse numerosos otros grupos como sustituyentes. Varios restos opcionalmente sustituidos pueden sustituirse con 3 o más sustituyentes, preferiblemente no más de 3 sustituyentes y preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes. Se indica que en casos en los que se necesite, en un compuesto en una posición particular de la sustitución de la molécula (principalmente, debido a la valencia), pero no se indique sustitución, entonces ese sustituyente se interpreta o entiende que es H, a menos que el contexto de la sustitución sugiera lo contrario.

El término “arilo” o “aromático”, en el contexto, se refiere a radical aromático monovalente sustituido (tal como se describe de otra manera en el presente documento) o no sustituido que tiene un solo anillo (por ejemplo, benceno, fenilo, bencilo) o anillos condensados (por ejemplo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, etc.) y puede unirse al compuesto según la presente divulgación en cualquier posición estable disponible en el/los anillo(s) o tal como se ha indicado de otra manera en la estructura química presentada. Otros ejemplos de grupos arilo, en el contexto, pueden incluir sistemas de anillos aromáticos heterocíclicos, grupos “heteroarilo” que tienen uno o más nitrógeno, oxígeno o átomos de azufre en el anillo (monocíclico) tal como imidazol, furilo, pirrol, furanoilo, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol o sistemas de anillos condensados tales como indol, quinolina, indolizina, azaindolizina, benzofurazán, etc., entre otros, que pueden sustituirse opcionalmente tal como se describió anteriormente. Entre los grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen grupos heteroarilo que contienen nitrógeno tales como pirrol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, azaindolizina, purina, indazol, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, dihidroisoquinolina,

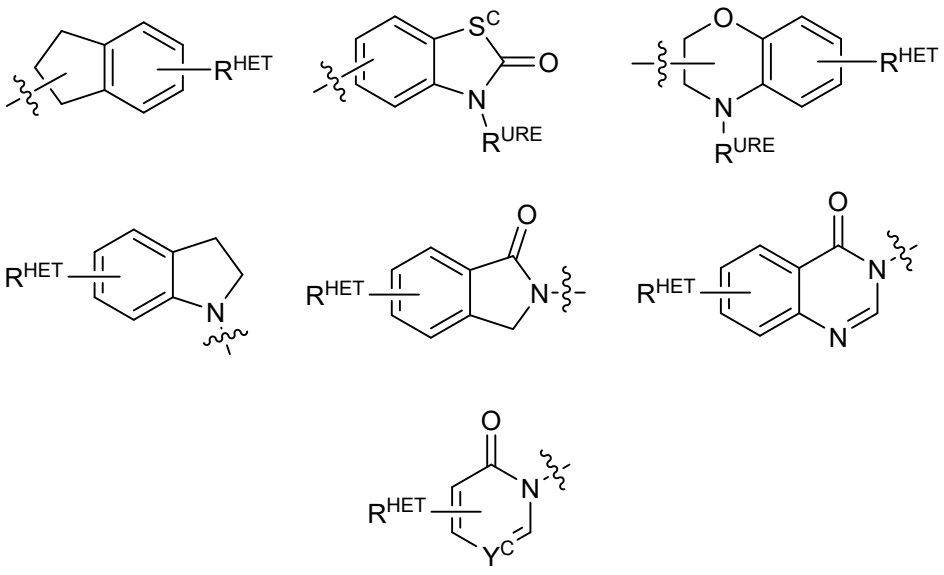
tetrahidroisoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, pirimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, bencimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre tales como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno tales como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, tal como tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazán, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, furopirrol, piridoxazina, furopiridina, furopirimidina, tienopirimidina y oxazol, entre otros, todos ellos pueden sustituirse opcionalmente.

El término “arilo sustituido” se refiere a un grupo carbocíclico aromático que comprende al menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados siendo al menos uno aromático, en el que el/los anillo(s) se sustituye(n) con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo puede comprender un/unos sustituyente(s) seleccionado(s) de: -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$-O-alquilo(C_1-C_6), -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-alquilo(C_1-C_6), -$(CH_2)_n$-C(O)alquilo(C_0-C_6), -$(CH_2)_n$-C(O)O-alquilo(C_0-C_6), -$(CH_2)_n$-OC(O)alquilo(C_0-C_6), amina, mono- o di-(alquil C_1-C_6)amina en la que el grupo alquilo en la amina se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferiblemente F, Cl), OH, COOH, alquilo C_1-C_6, preferiblemente grupo CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 o CN (cada de uno de los cuales puede sustituirse en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de fenilo, preferiblemente para), grupo fenilo opcionalmente sustituido (el grupo fenilo en sí mismo se sustituye preferiblemente con un grupo de elemento de unión unido a un grupo ABM, incluyendo un grupo ULM), y/o al menos uno del grupo F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 o CN (en posiciones orto, meta y/o para del anillo de fenilo, preferiblemente para), un grupo naftilo, que se sustituye opcionalmente, un heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un isoxazol opcionalmente sustituido incluyendo un isoxazol sustituido con metilo, un oxazol opcionalmente sustituido incluyendo un oxazol sustituido con metilo, un tiazol opcionalmente sustituido incluyendo un tiazol sustituido con metilo, un isotiazol opcionalmente sustituido incluyendo un isotiazol sustituido con metilo, un pirrol opcionalmente sustituido incluyendo un pirrol sustituido con metilo, un imidazol opcionalmente sustituido incluyendo un metilimidazol, un bencimidazol o

metoxibencilimidazol opcionalmente sustituido, un oximidazol o metiloximidazol opcionalmente sustituido, un grupo diazol opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo triazol sustituido con metilo, un grupo piridina opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo piridina sustituida con halo (preferiblemente, F) o metilo o un grupo oxapiridina (en el que el grupo piridina se une al grupo fenilo mediante un oxígeno), un furano opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido, un indol opcionalmente sustituido, indolizina o azaindolizina (2, 3 ó 4-azaindolizina), una quinolina opcionalmente sustituida, y combinaciones de los mismos.

“Carboxilo” denota el grupo --C(O)OR, en el que R es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, mientras que estos sustituyentes genéricos tienen los significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes definidos en el presente documento.

El término “heteroarilo”o “hetarilo” puede significar pero no se limita a, quinolina opcionalmente sustituida (que puede unirse al farmacóforo o sustituirse en cualquier átomo de carbono dentro del anillo de quinolina), un indol opcionalmente sustituido (incluyendo dihidroindol), una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina opcionalmente sustituida (2, 3 ó 4-azaindolizina), un bencimidazol opcionalmente sustituido, benzodiazol, benzoxofurano, un imidazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con metilo), un diazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un benzofurano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con metilo y/o tiol), un isotiazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido (preferiblemente un 1,2,3-triazol sustituido con un grupo metilo, un grupo triisopropilsililo, un grupo -$(CH_2)_m$-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o grupo -$(CH_2)_m$-C(O)-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido), una piridina opcionalmente sustituida (2-, 3 ó 4-piridina) o un grupo según la estructura química:



en las que

S^c es CHR^{SS}, NR^{URE} u O;

R^{HET} es H, CN, NO_2, halo (preferiblemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo CF_3), O(alquil C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico opcionalmente sustituido –C≡C-R_a en el que R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferiblemente alquilo C_1-C_3);

R^{SS} es H, CN, NO_2, halo (preferiblemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquil C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquil C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo);

R^{URE} es H, un alquilo C_1-C_6 (preferiblemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquil C_1-C_6), cada uno de los grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógenos, preferiblemente grupos flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente, y

Y^C es N o C-R^{YC}, en la que R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferiblemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo CF_3), O(alquil C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico opcionalmente sustituido –C≡C-R_a en el que R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferiblemente alquilo C_1-C_3).

Los términos “aralquilo” y “heteroarilalquilo” se refieren a grupos que comprenden tanto arilo como, respectivamente, heteroarilo, así como sistemas de anillos alquilo y/o heteroalquilo y/o carbocíclico y/o heterocicloalquilo según las definiciones anteriores.

El término “arilalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo tal como se definió anteriormente anexado a un grupo alquilo definido anteriormente. El grupo arilalquilo se une al resto original a través de un grupo alquilo en el que el grupo alquilo es de uno a seis átomos de carbono. El grupo arilo en el grupo arilalquilo puede sustituirse tal como se definió anteriormente.

El término “heterociclo” se refiere a un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, N, O o S, y puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Por tanto, los restos heteroarilo se incluyen en la definición de heterociclo, dependiendo del contexto de su uso. Los grupos heteroarilo ejemplares se describen anteriormente en el presente documento.

Los compuestos heterocíclicos ejemplares incluyen: azetidinilo, bencimidazolilo, 1,4-benzodioxanilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, dihidroimidazolilo, dihidropiranilo, dihidrofuranoilo, dioxanilo, dioxolanilo, etilenurea, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furilo, homopiperidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piridona, 2-pirrolidona, piridina, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, piperidinilo, ftalimida, succinimida, pirazinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolina, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tetrahidrotiofeno, oxano, oxetanilo, oxatiolanilo, tiano entre otros.

Los grupos heterocíclicos pueden sustituirse opcionalmente con un miembro seleccionado del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxilo, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxilo, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxilo, tioheteroariloxilo, tioheterociclooxilo, tiol, tioalcoxilo, tioalcoxilo sustituido, arilo, ariloxilo, heteroarilo, heteroariloxilo, heterocíclico, heterociclooxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, —SO-alquilo, —SO-alquilo sustituido, —SO-arilo, —SO-heteroarilo, —SO_2-alquilo, —SO_2-alquilo sustituido, —SO_2-arilo, oxo (═O) y -SO_2-heteroarilo. Tales grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranoilo, y similares así como heterociclos que contienen N-alcoxi-nitrógeno. El término “heterocíclico” también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos se condensa a un anillo de benceno o a un anillo de ciclohexano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidroquinolilo, y similares).

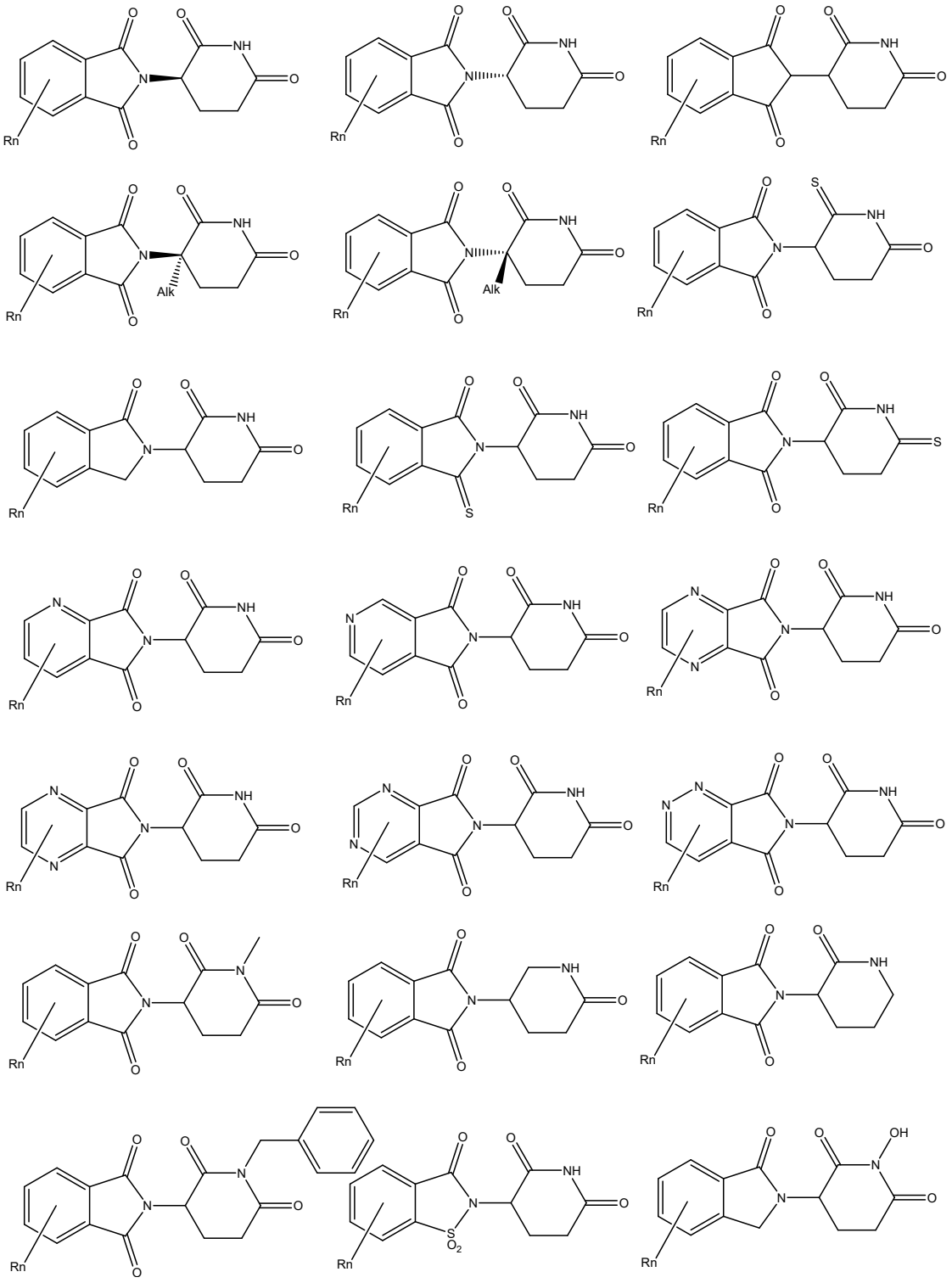
El término “cicloalquilo” puede significar, pero no se limita a, grupos univalentes derivados de grupos alquilo monocíclico o policíclico o cicloalcanos, tal como se definen en el presente documento, por ejemplo, grupos hidrocarbonados monocíclicos saturados que tienen desde tres hasta veinte átomos de carbono en el anillo, incluyendo, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. El término “cicloalquilo sustituido” puede significar, pero de ninguna manera se limita a, un grupo alquilo monocíclico o policíclico y siendo sustituido por uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxilo, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, mientras que estos grupos sustituyentes genéricos tienen significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes tal como se definen en esta leyenda.

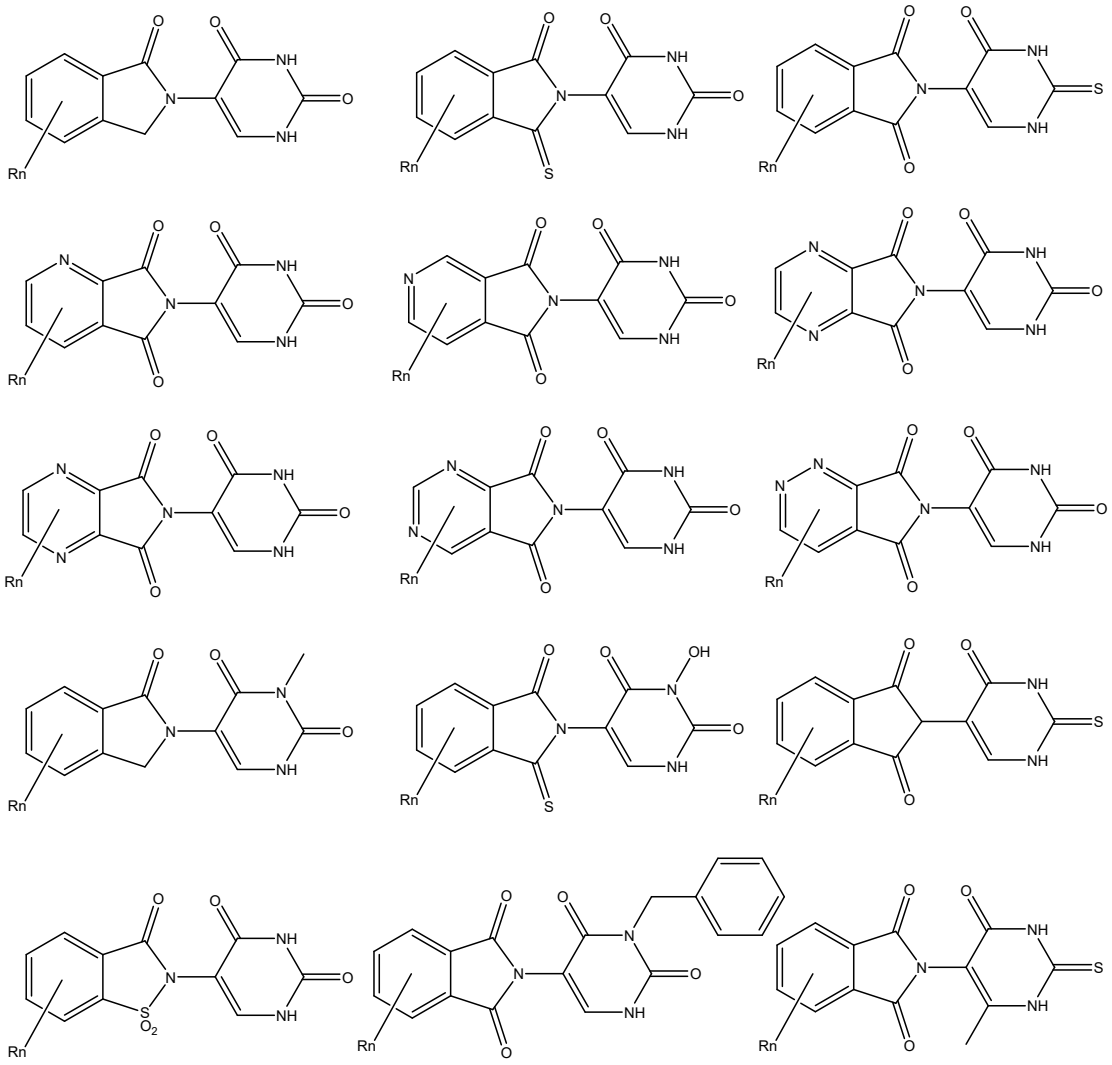
“Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo monocíclico o policíclico en el que al menos un átomo de carbono del anillo de su estructura cíclica va a ser reemplazado con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, S o P. “Heterocicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo monocíclico o policíclico en el que al menos un átomo de carbono del anillo de su estructura cíclica va a ser reemplazado con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, S o P y el grupo contiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxilo, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, mientras que este grupo de sustituyentes genérico tiene significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes tal como se definen en esta leyenda.

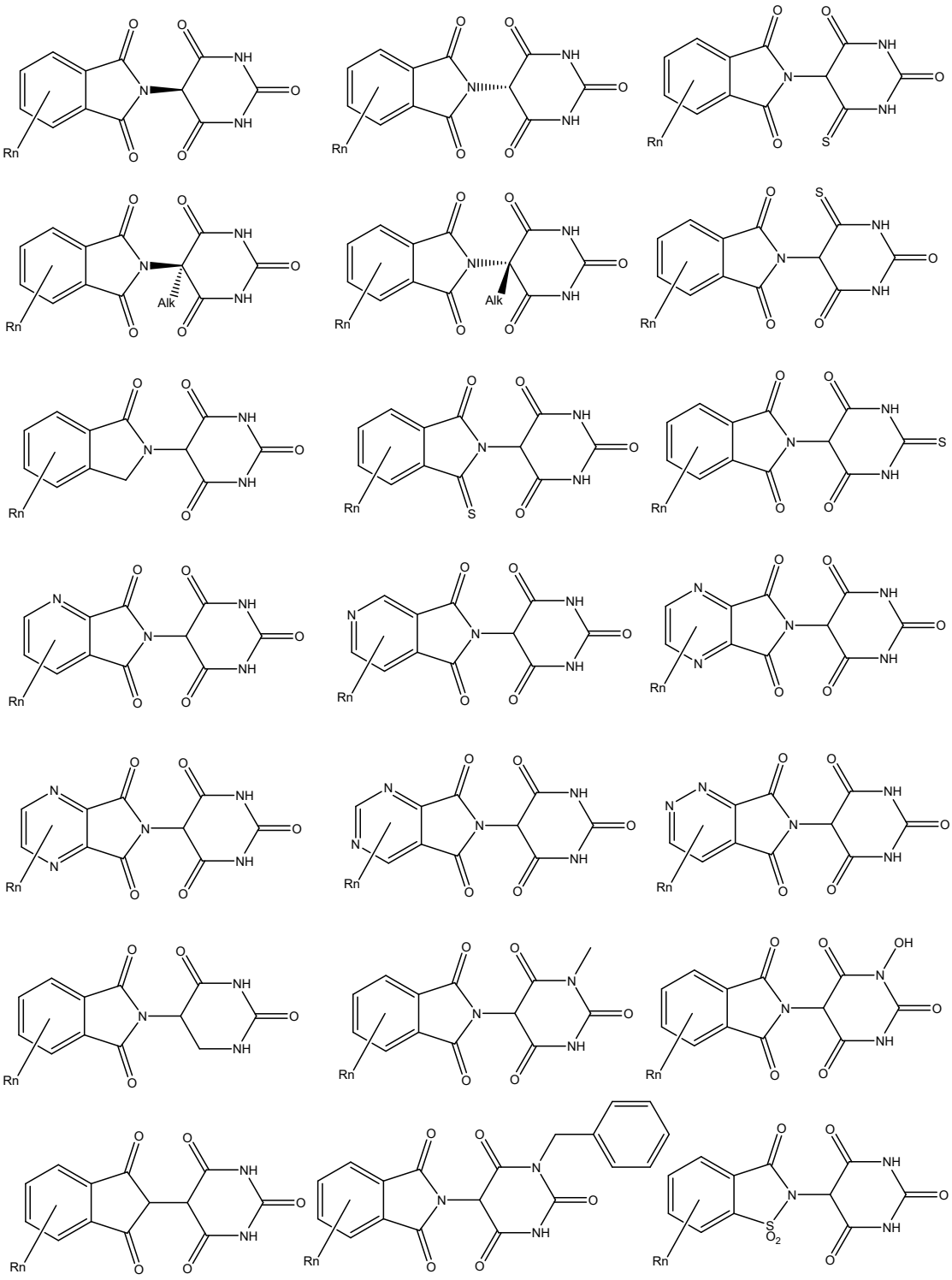
El término “hidrocarbilo” debe significar un compuesto que contiene carbono e hidrógeno y que puede ser totalmente saturado, parcialmente insaturado o aromático e incluye grupos arilo, grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo.

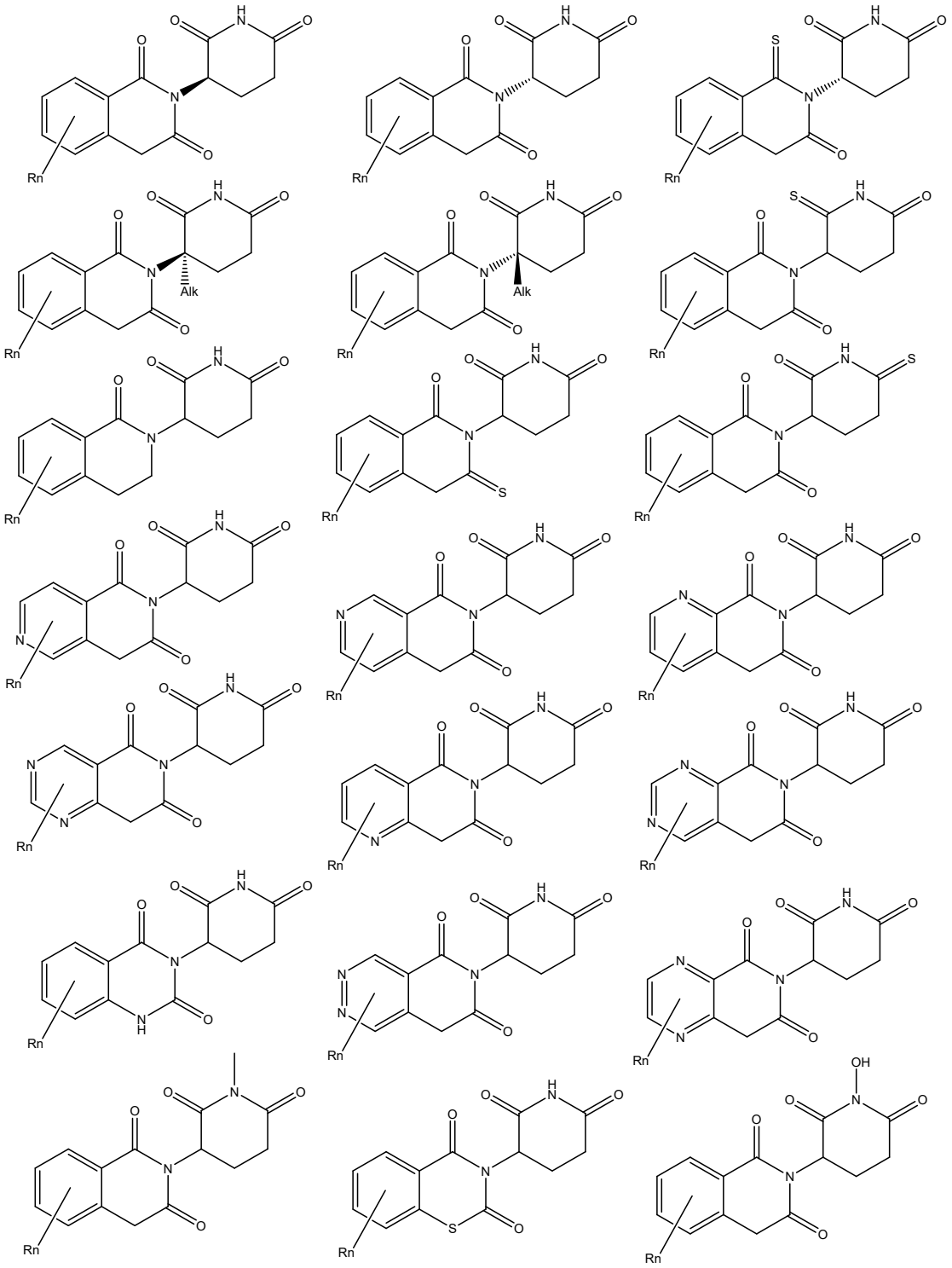
En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los W, X, Y, Z, G, G’, R, R’, R’’, Q1-Q4, A y Rn pueden independientemente acoplarse covalentemente a un elemento de unión y/o un elemento de unión al que se unen uno o más grupos ABM, ULM, CLM o CLM’.

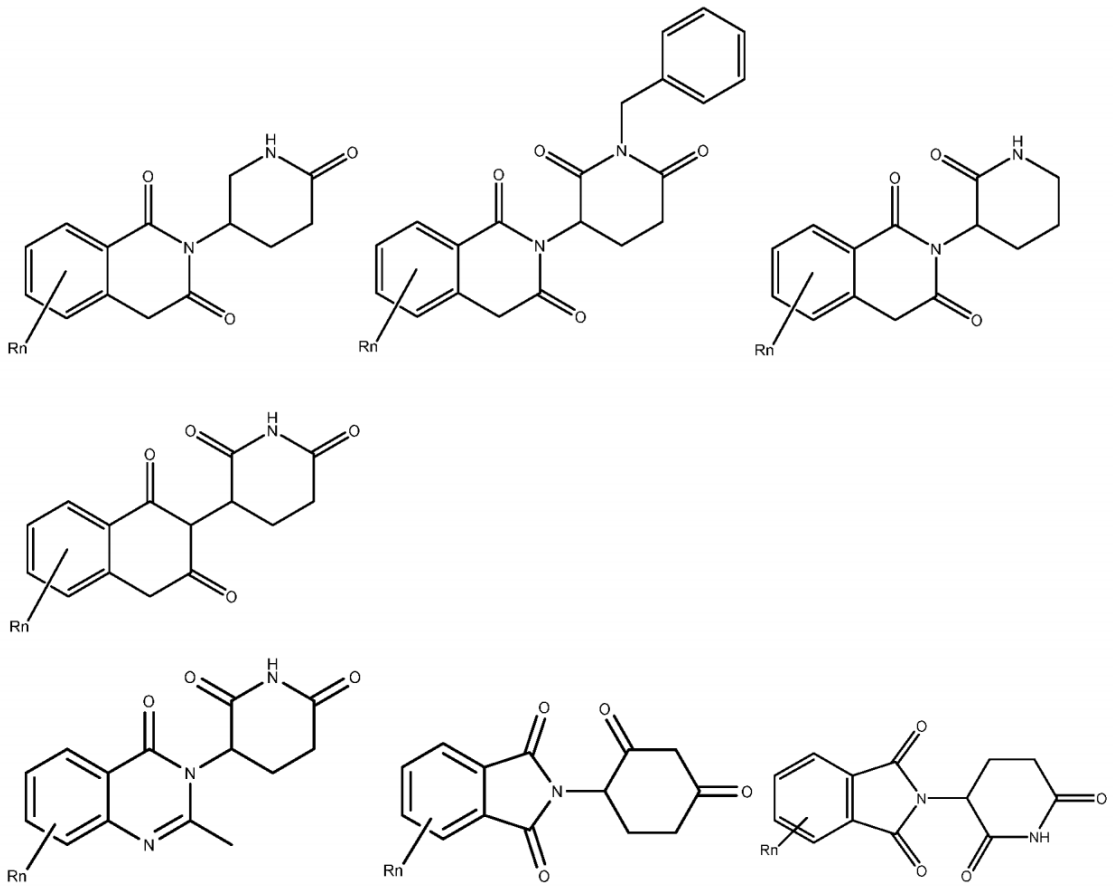
Más específicamente, los ejemplos no limitativos de los CLM incluyen los mostrados a continuación así como las moléculas ‘híbridas’ que surgen de la combinación de 1 o más de las diferentes características mostradas en las moléculas a continuación, en las que Rn comprende de 1-4 grupos funcionales o átomos independientemente seleccionados, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo de elemento de unión químico (L), un ULM, CLM (o CLM’) o combinación de los mismos.











Elementos de unión ejemplares

En determinadas realizaciones, los compuestos tal como se describen en el presente documento incluyen uno o más ABM unidos o acoplados químicamente a uno o más ULM o CLM a través de un elemento de unión químico (L). En determinadas realizaciones, el grupo de elemento de unión L es un grupo que comprende una o más unidades estructurales conectadas covalentemente (por ejemplo, -$A_{1...}A_q$- o –A_q-), en las que A_1 es un grupo acoplado a ABM, y A_q es un grupo acoplado a ULM.

En determinadas realizaciones, el grupo de elemento de unión L se selecciona de A_q-;

A_q es un grupo que se conecta a un resto ULM o ABM; y

q es un número entero mayor que o igual a 1,

en el que A_q se selecciona del grupo que consiste en, un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO,

SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 0-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 0-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, en el que R^{L1} o R^{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar resto cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituidos con 0-4 grupos R^{L5};

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, alquilo C_{1-8}, O-alquilo C_{1-8}, S-alquilo C_{1-8}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquil C_{1-8})$_2$, cicloalquilo C_{3-11}, arilo, heteroarilo, heterociclilo C_{3-11}, O-cicloalquilo C_{1-8}, S-cicloalquilo C_{1-8}, NH-cicloalquilo C_{1-8}, N(cicloalquil C_{1-8})$_2$, N(cicloalquil C_{1-8})(alquil C_{1-8}), OH, NH_2, SH, SO_2-alquilo C_{1-8}, P(O)(O-alquil C_{1-8})(alquil C_{1-8}), P(O)(O-alquil C_{1-8})$_2$, CC-alquilo C_{1-8}, CCH, CH=CH(alquil C_{1-8}), C(alquil C_{1-8})=CH(alquil C_{1-8}), C(alquil C_{1-8})=C(alquil C_{1-8})$_2$, $Si(OH)_3$, Si(alquil C_{1-8})$_3$, Si(OH)(alquil C_{1-8})$_2$, CO-alquilo C_{1-8}, CO_2H, halógeno, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NH-alquilo C_{1-8}, SO_2N(alquil C_{1-8})$_2$, SONH-alquilo C_{1-8}, SON(alquil C_{1-8})$_2$, CONH-alquilo C_{1-8}, CON(alquil C_{1-8})$_2$, N(alquil C_{1-8})CONH(alquil C_{1-8}), N(alquil C_{1-8})CON(alquil C_{1-8})$_2$, NHCONH(alquil C_{1-8}), NHCON(alquil C_{1-8})$_2$, $NHCONH_2$, N(alquil C_{1-8})SO_2NH(alquil C_{1-8}), N(alquil C_{1-8}) SO_2N(alquil C_{1-8})$_2$, $NHSO_2$NH(alquil C_{1-8}), $NHSO_2$N(alquil C_{1-8})$_2$, NH SO_2NH_2.

En determinadas realizaciones, q es un número entero mayor que o igual a 0. En determinadas realizaciones, q es un número entero mayor que o igual a 1.

En determinadas realizaciones, por ejemplo, en las que q es mayor que 2, A_q es un grupo que se conecta a ULM, y A_1 y A_q se conectan a través de unidades estructurales del elemento de unión (L).

En determinadas realizaciones, por ejemplo, en las que q es 2, A_q es un grupo que se conecta a A_1 y a un ULM.

En determinadas realizaciones, por ejemplo, en las que q es 1, la estructura del grupo

de elemento de unión L es -A_1–, y A_1 es un grupo que se conecta a un resto ULM y un resto ABM.

En determinadas realizaciones, el elemento de unión (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

-$NR(CH_2)_n$-(alquil inferior)-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-(alquil inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(cicloalquil)-(alquil inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(heterocicloalquil)-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquil inferior)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(heterocicloalquil)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-aril-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(heteroaril)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(cicloalquil)-O-(heteroaril)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(cicloalquil)-O-aril-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquil inferior)-NH-aril-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquil inferior)-O-aril-CH_2, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquil-O-aril-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquil-O-(heteroaril)l-, -$NR(CH_2CH_2)$n-(cicloalquil)-O-(heterociclo)-CH_2, -$NR(CH_2CH_2)$n-(heterociclo)-(heterociclo)-CH_2, -N(R1R2)-(heterociclo)-CH_2; en las que

n puede ser de 0 a 10;

R puede ser H, alquilo inferior;

R1 y R2 puede formar un anillo con el N que conecta.

En determinadas realizaciones, el elemento de unión (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

-N(R)-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-,

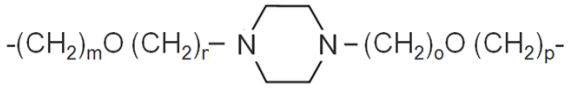
-O-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-,

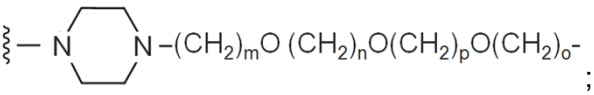
-O-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

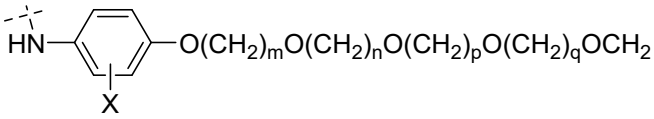
-N(R)-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

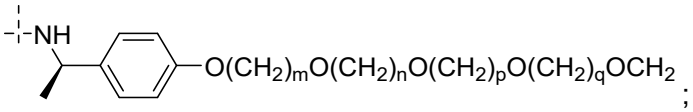
-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

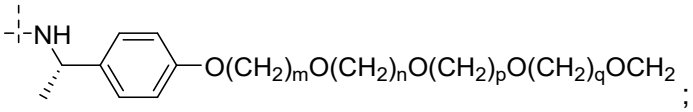
-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-;

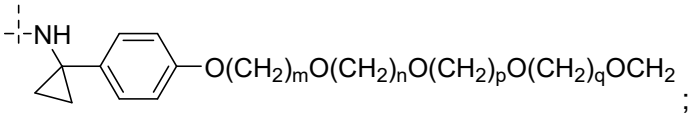

;

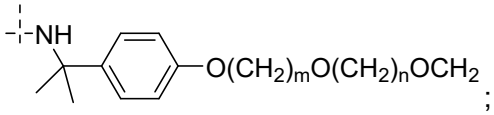

;

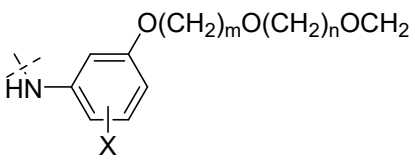

;

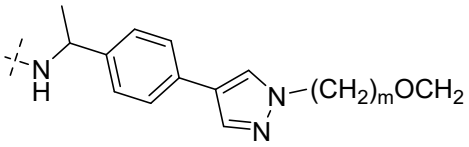

;


;


;


;


y


; en las que

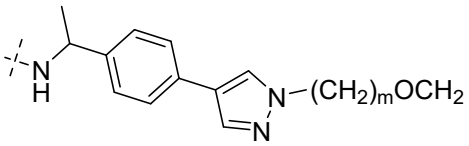
m, n, o, p, q y r son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O

R es H, metilo o etilo; y

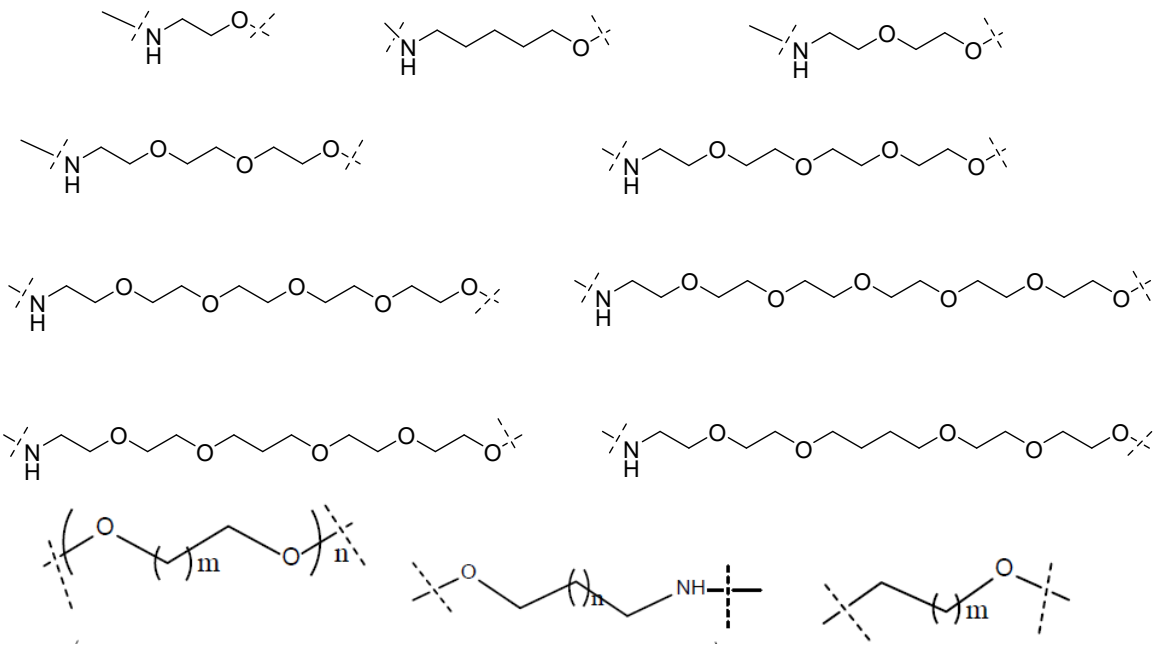
X es H o F.

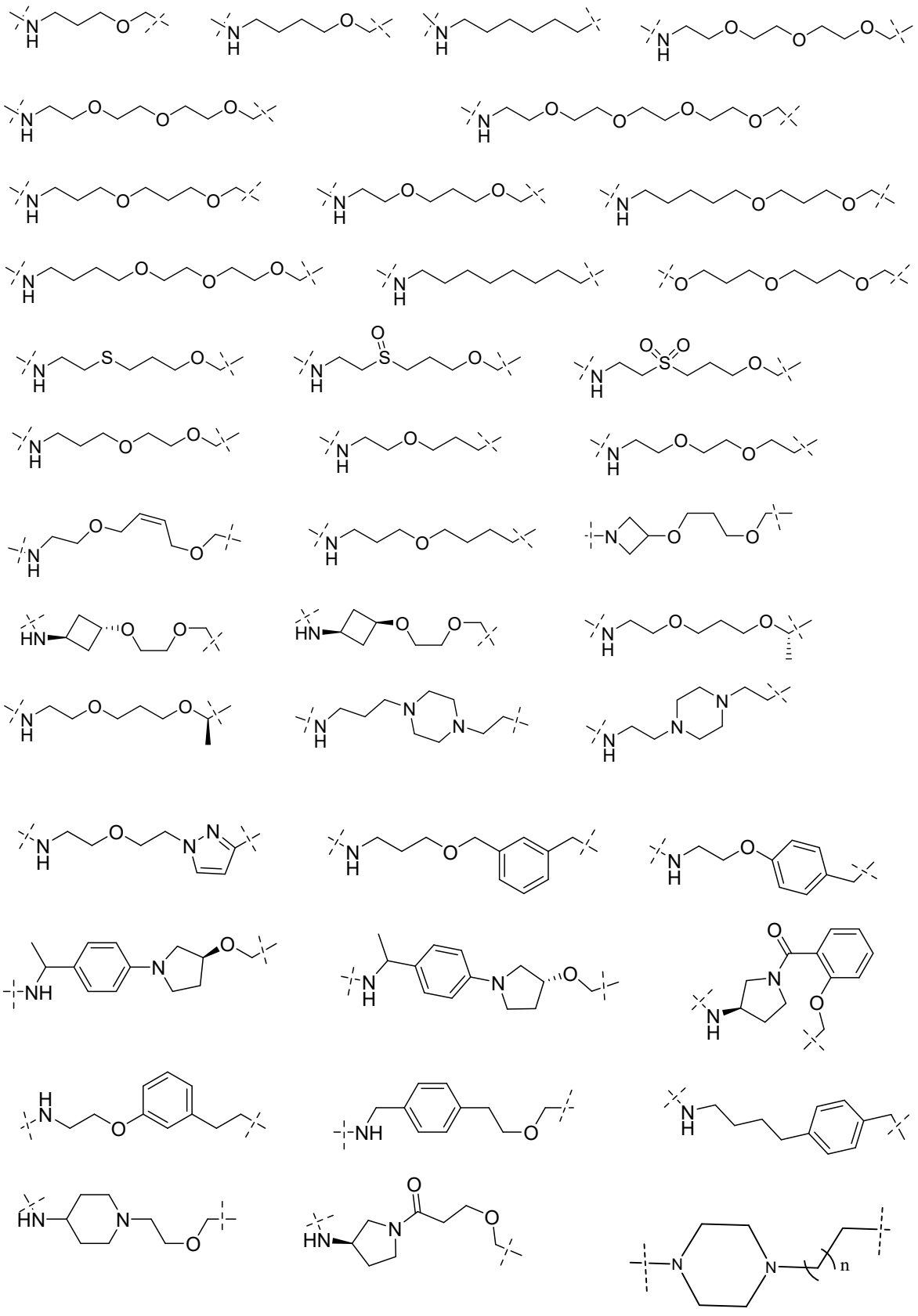
En determinadas realizaciones, el elemento de unión (L) comprende un grupo representado por una estructura general:

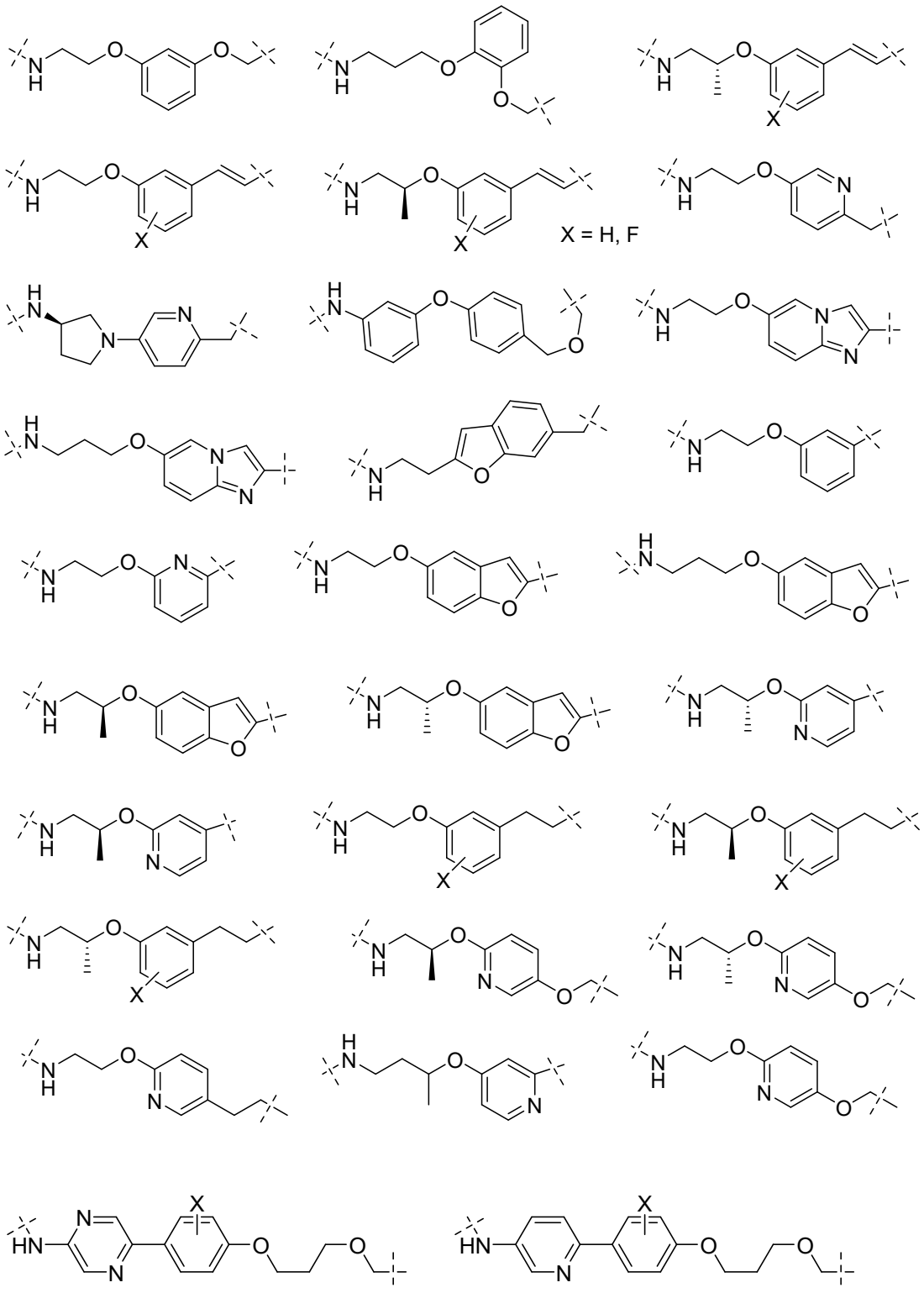


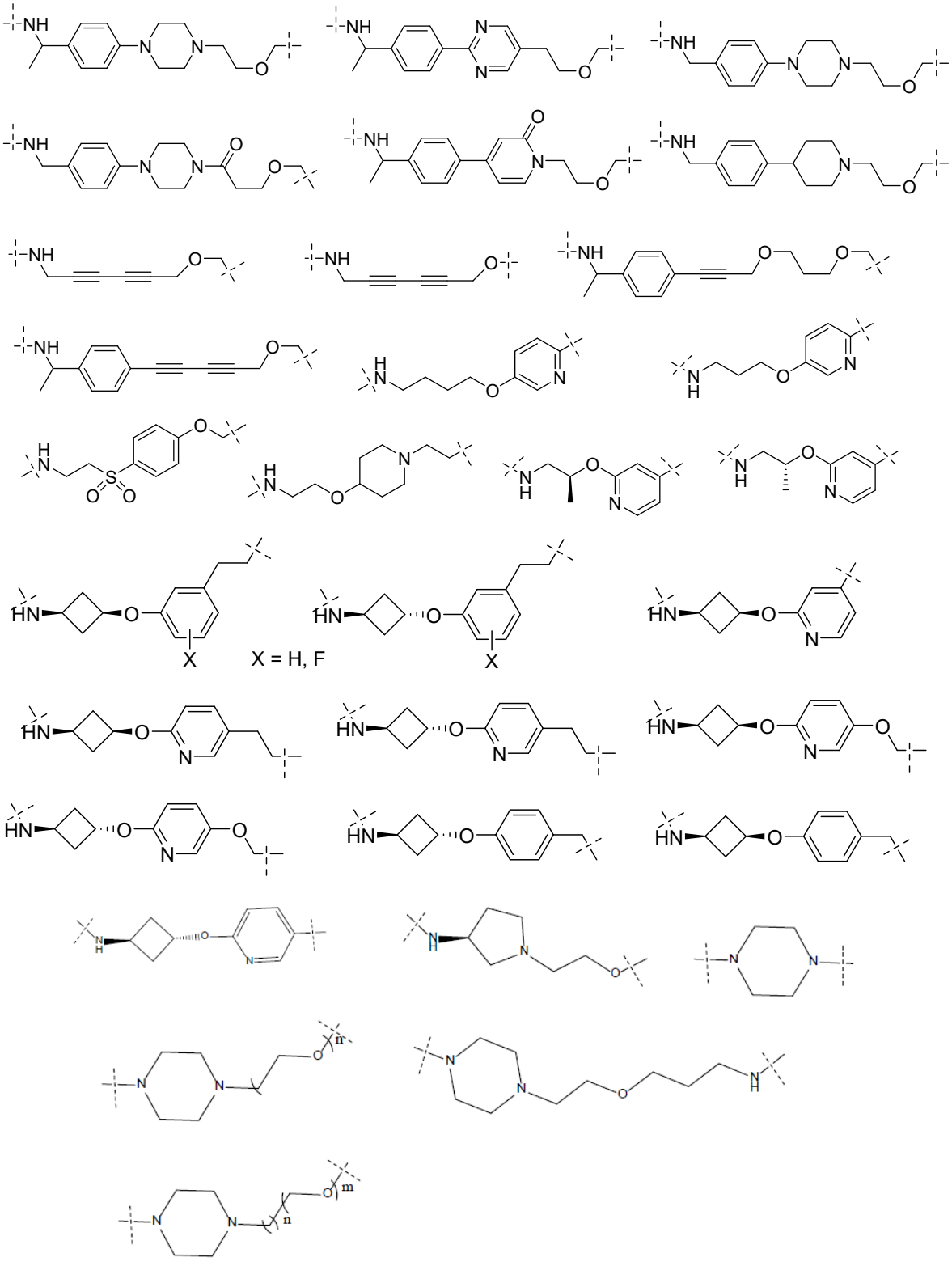
en la que m puede ser 2, 3, 4, 5.

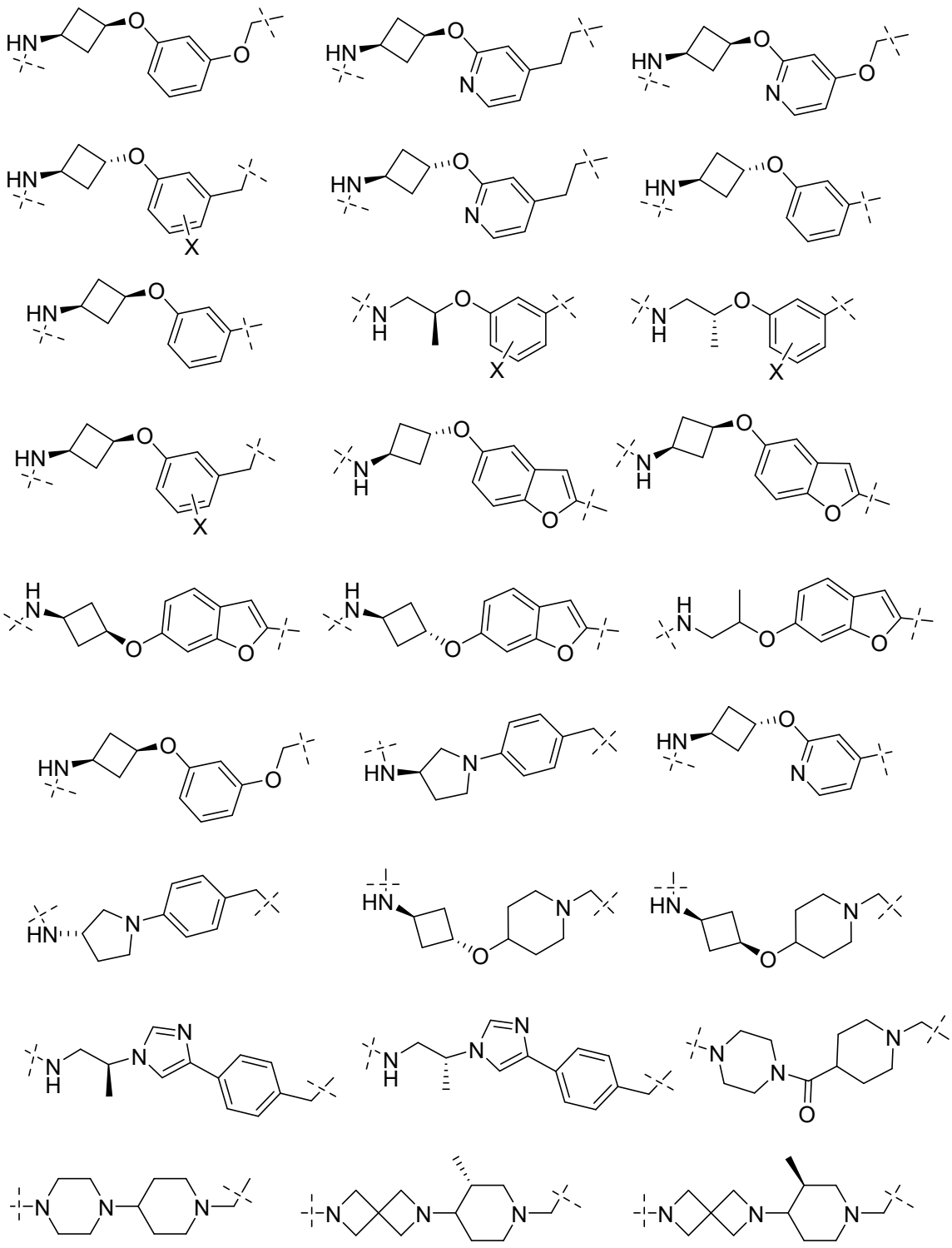
En determinadas realizaciones, el elemento de unión (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

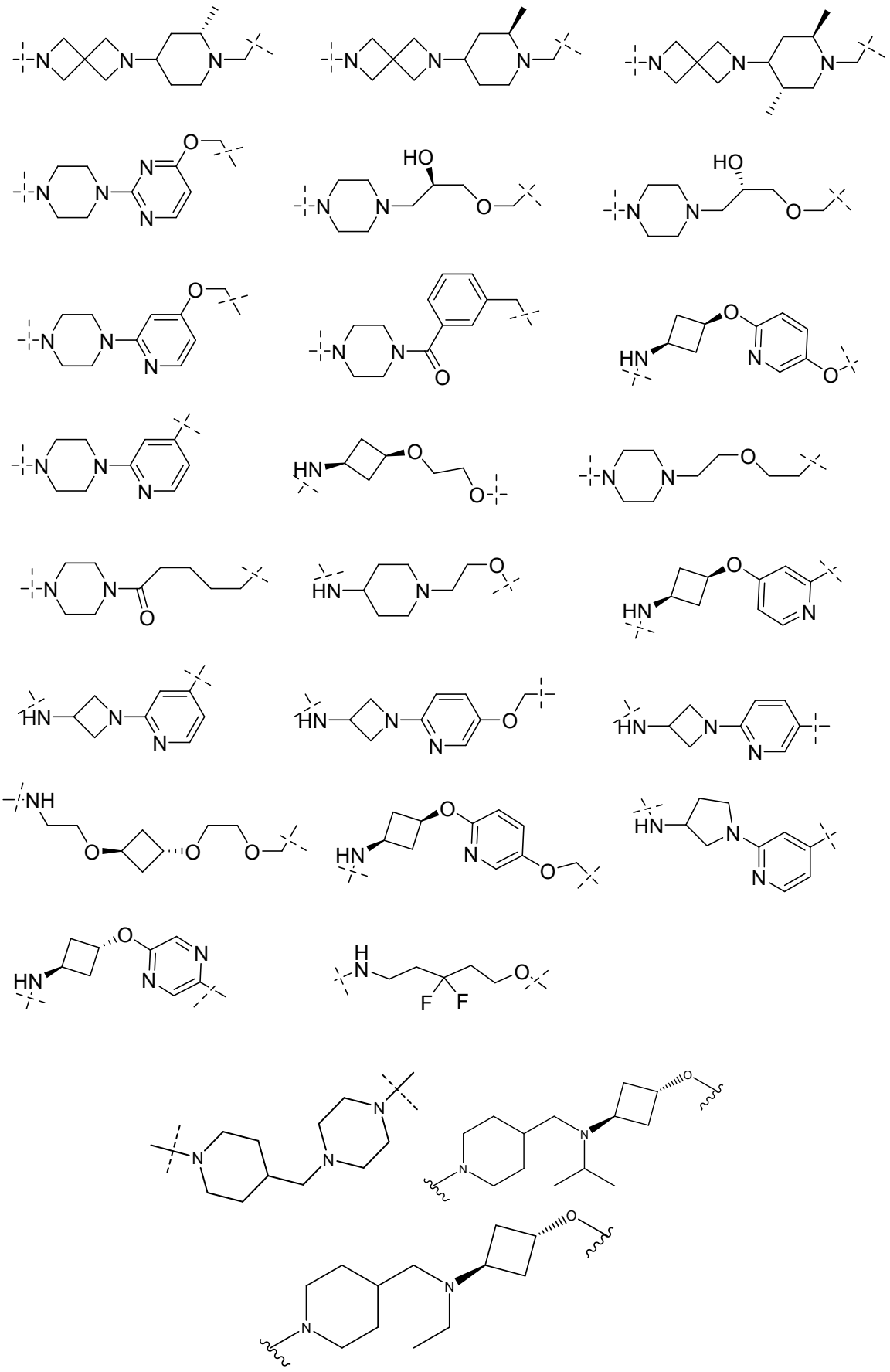


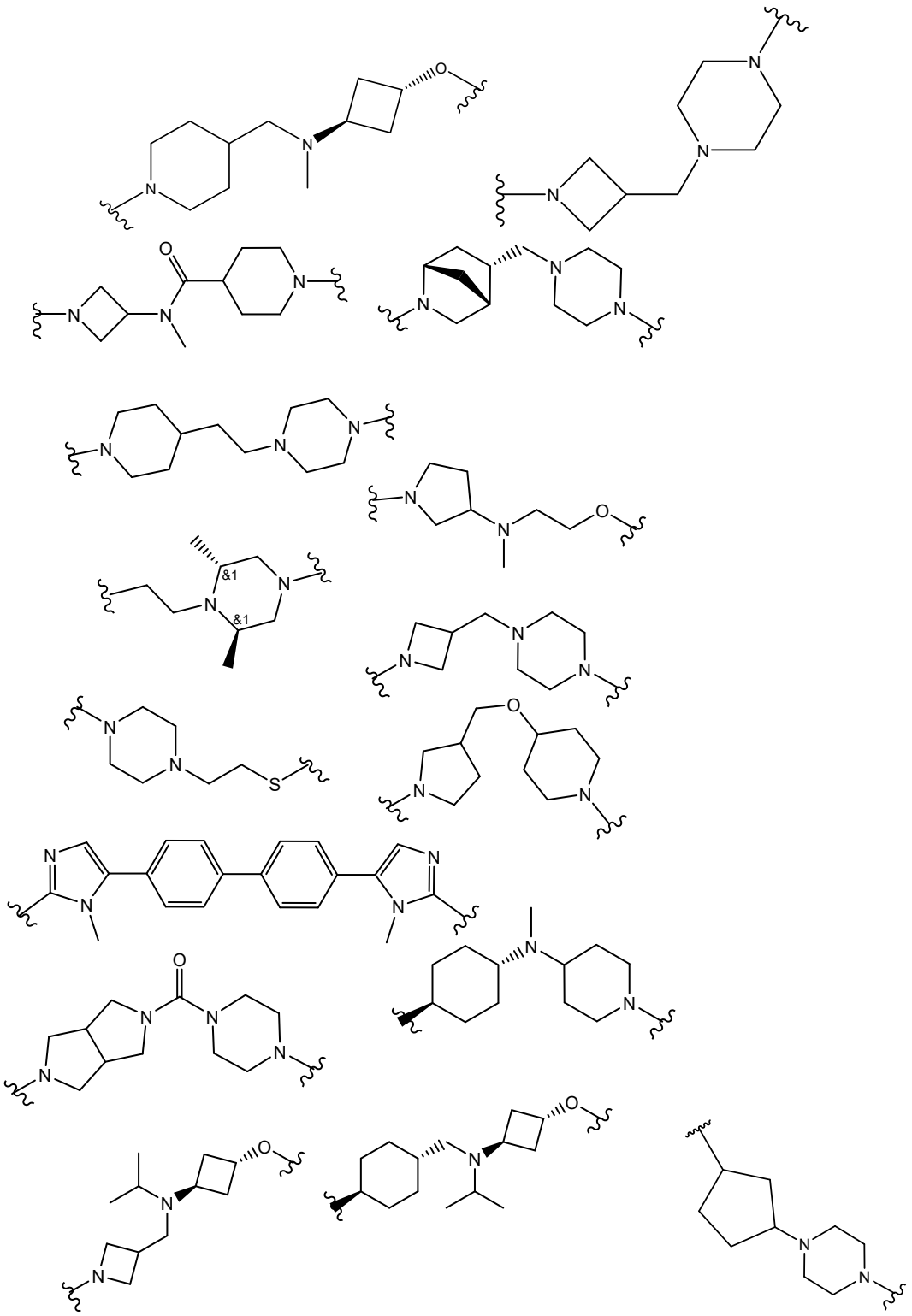


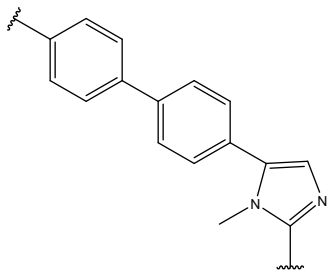

X = H, F


X = H, F









en las que n y m son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; y X es H o F.

En realizaciones adicionales, el grupo de elemento de unión se sustituye opcionalmente con (poli)etilenglicol que tiene entre 1 y aproximadamente 100 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 25 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 1 y 10 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 8 unidades de etilenglicol y 1 y 6 unidades de etilenglicol, entre 2 y 4 unidades de etilenglicol, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos interdispersados con átomos de O, N, S, P o Si, opcionalmente sustituidos. En determinadas realizaciones, el elemento de unión se sustituye con un grupo arilo, fenilo, bencilo, alquilo, alquileno o heterociclo. En determinadas realizaciones, el elemento de unión puede ser asimétrico o simétrico.

En cualquiera de las realizaciones de los compuestos descritos en el presente documento, el grupo de elemento de unión puede ser cualquier resto adecuado tal como se describe en el presente documento. En una realización, el elemento de unión es un grupo polietilenglicol sustituido o no sustituido que oscila en tamaño entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 10 unidades de etilenglicol, aproximadamente 2 aproximadamente 6 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 2 y 5 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 2 y 4 unidades de etilenglicol.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto que comprende un grupo ABM tal como se describió anteriormente que se une a una proteína diana (por ejemplo, receptores de andrógenos) o polipéptido, que se ubiquitina mediante una ubiquitina ligasa y se une químicamente directamente al grupo ULM o a través de un resto de elemento de unión L, o ABM es alternativamente un grupo ULM' que también es un resto de unión a ubiquitina ligasa, que puede ser el mismo o diferente que el grupo ULM tal como se describió anteriormente y se une directamente al grupo ULM

directamente o a través del resto de elemento de unión; y L es un resto de elemento de unión tal como se describió anteriormente que puede estar presente o ser inexistente y que une químicamente (covalentemente) ULM a ABM, o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, el ULM muestra actividad o se une a una E3 ubiquitina ligasa con un CI_{50} de menos de aproximadamente 200 μM. La CI_{50} puede determinarse según cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, un ensayo de polarización fluorescente.

En determinadas realizaciones adicionales, los compuestos bifuncionales descritos en el presente documento demuestran una actividad con una CI_{50} de menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 mM, o menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 μM, o menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 nM.

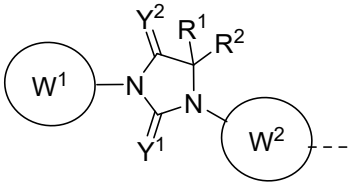
Aunque el grupo ULM y el grupo ABM puede unirse covalentemente al grupo de elemento de unión a través de cualquier grupo que es apropiado y estable a la química del elemento de unión, en aspectos preferidos de la presente divulgación, el elemento de unión se une independientemente covalentemente al grupo ULM y al grupo ABM preferiblemente a través de un grupo amida, éster, tioéster, ceto, carbamato (uretano), carbono o éter, cada uno de los grupos puede insertarse en cualquier lugar en el grupo ULM y en el grupo ABM para proporcionar unión máxima del grupo ULM en la ubiquitina ligasa y el grupo ABM en la proteína diana que va a degradarse. En determinados aspectos preferidos, el elemento de unión puede unirse a un grupo alquilo, alquileno, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, un grupo arilo o un grupo heterocíclico en los grupos ULM y/o ABM.

Restos de unión a andrógenos (ABM) ejemplares

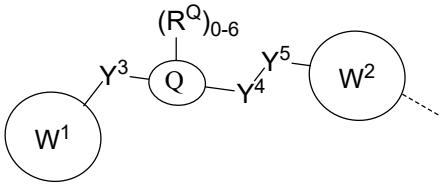
En otro aspecto, la descripción proporciona restos de unión al AR (ABM), que en determinados aspectos y realizaciones se acoplan a un elemento de unión y/o a un ULM tal como se describe en el presente documento.

En cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, el ABM comprende un resto químico que se une a los receptores de andrógenos (AR). Se han descrito en la bibliografía diversos compuestos de unión a receptores de andrógenos, incluyendo diversos derivados de andrógenos tales como testosterona, dihidrotestosterona y metribolona (también conocida como metiltrienolona o R1881), y compuestos no esteroideos tales como bicalutamida, enzalutamida. Los expertos habituales en la técnica apreciarán que estos compuestos de unión a receptores de andrógenos pueden usarse potencialmente como un resto ABM en un compuesto PROTAC. Tal bibliografía incluye, pero no se limita a, G. F. Allan *et. al*, Nuclear Receptor Signaling, 2003, 1, e009; R. H. Bradbury *et. al*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011 5442–5445; C. Guo *et. al*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012 2572-2578; P. K. Poutiainen *et. al*, J. Med. Chem. 2012, 55, 6316 − 6327 A. Pepe *et. al*, J. Med. Chem. 2013, 56, 8280 – 8297; M. E. Jung et al, J. Med. Chem. 2010, 53, 2779–2796, que se incorporan por referencia en el presente documento.

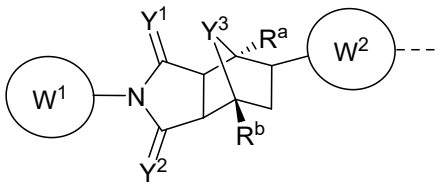
En determinadas realizaciones, el ABM comprende una estructura seleccionada de, pero que no se limita a, las estructuras mostradas a continuación, en las que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto de elemento de unión o un ULM:



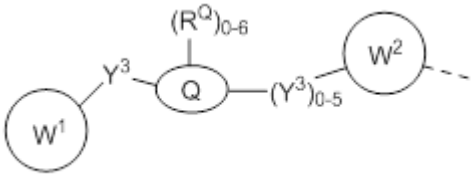
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c y



ABM-d ,

en las que:

W^1 es arilo, heteroarilo, bicíclico o biheterocíclico, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, o CF_3;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1}, O, S;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroarilo o arilo;

Q es un anillo de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q, es independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), halógeno, alcoxilo C_{1-6}, o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o

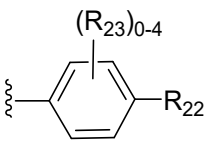
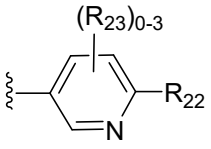
más halo, alcoxilo C_{1-6}), halógeno, alcoxilo C_{1-6}, cíclico, heterocíclico, o R^1, R^2 junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

W^2 es un enlace, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, O, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, biheterocíclico, biarilo o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2};

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), -OR^{W2A}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloheteroalquilo C_{4-6}, alicíclico C_{1-6} (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido) o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíciclo, O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN; y

R^{W2A} es H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado) o heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo u O-alquilo C_{1-3}.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el W^2 se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un elemento de unión al cual se unen uno o más grupos ULM o CLM tal como se describe en el presente documento.

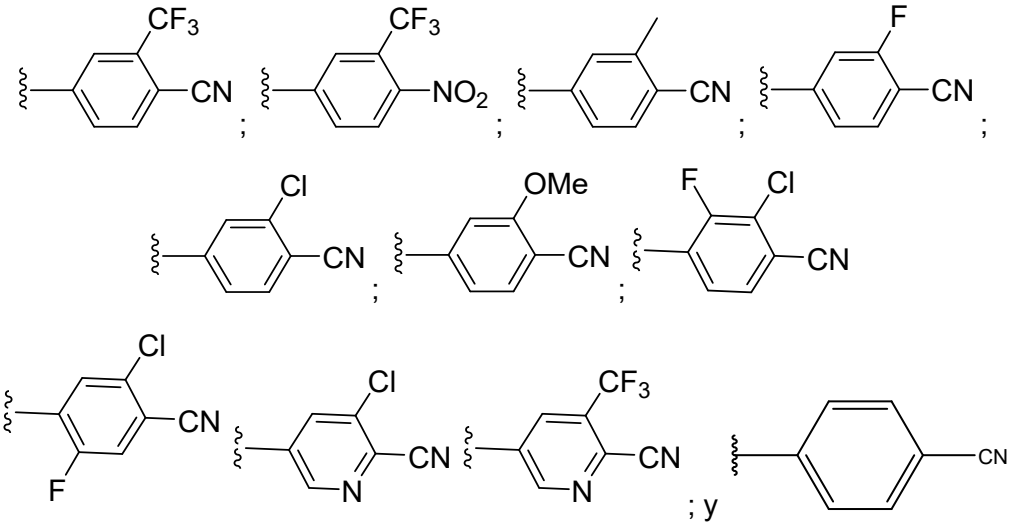
En determinadas realizaciones, W^1 es  o  ;

en las que cada R_{22} es independientemente halo, H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, ciano o nitro; y

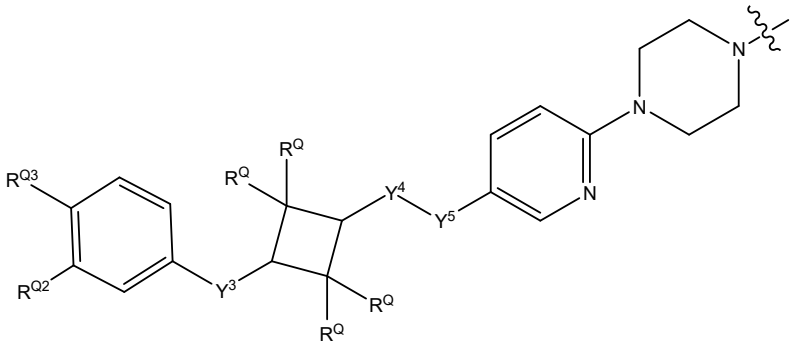
cada R_{23} is independientemente H, halo, CF_3, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilo, haloalquilo, ciano o nitro.

En determinadas realizaciones adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste

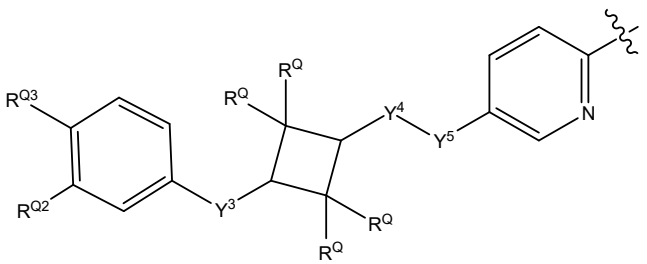
en:



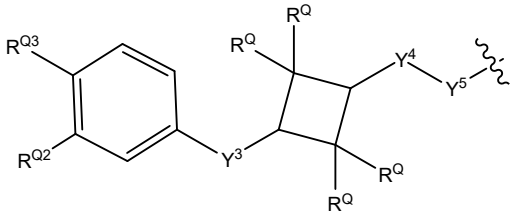
En realizaciones particulares, el ABM comprende una estructura seleccionada de las siguientes estructuras mostradas a continuación, en las que un  indica el punto de unión de un elemento de unión o un ULM:



,



y



en las que:

R^{Q2} es un H, halógeno, CH_3 o CF_3;

R^{Q3} es H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} o CF_3;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, heteroarilo o arilo;

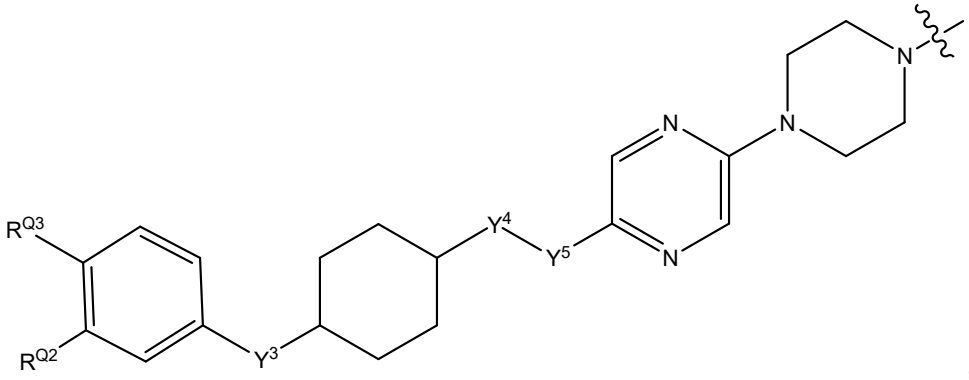
R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}, cíclico o heterocíclico); y

R^Q cada uno independientemente es H, alquilo C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o alcoxilo C_{1-6}), o dos R^Q junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos.

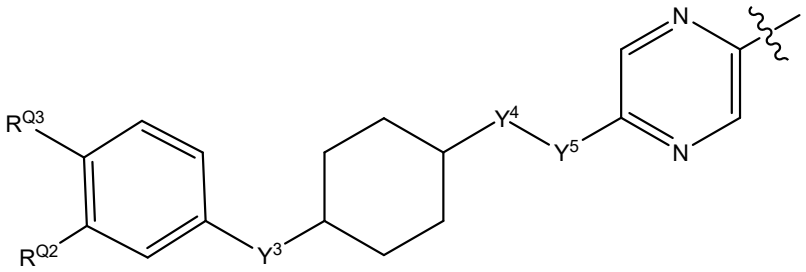
En una realización particular, cada R^Q es independientemente H o CH_3. En otra realización R^{Q3} es CN.

En realizaciones particulares, el ABM comprende una estructura seleccionada de las siguientes estructuras mostradas a continuación, en las que  indica el punto de

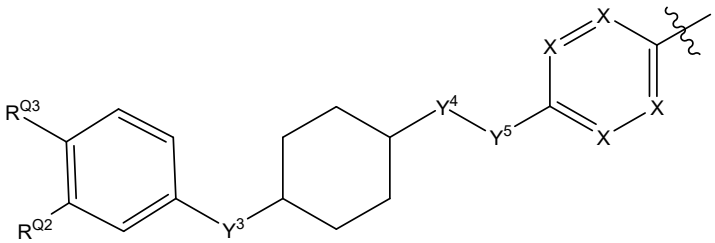
unión de un elemento de unión o un ULM:



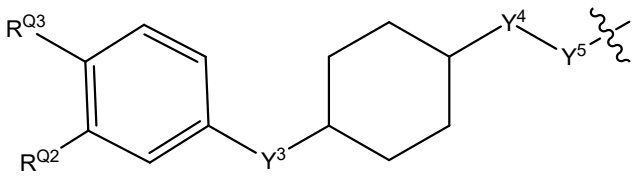
,



,



y



,

en las que:

R^{Q2} es un H, halógeno, CN, CH_3 o CF_3; y

R^{Q3} es H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, o

CF_3;

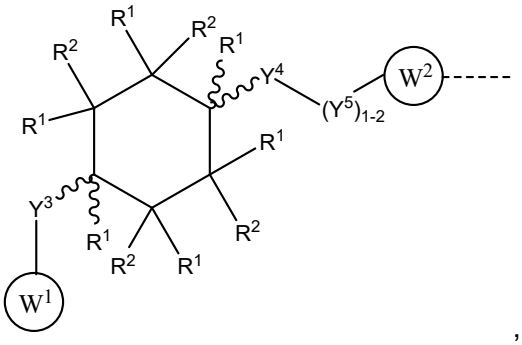
Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, heteroarilo o arilo; y

R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}, cíclico o heterocíclico); y

X es N o C.

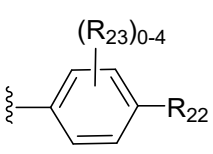
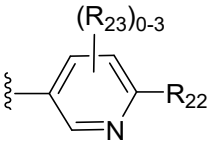
En una realización particular R^{Q3} es un CN.

En determinadas realizaciones adicionales, el ABM comprende una estructura mostrada a continuación, en la que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto de elemento de unión o un ULM o un CLM:



,

en la que:

W^1 es  o  ;

cada R_{22} es independientemente H o -CN;

cada R_{23} es independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), alcoxilo C_1-C_6 o $–CF_3$;

Y^3 es un enlace u O;

Y^4 es un enlace o NH;

Y^5 es un enlace, C=O, heteroarilo C_1-C_6 o arilo C_1-C_6;

R^1, R^2, son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 (lineal o ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o alcoxilo C_{1-6});

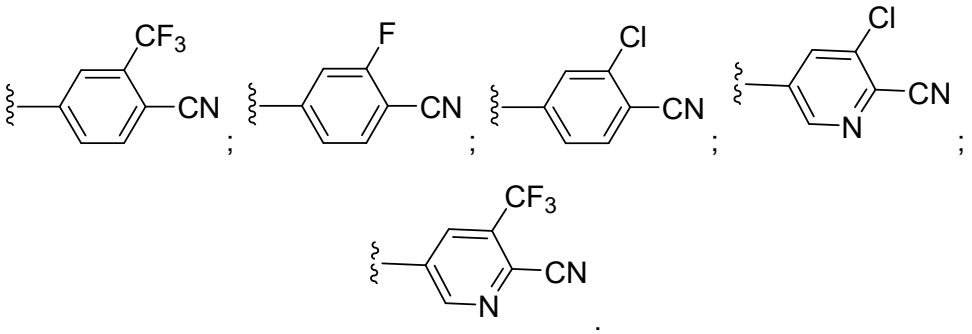
W^2 es un enlace, arilo C_{1-6}, heteroarilo C_{1-6}, alicíclico C_{1-6} o heterocíclico C_{1-6}, biheterocíclico, biarilo o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2}; y

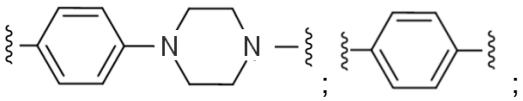
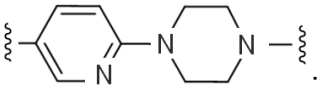
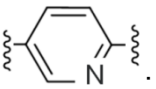
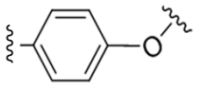
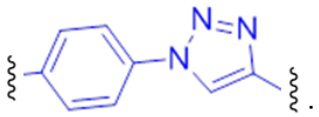
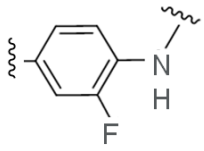
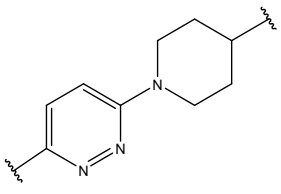
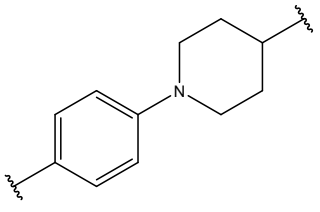
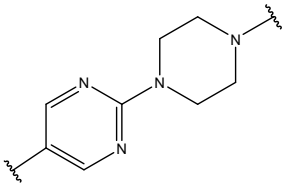
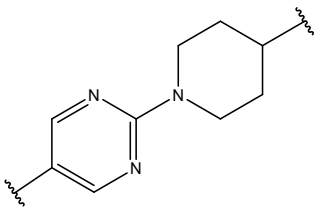
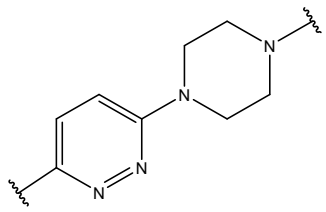
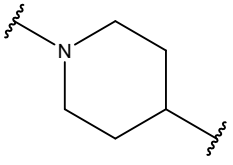
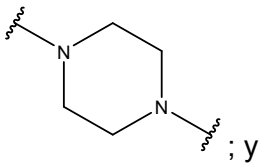
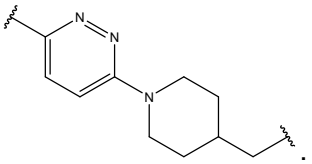
cada R^{W2} es independientemente H o halo; y

〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

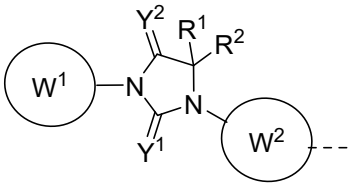
En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el W^2 se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un elemento de unión al que se unen uno o más grupos ULM o CLM tal como se describe en el presente documento.

En determinadas realizaciones adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:

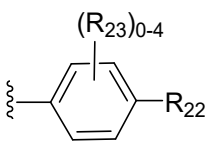
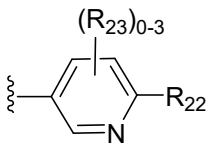


En cualquier aspecto o realización descrita en el presente documento, W^2 se selecciona del grupo que consiste en:  ; ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ; y  .

En determinadas realizaciones, el ABM comprende una estructura seleccionada de, pero no se limita a las estructuras mostradas a continuación, en las que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto de elemento de unión o un ULM:



ABM-a ,

en la que W^1 es  o  ;

cada R_{22} es independientemente H o -CN;

cada R_{23} es independientemente H, halo o $–CF_3$;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente O o S;

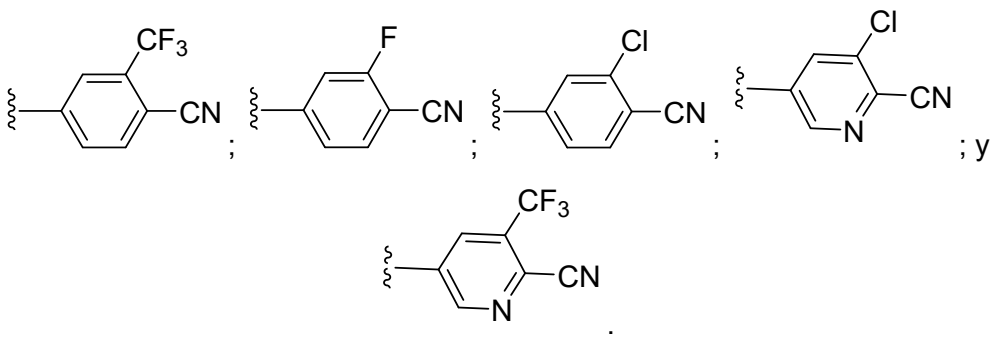
R^1, R^2, son cada uno independientemente H o un grupo metilo;

W^2 es un enlace, arilo C_{1-6}, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{W2}; y

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con 1 o más F), O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 o más F).

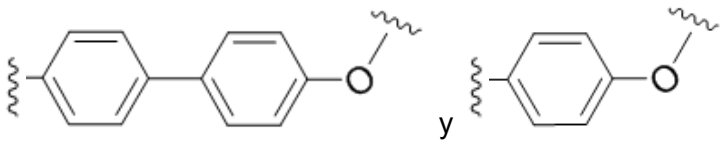
En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el W^2 se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un elemento de unión al que se unen uno o más grupos ULM o CLM tal como se describe en el presente documento.

En determinadas realizaciones adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:



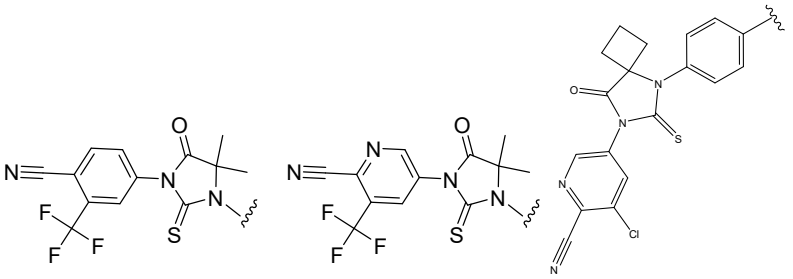
; ; ; ; y .

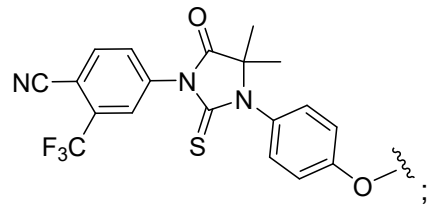
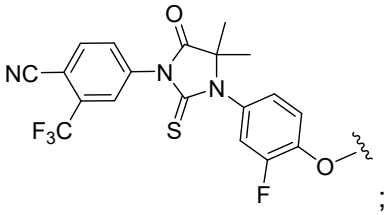
En determinadas realizaciones adicionales, W2 se selecciona del grupo que consiste en:

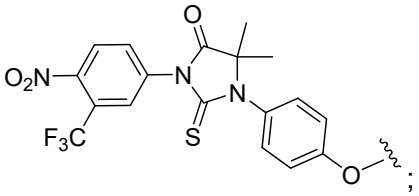
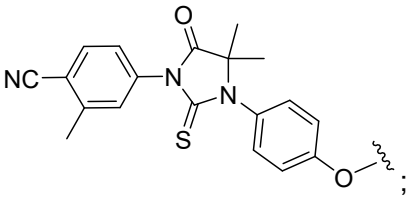


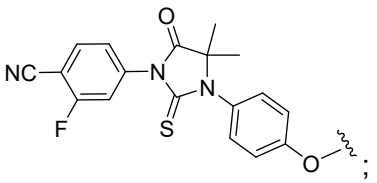
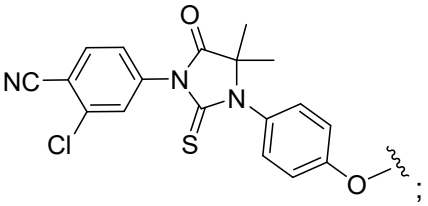
y .

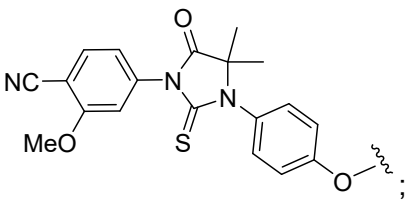
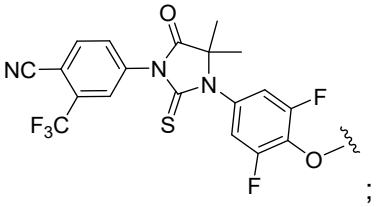
En determinadas realizaciones, ABM se selecciona del grupo que consiste en:

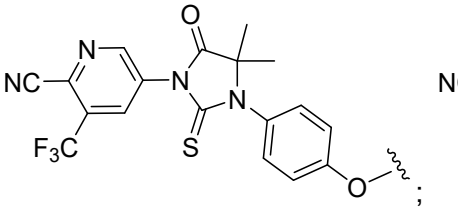
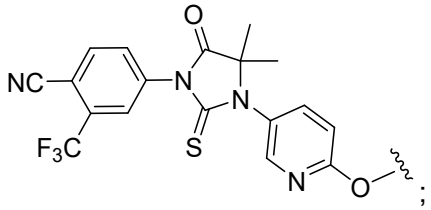


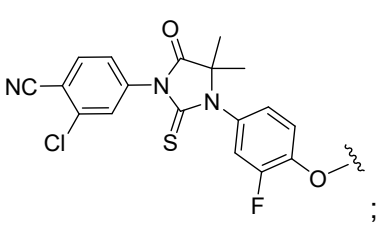
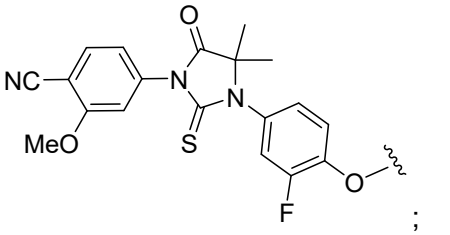

;

;

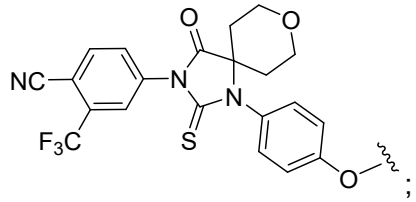

;

;

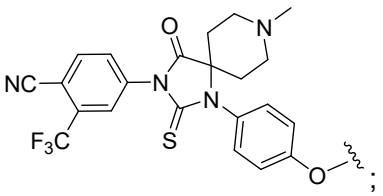

;

;

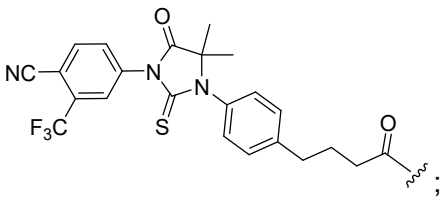

;

;

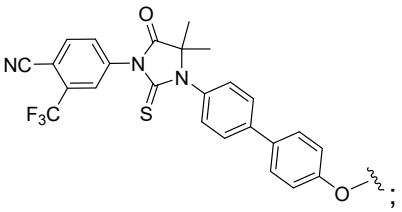

;

;

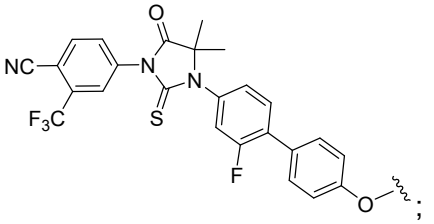

;

;

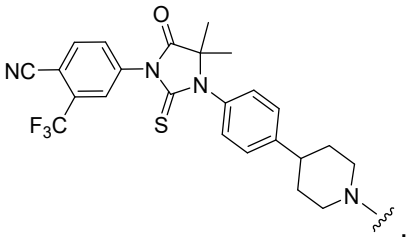

;

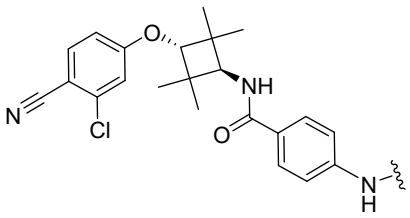

;

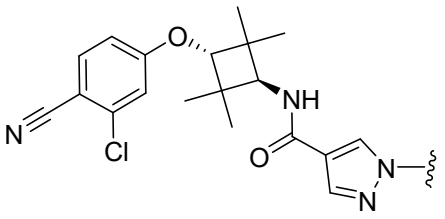

;

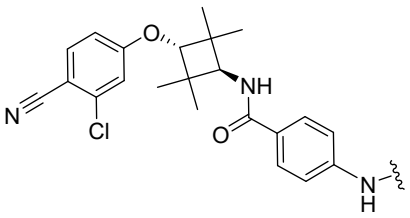

;

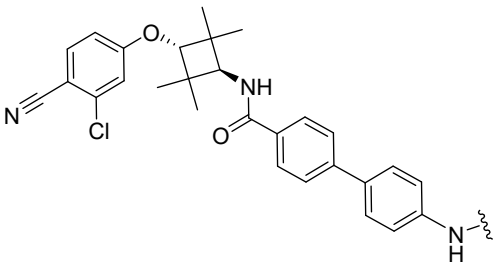

;

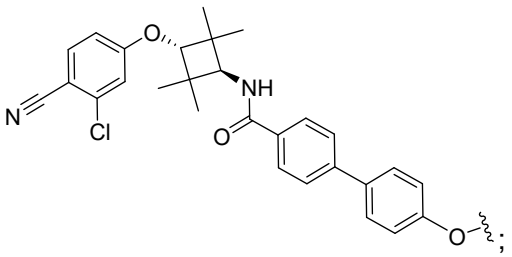

.

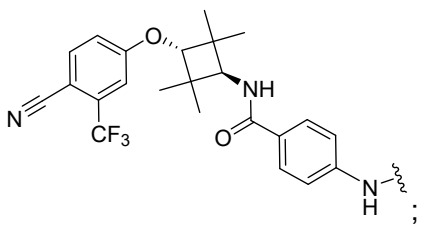


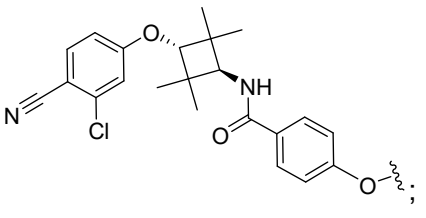


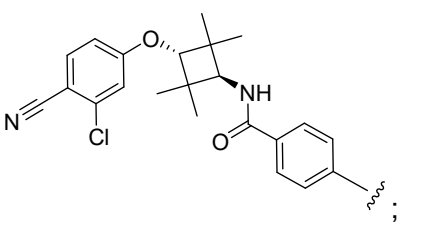


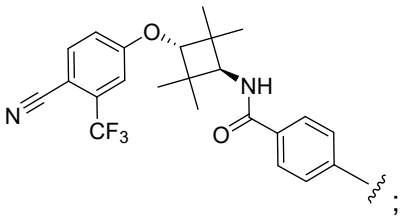


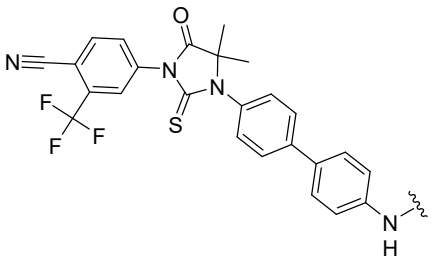

;

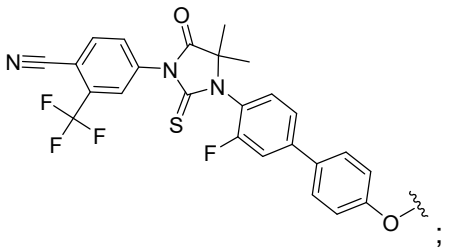

;

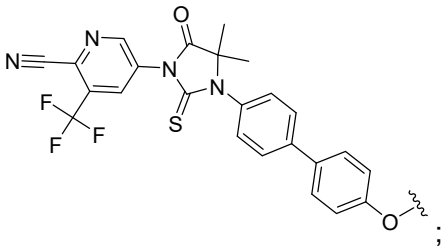

;

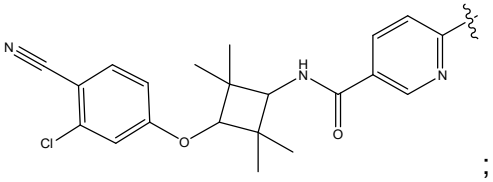

;



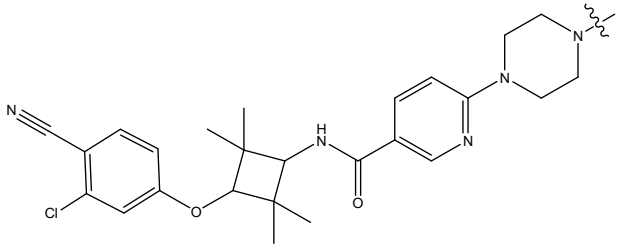


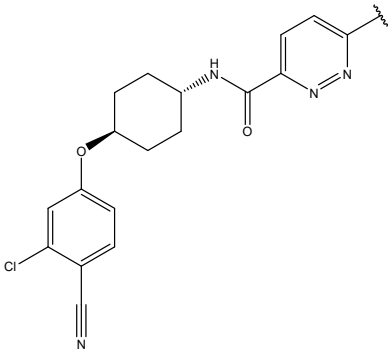


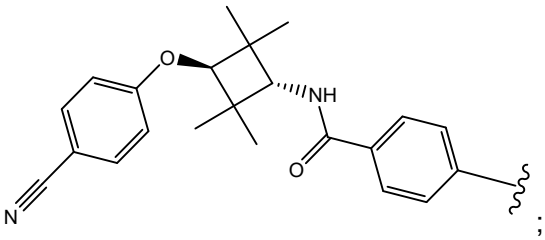


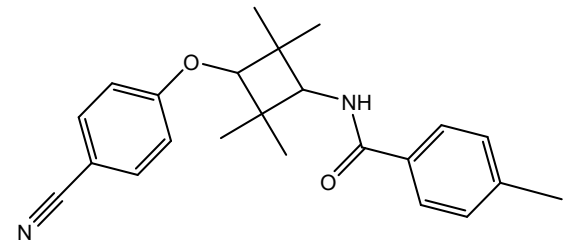


5

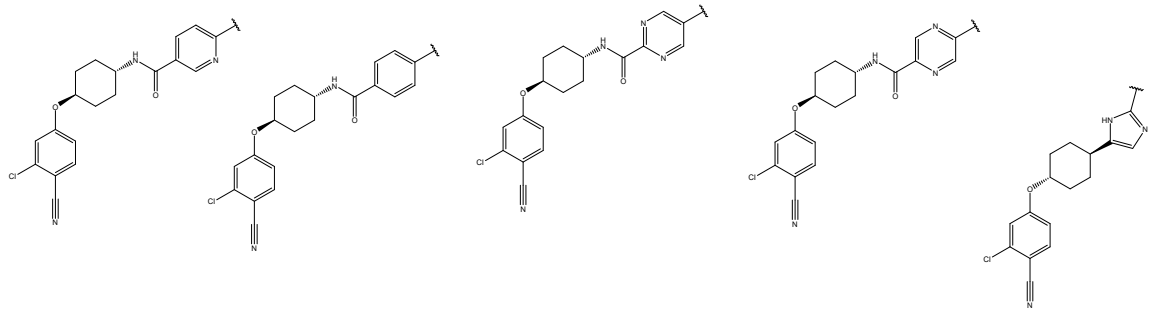


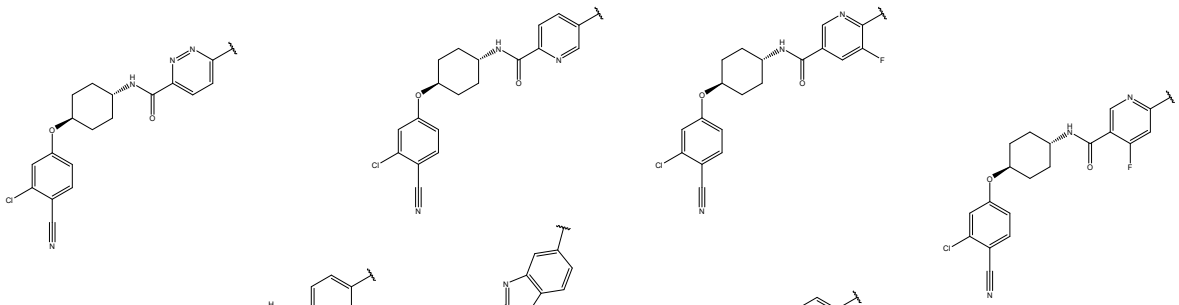


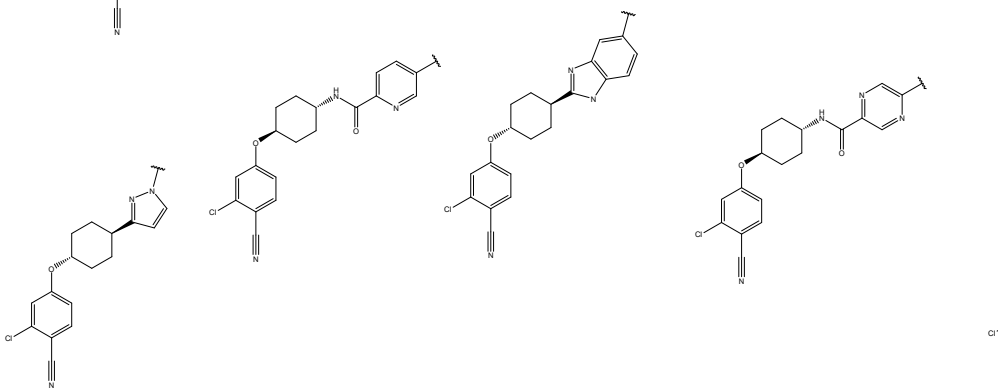



O
NH
O
N

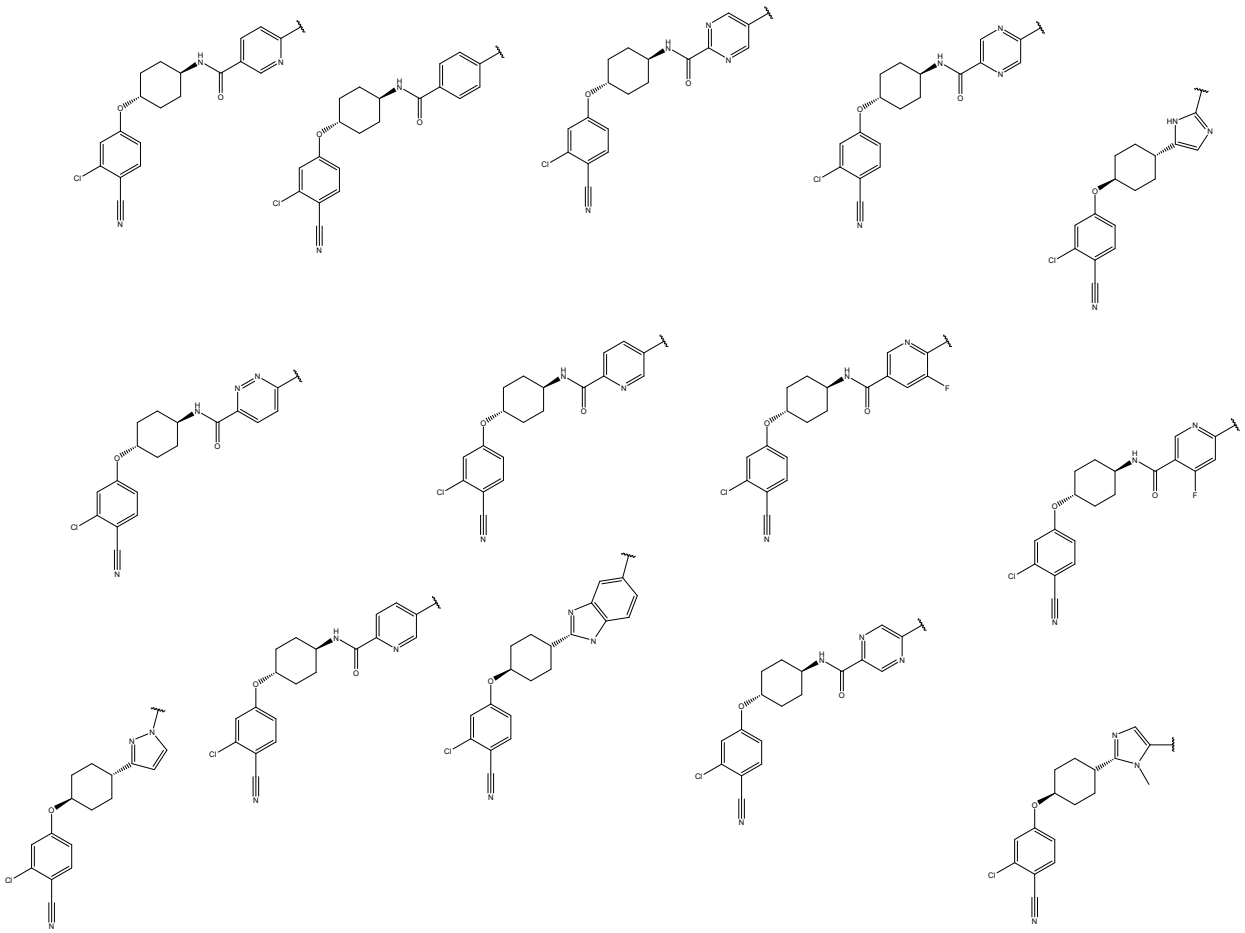
;



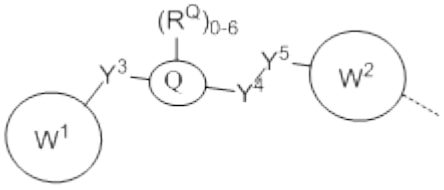




;



En determinadas realizaciones, el ABM comprende la estructura:



ABM-b

en la que W^1 es arilo o heteroarilo, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} o CF_3;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroarilo o arilo;

Q es un anillo alicíclico con 4 miembros con 0-2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}) o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

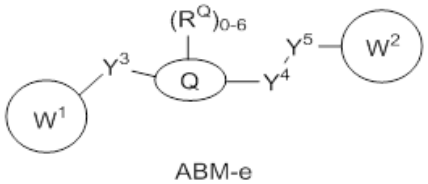
R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6});

W^2 es un enlace, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, O, alicíclico C_{1-6}, heterocíclico, arilo, biheterocíclico, biarilo o biheteroarilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{W2}; y

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más F), heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -OR^{W2A} O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 o más F), cicloalquilo C_{3-6}, cicloheteroalquilo C_{4-6} (opcionalmente sustituido), alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido), alicíclico C_{1-6} (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteoarilo bicíclico (opcionalmente sustituido), arilo bicíclico, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$ o CN; y

R^{W2A} es H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado) o heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo u O-alquilo C_{1-3}.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona un compuesto de unión a receptores de andrógenos que comprende una estructura de:



ABM-e

en la que W^1 es arilo, heteroarilo, bicíclico o biheterocíclico, cada uno

independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, o CF_3;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1}, O o S;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroarilo o arilo;

Q es un anillo aromático o alicíclico con 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q, es independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}) o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}) o R^1, R^2 junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

W^2 es un enlace, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, O, alicíclico C_{1-6}, heterocíclico, arilo, biheterocíclico, biarilo o biheteroarilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{W2};

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más F), heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), $-OR^{W2A}$, O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 o más F), cicloalquilo C_{3-6}, cicloheteroalquilo C_{4-6}, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido), alicíclico C_{1-6} (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido) o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíciclo, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN; y

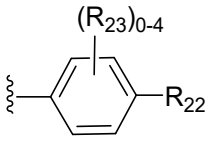
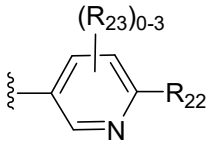
R^{W2A} es H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado) o heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico,

heteroarilo, halo u O-alquilo C_{1-3}.

En determinadas realizaciones, un resto de unión a receptores de andrógenos tiene una estructura de:



ABM-e ,

en la que W^1 es  o  ;

cada R_{22} es independientemente H o -CN;

cada R_{23} es independientemente H, halo o $–CF_3$;

Y^3 es un enlace u O;

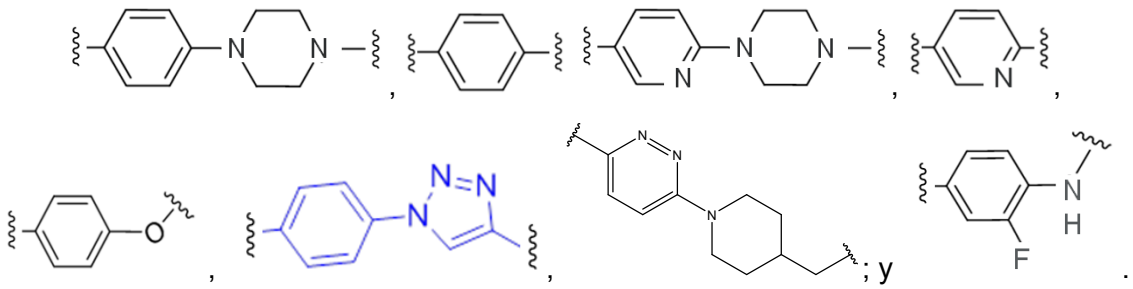
Q es un anillo de 4 miembros, opcionalmente sustituido con 0-4 R^Q, cada R^Q es independientemente H o metilo;

Y4 es un enlace o NH;

Y5 es un enlace, un C=O o un C=S;

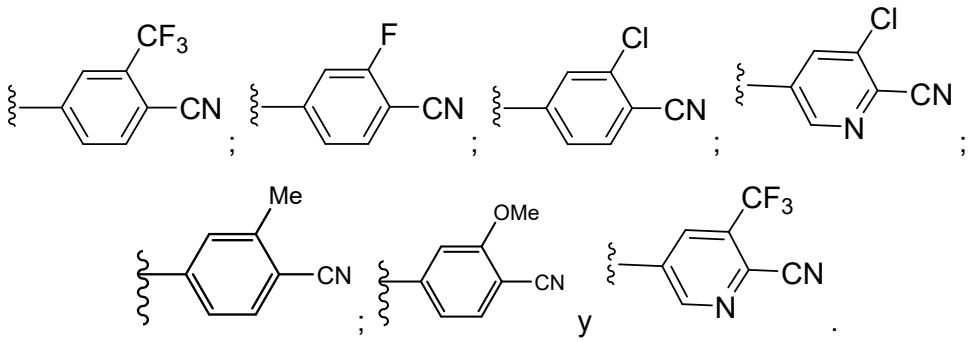
cada W^2 es independientemente un enlace, arilo o heteroarilo C_{1-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{W2}, cada R^{W2} es independientemente H, halo, un anillo alicíclico de 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos o un anillo aromático de 5 miembros con 1 ó 2 ó 3 heteroátomos.

En determinadas realizaciones adicionales, W^2 se selecciona del grupo que consiste en:



En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el W^2 se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un elemento de unión al que se unen uno o más grupos ULM o CLM tal como se describe en el presente documento.

En determinadas realizaciones adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:



En determinadas realizaciones, un resto de unión a andrógenos tiene una estructura de:



ABM-d ,

en la que W^1 es arilo, independientemente sustituido con 1 o más halo, CN;

Y^3 son cada uno independientemente un enlace, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O;

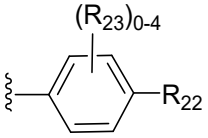
Q es un anillo aromático de 5 miembros con 1 ó 2 heteroátomos;

R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado);

W^2 es un enlace, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{W2}; y

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con 1 o más F), O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 o más F).

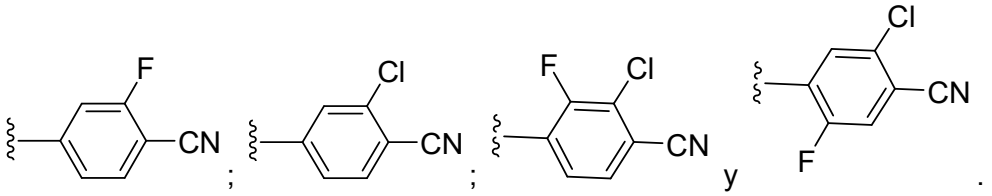
En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el W^2 se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un elemento de unión al que se unen uno o más grupos ULM o CLM tal como se describe en el presente documento.

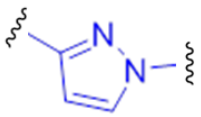
En determinadas realizaciones, W^1 es  ;

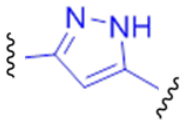
en la que cada R_{22} es independientemente halo o CN; y

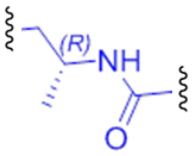
cada R_{23} es independientemente H o halo.

En determinadas realizaciones adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:

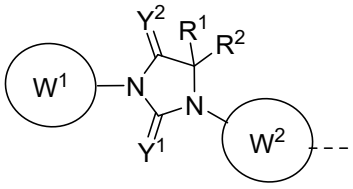
 .

En determinadas realizaciones adicionales, Q es  .

En determinadas realizaciones adicionales, W^2 es  .

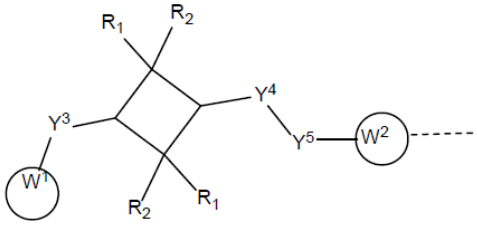
En determinadas realizaciones adicionales, $(Y^3)_{0-5}$ es  .

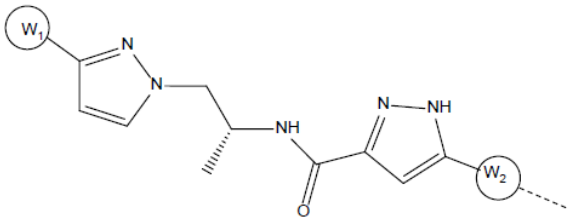
En determinadas realizaciones, el ABM comprende una estructura seleccionada de, pero no se limita a las estructuras mostradas a continuación, en las que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto de elemento de unión o un ULM:



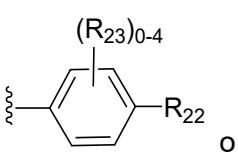
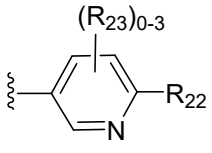
ABM-a

,





en las que:

W^1 es  o  ;

cada R_{22} es independientemente H o -CN;

cada R_{23} es independientemente H, halo o $–CF_3$;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente O o S;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO o SO_2;

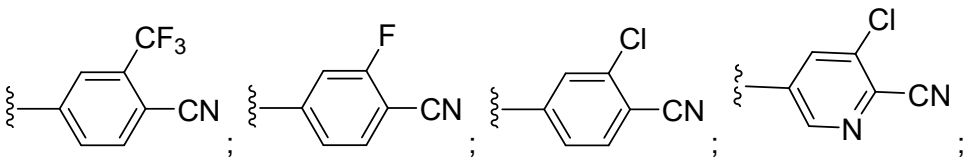
R^1, R^2, son cada uno independientemente H o un grupo metilo;

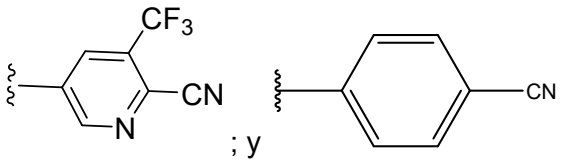
W^2 es un enlace, arilo o heteroarilo C_{1-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 R^{W2}; y

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con 1 o más F), cicloalquilo C_{3-6}, cicloheteroalquilo C_{4-6}, O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 o más F).

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el W^2 se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un elemento de unión al que se unen uno o más grupos ULM o CLM tal como se describe en el presente documento.

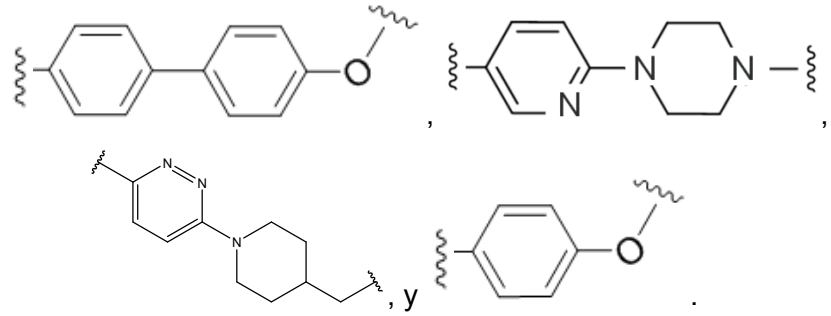
En determinadas realizaciones adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:





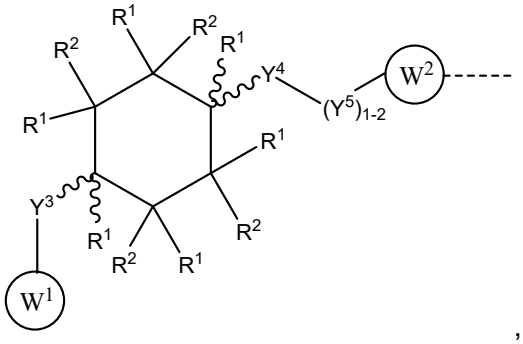
; y

En determinadas realizaciones adicionales, W2 se selecciona del grupo que consiste en:



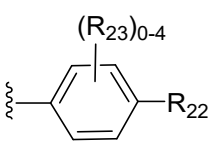
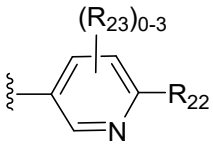
.

En determinadas realizaciones, el ABM comprende una estructura mostrada a continuación, en la que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto de elemento de unión o un ULM o un CLM:



,

en la que:

W1 es  o  ;

cada R_{22} es independientemente H o -CN;

cada R_{23} es independientemente H, halo o $–CF_3$;

Y^3 es un enlace u O;

Y^4 es un enlace o NH;

Y^5 es un enlace, C=O, heteroarilo C_1-C_6 o arilo C_1-C_6;

R^1, R^2, son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 (lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o alcoxilo C_{1-6});

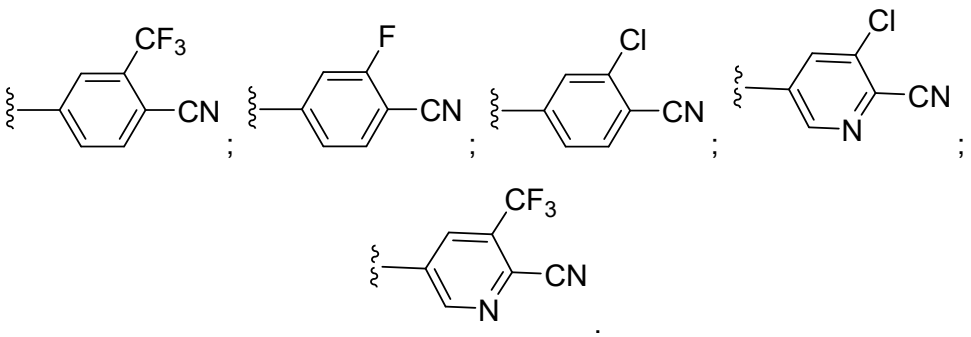
W^2 es un enlace, arilo C_{1-6}, heteroarilo C_{1-6}, alicíclico C_{1-6} o heterocíclico C_{1-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2}; y

cada R^{W2} es independientemente H o halo; y

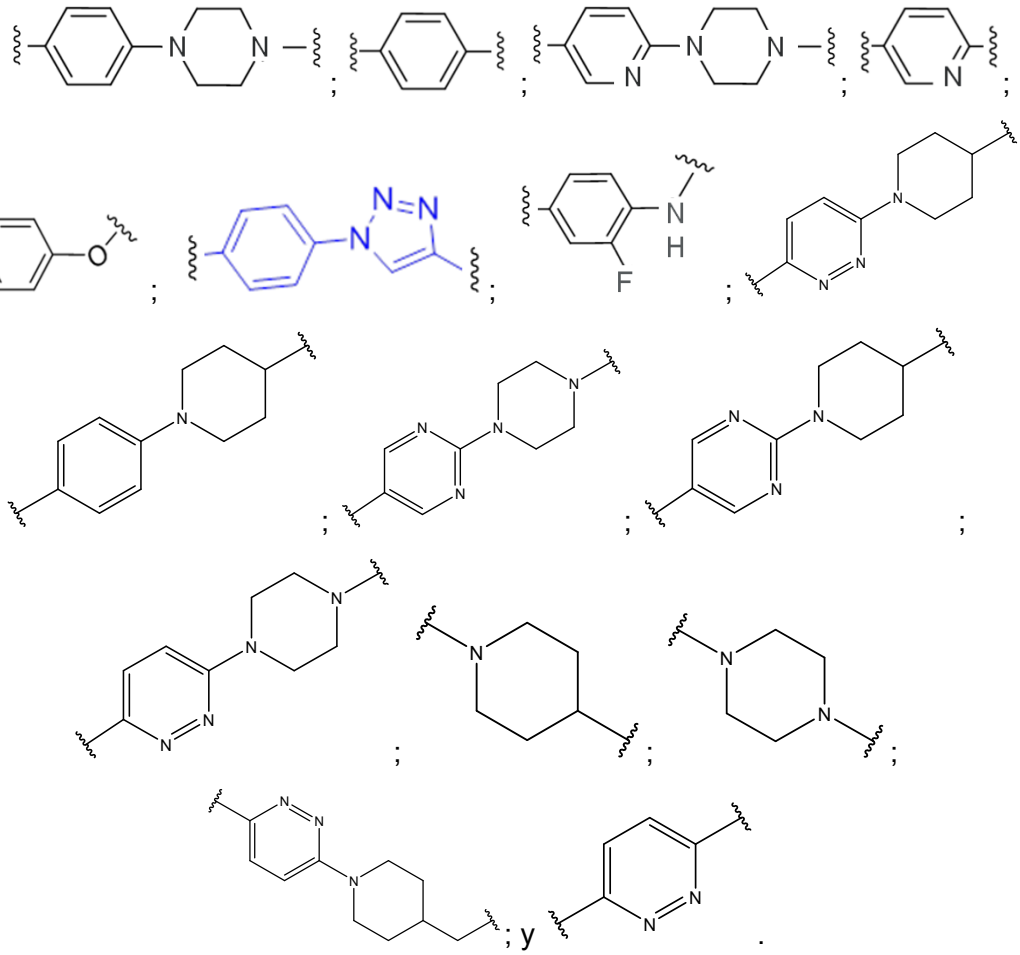
〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el W^2 se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un elemento de unión al que se unen uno o más grupos ULM o CLM tal como se describe en el presente documento.

En determinadas realizaciones adicionales, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:



En determinadas realizaciones adicionales, W^2 se selecciona del grupo que consiste

en: 

En determinadas realizaciones, el compuesto de unión a receptores de andrógenos de ABM se selecciona del grupo que consiste en:

trans-2-cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo;

cis-2-cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo;

trans-6-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridazina-3-carboxamida;

trans-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo;

trans-4-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

trans-
5-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazina-2-carboxamida
;

trans-
2-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidina-5-carboxamida;

4-metoxi-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

trans-
1-(2-hidroxietil)-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

trans-
6-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida;

trans-
4-[(5-hidroxipentil)amino]-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida y

trans-
2-({5-[(4-{[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)aminopentil}oxi)acetato de terc-butilo y

N-((1r,3r)-3-(4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-metilbenzamida.

El término “hidrocarbilo” deberá significar un compuesto que contiene carbono e hidrógeno y que puede ser totalmente saturado, parcialmente insaturado o aromático e incluye grupos arilo, grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo.

El término “no sustituido” deberá significar sustituido sólo con átomos de hidrógeno. Un intervalo de átomos de carbono que incluye C_0 significa que el carbono es inexistente y se reemplaza con H. Por tanto, un intervalo de átomos de carbono que es C_0-C_6 incluye átomos de carbono de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y para C_0, el H permanece en el

lugar del carbono. El término “sustituido” u “opcionalmente sustituido” deberá significar independientemente (es decir, cuando se produce más de un sustituyente, cada sustituyente es independiente de otro sustituyente) uno o más sustituyentes (independientemente hasta cinco sustituyentes, preferiblemente hasta tres sustituyentes, a menudo 1 ó 2 sustituyentes en un resto en un compuesto según la presente divulgación y puede incluir sustituyentes que en sí mismos pueden sustituirse adicionalmente) en una posición del carbono (o nitrógeno) en cualquier lugar en una molécula dentro del contexto e incluye sustituyentes tales como hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano (C≡N), nitro (NO_2), halógeno (preferiblemente, 1, 2 ó 3 halógenos, especialmente en un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferiblemente, C_1-C_{10}, más preferiblemente, C_1-C_6), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido por ejemplo bencilo o benzoilo), grupo alcoxilo (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6, incluyendo fenilo y fenilo sustituido), tioéter (alquilo o arilo C_1-C_6), acilo (preferiblemente, acilo C_1-C_6), éster o tioéster (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6) incluyendo alquilen éster (de modo que la unión está en el grupo alquileno, en vez de en la función éster que se sustituye preferiblemente con un grupo alquilo o arilo C_1-C_6), preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6, halógeno (preferiblemente, F o Cl), amina (incluyendo una alquilenamina cíclica de cinco o seis miembros, incluyendo adicionalmente una alquil C_1-C_6-amina o una dialquil C_1-C_6-amina cuyos grupos alquilo pueden sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo –N(alquil C_0-C_6)C(O)(O- alquil C_1-C_6) opcionalmente sustituido (que puede sustituirse opcionalmente con una cadena de polietilenglicol a la que se une adicionalmente un grupo alquilo que contiene un solo halógeno, preferiblemente sustituyente de cloro), hidrazina, amido, que se sustituye preferiblemente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 (incluyendo una carboxamida que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), alcanol (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6), o ácido alcanoico (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6). Los sustituyentes según la presente divulgación pueden incluir, por ejemplo, grupos $–SiR_1R_2R_3$ en los que cada de R_1 y R_2 es tal como se describe de otra manera en el presente documento y R_3 es H o un grupo alquilo C_1-C_6, preferiblemente R_1, R_2, R_3 en este contexto es un grupo alquilo C_1-C_3 (incluyendo un grupo isopropilo o t-butilo). Cada uno de los grupos anteriormente descritos puede unirse directamente al resto sustituido o alternativamente, el sustituyente puede unirse al resto sustituido (preferiblemente en el caso de un resto arilo o heterarilo) a través de un $–(CH_2)_m$- opcionalmente sustituido o alternativamente un grupo $-(OCH_2)_m$-, $-(OCH_2CH_2)_m$- o $–(CH_2CH_2O)_m$- opcionalmente

sustituido, que puede sustituirse con uno cualquiera o más de los sustituyentes anteriormente descritos. Los grupos alquileno $–(CH_2)_m-$ o grupos $–(CH_2)_n-$ u otras cadenas tales como cadenas de etilenglicol, tal como se identificaron anteriormente, pueden sustituirse en cualquier lugar de la cadena. Los sustituyentes preferidos en grupos alquileno incluyen halógeno o grupos alquilo C_1-C_6 (preferiblemente C_1-C_3), que pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C_1-C_6), hasta tres grupos halo (preferiblemente F) o una cadena lateral de un aminoácido tal como se describe de otra manera en el presente documento y amida opcionalmente sustituida (preferiblemente carboxamida sustituida tal como se describió anteriormente) o grupos uretano (a menudo con uno o dos sustituyentes alquilo C_0-C_6, cuyo(s) grupo(s) puede(n) sustituirse adicionalmente). En determinadas realizaciones, el grupo alquileno (a menudo un solo grupo metileno) se sustituye con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, preferiblemente grupo alquilo C_1-C_4, más a menudo grupos metilo u O-metilo o una cadena lateral de un aminoácido tal como se describe de otra manera en el presente documento. En la presente divulgación, un resto en una molécula puede sustituirse opcionalmente con hasta cinco sustituyentes, preferiblemente hasta tres sustituyentes. Más a menudo, en la presente divulgación los restos que se sustituyen se sustituyen con uno o dos sustituyentes.

El término “sustituido” (siendo cada sustituyente independiente de cualquier otro sustituyente) también deberá significar dentro de su contexto de uso alquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6, halógeno, amido, carboxamido, sulfona, incluyendo sulfonamida, ceto, carboxilo, éster C_1-C_6 (oxiester o carbonilester), ceto C_1-C_6, uretano -O-C(O)-NR_1R_2 o $–N(R_1)$-C(O)-O-R_1, nitro, ciano y amina (especialmente incluyendo un alquileno C_1-C_6-NR_1R_2, aminas mono- o dialquil C_1-C_6 sustituidas que pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo). Cada uno de estos grupos contiene, a menos que se indique lo contrario, dentro del contexto, entre 1 y 6 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los sustituyentes preferidos incluirán por ejemplo, –NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, $-(CH_2)_m-$ (aquí, m y n son en el contexto, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6), -S-, -S(O)-, SO_2- o –NH-C(O)-NH-, $-(CH_2)_n$OH, $-(CH_2)_n$SH, $-(CH_2)_n$COOH, alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_n$O-(alquil C_1-C_6), $-(CH_2)_n$C(O)-(alquil C_1-C_6), $-(CH_2)_n$OC(O)-(alquil C_1-C_6), $-(CH_2)_n$C(O)O-(alquil C_1-C_6), $-(CH_2)_n$NHC(O)-R_1, $-(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, $-(OCH_2)_n$OH, $-(CH_2O)_n$COOH, alquilo C_1-C_6, $-(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 alquil), $-(CH_2O)_n$C(O)-(alquil C_1-C_6), $-(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1, $-(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, $-S(O)_2-R_S$, -S(O)-R_S (R_S es alquilo C_1-C_6 o

un grupo $–(CH_2)_m$-NR_1R_2), NO_2, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferiblemente F o Cl), dependiendo del contexto del uso del sustituyente. R_1 y R_2 con cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo C_1-C_6 (que puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferiblemente flúor). El término "sustituido" deberá significar, dentro del contexto químico del compuesto definido y sustituyente usado, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido tal como se describe de otra manera en el presente documento. Los grupos alquileno también pueden sustituirse tal como se da a conocer de otra manera en el presente documento, preferiblemente con grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituidos (se prefieren metilo, etilo o hidroximetilo o hidroxietilo, proporcionando así un centro quiral), una cadena lateral de un grupo aminoácido tal como se describe de otra manera en el presente documento, un grupo amido tal como se describió anteriormente en el presente documento, o un grupo uretano grupo O-C(O)-NR_1R_2 en el que R_1 y R_2 son tal como se describe de otra manera en el presente documento, aunque también pueden usarse otros grupos como sustituyentes. Diversos restos opcionalmente sustituidos también pueden sustituirse con 3 o más sustituyentes, preferiblemente no más de 3 sustituyentes y preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes. Se indica que en casos en los que se necesita en un compuesto en una posición particular de la sustitución de la molécula (principalmente, a causa de la valencia), pero no se indica sustitución, entonces ese sustituyente se interpreta o entiende que es H, a menos que el contexto de la sustitución sugiera lo contrario.

Compuestos AR-PROTAC ejemplares

Tal como se describió anteriormente, en determinados aspectos, la descripción proporciona compuestos PROTAC bifuncionales que comprenden al menos un grupo ABM, un elemento de unión y al menos un grupo ULM (o CLM) tal como se describe en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos 1-452 y 528-625 (es decir, las estructuras químicas descritas en la tabla 2, tabla 3, tabla 4, tabla 5, tabla 6 y tabla 7 de las figuras 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente), y sales y polimorfos de los mismos.

En realizaciones adicionales, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azadodecan-12-il}oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1);

4-(3-{4-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etoxi)etoxi]fenil}-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2);

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4,7,10,13,16-pentaoxa-1-azaoctadecan-18-il}oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3);

4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etoxi)etoxi]etoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (4);

4-[3-(4-{3-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etoxi)etoxi]propoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5);

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azatetradecan-14-il}oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (6);

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azatridecan-13-il}oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (7);

4-(3-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-4,7,10-trioxa-1-azadodecan-12-il)oxi]fenil}-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (8);

4-(3-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-4,7,10-trioxa-1-azadodecan-12-il)oxi]fenil}-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (9);

4-[3-(4-{3-[3-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etoxi)propoxi]propoxi}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (10);

4-{4,4-dimetil-3-[4-({1-[2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azatridecan-13-il}oxi)fenil]-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (11);

4-[3-(4-{4-[(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}pentil)oxi]fenil}fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (12);

4-{[5-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}propoxi)pentil]oxi}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (13);

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-1,4,7,10-tetraoxatridecan-13-il}oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (14);

6-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (15);

6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}propoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (16);

4-(3-{4-[1-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}etil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]fenil}-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil

)benzonitrilo (17);

4-{[5-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}propoxi)pentil]amino}-3-fluoro-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (18);

6-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (19);

6-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (20);

6-(4-{3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]propil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (21);

6-{4-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}etoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (22);

4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}etil)piperazin-1-il]butil}-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (23);

6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino}propoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (24);

6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}propoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (25);

4-(6-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}h

exil)-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (26);

4-{3-[4-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}propil)piperazin-1-il]propil}-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (27);

4-[5-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}propoxi)pentil]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (28);

6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}propoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (29);

4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)etil]piperazin-1-il}butil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (30);

4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}oxi)etil]piperazin-1-il}butil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (31);

4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etil)piperazin-1-il]butil}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (32);

6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}oxi)pentil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (33);

4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)etil]piperazin-1-il}butil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (34);

6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)pentil]pipe

razin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (35);

4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperazin-1-il}butil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (36);

4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etil)piperazin-1-il]butil}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (37);

6-(4-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]hexil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (38);

4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (39);

4-(6-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (40);

6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}oxi)pentil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (41);

6-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil]piridina-3-carboxamida (42);

4-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}pentil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil]benzamida (43);

4-(5-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}pentil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (44);

4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (45);

4-(6-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (46);

4-(4-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}butil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (47);

4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}pentil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (48);

4-[3-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}etoxi)propil]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (49);

4-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}etoxi)butil]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (50);

4-[5-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}etoxi)pentil]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (51);

4-[6-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}etoxi)hexil]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (52);

N-[(2R)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il]-5-{[4-(4-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}butil)piperazin-1-il]metil}-1H-pirazol-3-carboxamida (53);

4-(4-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]hexil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (54);

4-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}propil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (55);

N-[(2R)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il]-5-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}propoxi)metil]-1H-pirazol-3-carboxamida (56);

4-[4-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil]benzamida (57);

6-[4-(6-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino}hexil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (58);

N-[(2R)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il]-5-({3-[4-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etil)piperazin-1-il]propoxi}metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (59); (60);

4-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}pentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil]benzamida (61);

6-{4-[2-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}butoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (62);

6-{4-[2-(4-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}butoxi)etil]piperazin-1-il}-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (63);

6-(4-{2-[(5-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}pentil)oxi]etil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (64);

6-(4-{2-[(5-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}pentil)oxi]etil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (65);

4-(4-{2-[(5-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}pentil)o

xi]etil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (66);

4-(4-{2-[(5-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}pentil)oxi]etil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (67);

4-(4-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]hexil}piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (68);

4-(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}propil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (69);

4-[6-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperazin-1-il)hexil]-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (70);

4-[6-(4-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperazin-1-il)hexil]-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (71);

6-[4-(6-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}hexil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (72);

6-[4-(6-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}hexil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida (73);

4-[6-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperazin-1-il)hexil]-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (74); y

4-[6-(4-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperazin-1-il)hexil]-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

(75);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)amino)hexil)piperazin-1-il)nicotinamida (76);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (77);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (78);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((5-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)pentil)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (79);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-((5-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)pentil)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (80);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)hexil)benzamida (81);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)hexil)benzamida (82);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((1R,4R)-5-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)nicotinamida (83);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)benzamida (84);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(1-(5-((2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida (85);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(5-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)benzamida (86);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(5-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)benzamida (87);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)benzamida (88);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)benzamida (89);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)hexil)piperazin-1-il)nicotinamida (90);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)benzamida (91);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)benzamida (92);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)hexil)benzamida (93);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)hexil)nicotinamida (94);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentil)benzamida (95);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (96);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butil)benzamida (97);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)pentil)benzamida (98);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)benzamida (99);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamida (100);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((1S,4S)-5-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)hexil)benzamida (101);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinamida (102);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)hexil)nicotinamida (103);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butil)benzamida (104);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamida (105);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamida (106);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (107);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)piperazin-1-il)nicotinamida (108);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (109);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (110);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)nicotinamida (111);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)nicotinamida (112);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperidin-4-il)nicotinamida (113);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (114);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)nicotinamida (115);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)benzamida (116);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinamida (117);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (118);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)nicotinamida (119);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)nicotinamida (120);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)butil)nicotinamida (121);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (122);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)butil)nicotinamida (123);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida (124);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida (125);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (126);

N-((1r,3r)-3-(3,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (127);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)pentil)nicotinamida (128);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (129);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)butil)nicotinamida (130);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (131);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (132);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)etil)-3,5-difluorobenzamida (133);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S,5R)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (134);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(2-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il)nicotinamida (135);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-

5(1H)-il)nicotinamida (136);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(5-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)nicotinamida (137);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)nicotinamida (138);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (139);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (140);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecan-4-il)etil)benzamida (141);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (142);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (143);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (144);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (145);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)nicotinamida (146);

N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (147);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propil)benzamida (148);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (149);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (150);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (151);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (152);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (153);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-3-oxopiperazin-1-il)nicotinamida (154);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(3-((2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)butil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (155);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (156);

2-cloro-4-(3-(4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (157);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (158);

2-cloro-4-(5-(4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)-3-fluorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)benzonitrilo (159);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (160);

N-((1r,3r)-3-(3,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (161);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)nicotinamida (162);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(7-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)nicotinamida (163);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(2-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-2,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-

5(4H)-il)nicotinamida (164);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)azetidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (165);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)-2,6-difluorobenzamida (166);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)pirimidina-5-carboxamida (167);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)benzamida (168);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)benzamida (169);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)benzamida (170);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((1R,4R)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)benzamida (171);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazina-1-carbonil)piperidin-1-il)benzamida (172);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3,5-

difluorobenzamida (173);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (174);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((1R,4R)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (175);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((1S,4S)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (176);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorobenzamida (177);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)benzamida (178);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamida (179);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (180);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (181);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-((4-(2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (182);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)benzamida (183);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)benzamida (184);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (185);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (186);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (187);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (188);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)azetidin-1-il)benzamida (189);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (190);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azepan-1-il)pirimidina-5-carboxamida (191);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)ciclohexil)benzamida (192);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)nicotinamida (193);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (194);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (195);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1s,3S)-3-(((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)metil)ciclobutil)piperazin-1-il)benzamida (196);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-2-fluorobenzamida (197);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piperidin-1-il)benzamida (198);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)benzamida (199);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-(((1-(2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)benzamida (200);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (201);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((2S,6R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etil)benzamida (202);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)-[1,3'-biazetidin]-1'-il)benzamida (203);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)etil)piperazin-1-il)benzamida (204);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)azetidin-3-il)piperazin-1-il)benzamida (205);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)piperazin-1-il)etil)benzamida (206);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((2R,6R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etil)benzamida (207);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (208);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((2S,6S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etil)benzamida (209);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)benzamida (210);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)pirrolidin-1-il)benzamida (211);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (212);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (213);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (214);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((4aR,6R,8aS)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)octahidroisoquinolin-2(1H)-il)nicotinamida (215);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)etil)azetidin-1-il)benzamida (216);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)benzamida (217);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((1r,3R)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclobutil)benzamida (218);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((1s,3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclobutil)benzamida (219);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((4aR,6S,8aR)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)octahidroisoquinolin-2(1H)-il)nicotinamida (220);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((4aR,6R,8aR)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)octahidroisoquinolin-2(1H)-il)nicotinamida (221);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (222);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pirrolidin-1-il)benzamida (223);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)piperazin-1-il)benzamida (224);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidin-1-il)benzamida (225);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidin-1-il)benzamida (226);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (227);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (228);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)benzamida (229);

(3R)-N-(1-(4-(((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-N-metilpirrolidina-3-carboxamida (230);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (231);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((2S,4R,6R)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (232);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((2S,4S,6R)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (233);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((2S,6S)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (234);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)propil)azetidin-1-il)benzamida (235);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(7-((3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)nicotinamida (236);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)metil)(metil)amino)piperidin-1-il)benzamida (237);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((1'-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)amino)benzamida (238);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperazin-1-il)benzamida (239);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)benzamida (240);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((1S,4S,5R)-5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidina-5-carboxamida (241);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((1S,4S,5S)-5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidina-5-carboxamida (242);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (243);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)benzamida

(244);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)pirrolidin-1-il)benzamida (245);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(5-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzamida (246);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (247);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)benzamida (248);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)benzamida (249);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)benzamida (250);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)benzamida (251);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)benzamida (252);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((2S,6R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)hexil)benzamida (253);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)oxetan-3-

il)metil)benzamida (254);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (255);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((1S,4S)-5-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2,2.1]heptan-2-il)hexil)benzamida (256);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (257);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((1R,4R)-5-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)hexil)benzamida (258);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((1R,4R)-5-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)hexil)benzamida (259);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)oxetan-3-il)metil)benzamida (260);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperidin-4-il)nicotinamida (261);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperidin-4-il)nicotinamida (262);

N-((1r,3r)-3-((5-ciano-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (263);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)pirazina-2-

carboxamida (264);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)piridazina-3-carboxamida (265);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida (266);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (267);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (268);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (269);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)benzamida (270);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (271);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (272);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)benzamida (273);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butil)nicotinamida

(274);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1'-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridina]-6-carboxamida (275);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(5-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)nicotinamida (276);

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (277);

N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (278);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((2R)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)nicotinamida (279);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1'-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridina]-5-carboxamida (280);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-2-oxopiperazin-1-il)nicotinamida (281);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperidin-4-il)benzamida (282);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(1-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperidin-4-il)benzamida (283);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzamida (284);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (285);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)azetidin-1-il)nicotinamida (286);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)azetidin-1-il)nicotinamida (287);

4-(3-(4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (288);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (289);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (290);

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida (291);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-((3S)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)picolinamida (292);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (293);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)nicotinamida (294);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-il)pirimidina-5-carboxamida (295);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((1R,4R)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)benzamida (296);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-2,6-difluorobenzamida (297);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)-2,6-difluorobenzamida (298);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzamida (299);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida (300);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3'-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (301);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-

(trifluorometil)benzamida (302);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3'-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (303);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S,5R)-4-(2-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)etil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (304);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-2-carboxamida (305);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidina-2-carboxamida (306);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (307);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)benzamida (308);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)etil)piperazin-1-il)benzamida (309);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-metilpirimidin-5-carboxamida (310);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-

dimetilpirimidin-5-carboxamida (311);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)benzamida (312);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3'-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (313);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S,5R)-4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (314);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (315);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (316);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((3S)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)nicotinamida (317);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)-4-fluoronicotinamida (318);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-2,6-difluorobenzamida (319);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)azetidin-1-il)benzamida (320);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metoxi)pirrolidin-1-il)benzamida (321);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (322);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (323);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)benzamida (324);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metoxi)pirrolidin-1-il)benzamida (325);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((3R,5R)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (326);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (327);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (328);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)butil)piperazin-1-il)benzamida (329);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)propil)benzamida (330);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)butil)piperazin-1-il)benzamida (331);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)ciclobutano-1-carboxamida (332);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (333);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-((((1r,3R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (334);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piperidin-1-il)benzamida (335);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piperidin-1-il)benzamida (336);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)metil)azetidin-1-il)benzamida (337);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-((((1r,3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (338);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-fluoronicotinamida (339);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)(metil)amino)piperidin-1-il)benzamida (340);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)(metil)amino)piperidin-1-il)benzamida (341);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((4aR,6S,8aS)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)octahidroisoquinolin-2(1H)-il)nicotinamida (342);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorobenzamida (343);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)benzamida (344);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (345);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (346);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)benzamida (347);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)azetidin-3-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (348);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)benzamida (349);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-4-fluoronicotinamida (350);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)metil)azetidin-1-il)benzamida (351);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)benzamida (352);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((1'-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)oxi)benzamida (353);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (354);

N-((1r,3r)-3-(4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (355);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (356);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)benzamida (357);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (358);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (359);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)piridazina-3-carboxamida (360);

2-cloro-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (361);

2-cloro-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (362);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxamida (363);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida (364);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((3S,5S)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (365);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)propil)benzamida (366);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil)-4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamida (367);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((5-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)pentil)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (368);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-((5-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)pentil)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (369);

(2S)-1-(4-(((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)-N-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (370);

(2R)-1-(4-(((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)bencil)-N-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (371);

(2S)-1-(4-(((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)bencil)-N-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (372);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)benzamida (373);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (374);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(2-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida (375);

4-(3-(4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (376);

2-cloro-4-(3-(4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (377);

4-(5-(4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (378);

N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (379);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)picolinamida (380);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)picolinamida (381);

4-(3-(6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (382);

4-(3-(4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazina-1-carbonil)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (383);

N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((1S,4S)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)benzamida (384);

4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)-1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1-metilpiperazin-1-inio (385);

4-(3-(2-((5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

(386);

4-(3-(2-((6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (387);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-fluorobenzamida (388);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)propil)piperazin-1-il)benzamida (389);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)etil)benzamida (390);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2,6-difluorobenzamida (391);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)propil)piperazin-1-il)benzamida (392);

4-(3-(2-(2-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (393);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)azetidin-3-il)propil)benzamida (394);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)azetidin-3-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (395);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-((1-(2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (396);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (397);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (398);

N-((1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (399);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (400);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (401);

N-((1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (402);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (403);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (404);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (405);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (406);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (407);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (408);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)benzamida (409);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)benzamida (410);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)piridazina-3-carboxamida (411);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (412);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (413);

N-((1r,4S)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-((3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (414);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)piridazina-3-carboxamida (415);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (416);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-

dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (417);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (418);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)-4-metilciclohexil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (419);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (420);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)picolinamida (421);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-5-fluoronicotinamida (422);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (423);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (424);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (425);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (426);

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (427);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (428);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (429);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (430);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(4-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (431);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (432);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(2-(3-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida (433);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida (434);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida (435);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)picolinamida (436);

6-(4-(4-((2-(1-butil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilpiridazina-3-carboxamida (437);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)pirimidina-5-

carboxamida (438);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (439);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (440);

metilocarbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (441);

etilcarbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (442);

isopropilcarbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (443);

(tetrahidro-2H-pirano-4-il)carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (444);

(2-acetamidoetil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (445);

(2-(2-aminoacetamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (446);

(2-((S)-2-aminopropanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-

cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (447);

(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (448);

(2-((S)-2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (449);

(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (450);

2-cloro-4-(3-(3-fluoro-4-(5-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (451);

2-cloro-4-(5-(3-fluoro-4-(5-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)benzonitrilo (452);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (528);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metilene-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (529);

rac-N-(1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)azetidin-3-il)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida (530);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)piridazina-3-carboxamida (531);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida (532);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (533);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (534);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)nicotinamida (535);

rac-N-((1r,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(2-((2R,6R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etil)benzamida (536);

rac-N-((1r,3r)-3-(3,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (537);

rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-2-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (538);

rac-N-((1r,3r)-3-(2,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (539);

rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (540);

rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (541);

N-((1r,4r)-4-(4-ciano-3-metilfenoxi)ciclohexil)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (542);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)tio)etil)piperazin-1-il)benzamida (543);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (544);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6,7-difluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (545);

rac-2-cloro-4-(((1r,4r)-4-(5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclohexil)oxi)benzonitrilo (546);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (547);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (548);

rac-N-((1r,4r)-4-(4-ciano-3-metilfenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-

fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (549);

rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (550);

rac-N-((1r,3r)-3-((5-ciano-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (551);

rac-N-((1r,3r)-3-((5-cianopiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (552);

rac-N-((1r,3r)-3-(3,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (553);

rac-N-((1r,3r)-3-((5-ciano-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (554);

rac-N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((1R,4R,5S)-5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidina-5-carboxamida (555);

rac-N-((1r,3r)-3-((5-ciano-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (556);

rac-N-((1r,3r)-3-((5-cianopirimidin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (557);

rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (558);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (559);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (560);

rac-N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((1R,4R,5R)-5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidina-5-carboxamida (561);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)benzamida (562);

rac-N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1R,3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclopentil)piperazin-1-il)benzamida (563);

rac-N-((1r,3r)-3-((6-ciano-5-metilpiridin-3-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (564);

rac-N-((1r,3r)-3-((6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (565);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (566);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-

1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (567);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (568);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-4-fluoronicotinamida (569);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (570);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (571);

rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (572);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (573);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (574);

rac-N-((1r,4r)-4-(4-ciano-3-metilfenoxi)ciclohexil)-2-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (575);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (576);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (577);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (578);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (579);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (580);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (581);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (582);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-(2-morfolinoetoxi)nicotinamida (583);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)azetidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (584);

rac-N-((1r,3r)-3-((5-ciano-6-etilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (585);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)azetidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (586);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)benzamida (587);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)benzamida (588);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (589);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (590);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (591);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (592);

rac-2-cloro-4-(((1r,4r)-4-(5-(4'-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)oxi)benzonitrilo (593);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-

carboxamida (594);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (595);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)benzamida (596);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (597);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)pirimidina-5-carboxamida (598);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (599);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (600);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)picolinamida (601);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (602);

rac-2-cloro-4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)fenil)-1H-imidazol-5-il)ciclohexil)oxi)benzonitrilo (603);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-3-carboxamida (604);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)-1H-pirazol-3-carboxamida (605);

rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-3-carboxamida (606);

3-cloro-5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)picolinonitrilo (607);

3-cloro-5-(5-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)picolinonitrilo (608);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (609);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (610);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida (611);

3-cloro-5-(5-(4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-7-il)picolinonitrilo (612);

3-cloro-5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-

il)metil)piperidin-4-il)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-7-il)picolinonitrilo (613);

5-(4-((1-(2-(4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)fenoxi)etil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (614);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (615);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazina-1-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzamida (616);

rac-N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-((1r,4R)-4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)ciclohexil)-1H-pirazol-3-carboxamida (617);

5-(4-((1-(4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (618);

rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)azetidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (619);

N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-((1R,4R)-4-((((1r,3R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-3-carboxamida (620);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (621);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-

1-il)pirimidina-5-carboxamida (622);

N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (623);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (624) y

N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (625).

En otra realización, la presente divulgación proporciona una biblioteca de compuestos. La biblioteca comprende más de un compuesto en la que cada compuesto tiene una fórmula de ABM-L-ULM, en la que ULM es un resto de unión a proteínas de la ruta de la ubiquitina (preferiblemente, un resto de E3 ubiquitina ligasa tal como se da a conocer de otra manera), por ejemplo, un CLM, y ABM es un proteína del resto de unión al AR, en la que ABM se acopla (preferiblemente, a través de un resto de elemento de unión) a ULM, y en la que el resto de unión a proteínas de la ruta de la ubiquitina reconoce una proteína de la ruta de la ubiquitina, en particular, una E3 ubiquitina ligasa.

La presente descripción incluye, cuando sea aplicable, las composiciones que comprenden las sales farmacéuticamente aceptables, en particular, sales de adición de ácidos o bases de compuestos de la presente divulgación.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir, cuando sea aplicable, una forma de sal de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos del tubo gastrointestinal del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable. Las sales

adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y sales de amonio, entre muchos otros ácidos y bases bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las sales de sodio y de potasio son particularmente preferidas como sales de neutralización de los fosfatos según la presente divulgación.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de base anteriormente mencionados útiles en esta divulgación son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)], entre muchas otras.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para producir formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o derivados según la presente divulgación. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos que son ácidas en naturaleza son las que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero no se limitan a los derivados a partir de tales cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio, cinc y magnesio), sales de adición de amonio o aminas solubles en agua tales como N-metilglucamin-(meglumina) y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, entre otras.

Composiciones

En otro aspecto, la descripción proporciona composiciones que comprenden compuestos tal como se describen en el presente documento, incluyendo sales de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, las composiciones son composiciones farmacéuticas o terapéuticas que comprenden

una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica de la presente divulgación que puede combinarse con los materiales del portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped y la enfermedad tratada, el modo particular de administración. Generalmente, una cantidad de entre 0,1 mg/kg y 1000 mg/kg por peso corporal /día de principios activos se administra dependiendo de la potencia del agente. La toxicidad y eficacia terapéutica de tales compuestos puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos habituales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón DL50/DE50. Se prefieren los compuestos que presentan grandes índices terapéuticos. Mientras que también pueden usarse los compuestos que presentan efectos secundarios tóxicos, se tendrá cuidado en diseñar un sistema de administración que dirija tales compuestos en el sitio del tejido afectado para minimizar el potencial daño a las células no infectadas y, de ese modo, reducir los efectos secundarios. Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivos celulares y estudios sobre animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE50 con pequeña o sin toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el método de la presente divulgación, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Una dosis puede formularse en modelos de animales para alcanzar un intervalo de concentración en plasma circulante que incluye la CI50 (es decir, la concentración del compuesto de prueba que alcanza la mitad de la concentración inhibitoria máxima de los síntomas) tal como se determina en cultivo celular. Dicha información puede usarse para determinar de manera más exacta las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

Las composiciones de la presente divulgación pueden formularse en una manera

convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y también puede administrarse en formulaciones de liberación controlada. Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albumina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de prolamina, hidrógenofosfato de disodio, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

El compuesto activo se incluye en el portador farmacéuticamente aceptable o diluyente en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz para la indicación deseada, sin causar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todos los estados mencionados en el presente documento está en el intervalo desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 300 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor/paciente por día. Una dosificación tópica típica oscilará entre el 0,01-5% p/p en un portador adecuado.

El compuesto se administra de manera conveniente en cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye pero sin limitarse una que contiene menos de 1 mg, de 1 mg a 3000 mg, preferiblemente de 5 a 500 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. A menudo es conveniente una dosificación oral de aproximadamente 25-250 mg.

El principio activo se administra preferiblemente para alcanzar concentraciones en plasma máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,00001-30 mM, preferiblemente de aproximadamente 0,1-30 µM. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una disolución o formulación del principio activo, opcionalmente en solución salina, o en un medio acuoso o administrarse como un bolo del principio activo. La administración oral también es apropiada para generar

concentraciones en plasma eficaces del agente activo.

La concentración de compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las tasas de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Debe indicarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad del estado a aliviar. Se entiende además que, para cualquier sujeto particular, deberán ajustarse los regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son únicamente a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o empleo de la composición reivindicada. El principio activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que se administran en intervalos variables de tiempo.

Si se administra por vía intravenosa, los portadores preferidos son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En una realización, los compuestos activos se preparan con portadores que protegerán el compuesto frente a la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tal como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica.

Las suspensiones liposomales también pueden ser portadores farmacéuticamente aceptables. Estas pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se describen en la patente de EE.UU. n.º 4.522.811 (que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposomas disolviendo lípido(s) apropiado(s) (tales como estearoilfosfatidiletanolamina, estearoilfosfatidilcolina, arachadoilfosfatidilcolina y colesterol) en un disolvente inorgánico que luego se evapora, dejando detrás una fina película de lípido seco en la superficie del recipiente. Entonces una disolución acuosa del compuesto activo se introduce en el recipiente.

Entonces se agita a mano el recipiente para liberar el material lipídico de los laterales del recipiente y para dispersar los agregados lipídicos, formando de ese modo la suspensión liposomal.

Modos de administración

En cualquiera de los aspectos o realizaciones descritas en el presente documento, las composiciones terapéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento pueden configurarse en cualquier forma de dosificación adecuada para administrarse mediante cualquier vía adecuada. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía intradérmica, por vía subcutánea o por vía tópica, incluyendo por vía transdérmica, en forma líquida, de crema, de gel o sólida, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través de un reservorio implantado o mediante forma de aerosol.

El término “parenteral” tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

Los compuestos tal como se describen en el presente documento pueden administrarse en una dosis única o en dosis divididas mediante las vías oral, parenteral o tópica. La administración del compuesto activo puede oscilar entre administración continua (gotero intravenoso) y varias administraciones orales por día (por ejemplo, cuatro veces al día) y puede incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de potenciamiento de la penetración), bucal, sublingual y en supositorio, entre otras vías de administración. También pueden usarse comprimidos orales con recubrimiento entérico para aumentar la biodisponibilidad de los compuestos de una vía oral de administración. La forma de dosificación más eficaz dependerá de la farmacocinética del agente particular elegido, así como de la gravedad de la enfermedad en el paciente.

También puede usarse administración de compuestos como pulverizadores, neblinas o aerosoles para administración intranasal, intratraqueal o por vía pulmonar. Los compuestos tal como se describen en el presente documento pueden administrarse en formas de liberación inmediata, liberación intermedia o liberación sostenida o controlada. Las formas de liberación sostenida o controlada se administran preferiblemente por vía oral, pero también en supositorio y transdérmica u otras formas tópicas. Las inyecciones intramusculares en forma liposomal también pueden usarse para controlar o sostener la liberación de un compuesto en un sitio de inyección.

Las formas inyectables estériles de las composiciones tal como se describen en el presente documento pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación de inyectables estériles también puede ser como una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean de manera convencional aceites fijos, estériles como medio de suspensión o disolvente. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales aceptables farmacéuticamente, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un dispersante o diluyente de alcohol de cadena larga como Ph. Helv o alcoholes similares.

Las composiciones farmacéuticas tal como se describe en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se

combina con agentes de suspensión y emulsionantes. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. Las composiciones orales incluirán generalmente un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse para dar comprimidos. Para el fin de administración terapéutica oral, el compuesto activo o su derivado de profármaco puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Los agentes de unión y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles se incluyen como parte de la composición.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como aromatizante de menta, salicilato de metilo o naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos.

El compuesto activo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse como componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, chicle o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas tal como se describen en el presente documento pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden administrarse por

vía tópica. Se preparan formulaciones tópicas adecuadas fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos aceptables por vía tópica. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta divulgación incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. En determinados aspectos preferidos de la divulgación, los compuestos pueden recubrirse sobre una endoprótesis que se implantará de manera quirúrgica en un paciente para inhibir o reducir la posibilidad de oclusión que se produce en la endoprótesis en el paciente.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una crema o loción adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril de pH ajustado, isotónica o, preferiblemente, como disoluciones en solución salina estéril de pH ajustado, isotónica, o bien con o bien sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden administrarse también mediante inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan mediante técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes dispersantes o solubilizantes convencionales.

Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol un otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parental puede disponerse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

Además debe entenderse que un régimen de tratamiento y dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico encargado y la gravedad de la enfermedad o estado particular que está tratándose.

Un paciente o sujeto que necesita la terapia usando compuestos tal como se describen en el presente documento puede tratarse administrando al paciente (sujeto) una cantidad eficaz del compuesto incluyendo sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos opcionalmente en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, o bien solo o bien en combinación con otros agentes conocidos.

Coadministración

Los estados patológicos de afecciones que pueden tratarse usando compuestos o composiciones según la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata), y enfermedad de Kennedy. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas o terapéuticas comprenden una cantidad eficaz de un agente activo bioactivo biológicamente adicional, por ejemplo, un agente eficaz para el tratamiento de cáncer, que se coadministra.

El término “coadministración” o “terapia de combinación” significará que al menos dos compuestos o composiciones se administran al paciente al mismo tiempo, de modo que esas cantidades o concentraciones eficaces de cada uno de los dos o más compuestos pueden encontrarse en el paciente en un punto dado en el tiempo. Aunque los compuestos según la presente divulgación pueden coadministrarse a un paciente al mismo tiempo, el término abarca tanto la administración de dos o más agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes, siempre que se encuentren concentraciones eficaces de todos los compuestos o composiciones coadministrados en el sujeto en un momento dado. En determinados aspectos preferidos de la presente divulgación, uno o más de los presentes compuestos descritos anteriormente se coadministran en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, incluyendo especialmente un agente anticanceroso. En aspectos particularmente preferidos de la divulgación, la coadministración de compuestos da como resultado tratamientos terapéuticos sinérgicos, incluyendo terapia anticancerígena.

En otro aspecto, la descripción proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de dos o más de los compuestos PROTAC tal como se describe en el presente documento, y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición comprende además una cantidad eficaz o sinérgica de otro agente bioactivo que no es un compuesto PROTAC.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de una cantidad eficaz de al menos un compuesto bifuncional según la presente divulgación, y uno o más de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, todos en cantidades eficaces, en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un portador, aditivo o excipiente, representan un aspecto adicional de la presente divulgación.

El término “agente bioactivo” se usa para describir un agente, aparte de los compuestos PROTAC descritos en el presente documento, que se usa en combinación con los presentes compuestos como agente con actividad biológica para ayudar a efectuar una terapia, inhibición y/o prevención/profilaxis prevista para la cual se usan los presentes compuestos. Los agentes bioactivos preferidos para su uso en el presente documento incluyen los agentes que tienen actividad farmacológica similar a aquellos para los que se usan o administran los presentes compuestos e incluyen,

por ejemplo, agentes anticancerígenos.

El término “agente anticancerígeno adicional” se usa para describir un agente anticancerígeno, que puede combinarse compuestos PROTAC según la presente descripción para tratar cáncer. Estos agentes incluyen, por ejemplo, everolimús, trabectedina, Abraxane, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor de receptores de andrógenos, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de EGFR TK, un inhibidor de aurora cinasa, un modulador de PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de EGFR TK, un inhibidor de IGFR-TK, un anticuerpo anti-HGF, inhibidores de PI3 cinasa, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor de puntos de control 1 ó 2, un inhibidor de cinasa de adhesión focal, un inhibidor de Map cinasa cinasa (mek), un anticuerpo VEGF-trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, $IPdR_1$ KRX-0402, lucantona, LY317615, neuradiab, vitespán, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentán, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, 5’-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal de disodio, heptahidrata, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal de acetato de [D-Ser(But)6,Azgly10](piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2-acetato [$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$-$(C_2H_4O_2)_X$ donde x = de 1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo frente a ABX-EGF, Erbitux,

EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido suberoilanalidahidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna de bacilo de Calmette-Guerin (BCG), adriamicina, bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, daunorubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, Gleevec, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreótido, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, Neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, Vitaxin, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftitox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel libre de cremofor, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimús, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmannina, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza de nitrógeno, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorubicina, Edwina-asparaginasa, estroncio 89, casopitant, netupitant, un antagonista del receptor de NK-1, palonosetrón, aprepitant,

difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetrón, ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa, darbepoetina alfa y mezclas de los mismos.

Métodos de tratamiento

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos de modulación de ubiquitinación y degradación de proteínas en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, mamífero o paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto PROTAC tal como se describe en el presente documento o una composición que comprende una cantidad eficaz del mismo a un sujeto, en el que el compuesto o la composición que comprende el mismo es eficaz en la modulación de la ubiquitinación y degradación de proteínas de la proteína en el sujeto. En determinadas realizaciones, la proteína es un receptor de andrógenos (AR).

En determinadas realizaciones, la descripción proporciona un método para regular la actividad de las proteínas de los receptores de andrógenos en un paciente que lo necesita que comprende administrar a dicho paciente una cantidad de un compuesto tal como se describe en el presente documento a un paciente.

En aún realizaciones adicionales, la descripción proporciona un método de tratamiento de un estado patológico o afección en un paciente en la que actividad desregulada de las proteínas es responsable de dicho estado patológico o afección, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento a dicho paciente para regular dicha actividad de las proteínas en dicho paciente. En determinadas realizaciones, la proteína es AR.

Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento”, etc., tal como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier acción que proporciona un beneficio a un paciente para el que los presentes compuestos pueden administrarse, incluyendo el tratamiento de cualquier estado patológico o afección que se modula a través de la proteína a la cual los presentes compuestos se unen. Los estados patológicos o afecciones, incluyendo cáncer, que pueden tratarse usando compuestos según la presente

divulgación se expusieron anteriormente en el presente documento.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos de modulación de la ubiquitinación y degradación de las proteínas de AR en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, mamífero o paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento o una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento a un sujeto, en el que el compuesto o la composición que comprende el mismo es eficaz en la modulación de la ubiquitinación y degradación de la proteína del AR de la proteína en el sujeto.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos de tratamiento o mejora de un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de los AR en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, mamífero o paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento o una composición que comprende una cantidad eficaz del mismo a un sujeto que lo necesita, en el que el compuesto o la composición que comprende el mismo es eficaz en el tratamiento o la mejora de un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de los AR en el sujeto.

En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno es asma, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de próstata, enfermedad de Kennedy, ciliopatías, fisura palatina, diabetes, cardiopatía, hipertensión, enfermedad inflamatoria del intestino, retraso mental, trastorno del estado de ánimo, obesidad, error de refracción, infertilidad, síndrome de Angelman, enfermedad de Canavan, enfermedad celíaca, enfermedad de Charcot–Marie–Tooth, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, hemocromatosis, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, fenilcetonuria, enfermedad renal poliquística, síndrome de Prader–Willi (PKD1) o 4 (PKD2), enfermedad de células falciformes, enfermedad de Tay–Sachs, síndrome de Turner. El método según la reivindicación 48 en el que dicho cáncer es carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares y carcinomas de células renales, cáncer de vejiga, intestino, mama, cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata y estómago; leucemias; linfomas benignos y malignos, particularmente linfoma de Burkitt y linfoma no Hodgkin; melanomas benignos y malignos;

enfermedades mieloproliferativas; sarcomas, incluyendo sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, meduloblastomas, tumores de pinealocitos, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas y neurilemomas; cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer uterino, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de colon, melanoma; carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms o teratocarcinomas. En determinadas realizaciones, la enfermedad que va a tratarse es cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata o enfermedad de Kennedy. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos de tratamiento o mejora de un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de los AR en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, mamífero o paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento o una composición que comprende una cantidad eficaz del mismo y una cantidad eficaz o sinérgica de otro agente bioactivo a un sujeto que lo necesita, en el que la composición que comprende el mismo es eficaz en el tratamiento o mejora de un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de los AR en el sujeto. En determinadas realizaciones, la enfermedad que va a tratarse es cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata o enfermedad de Kennedy. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones adicionales, el agente bioactivo adicional es un agente anticancerígeno.

En aspectos alternativos, la presente divulgación se refiere a un método para tratar un estado patológico degradando una proteína o un polipéptido a través del que se modula un estado patológico o una afección que comprende administrar a dicho paciente o sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto tal como se describió anteriormente en el presente documento, opcionalmente en combinación con un agente bioactivo adicional. El método según la presente divulgación puede usarse para tratar un gran número estados patológicos o afecciones incluyendo cáncer, en virtud de la administración de cantidades eficaces de al menos un compuesto descrito

en el presente documento.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos para identificar los efectos de la degradación de proteínas de interés en un sistema biológico usando compuestos según la presente divulgación.

Kits

En otro aspecto, la descripción proporciona kits que comprenden compuestos o composiciones tal como se describe en el presente documento. El kit puede promocionarse, distribuirse o venderse como una unidad para realizar los métodos de la presente divulgación. Además, los kits de la presente divulgación pueden contener preferiblemente instrucciones, que describen un uso adecuado. Tales kits pueden usarse de manera conveniente, por ejemplo, en entornos clínicos, para tratar pacientes que presentan síntomas de, por ejemplo, cáncer, cáncer de próstata o enfermedad de Kennedy.

Ejemplos

Química general – Análisis y síntesis

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales/reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se monitorizaron mediante CL-EM y/o cromatografía en capa fina (CCF) sobre lámina de aluminio recubierta previamente con gel de sílice 60 F_{254} (0,2 mm) o con soporte de vidrio y se visualizó usando luz UV. Se realizó cromatografía ultrarrápida (alternativamente denominada “cromatografía ISCO”) usando un dispositico ISCO CombiFlash RF 75 PSI o equivalente con cartuchos de gel de sílice de fase normal RediSep. La CCF preparativa se realizó sobre placas de 20x20 cm de tamaño de gel de sílice 60A Whatman LK6F con un grosor de 1000 □m o equivalentes.

Se registraron los espectros de ^{1}H-RMN (300 ó 400 MHz) y ^{13}C-RMN (100,6 MHz) en espectrómetros Bruker a temperatura ambiente con TMS o el pico del disolvente residual como patrón interno. Las posiciones de línea o múltiplos se dan en (□) y las constantes de acoplamiento (J) se dan como valores absolutos en hercios (Hz). Las

multiplicidades en los espectros de ^{1}H-RMN se abrevian de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), a o ancho (ensanchado).

Se realizaron purificaciones mediante HPLC preparativa en un sistema de purificación dirigida por UV Waters® equipado con un modulo de gradiente binario 2545, una seleccionadora de muestras 2767 y un detector de UV/visible 2489, controlado mediante el software MassLynx V4.1. Todo el trabajo de purificación se completó usando las siguientes columnas: columna Atlantis Prep T3 OBD, columna SunFire Prep C18 OBD y columna XBridge Prep Fhenyl OBD. Las fases móviles eran agua (con el 0,1% de TFA o el 0,01% de NH_4HCO_3) y acetonitrilo; todos los reactivos usados era de calidad para HPLC. La velocidad de flujo era de 30 ml/min. Después de las columnas, un separador de flujo LC Packings 1:1000 permitió transferir una pequeña parte del eluyente al detector UV. La fuente de electrospray se ajusto a un voltaje capilar de 3,0 kV, voltaje de cono de 30 V, temperatura de la fuente de 110ºC, temperatura de desolvatación de 350ºC, flujo de gas de desolvatación de 600 l/h y flujo de gas de cono de 60 l/h. Para el analizador, se ajustó el multiplicador a 550 para el método de ajuste preparativo.

Se recogieron los datos de CL-EM analíticos en un dispositivo Shimadzu LCMS-2020 con una fase móvil del 0,05% de TFA en acetonitrilo (A) y el 0,05% de TFA en agua de calidad para HPLC (B); el 0,1% de FA en acetonitrilo (A) y el 0,1% de FA en agua de calidad para HPLC (B); acetonitrilo (A) y bicarbonato de amonio 5 mM en agua de calidad para HPLC (B).

Dispositivo Shimadzu LCMS-2020 equipado con bombas LC-20AD o 30AD, SPD-M20A PDA y Alltech 3300 ELSD. El sistema usa las siguientes condiciones durante 2,0 min, 2,6 min, 3 min, 3,6 min, 5 min o 5,6 min de tiempo de ejecución.

Ejecución de 2,0 minutos: columna Kinetex XB-C 18 100A, 2,6 □m, 3,0x50 mm. La velocidad de flujo es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es de 2,0 min y los perfiles de gradiente son 0,01 min el 10% de A, 1,10 min el 100% de A, 1,60 min el 100% de A, 1,70 min el 10% de A, 2,00 min el 10% de A.

Ejecución de 2,6 minutos: columna Shim-pack VP-ODS, 2,2 □m, 3,0x50 mm. La velocidad de flujo es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es de 2,6 min y los perfiles

de gradiente son 0,01 min el 5% de A, 1,20 min el 100% de A, 2,20 min el 100% de A, 2,30 min el 5% de A, 2,60 min el 5% de A.

Ejecución de 3,0 minutos: columna ACE UltraCore Super C18, 2,5 □m, 3,0x50 mm. La velocidad de flujo es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es de 3,0 min y los perfiles de gradiente son 0,01 min el 10% de A, 2,00 min el 95% de A, 2,60 min el 95% de A, 2,70 min el 10% de A, 3,00 min el 10% de A.

Ejecución de 3,6 minutos: columna Shim-pack VP-ODS, 2,2 □m, 3,0x 50 mm. La velocidad de flujo es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es de 3,6 min y los perfiles de gradiente son 0,01 min el 5% de A, 2,20 min el 100% de A, 3,20 min el 100% de A, 3,30 min el 5% de A, 3,60 min el 5% de A.

Ejecución de 5,0 minutos: columna ACE UltraCore Super C18, 2,5 □m, 3,0x50 mm. La velocidad de flujo es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es de 5,0 min y los perfiles de gradiente son 0,01 min el 10% de A, 4,00 min el 60% de A, 4,70 min el 60% de A, 4,80 min el 10% de A, 5,00 min el 10% de A.

Ejecución de 5,6 minutos: columna Shim-pack VP-ODS, 2,2 □m, 3,0x50 mm. La velocidad de flujo es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es de 5,6 min y los perfiles de gradiente son 0,01 min el 5% de A, 3,00 min el 50% de A, 5,00 min el 50% de A, 5,20 min el 5% de A, 5,60 min el 5% de A

Alternativamente, se recogieron datos de CL-EM analíticos en un dispositivo Agilent infinity 1260 LC, espectrómetro de masas Agilent 6230 TOF. El análisis se realizó en una columna Poroshell 120 EC C18 (50 mm x 3,0 mm de diámetro interno, 2,7□m de diámetro de empaquetamiento) a 45ºC.

Los disolventes empleados fueron:

A = disolución de ácido fórmico en agua al 0,1% v/v.

B = disolución de ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1% v/v.

Los gradientes empleados fueron los siguientes:

Tabla 1. Gradientes de columna ejemplares.

Tiempo (minutos)	Velocidad de flujo (ml/min)	% de A	% de B
0	1	95	5
0,5	1	95	5
3,0	1	1	99
4,0	1	1	99
4,1	1	95	5
4,5	1	95	5

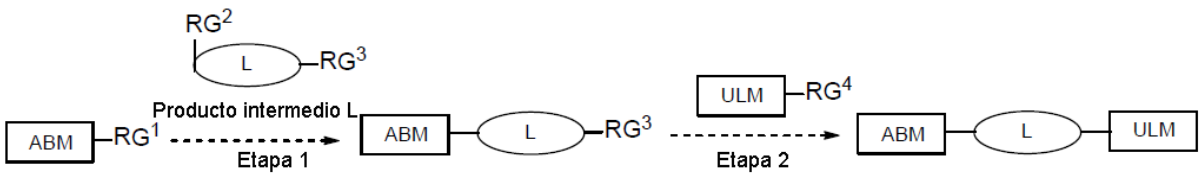
La detección UV es una señal promediada a partir de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y se registraron los espectros de masas en un espectrómetro de masas usando ionización por electrospray en modo positivo.

A menos que se indique lo contrario, todos los compuestos se prepararon con una pureza de CL-EM>95%.

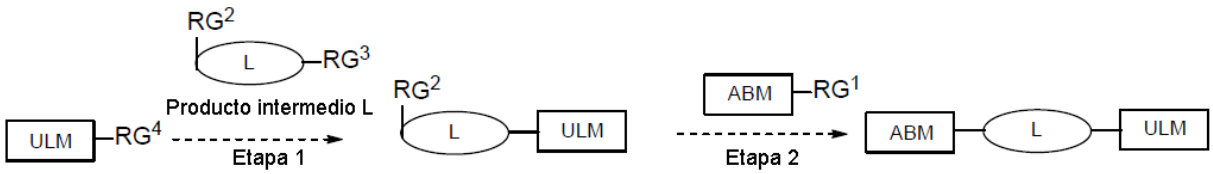
Síntesis química

Un PROTAC de ABM-l-ULM, o sus sales farmacéuticamente aceptables, formas polimórficas, profármacos, formas de solvato e isotopo que contiene derivados del mismo, pueden prepararse mediante enfoques generales descritos a continuación (esquemas 1 y 2 y esquemas generales 1-122, 1A-22A y 1B-25B), junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos habituales en la técnica.

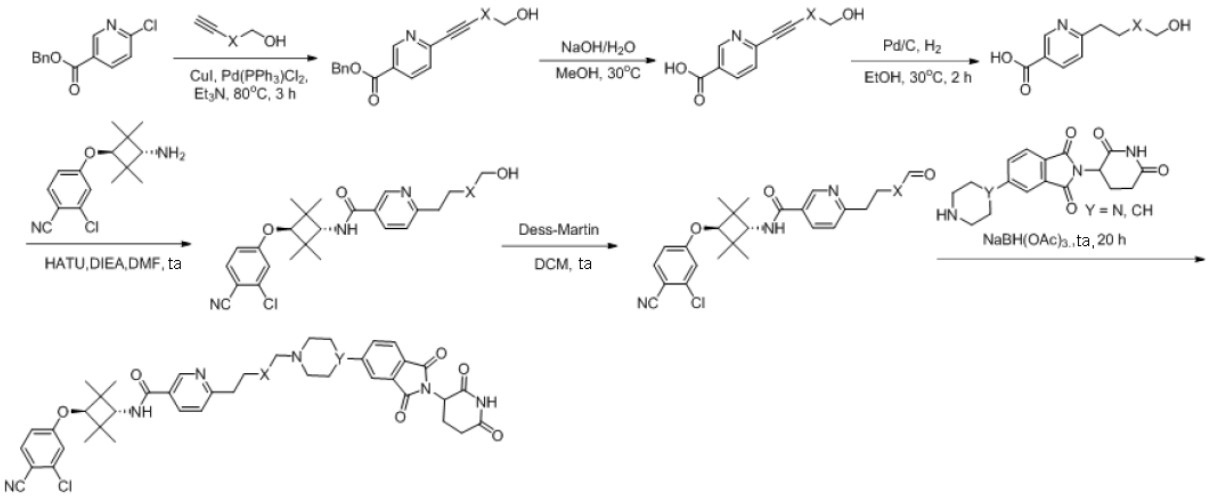
Esquema 1:



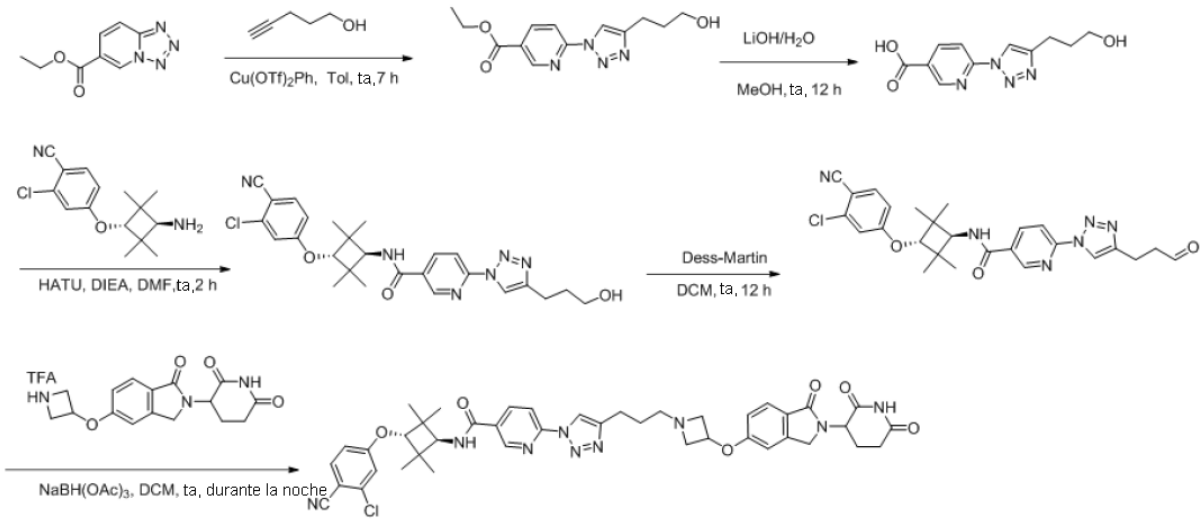
Esquema 2:



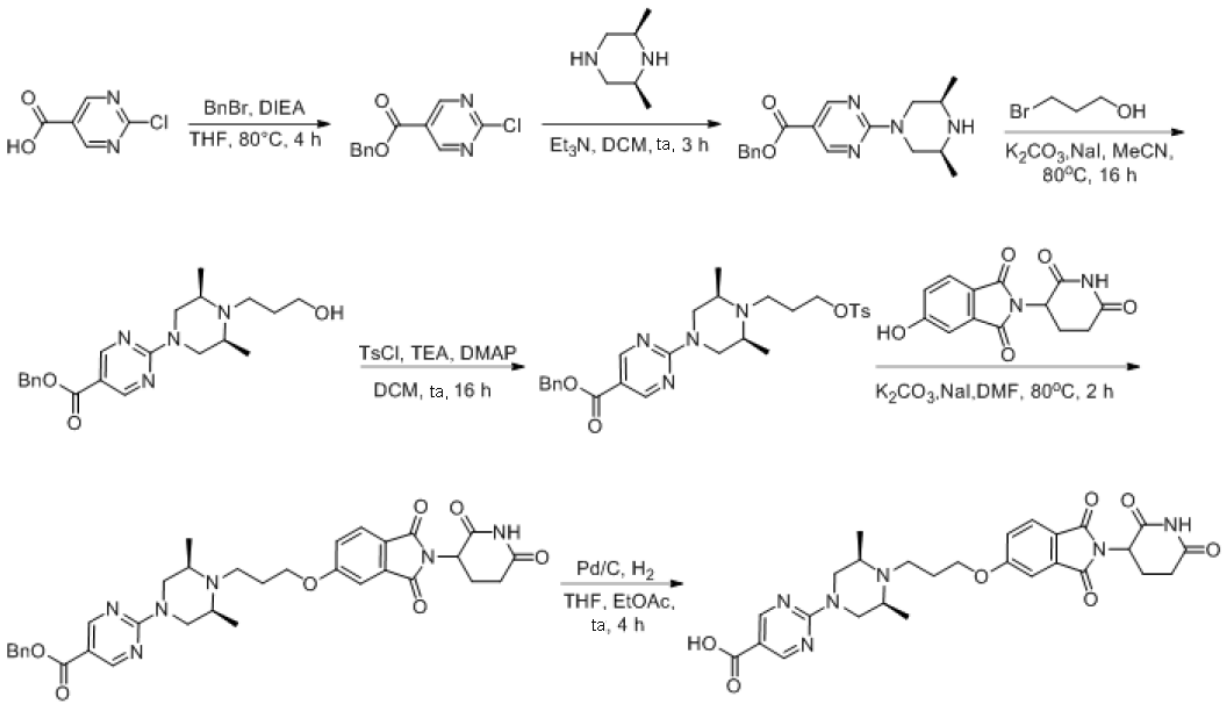
Esquema general 1:



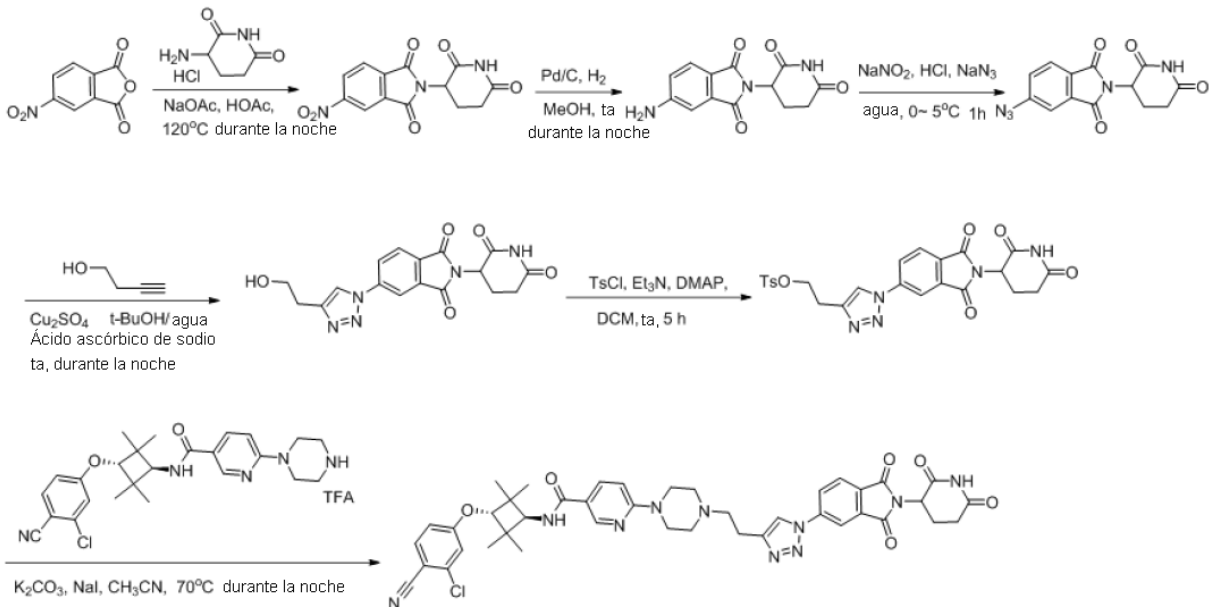
Esquema general 2:



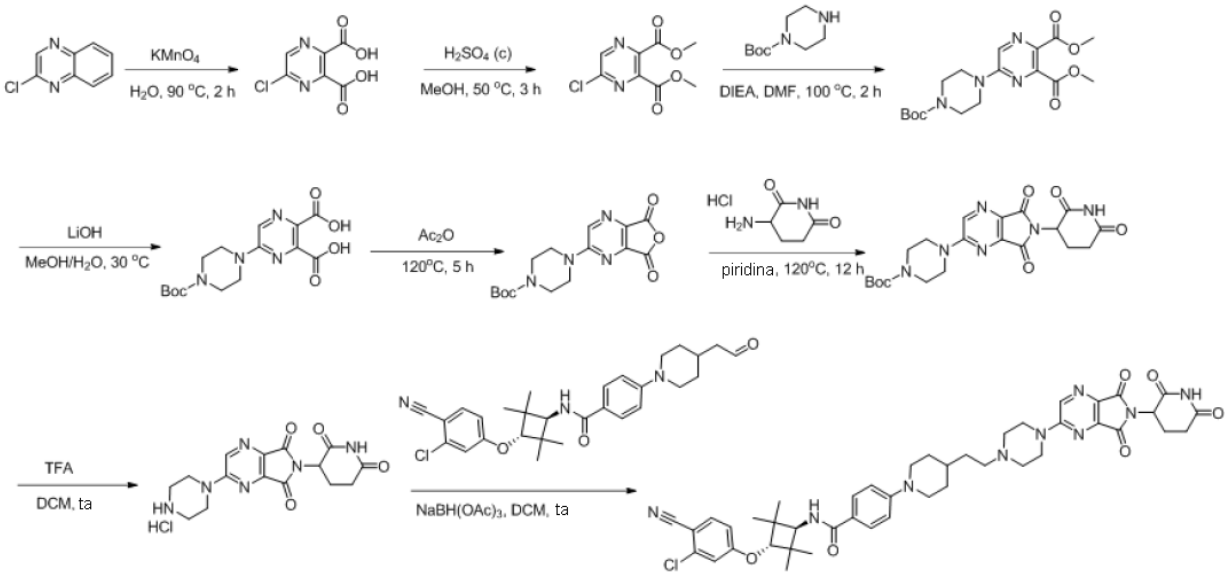
Esquema general 3:



Esquema general 4:

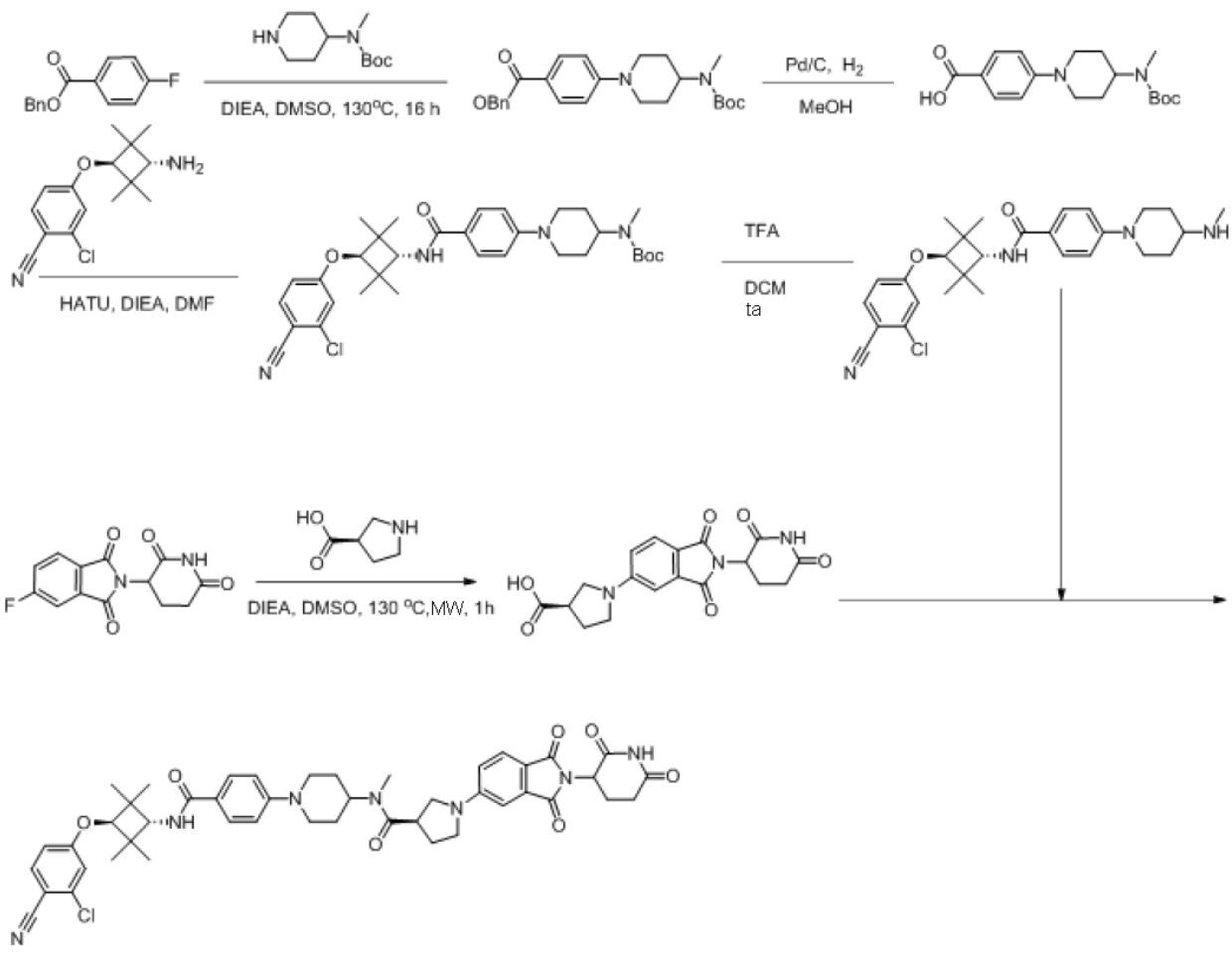


Esquema general 5:

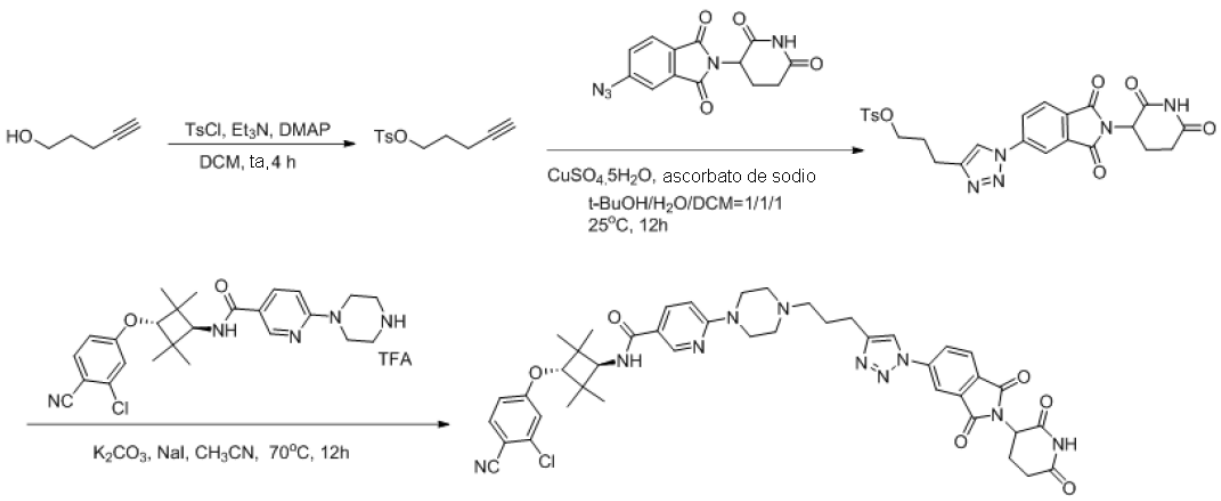


Esquema general 6:

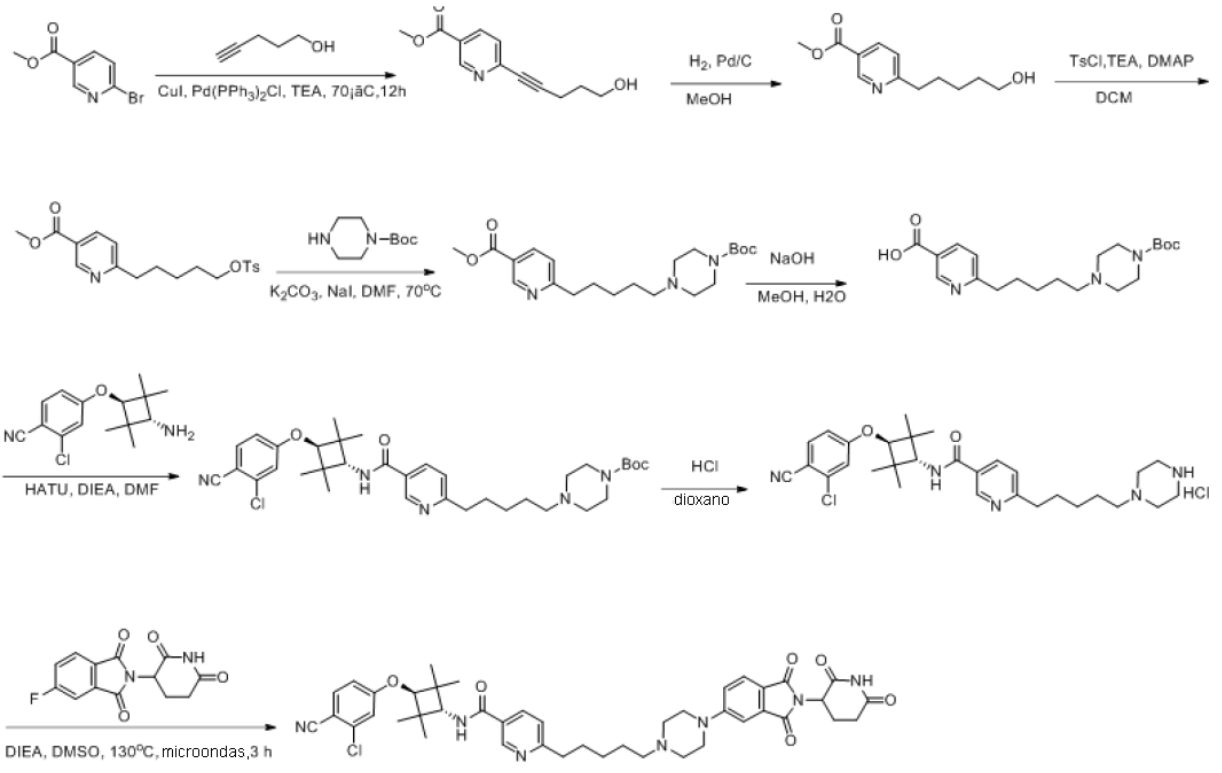
5



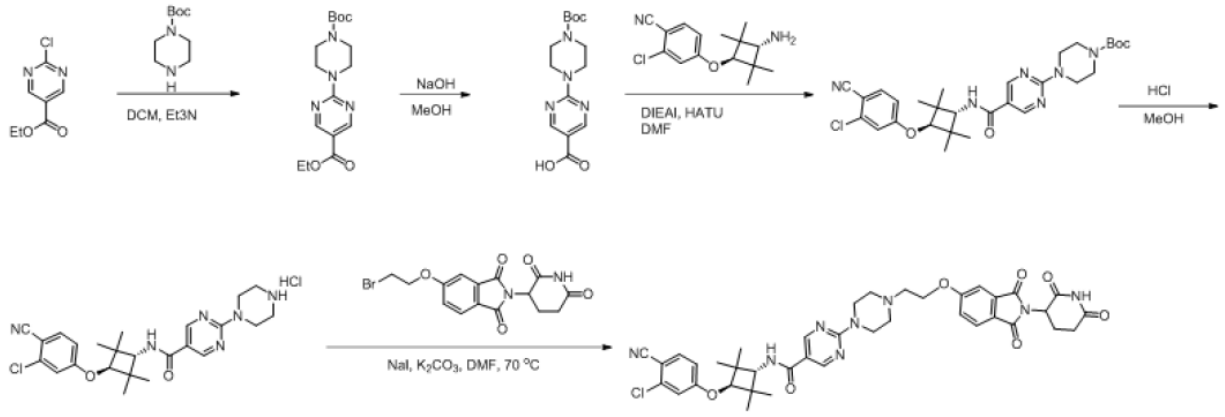
Esquema general 7:



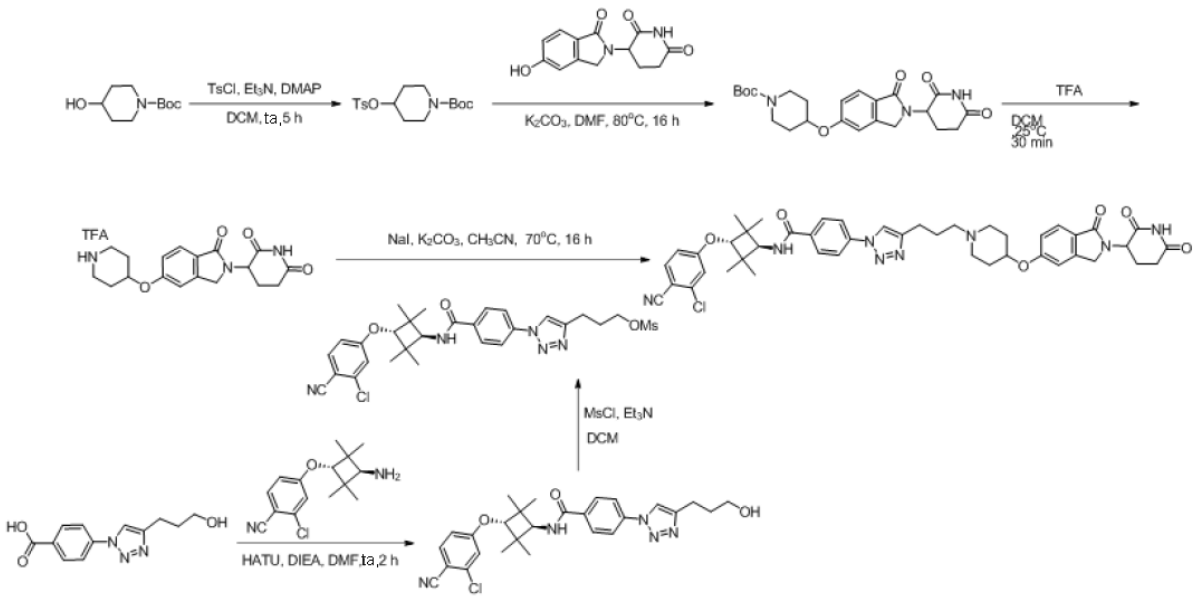
Esquema general 8:



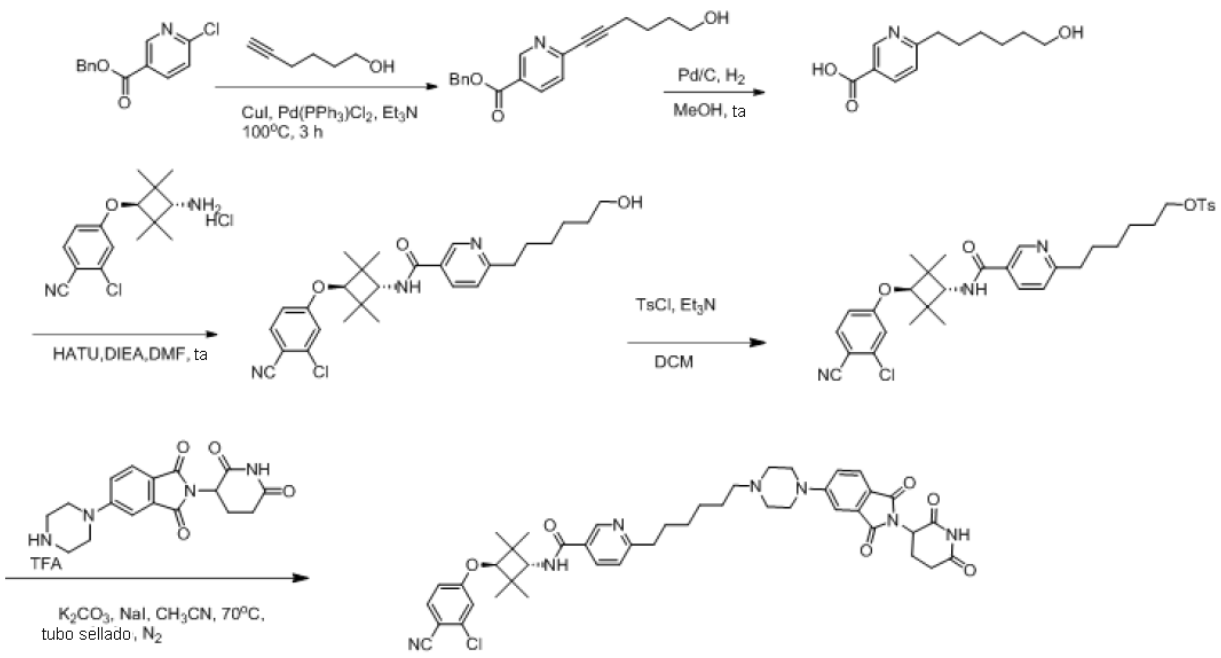
Esquema general 9:



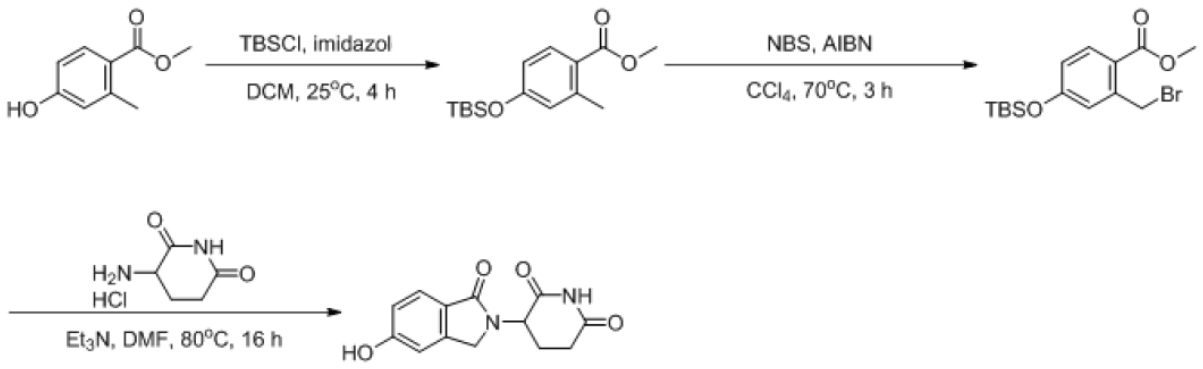
Esquema general 10:



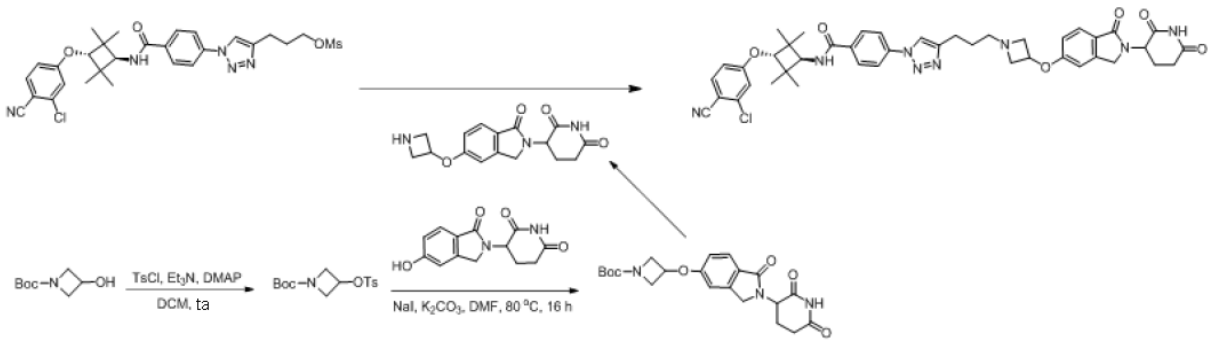
Esquema general 11:



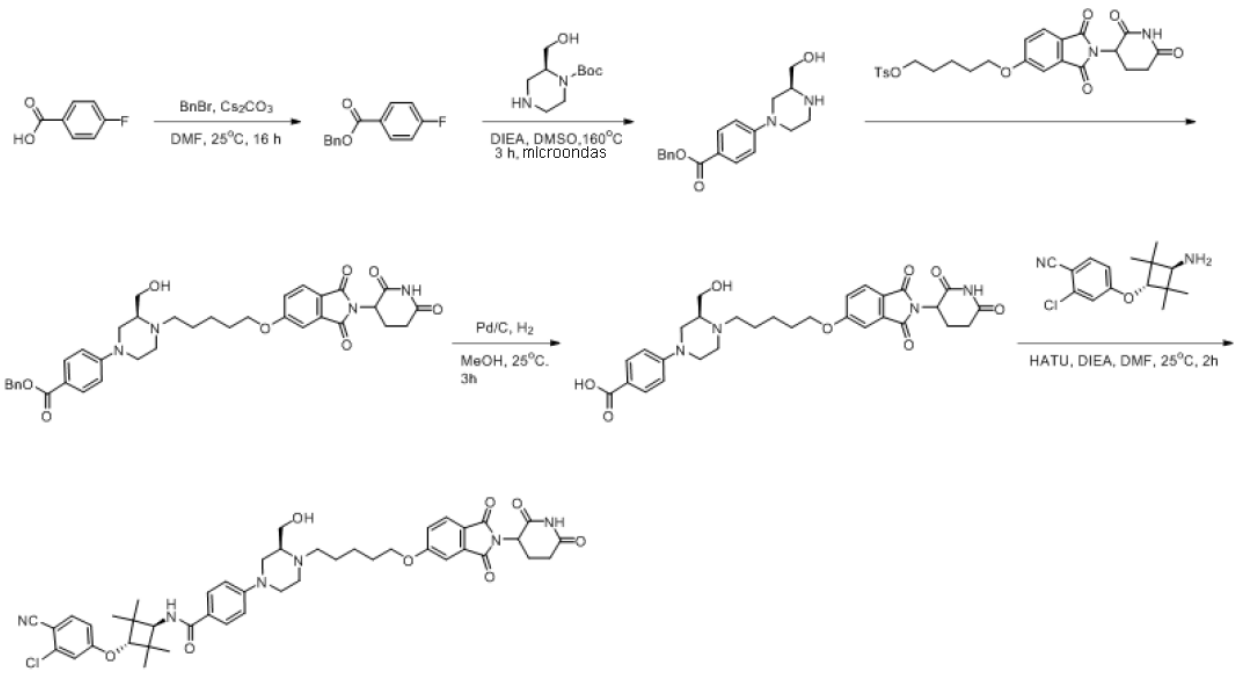
Esquema general 12:



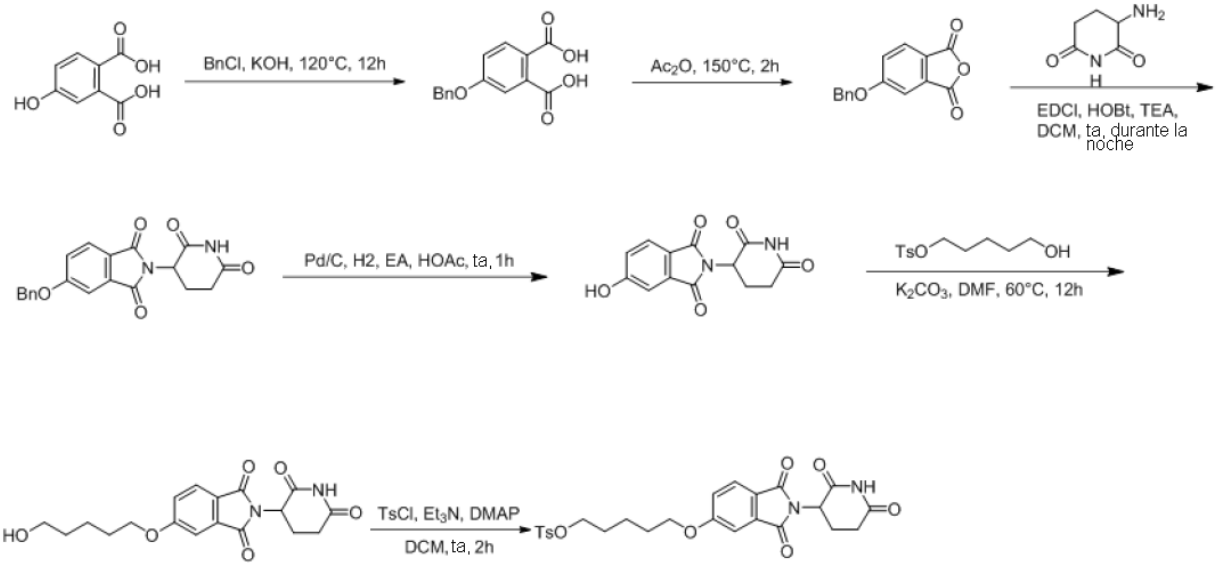
Esquema general 13:



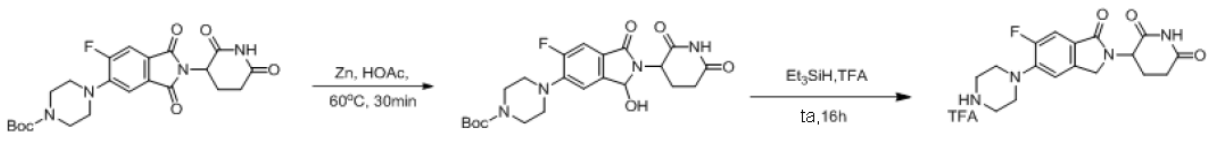
Esquema general 14:



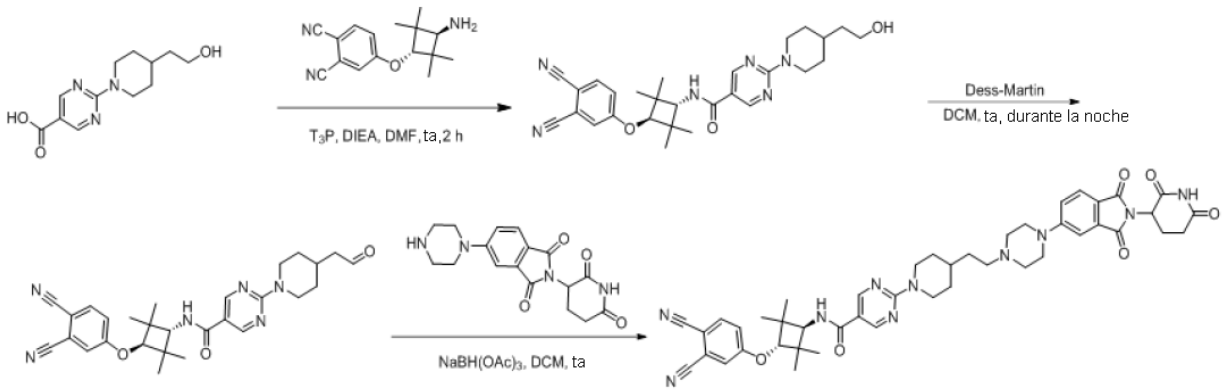
Esquema general 15:



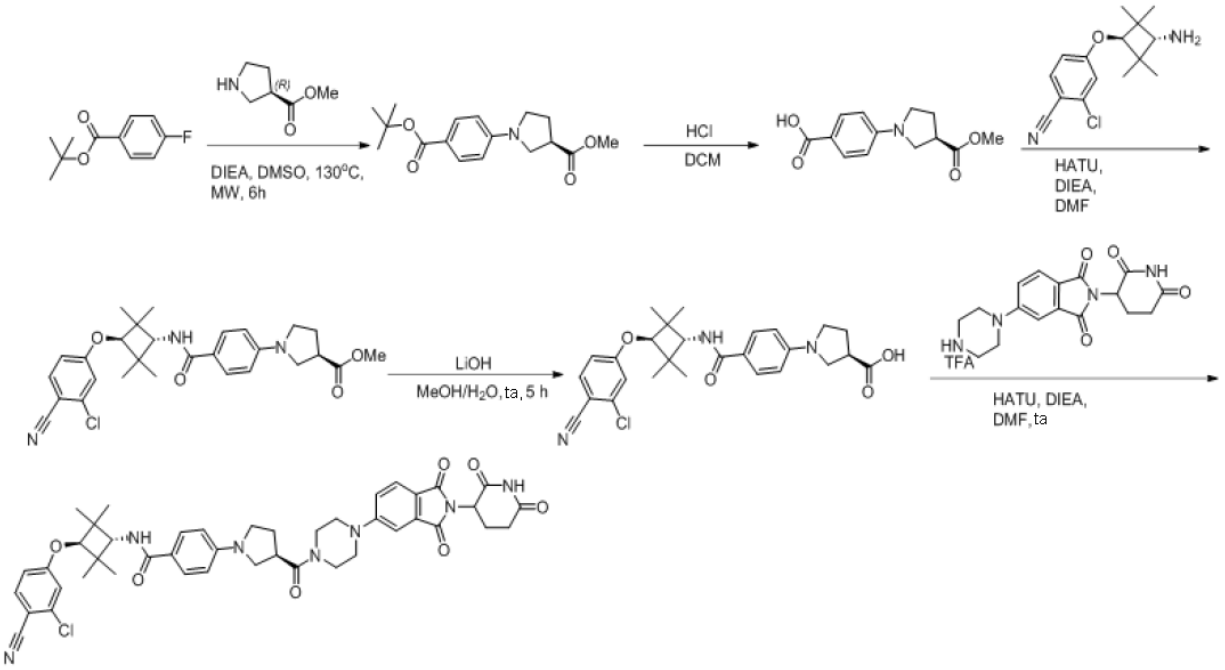
Esquema general 16:



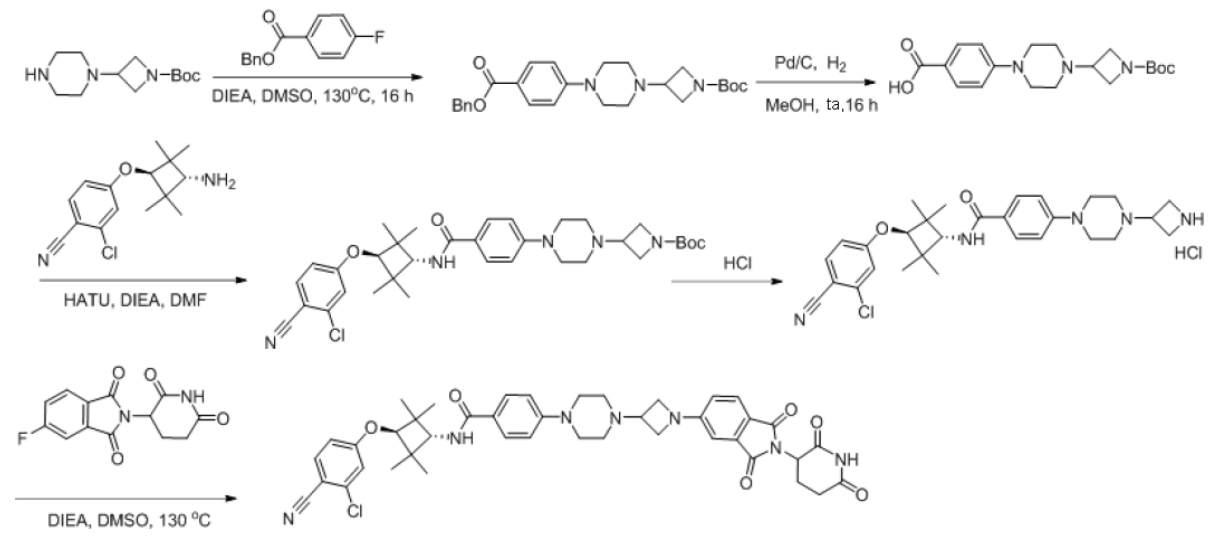
Esquema general 17:



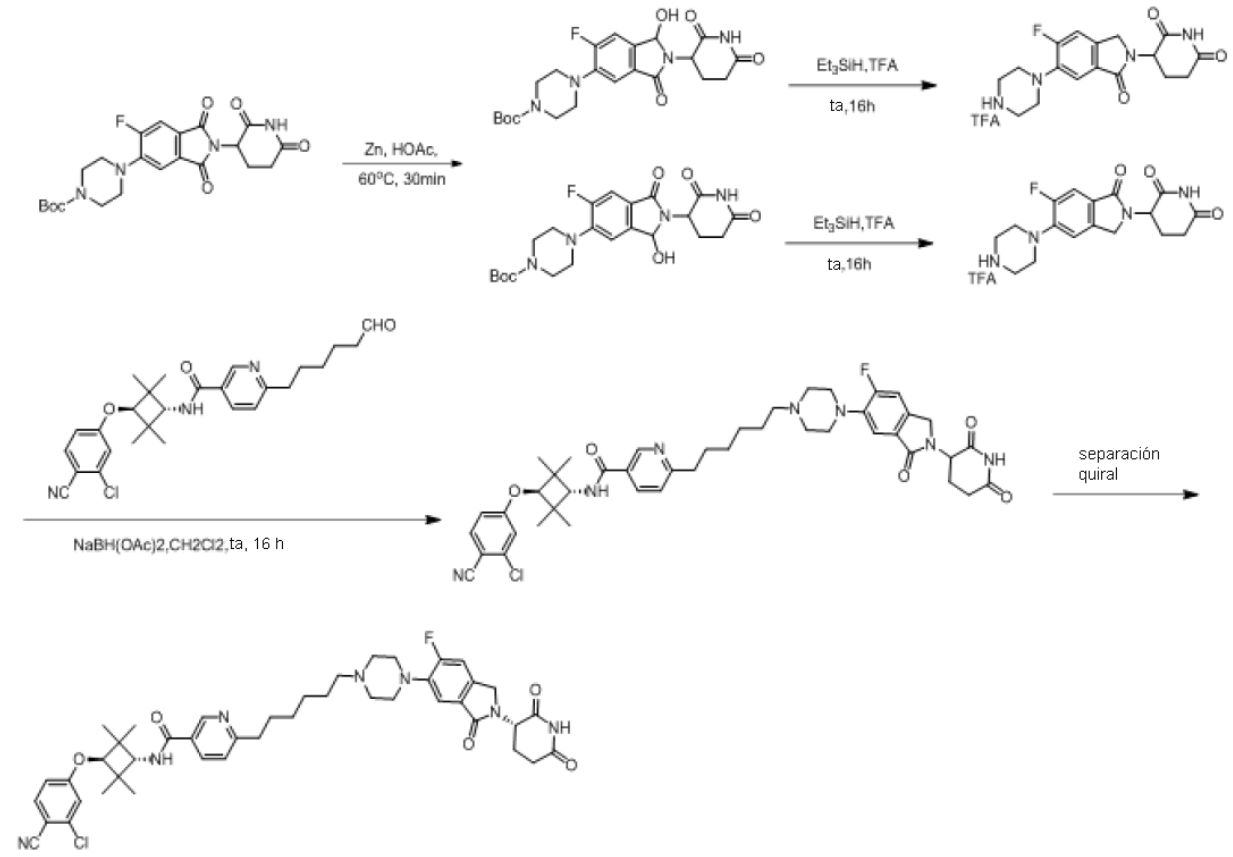
Esquema general 18:



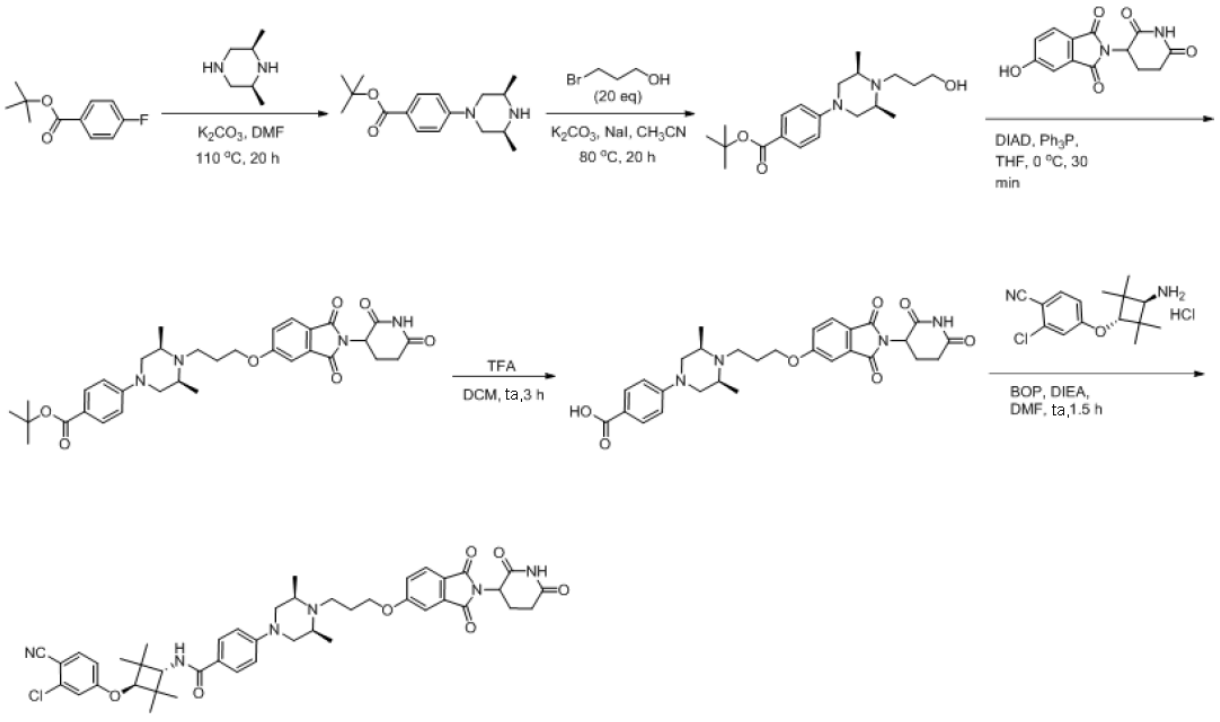
Esquema general 19:



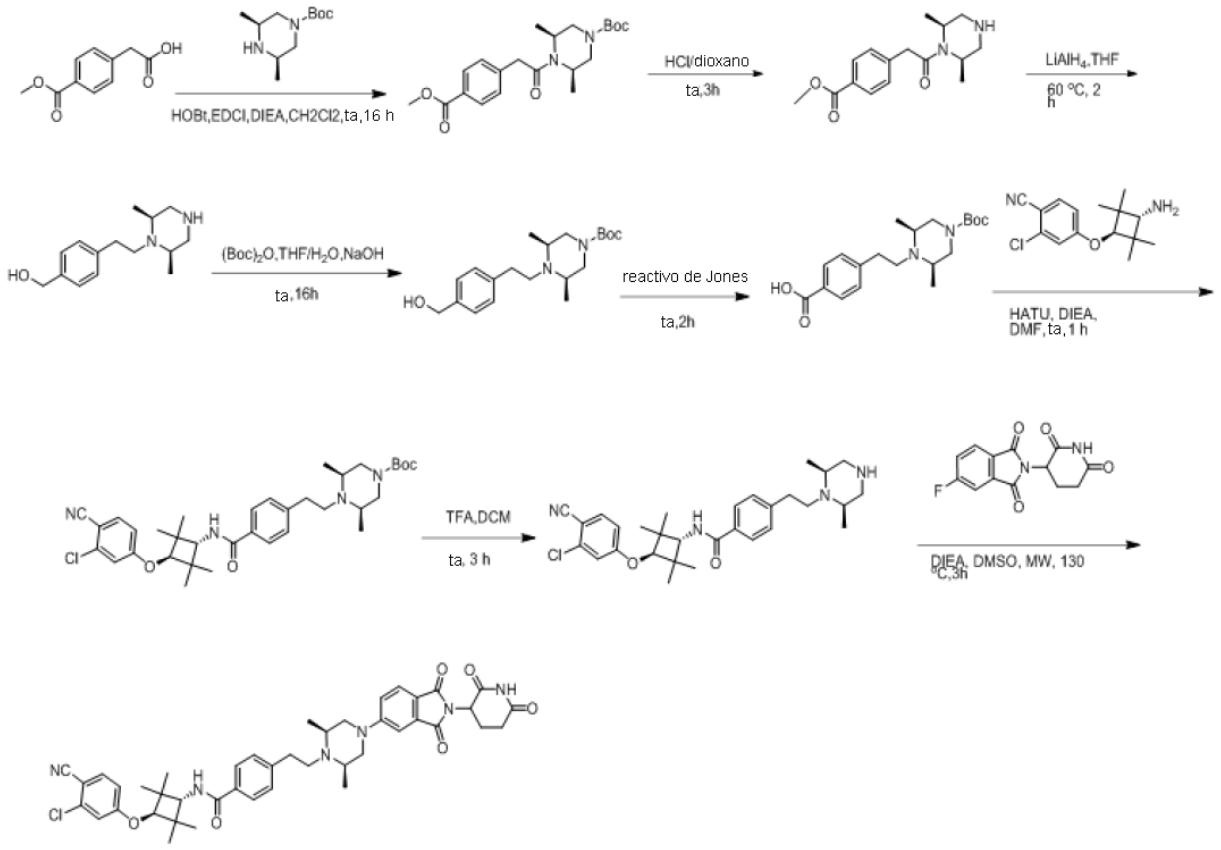
Esquema general 20:



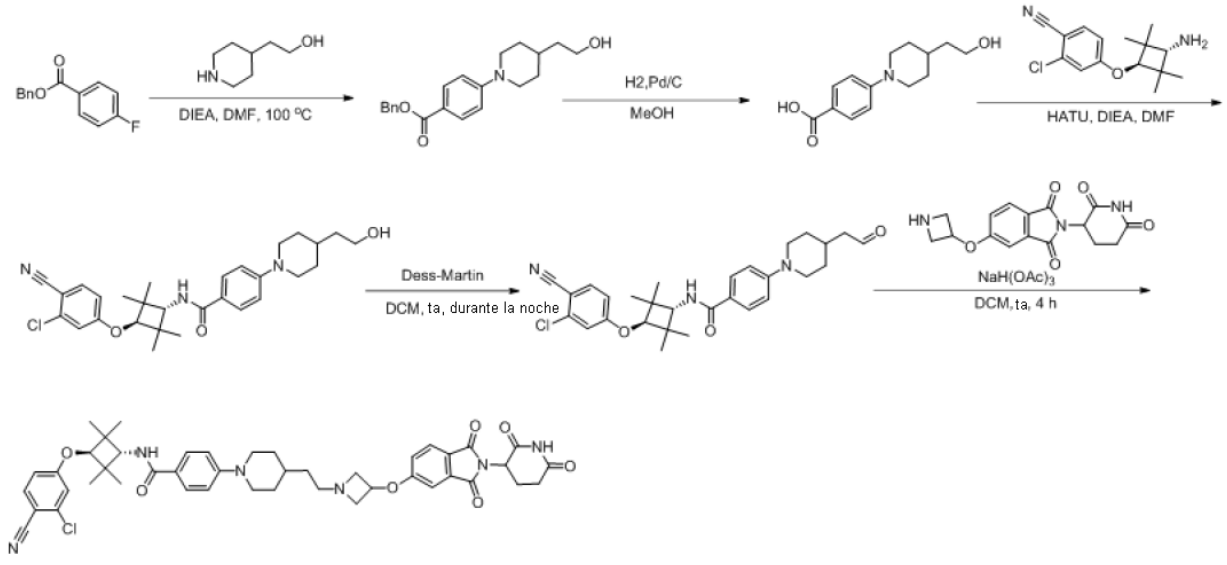
Esquema general 21:



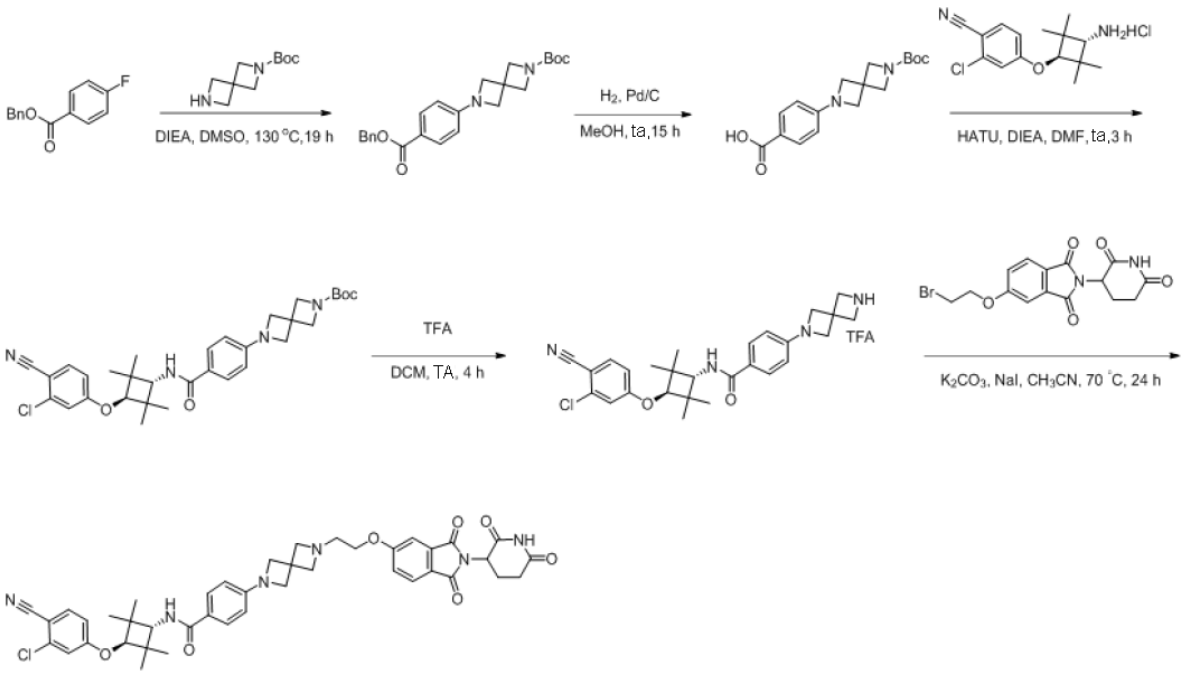
Esquema general 22:



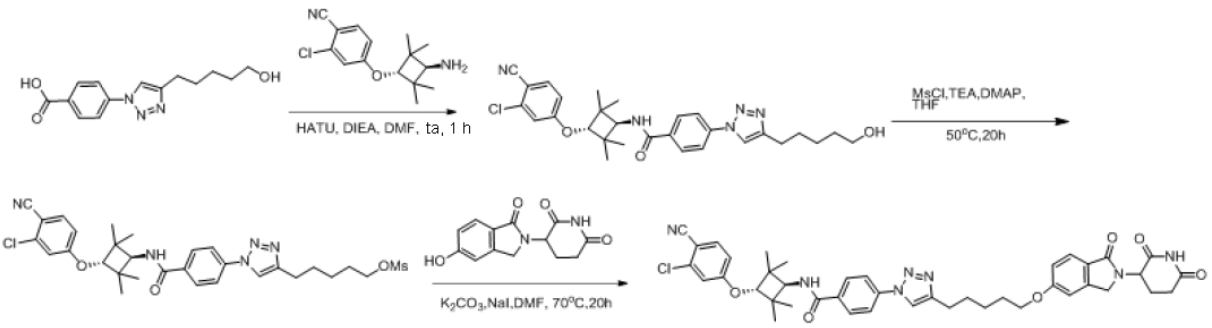
Esquema general 23:



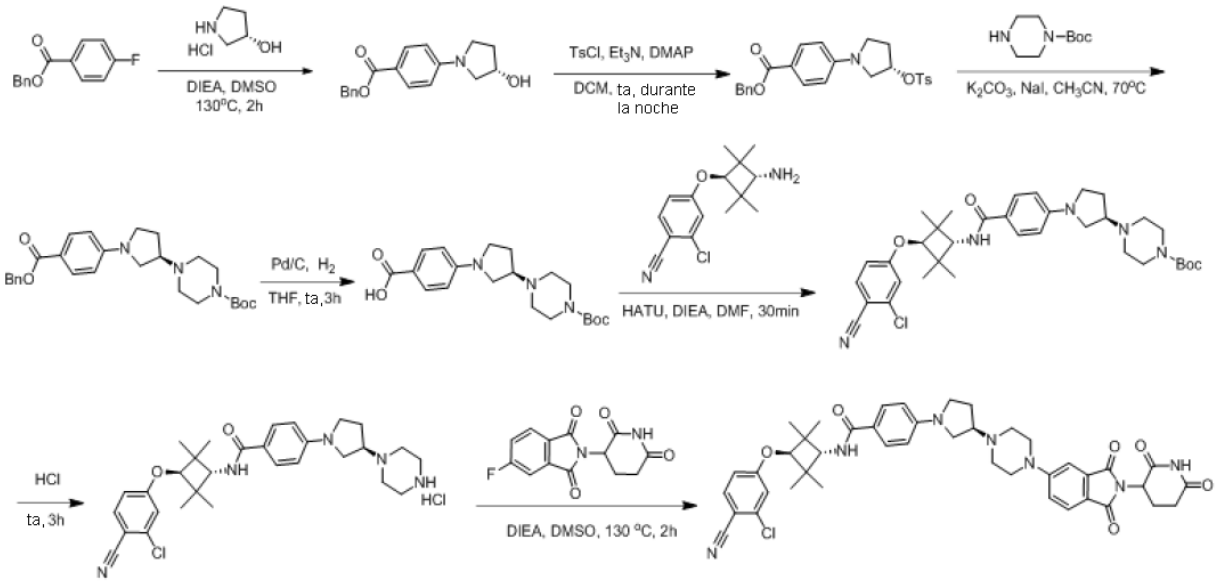
Esquema general 24:



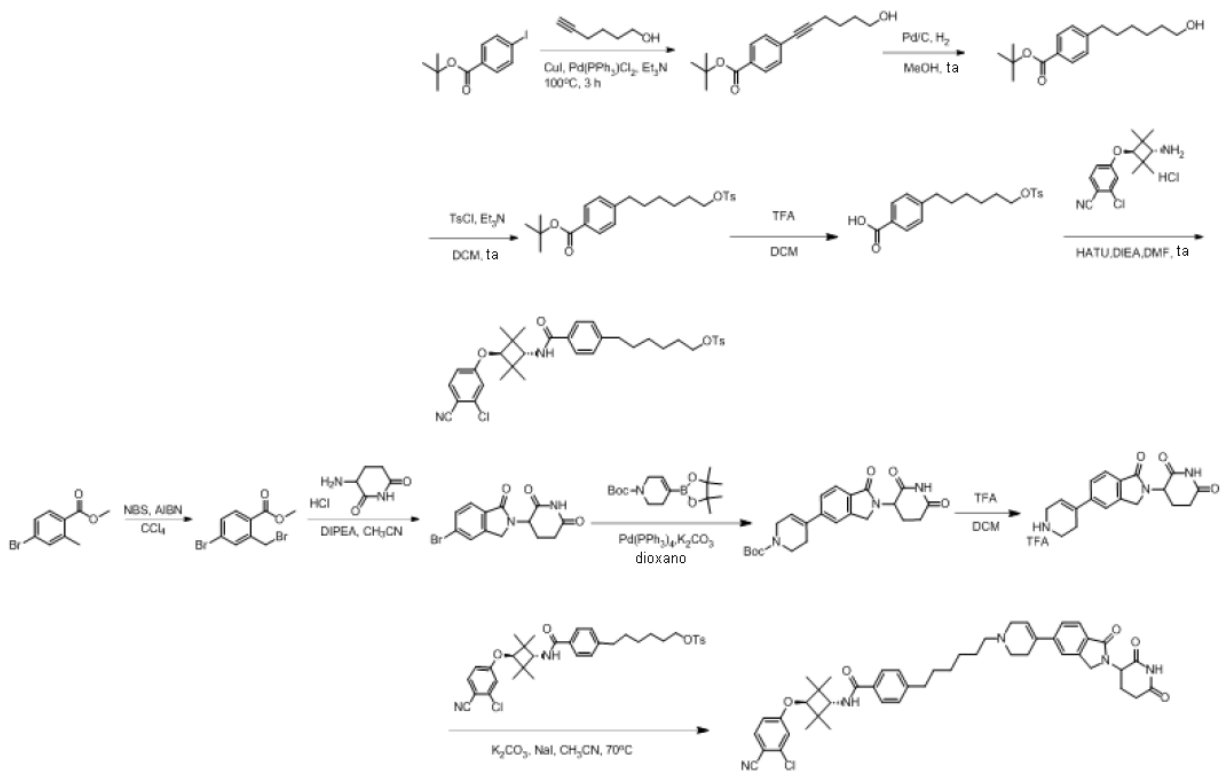
Esquema general 25:



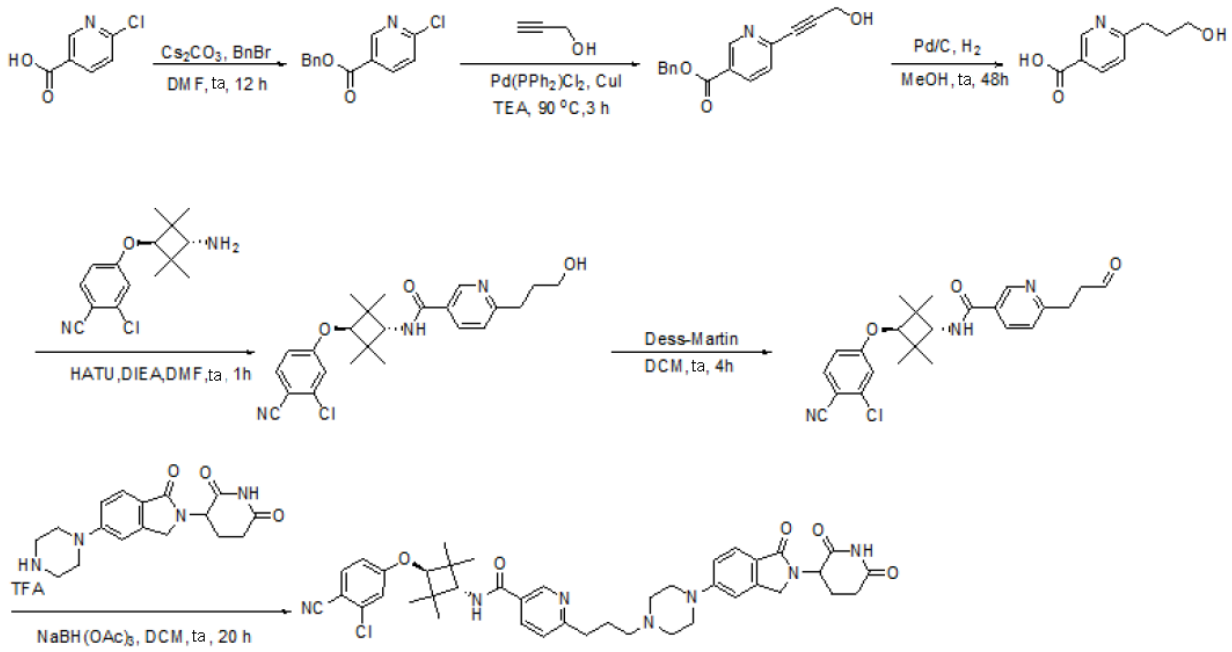
Esquema general 26:



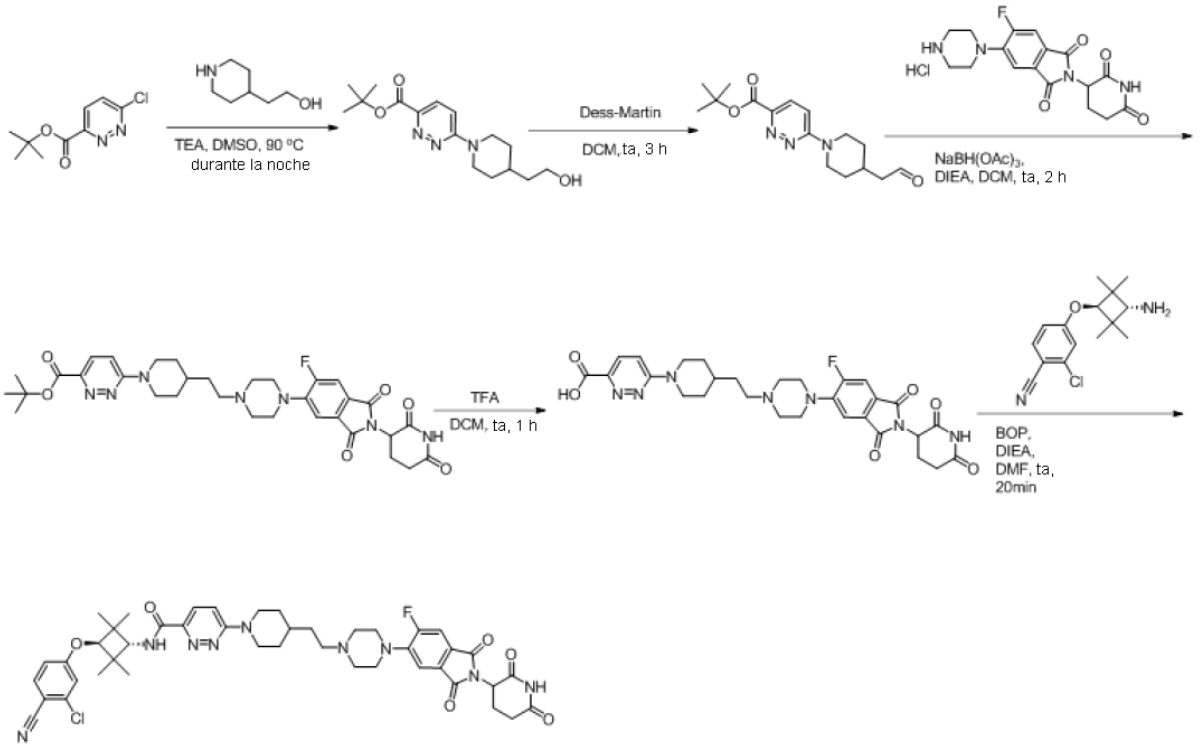
Esquema general 27:



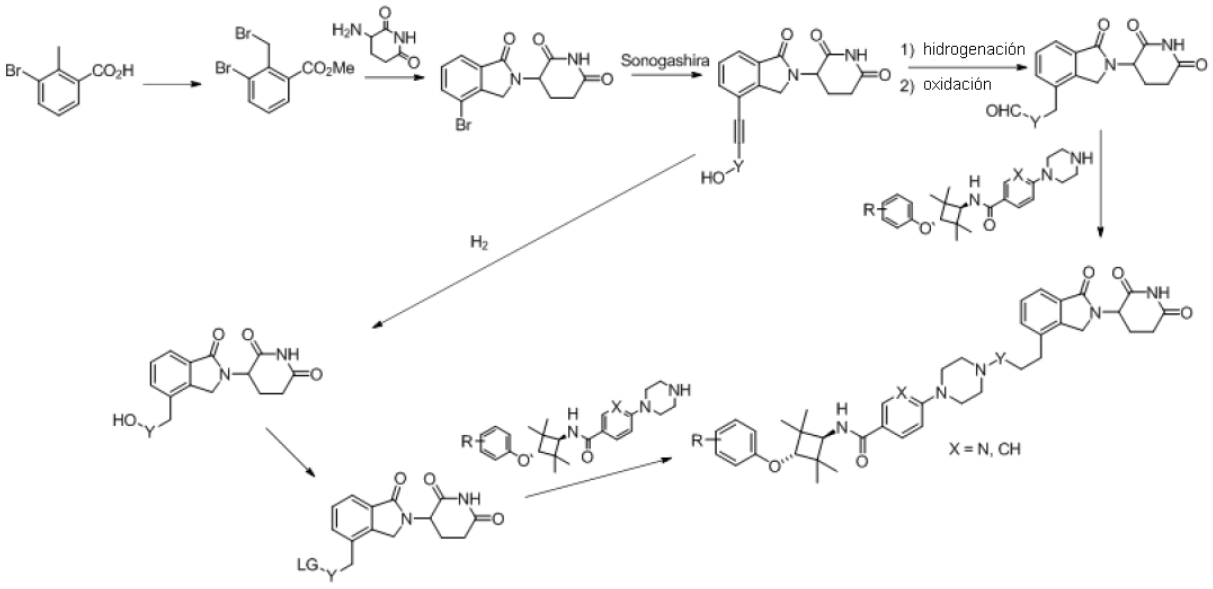
Esquema general 28:



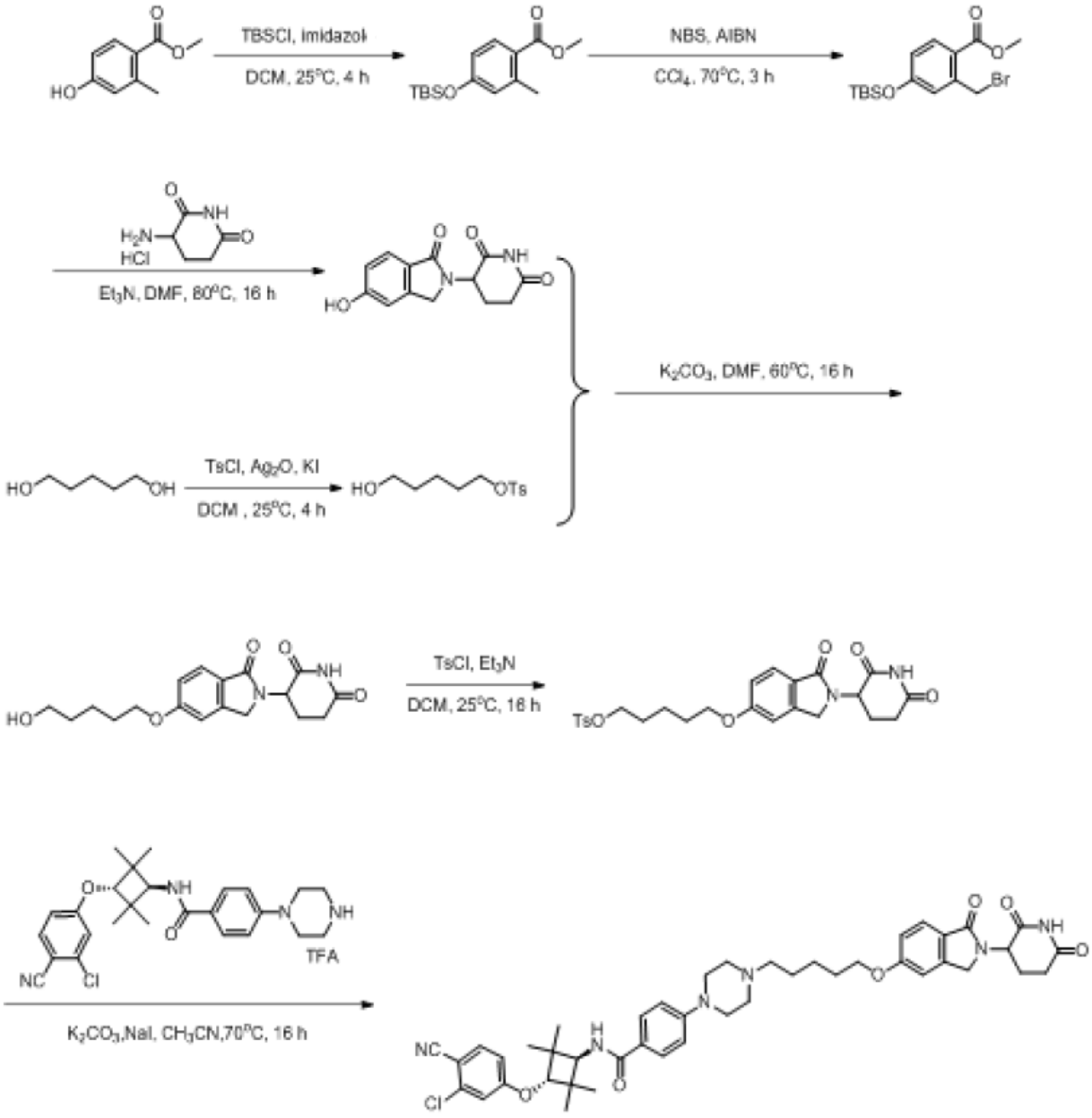
Esquema general 29:



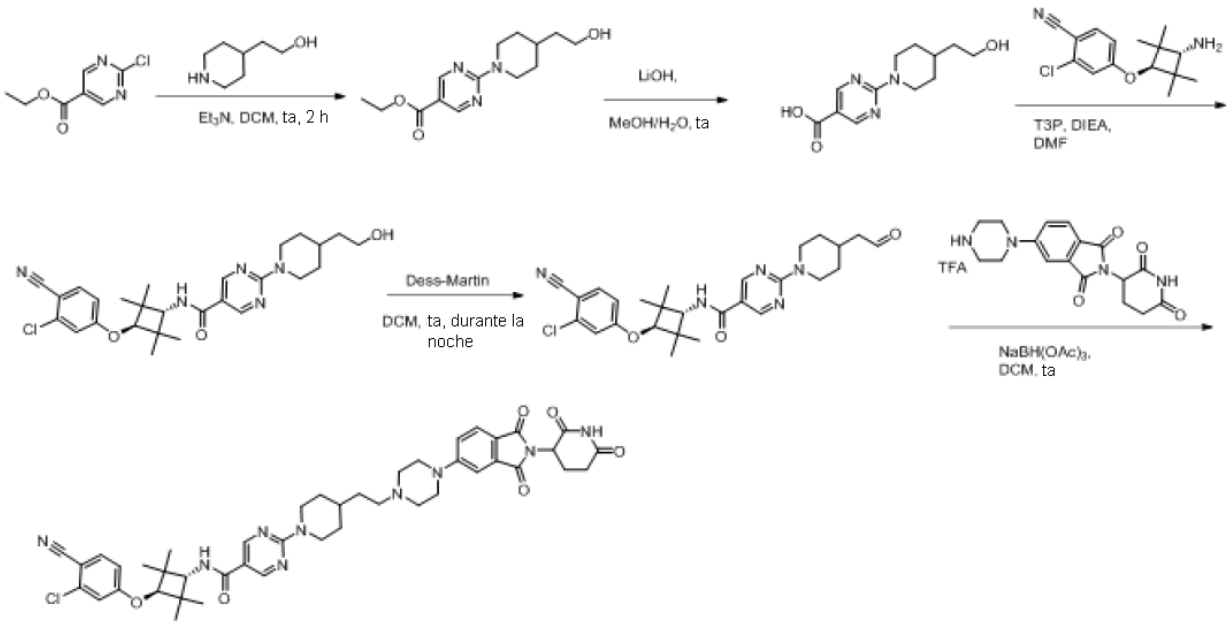
Esquema general 30:



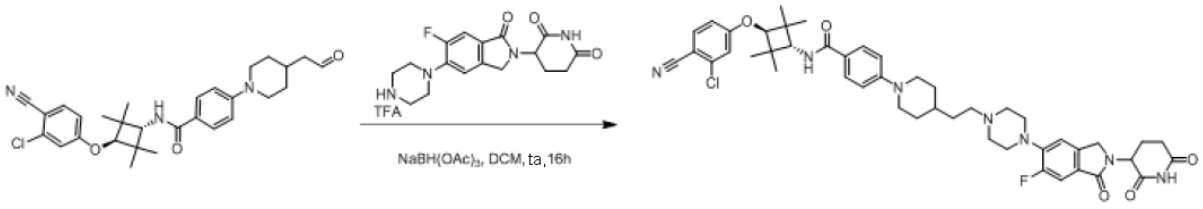
Esquema general 31:



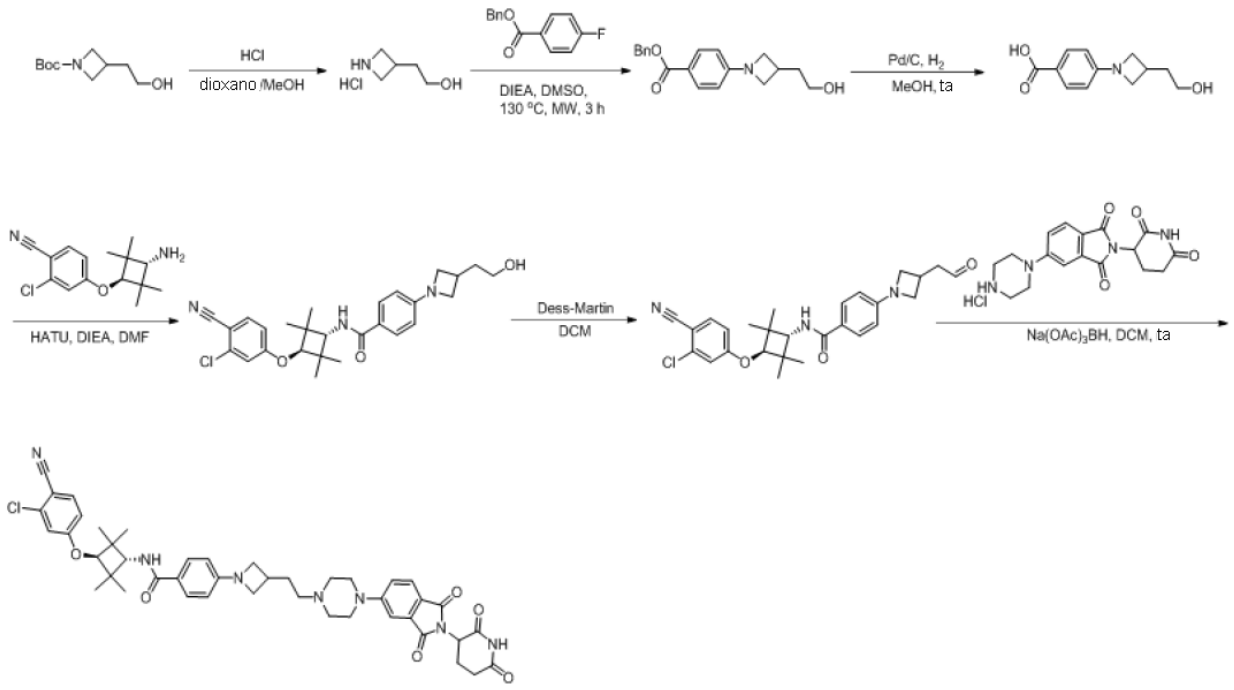
Esquema general 32:



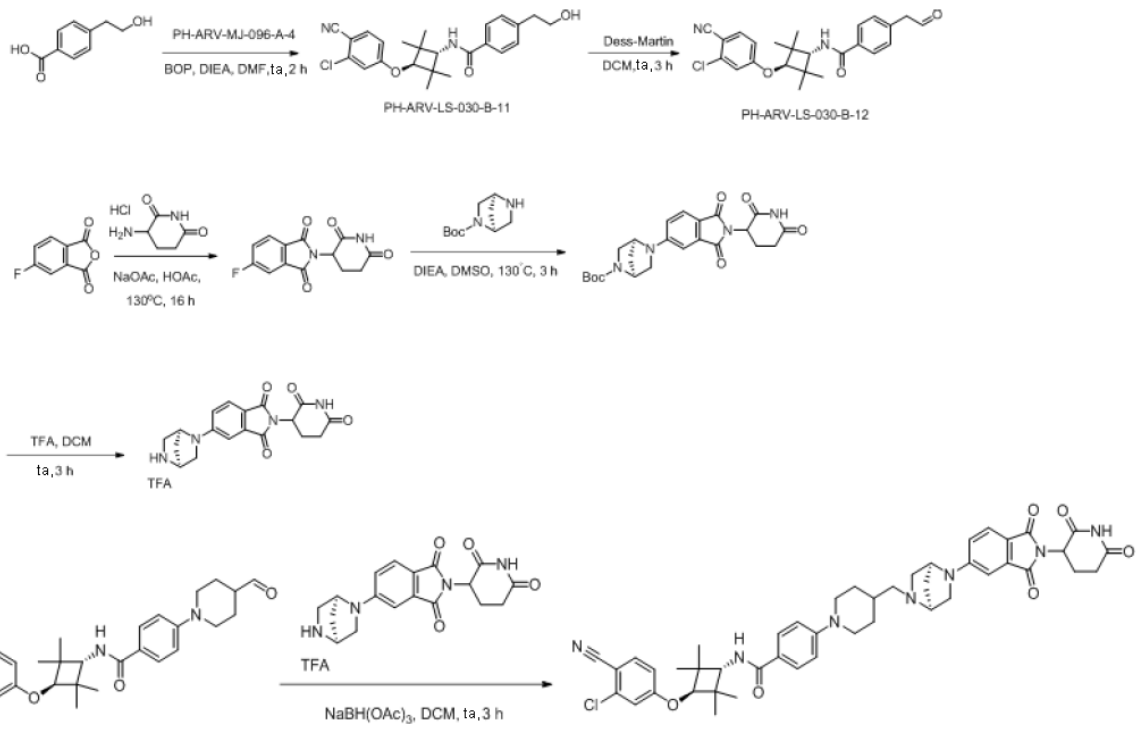
Esquema general 33:



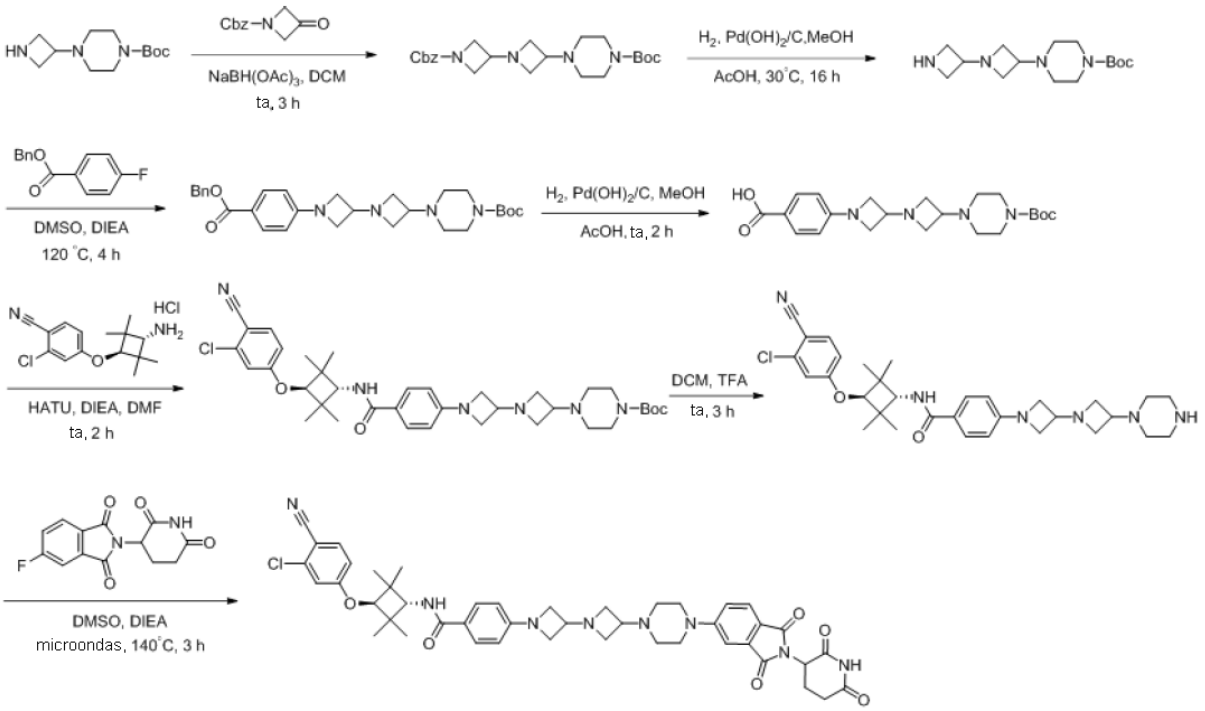
Esquema general 34:



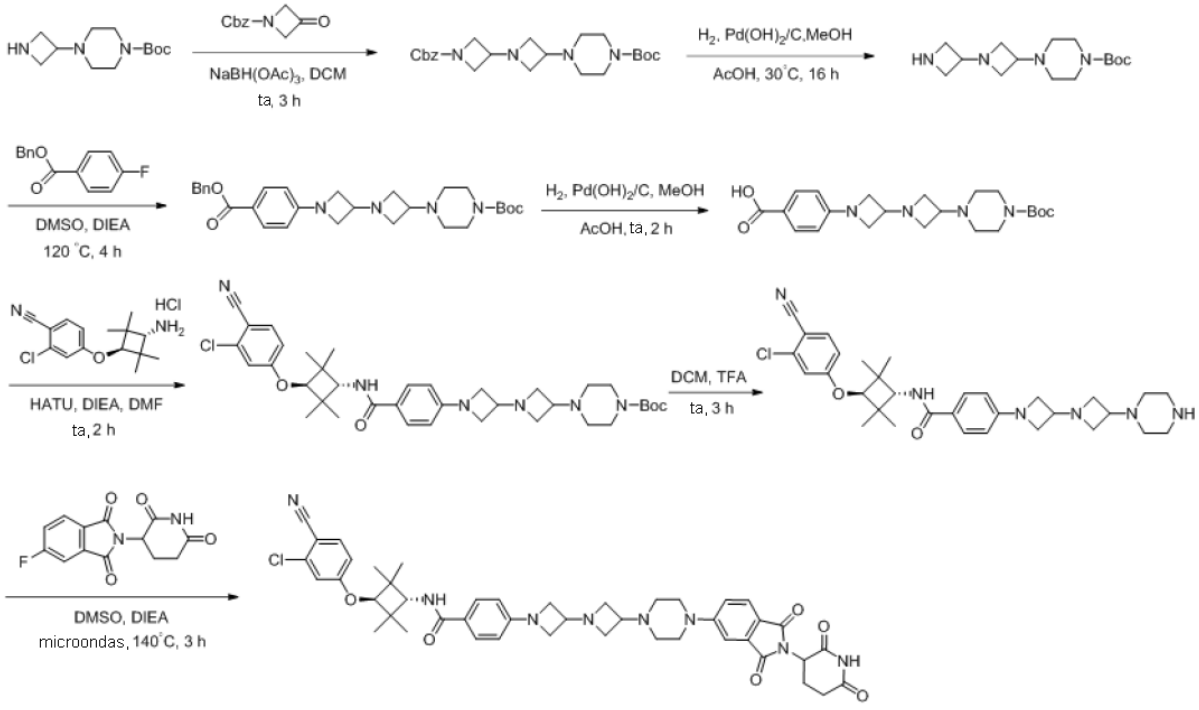
Esquema general 35:



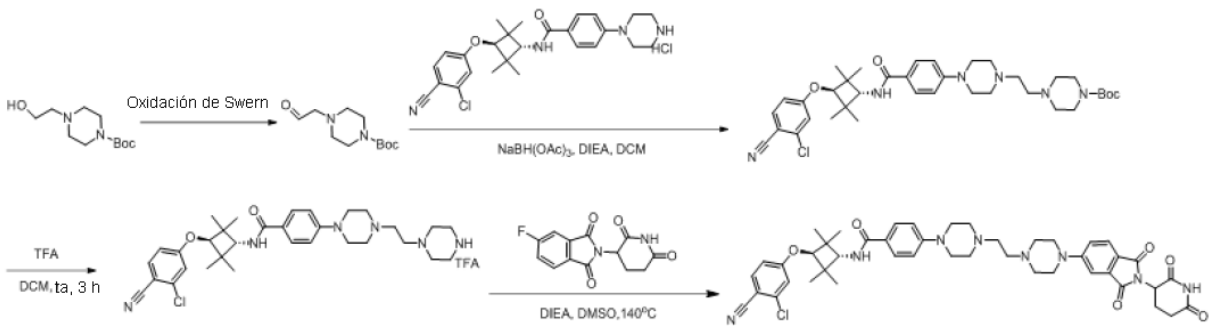
Esquema general 36:



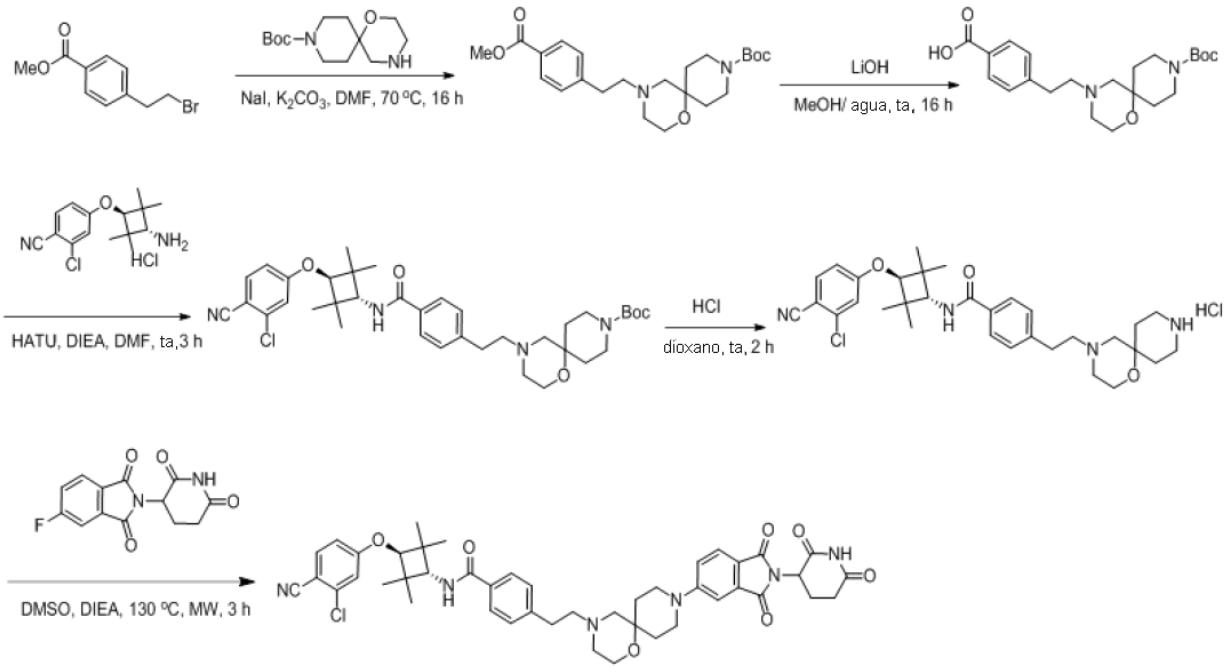
Esquema general 37:



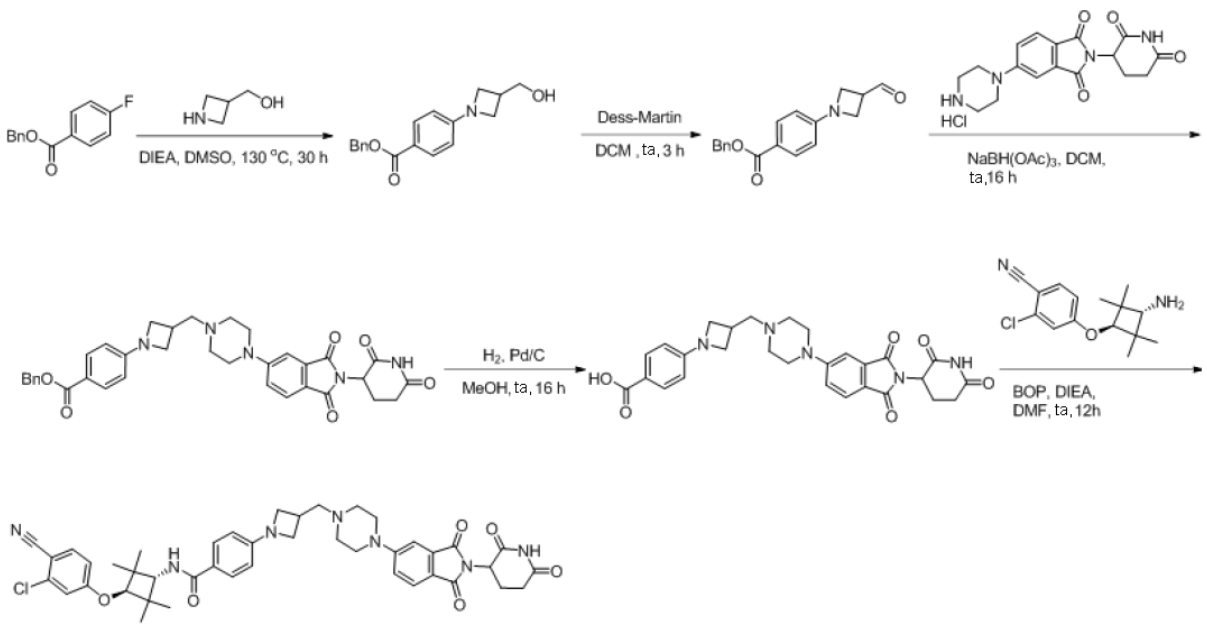
Esquema general 38:



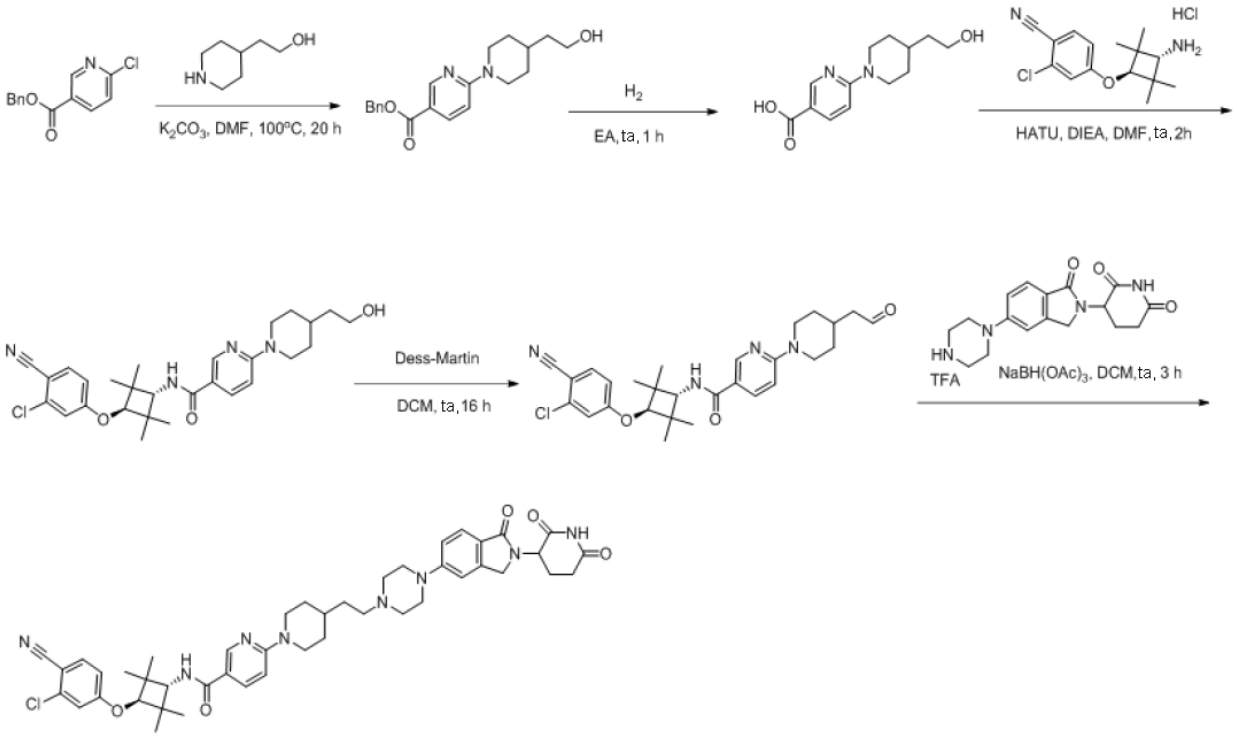
Esquema general 39:



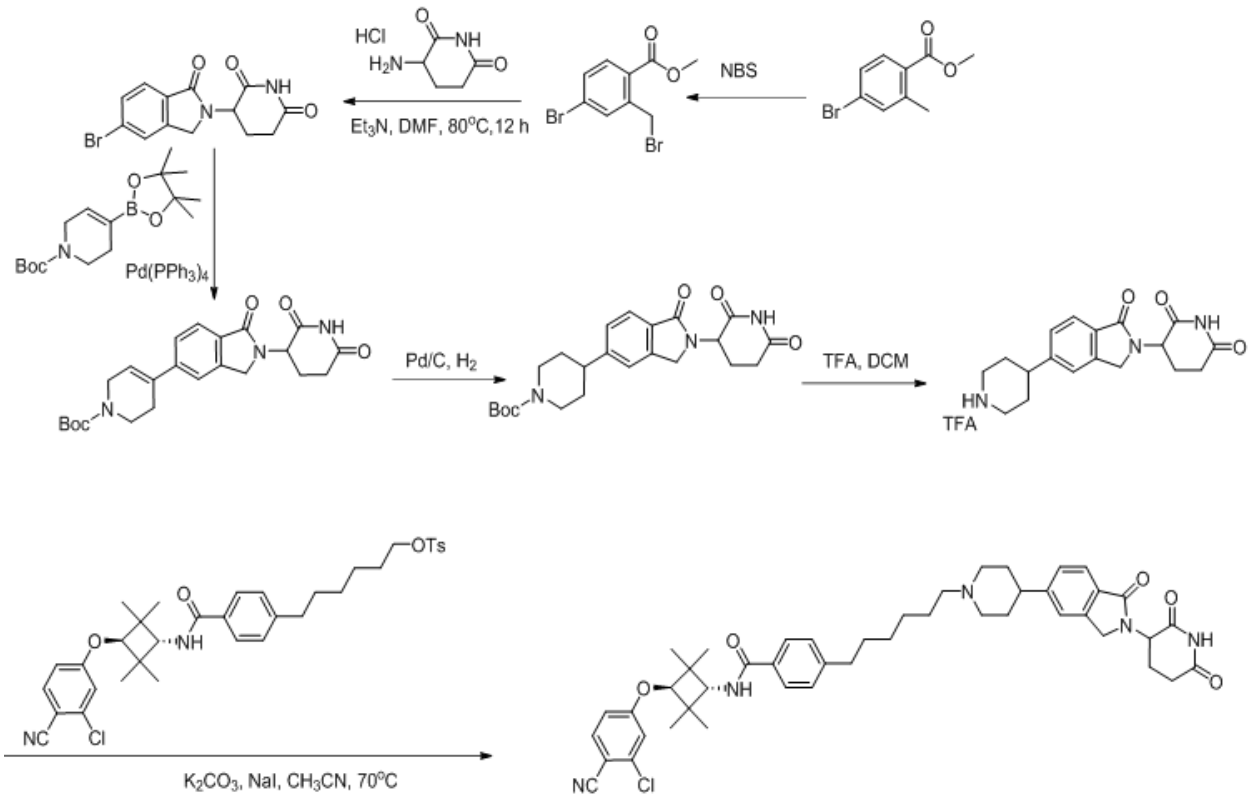
Esquema general 40:



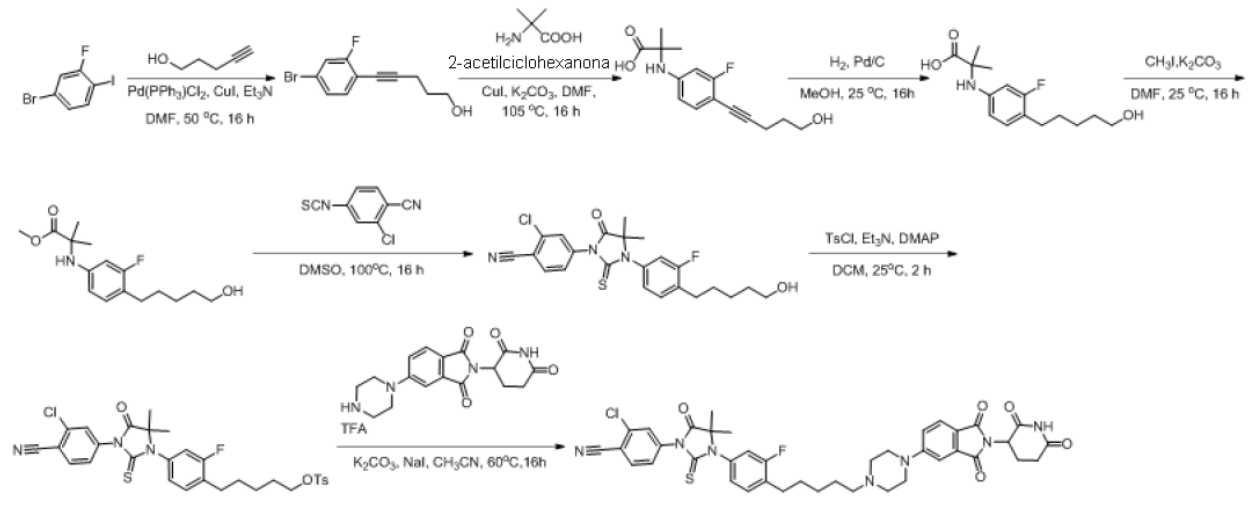
Esquema general 41:



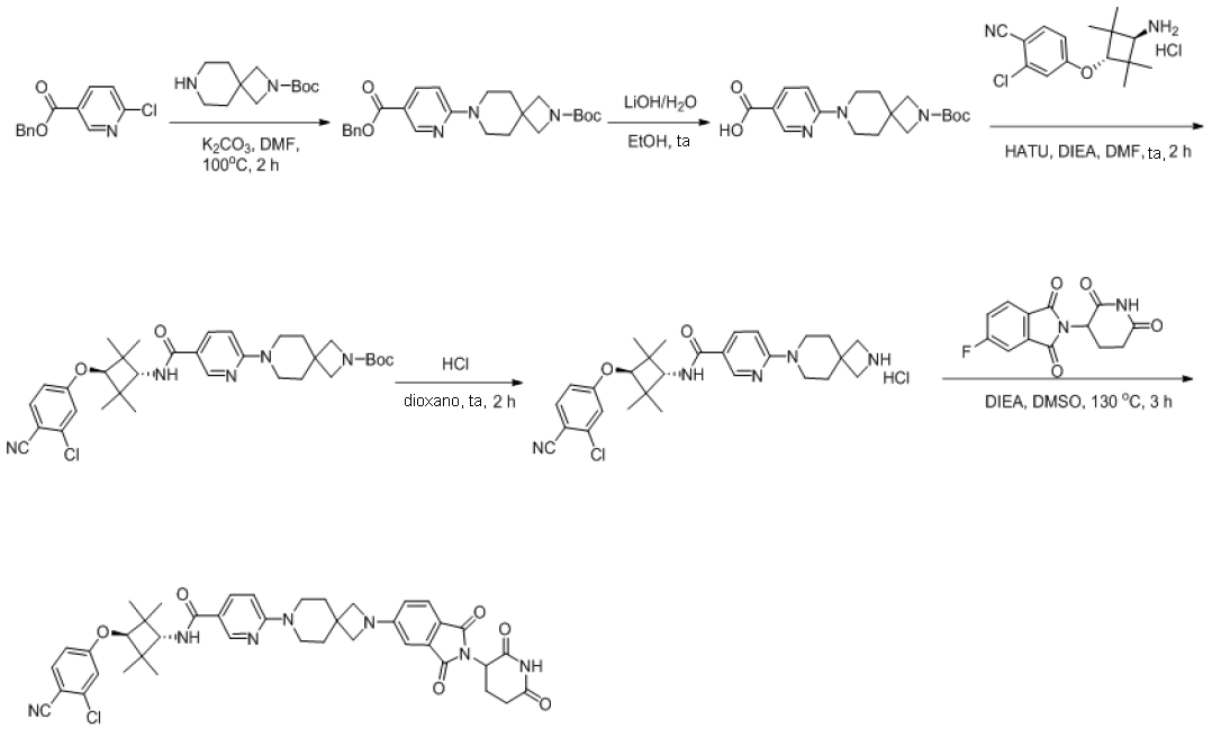
Esquema general 42:



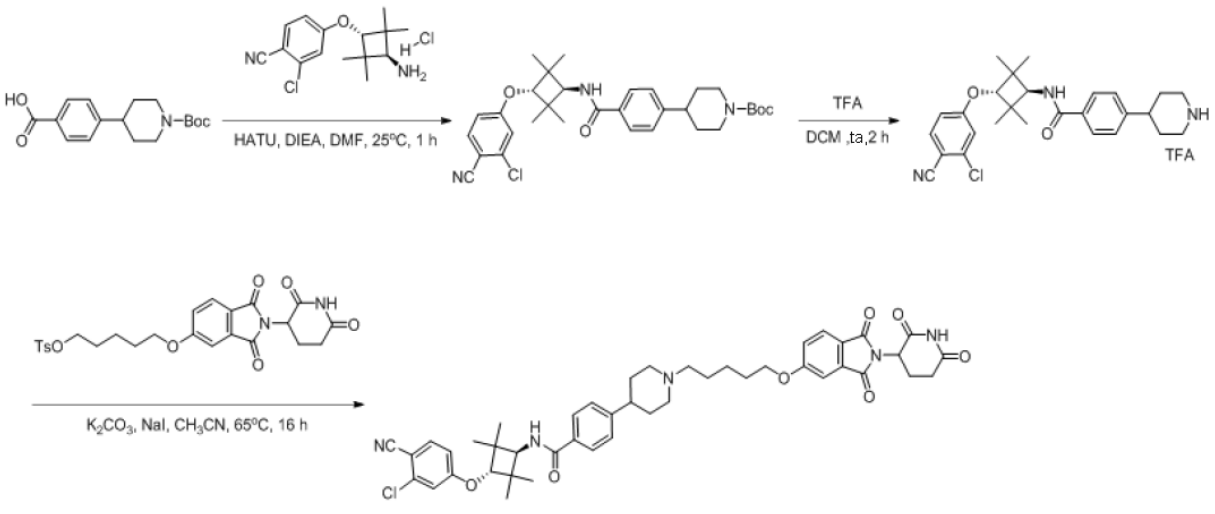
Esquema general 43:



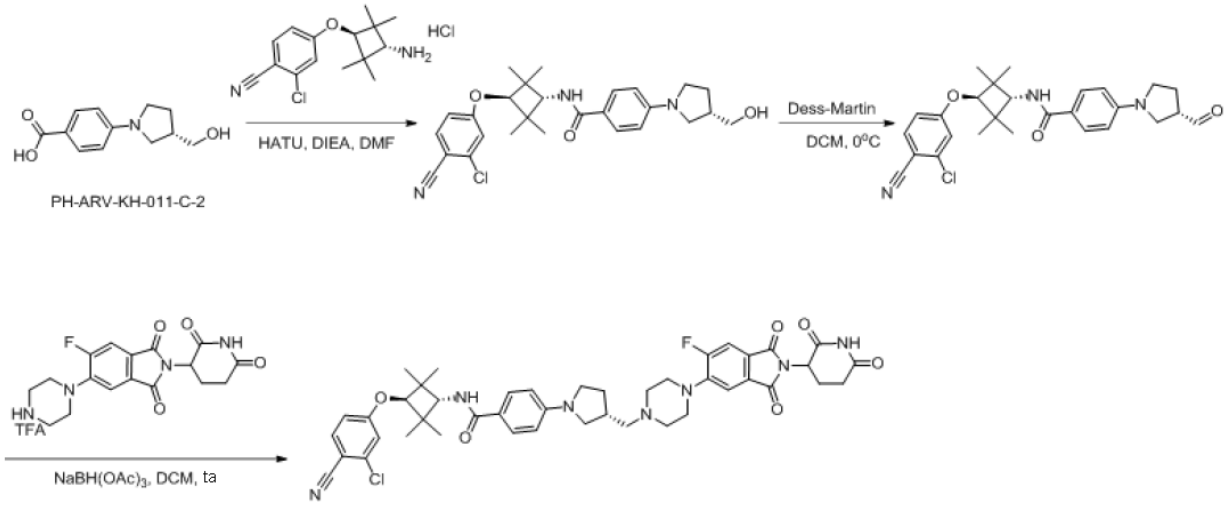
Esquema general 44:



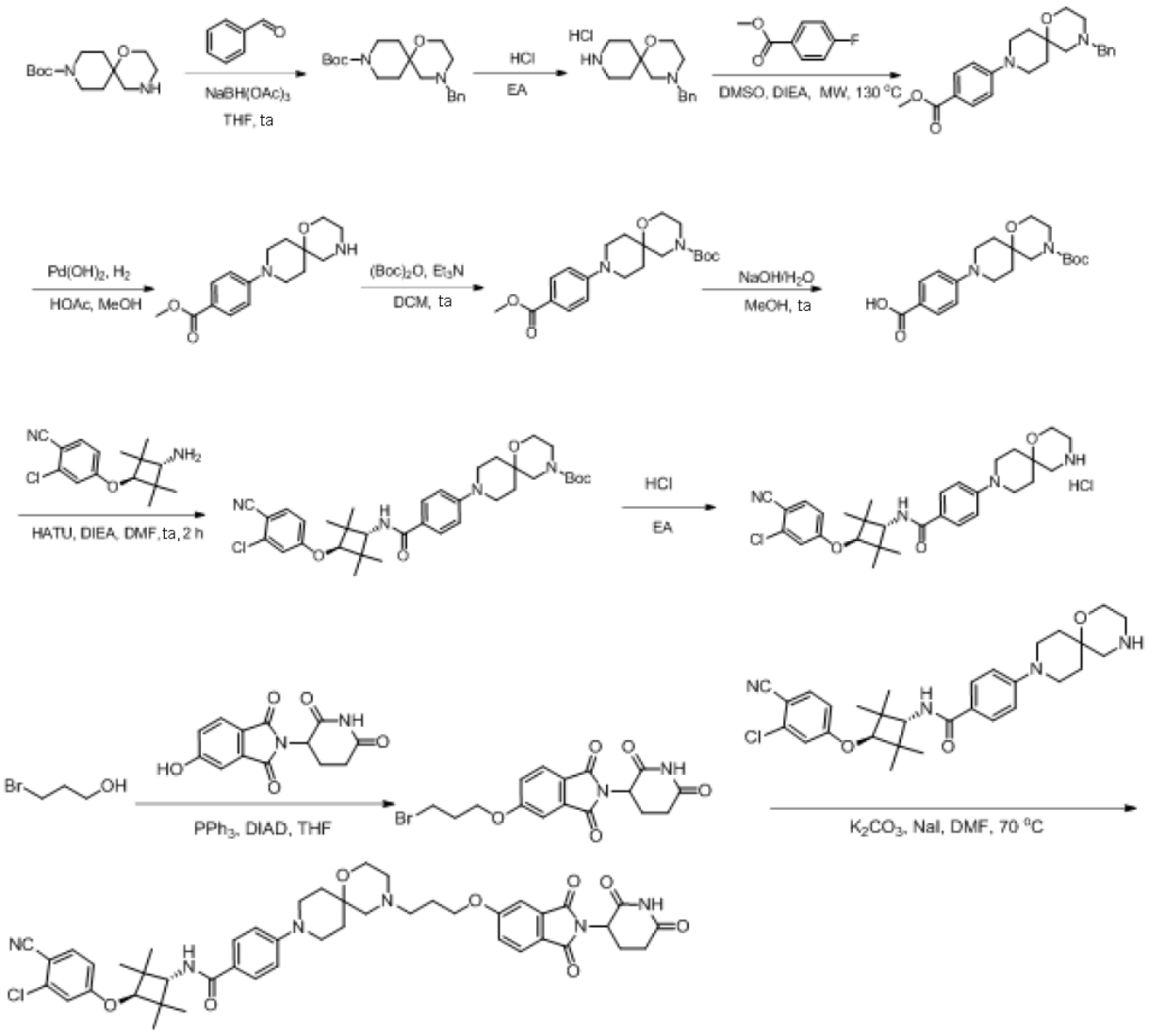
Esquema general 45:



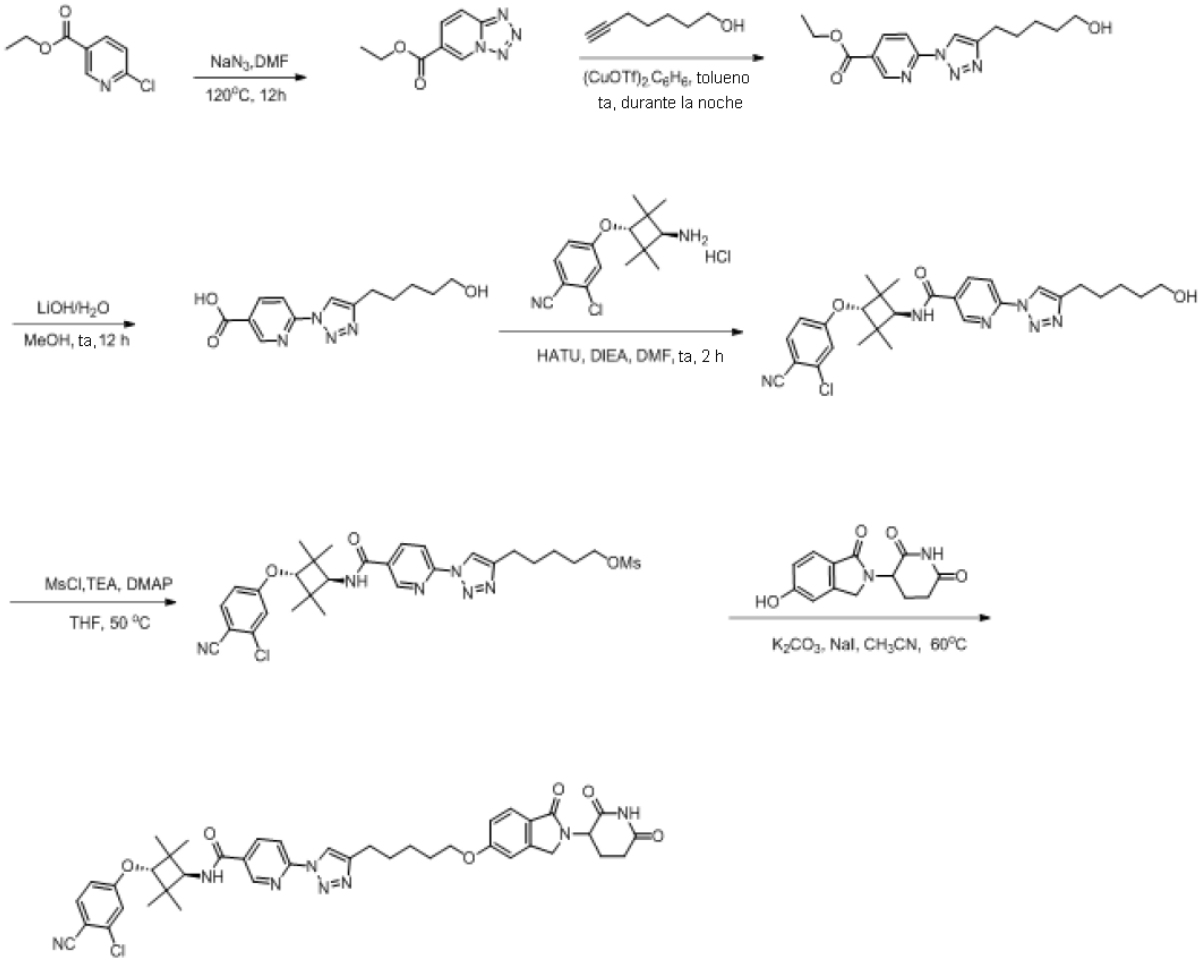
Esquema general 46:



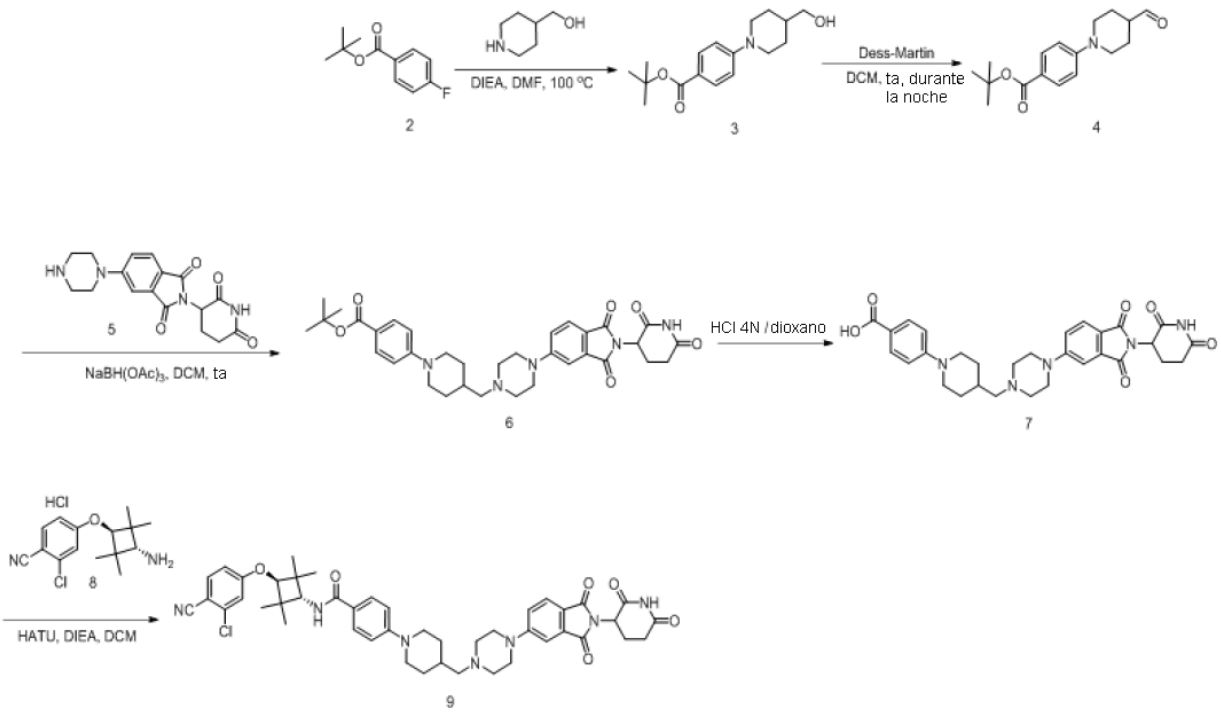
Esquema general 47:



Esquema general 48:



Esquema general 49:



A una disolución de 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butilo 3 (15 g, 51,4 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (26,1 g, 61,6 mmol) en baño de agua enfriada con hielo y se agitó la disolución transparente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y se añadió EtOAc. Se pasó la mezcla a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con EtOAc y se evaporó el disolvente para dar el producto bruto. (Se combinó con otro lote de producto bruto que comenzó a partir de 10 g de material de partida para la purificación). Se cargó el producto bruto en seco en el dispositivo ISCO (el 0-10% de MeOH/DCM) para la separación. Se obtuvo como producto 16,11 g de sólido de color amarillo claro 4 (rendimiento del 65%).

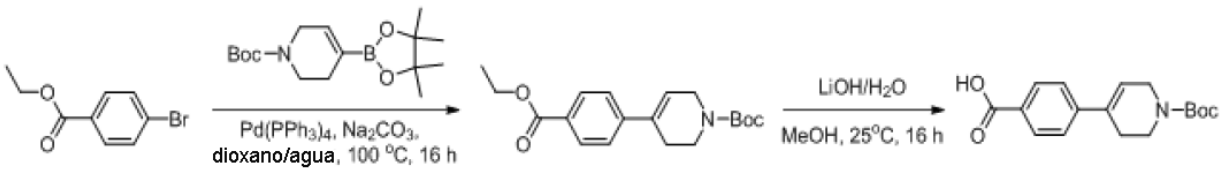
A una mezcla de 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo 4 (15,79 g, 54,2 mmol) y diclorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona 5 (22,5 g, 54,2 mmol) en DCM (500 ml) se le añadió acetato de sodio (4,44 g, 54,2 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 3 minutos y se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (20,0 g, 94,8 mmol) a lo largo de 10 minutos y se retiró el baño tras 10 minutos adicionales. Tras 21 h, se añadieron agua (500 ml) y DCM (150 ml), se retiró la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (150 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas con Na_2SO_4, y se

evaporó el disolvente para dar el producto bruto 6 que se cargó en seco con gel de sílice en el dispositivo ISCO (el 0-10% de MeOH/DCM, columna de 750 g) para la separación. Se recogieron las fracciones y se secaron, se intercambiaron por DCM dos veces, y se secaron a alto vacío durante 26 horas para proporcionar 18,15 g de 6 (rendimiento del 60%) como un sólido amarillo.

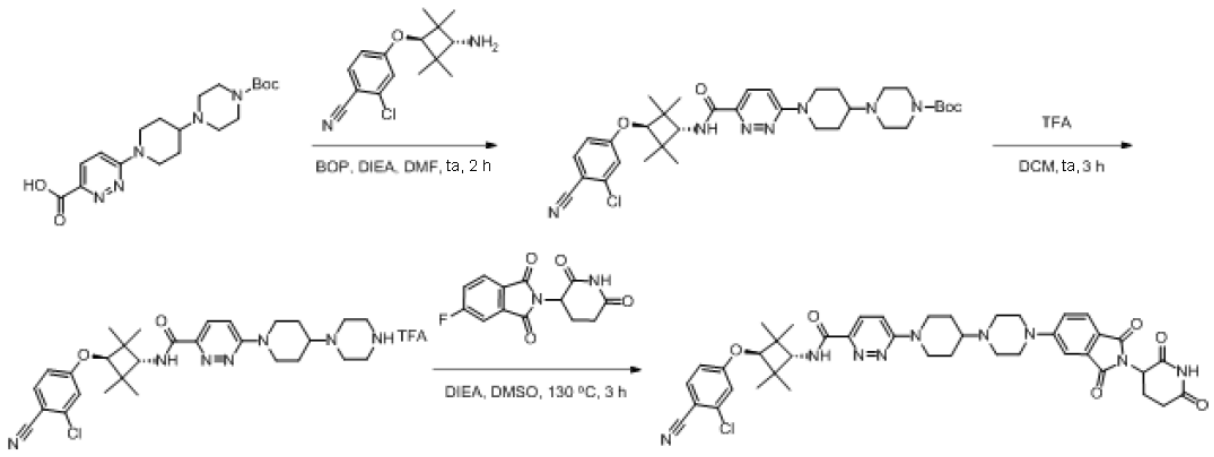
Se añadió HCl 4 N en dioxano (40 ml, 29,3 mmol) a 4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butilo 6 (18,15 g, 29,3 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 50ºC durante 7 horas. Se evaporó el disolvente y se intercambió por DCM dos veces, se secó a alto vacío durante la noche. Se intercambió con DCM de nuevo dos veces, se secó a alto vacío durante 8 horas para proporcionar 18,77 g (rendimiento del 101%) de 7 como un sólido de color marrón claro.

A una disolución de clorhidrato de 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo 8 (8,9 g, 28,2 mmol) y diclorhidrato de ácido 4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoico 7 (18,7 g, 29,6 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió base de Hunig (24,2 ml, 140 mmol) y se añadió HATU (11,0 g, 29,0 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 17 h, entonces se lavó con $NaHCO_3$ sat. (250 ml) dos veces, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se cargó el producto en seco con gel de sílice en la columna. El dispositivo ISCO (el 0% a 3 CV, el 0-10% de MeOH/DCM a 30 CV, columna de 750 g) separó la mezcla. Se secó el producto en horno a vacío calentado a 40ºC durante 16 horas para dar 9 19,6 g (rendimiento del 85%, puro al 99,55% mediante 18 minutos de método analítico) como un sólido amarillo.

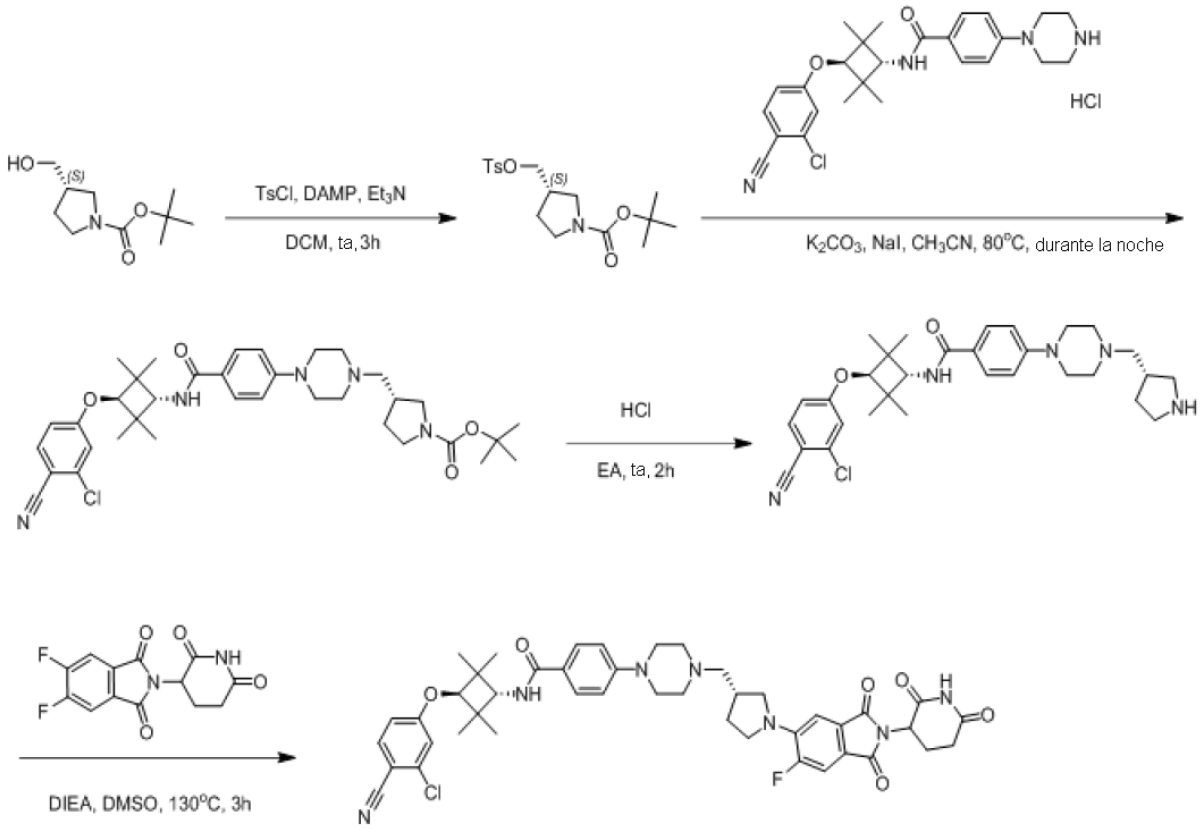
Esquema general 50:



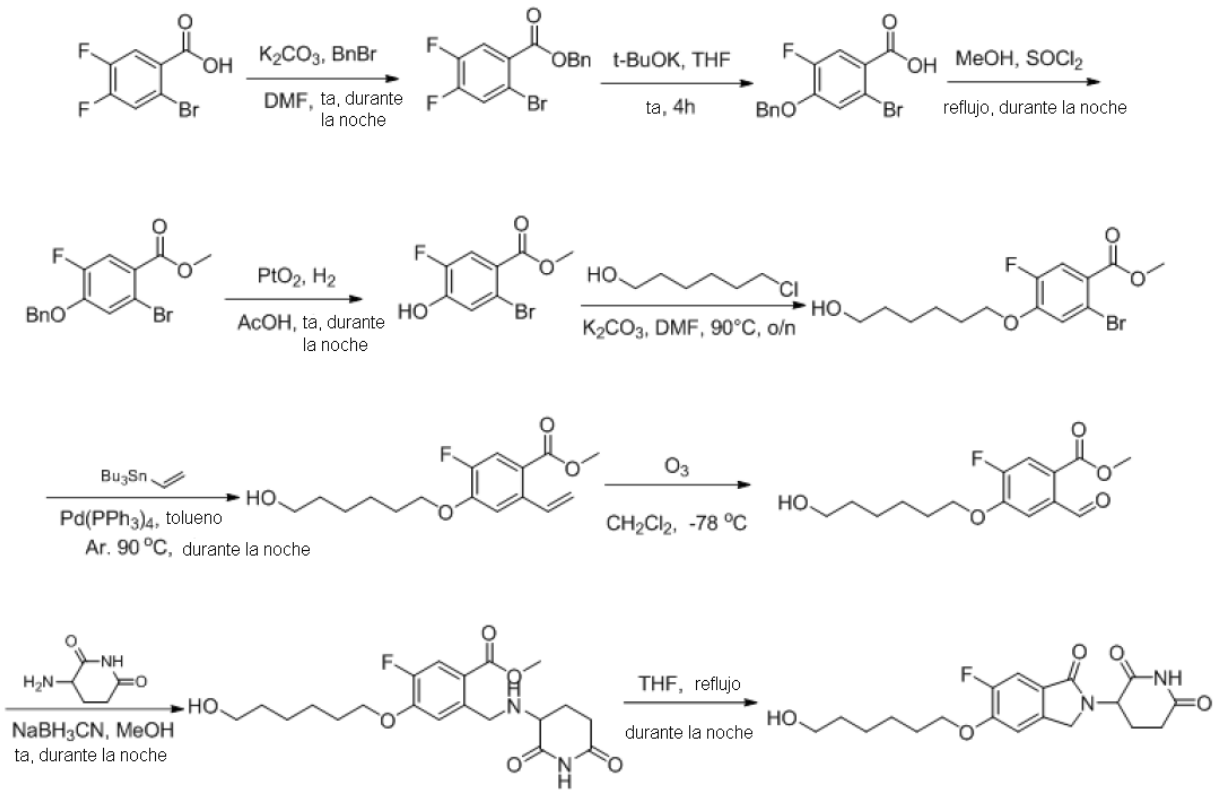
Esquema general 52:



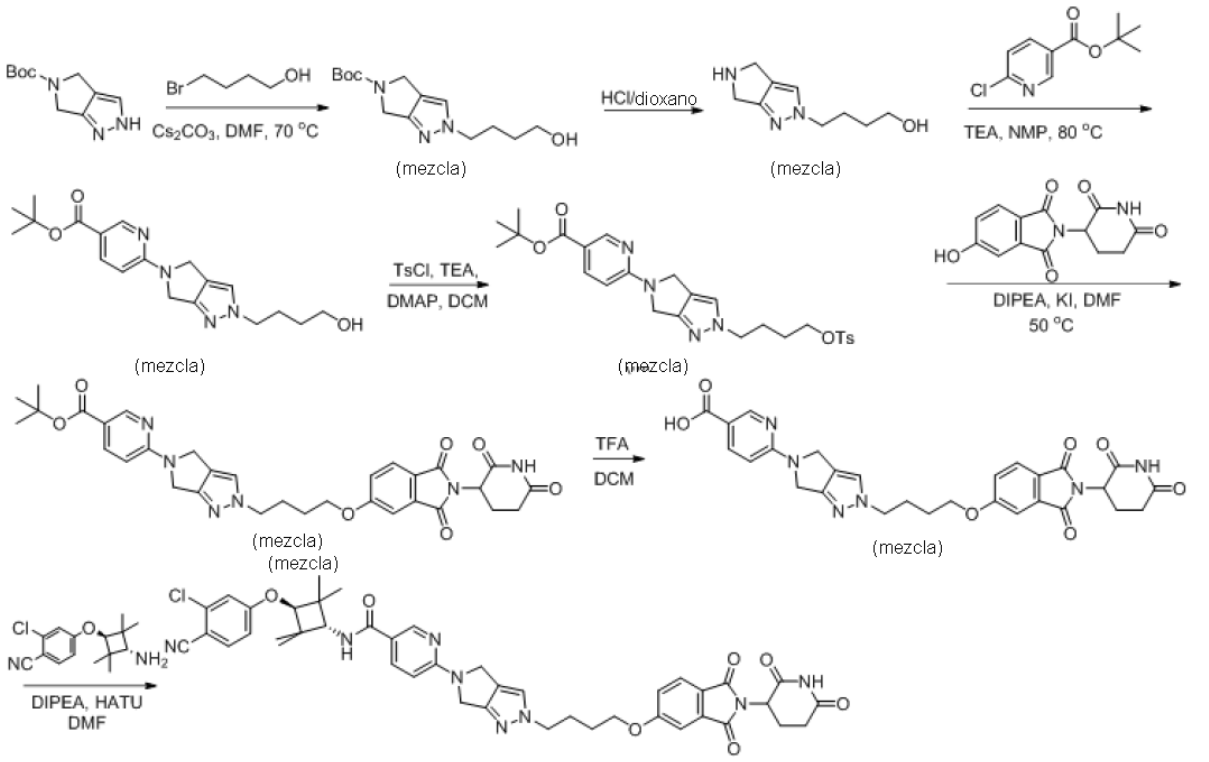
Esquema general 53:



Esquema general 54:

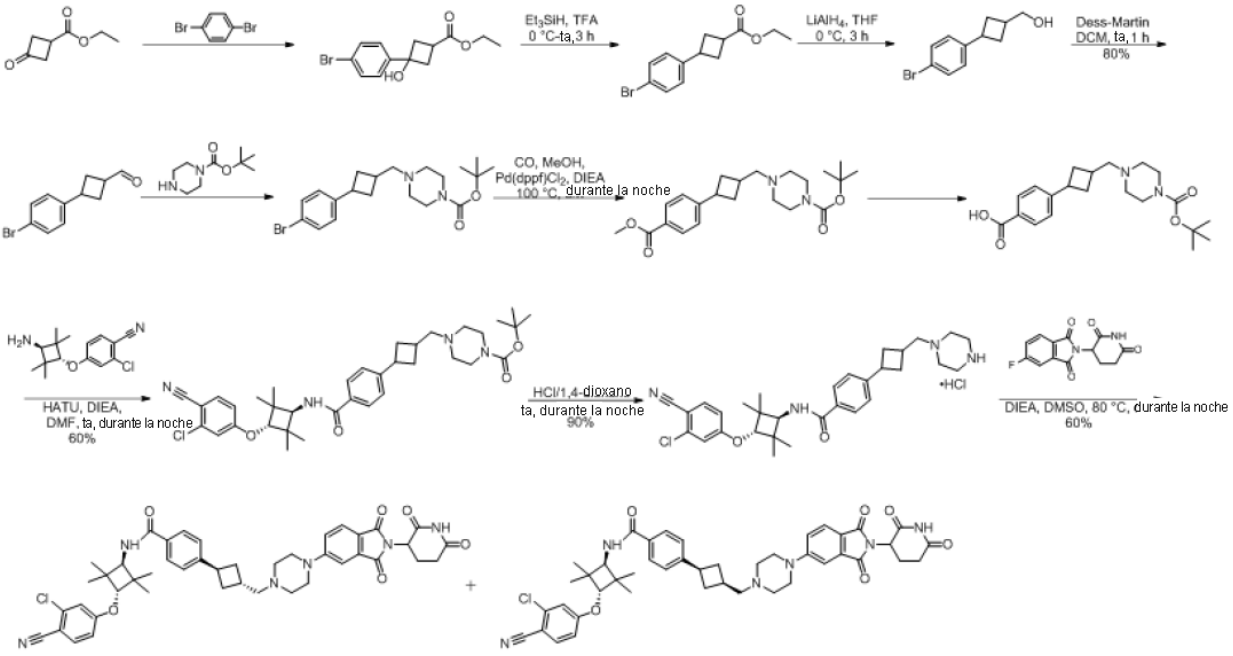


Esquema general 55:

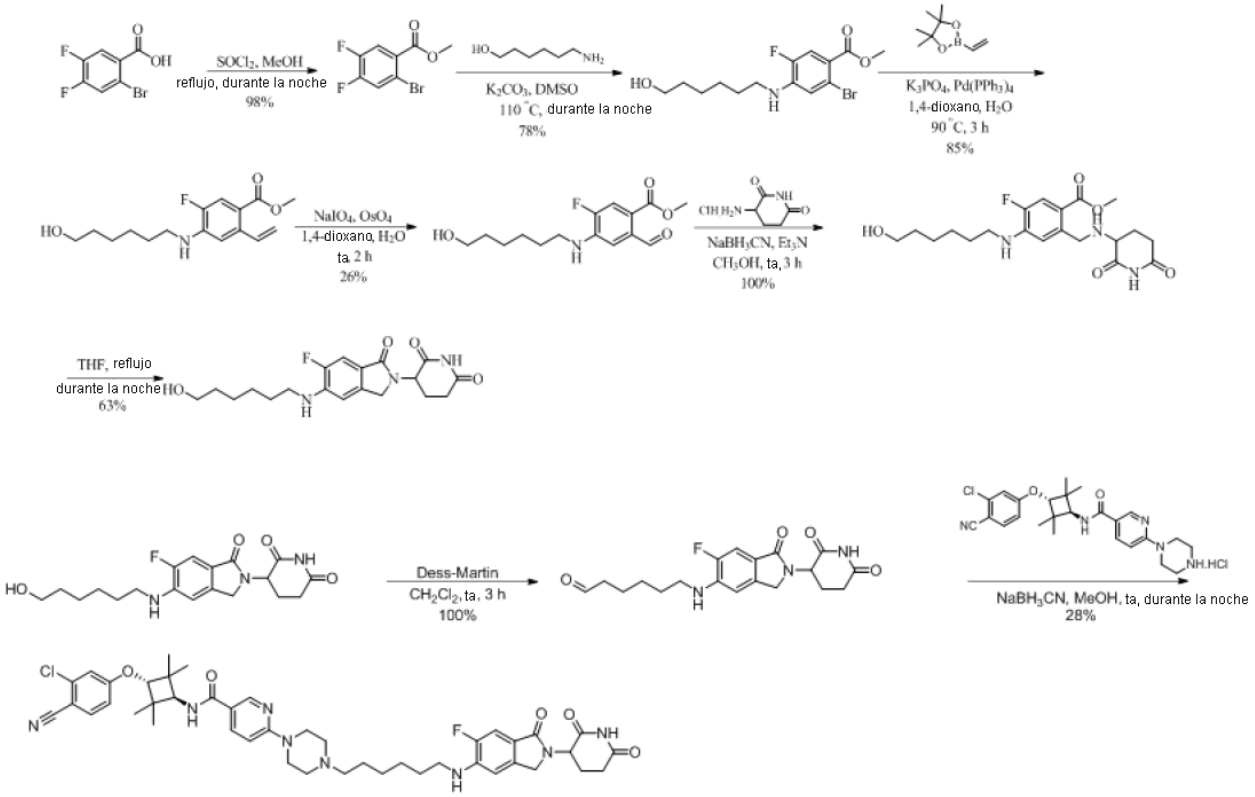


5

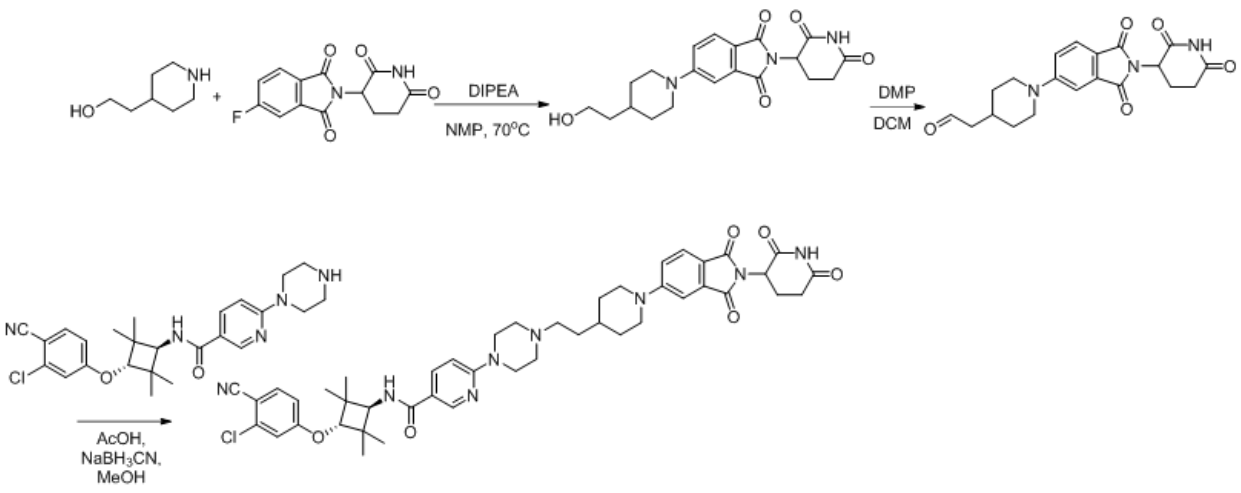
Esquema general 56:



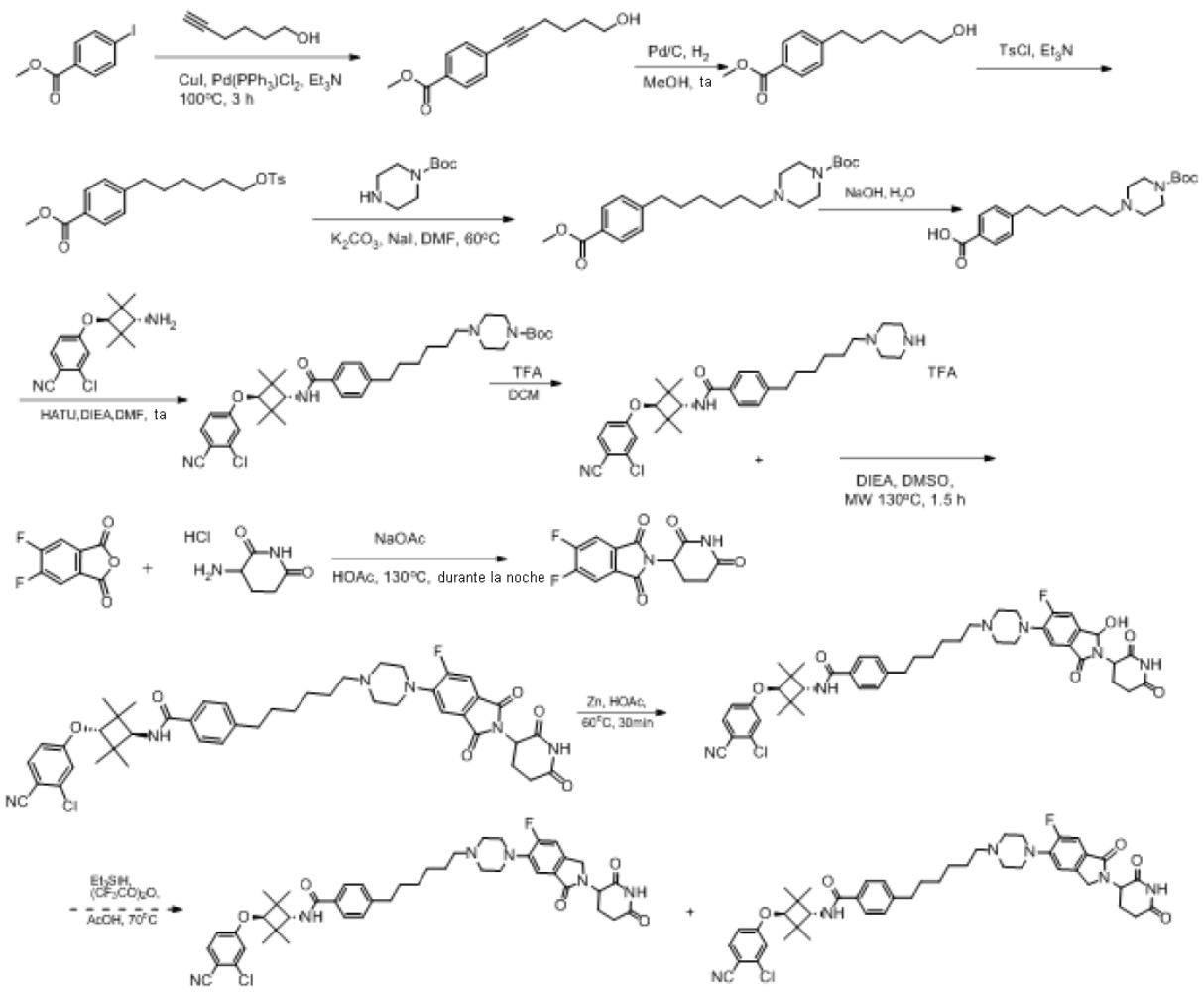
Esquema general 57:



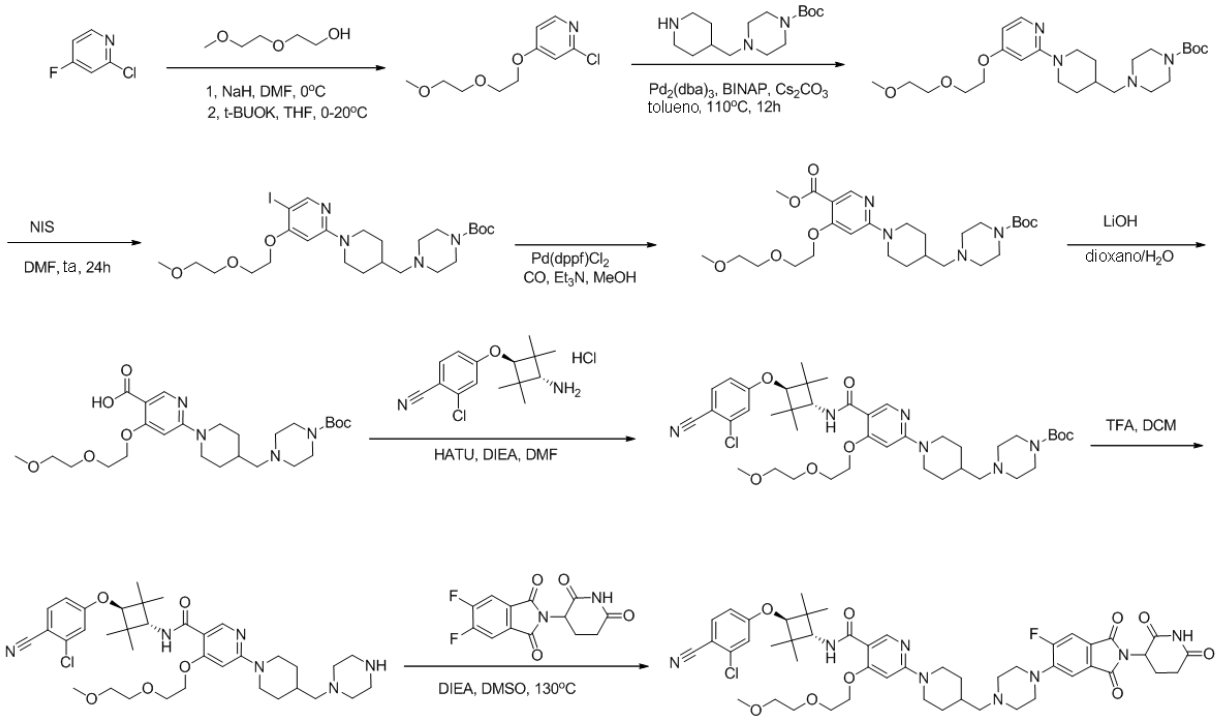
Esquema general 58:



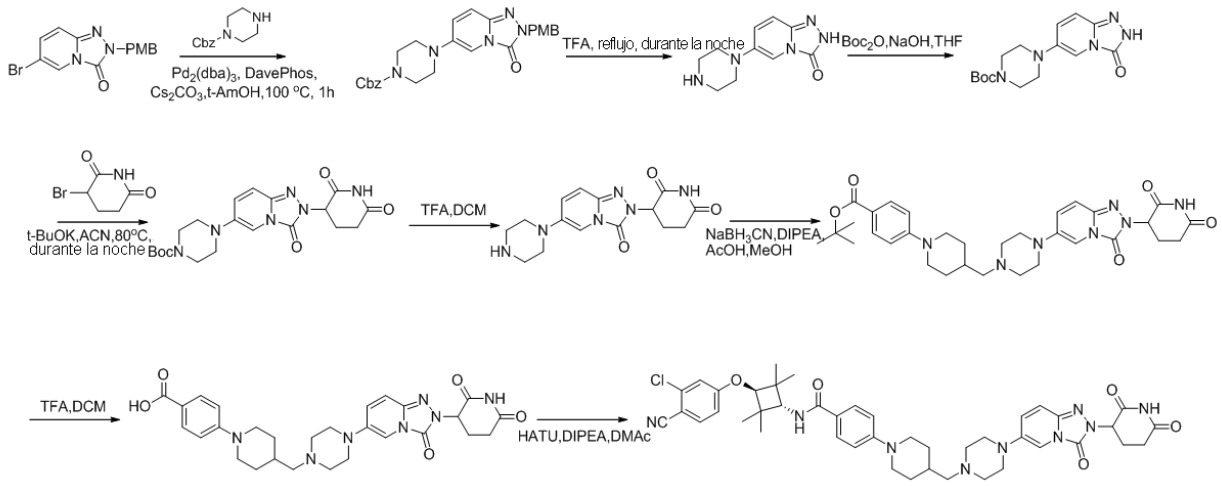
Esquema general 59:



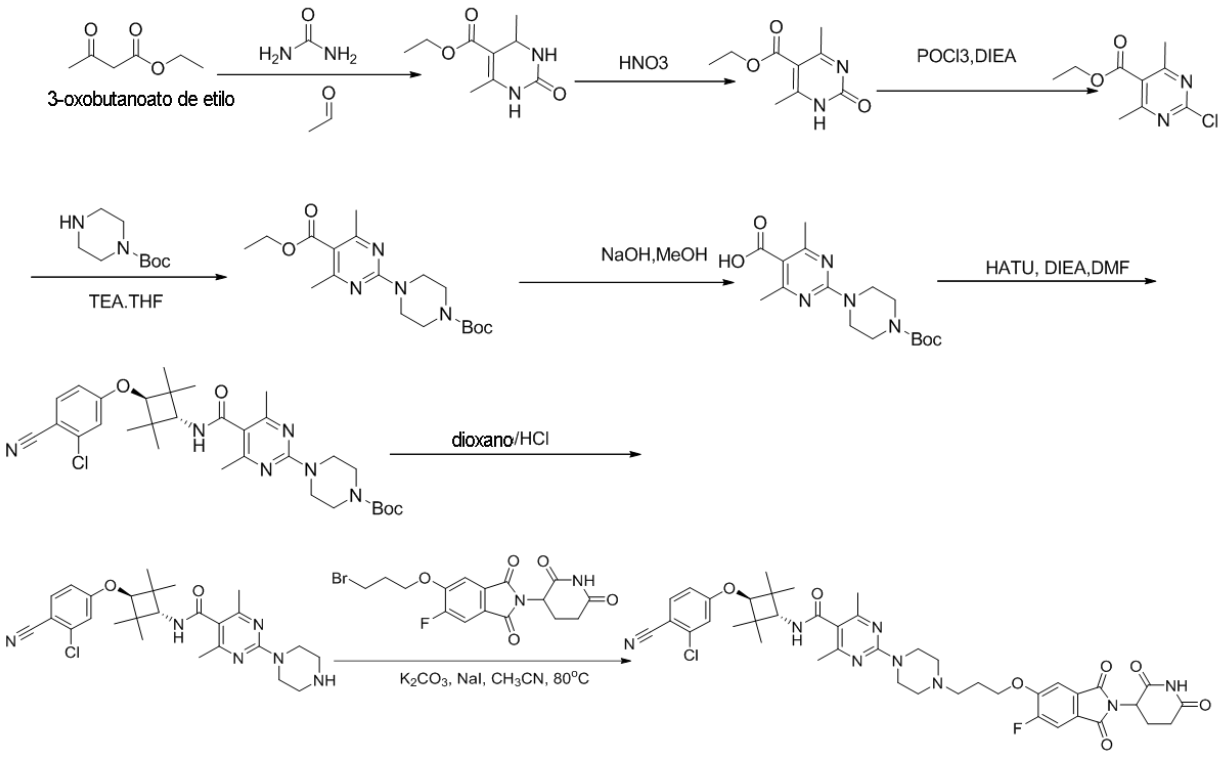
Esquema general 60:



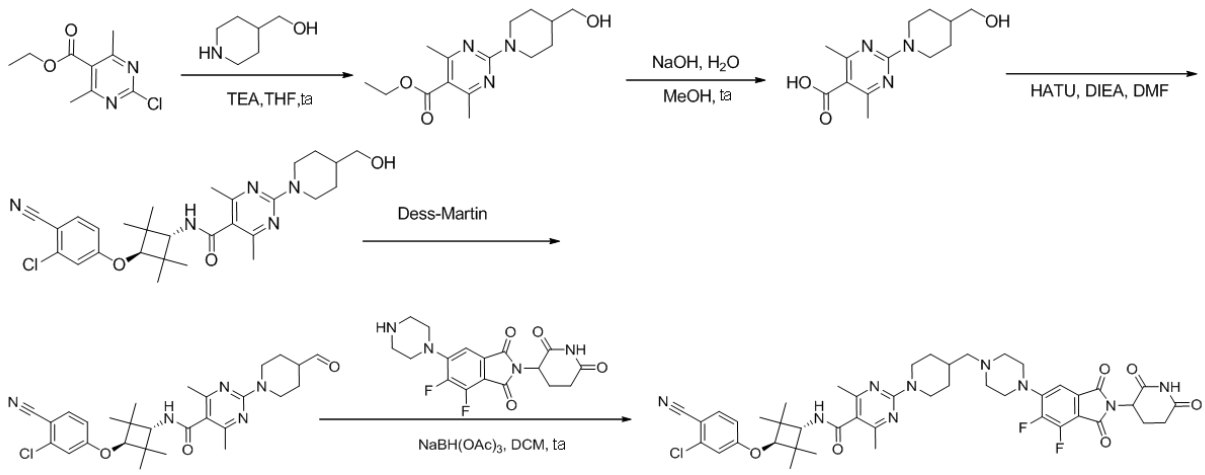
Esquema general 61:



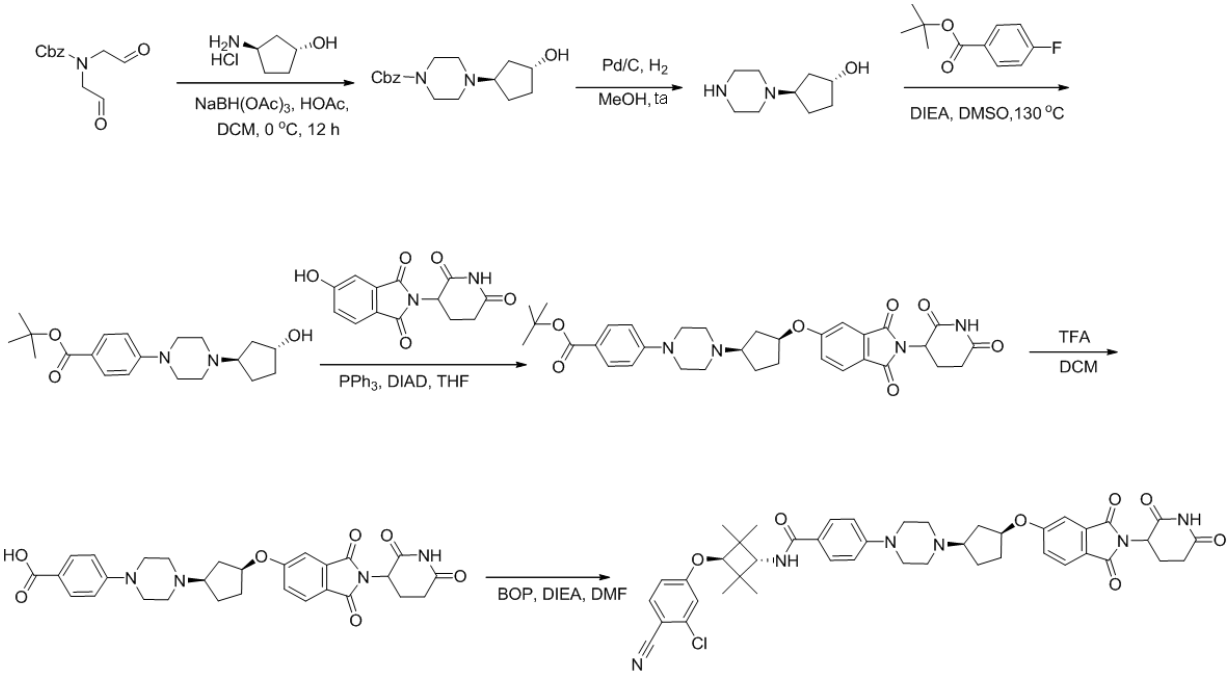
Esquema general 62:



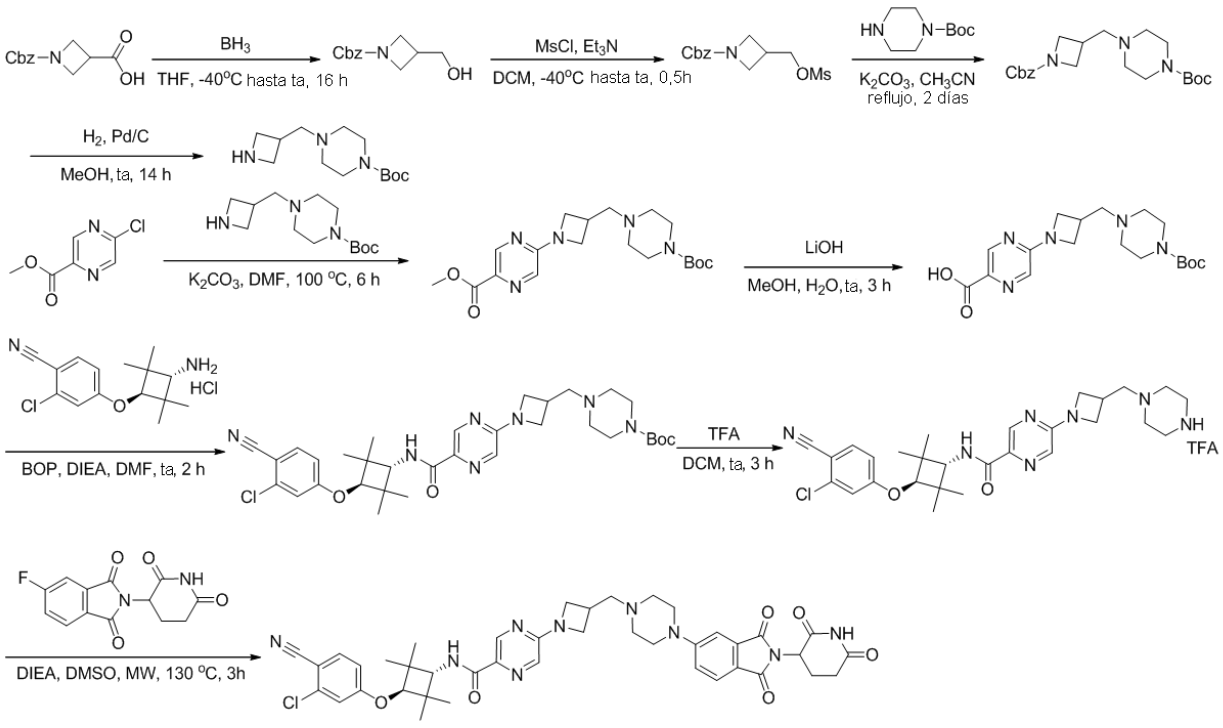
Esquema general 63:



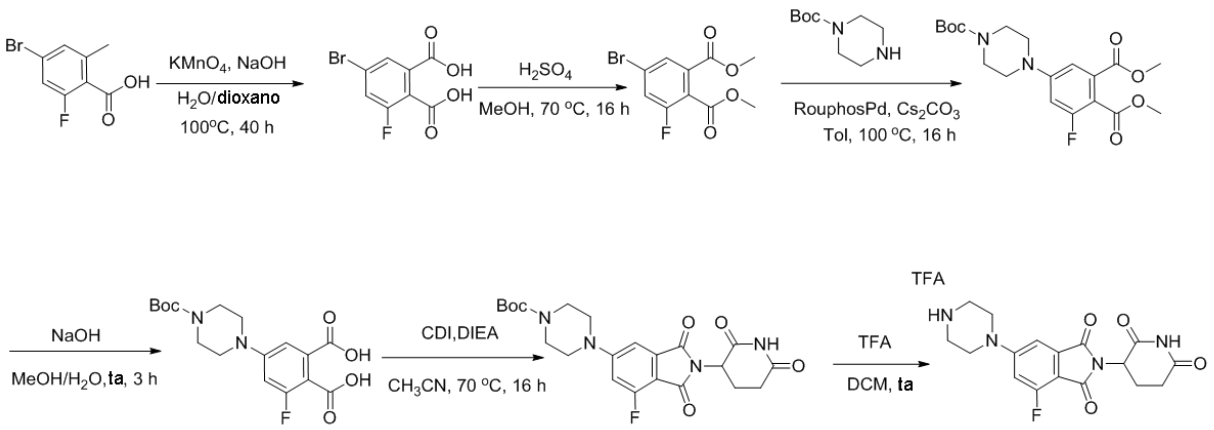
Esquema general 64:



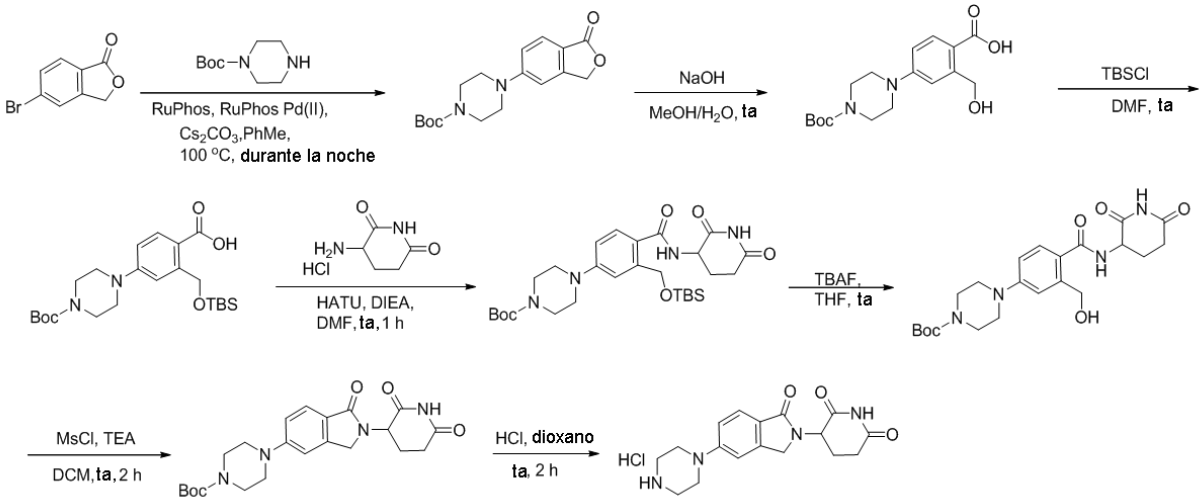
Esquema general 65:



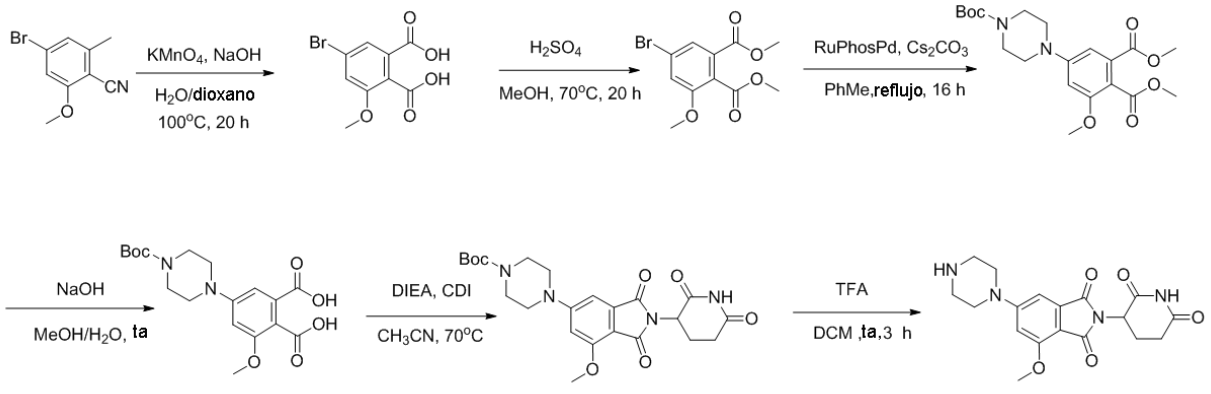
Esquema general 66:



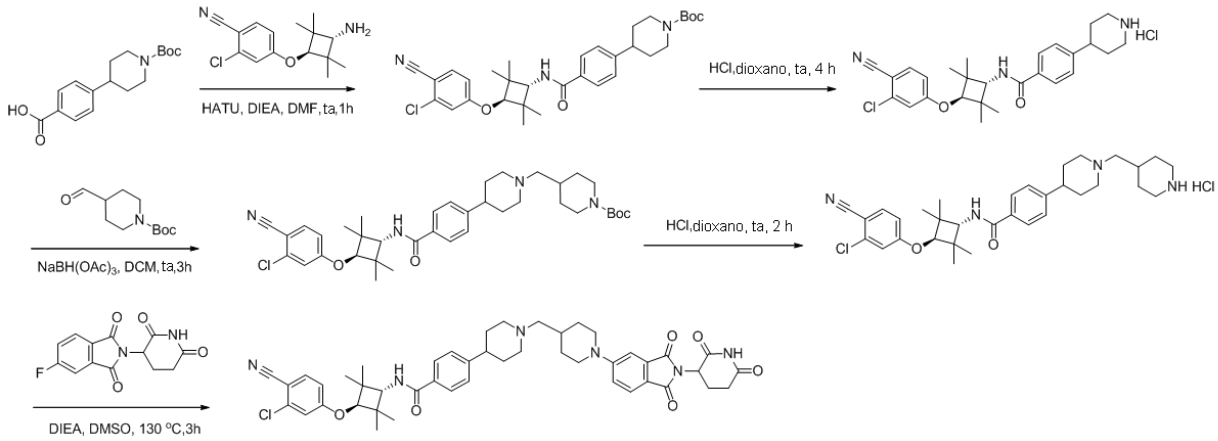
Esquema general 67:



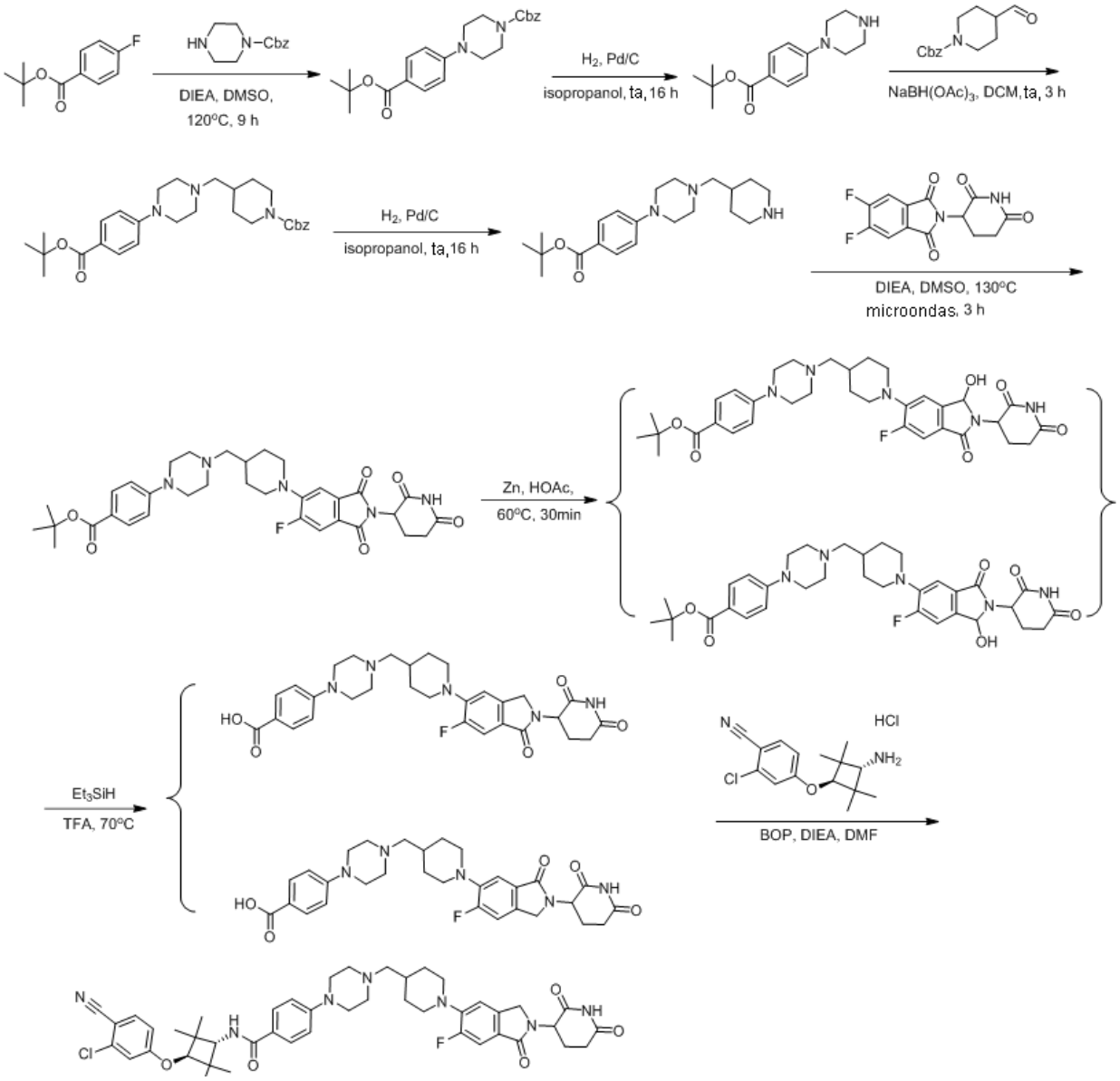
Esquema general 68:



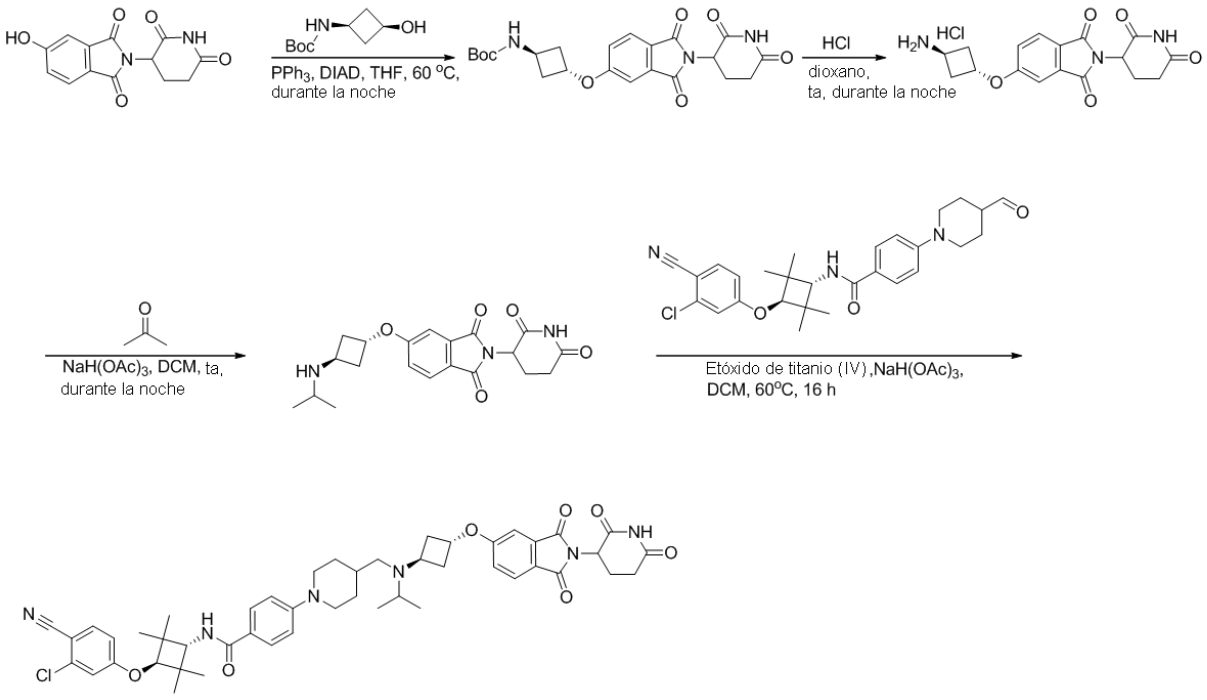
Esquema general 69:



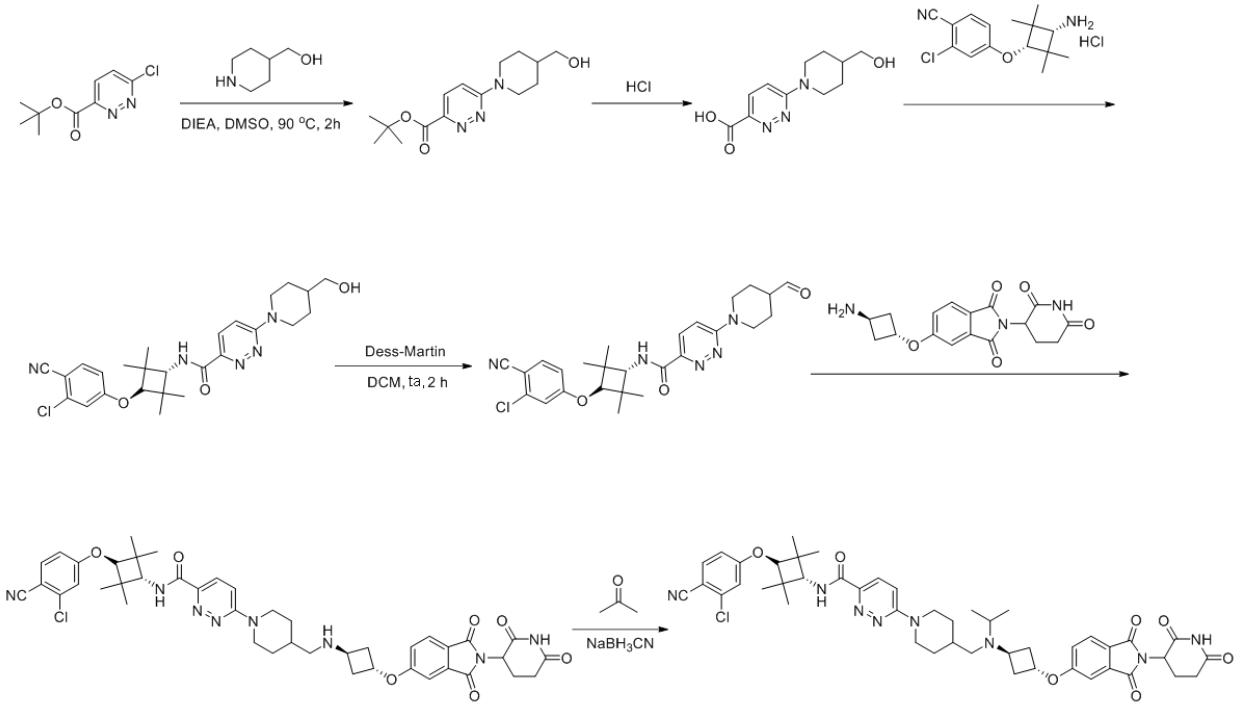
Esquema general 70:



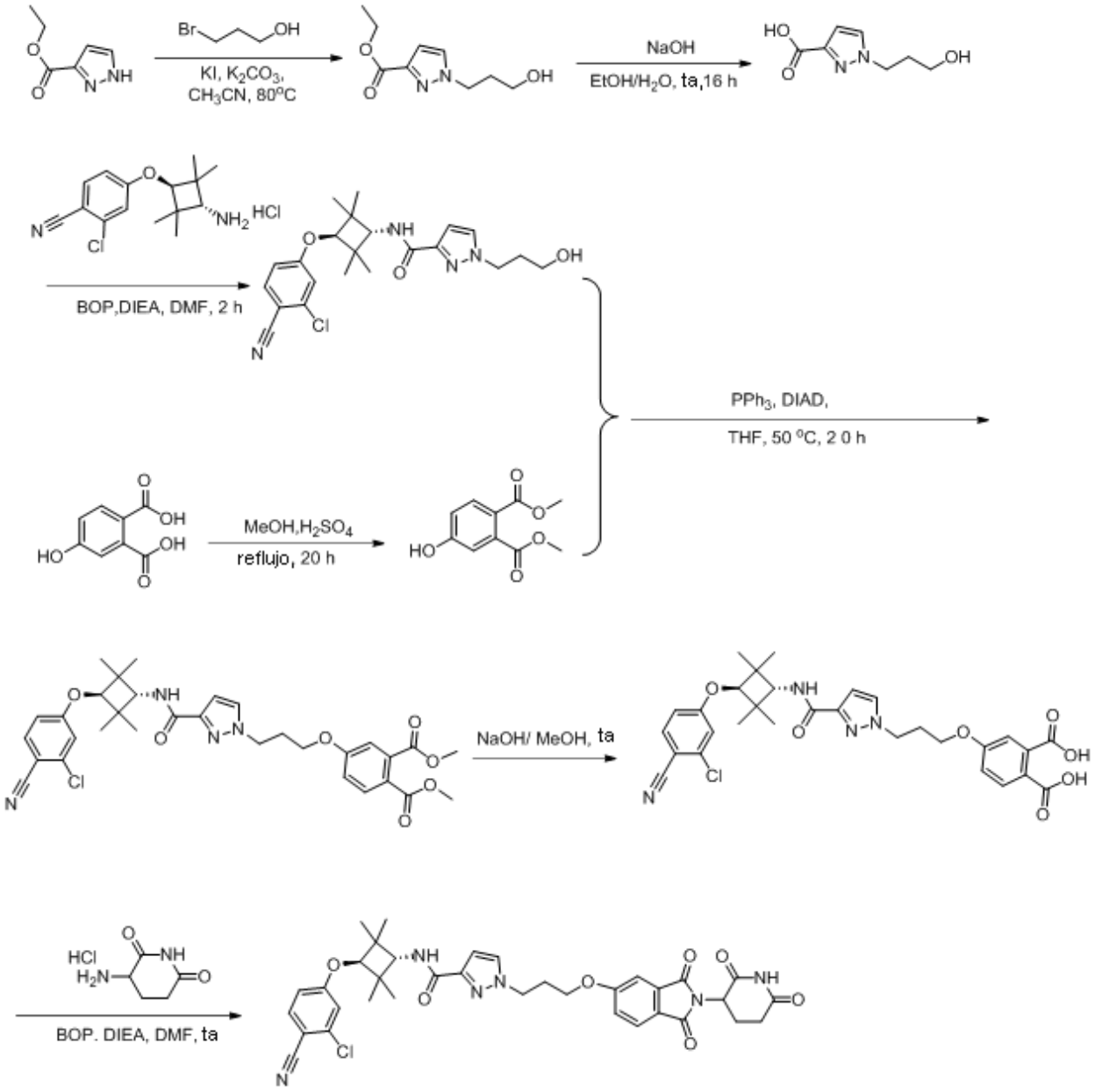
Esquema general 71:



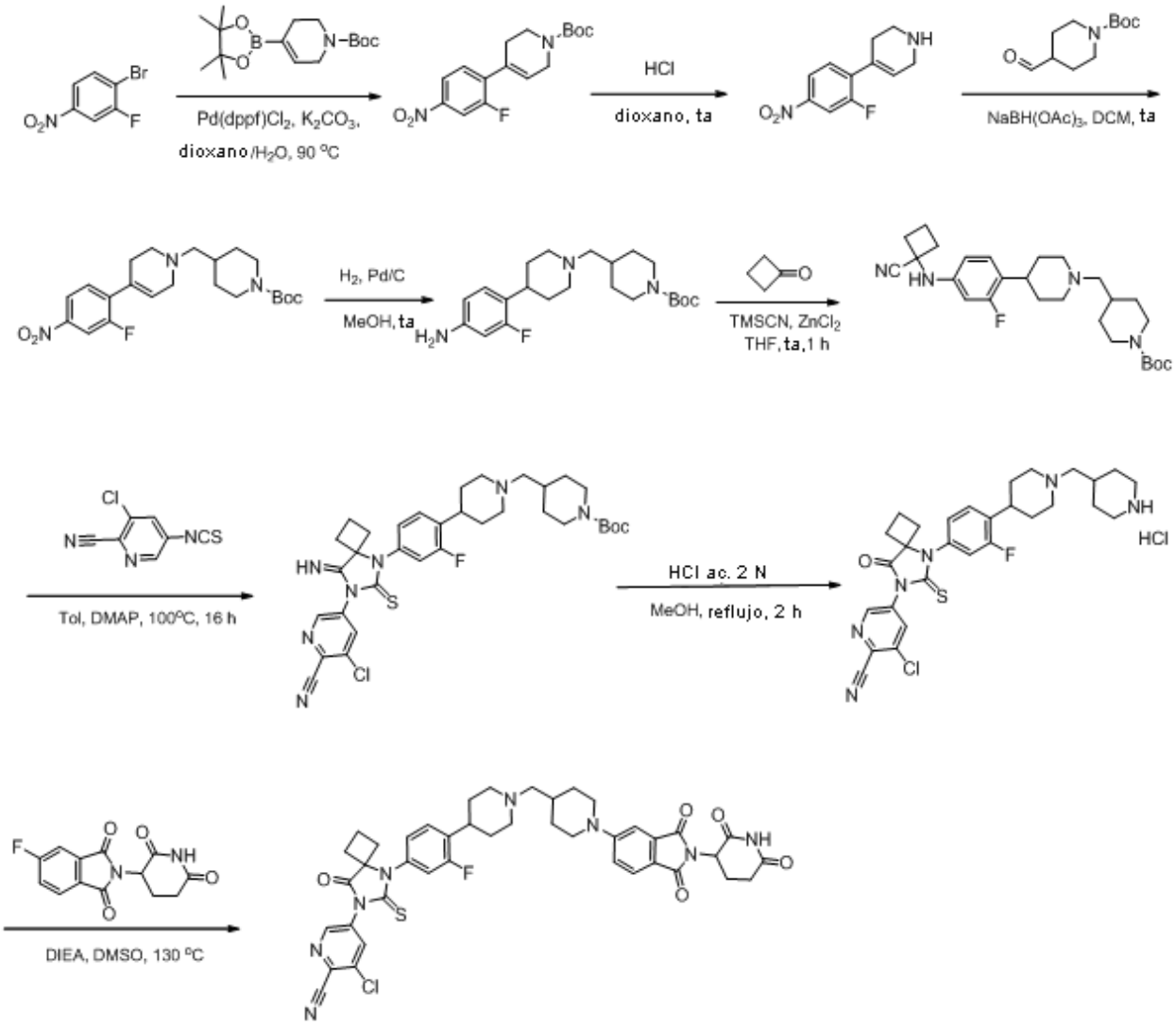
Esquema general 72:



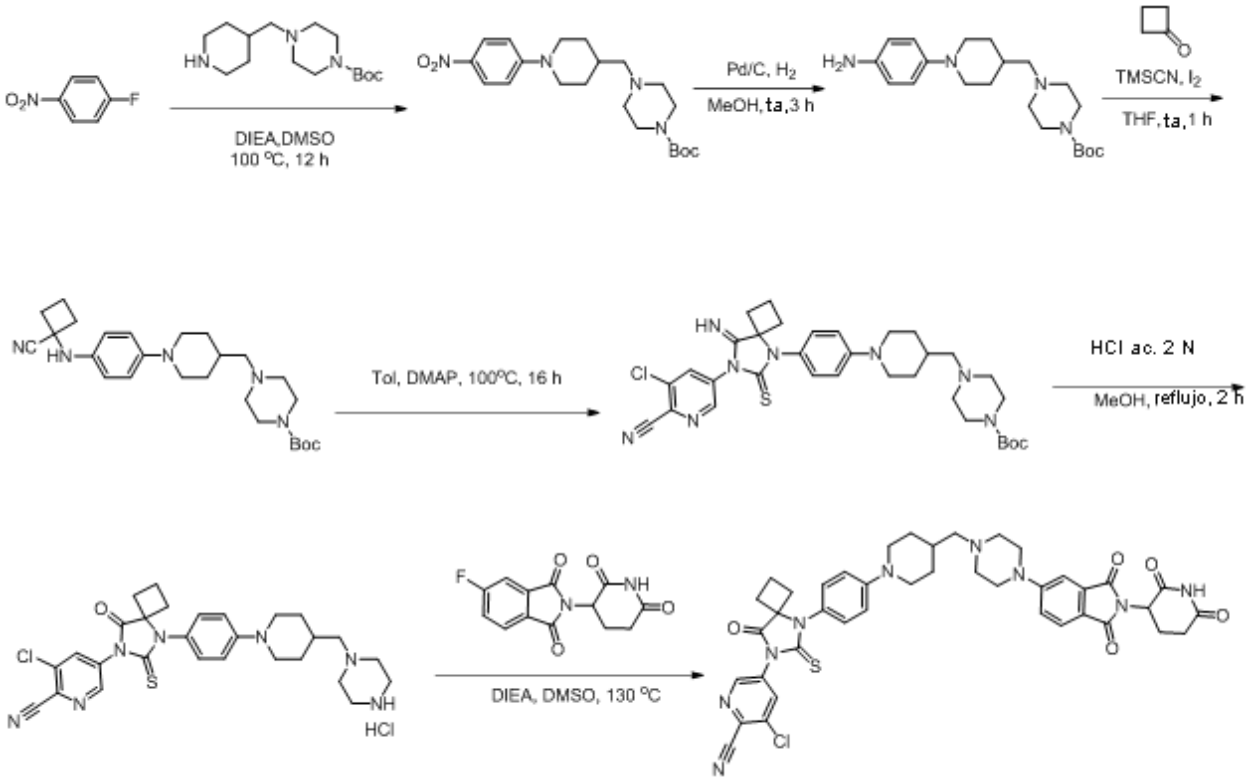
Esquema general 73:



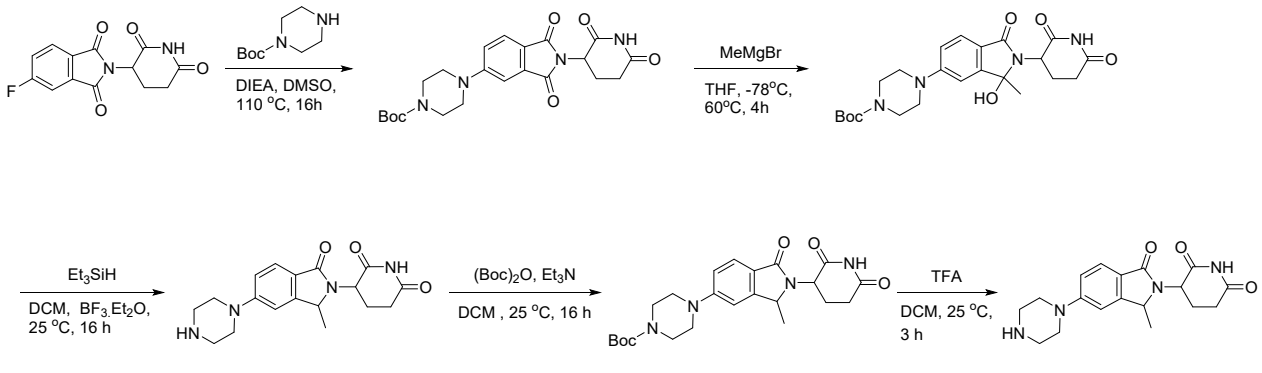
Esquema general 74:



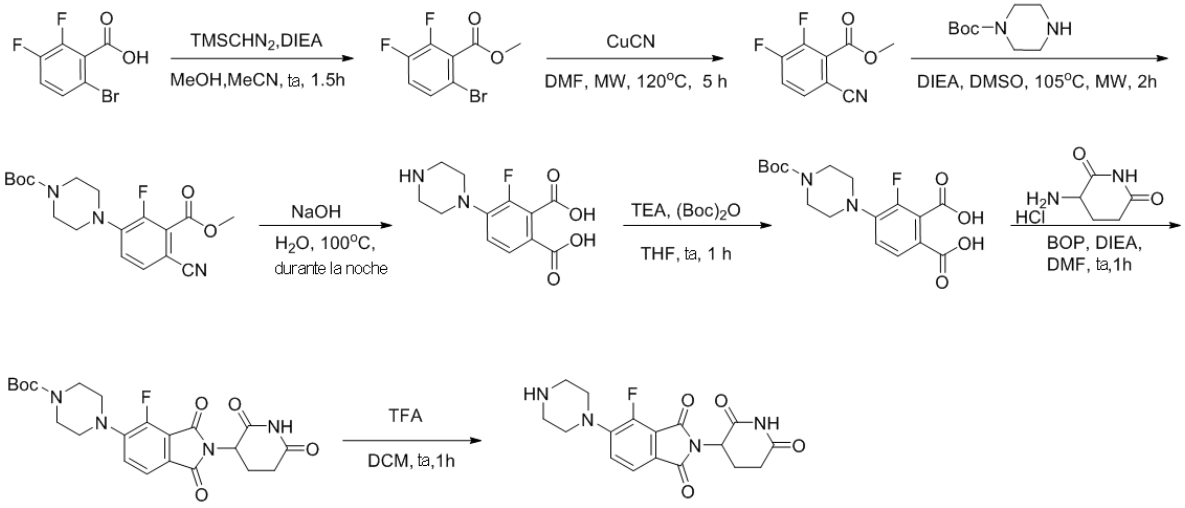
Esquema general 75:



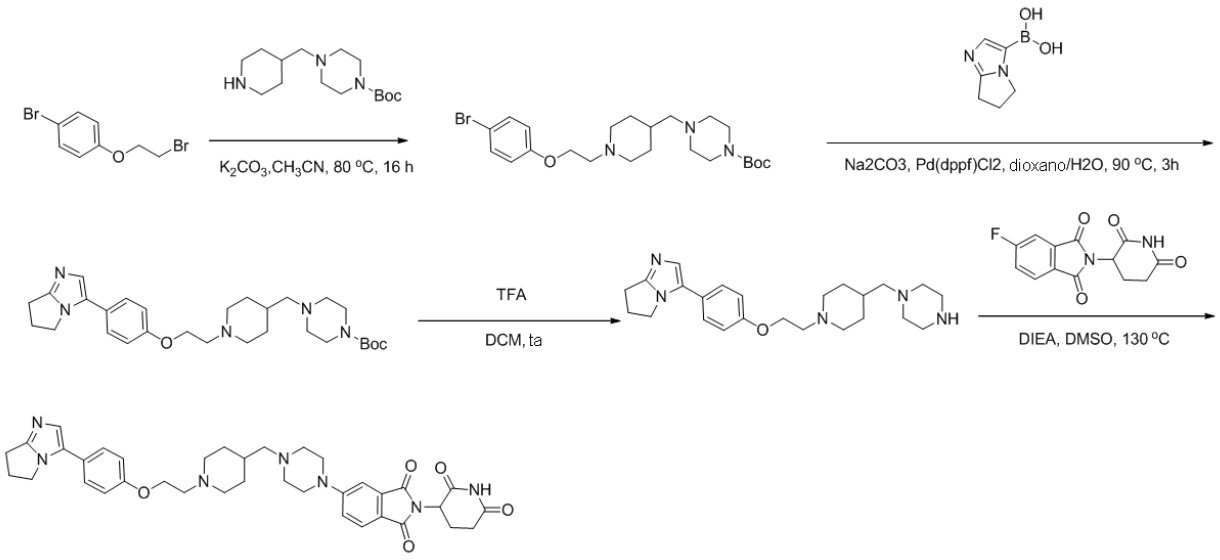
Esquema general 76:



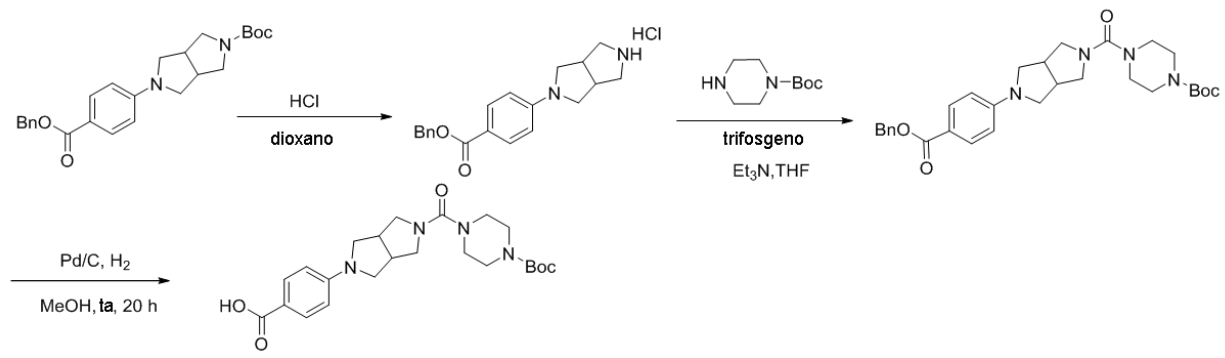
Esquema general 77:



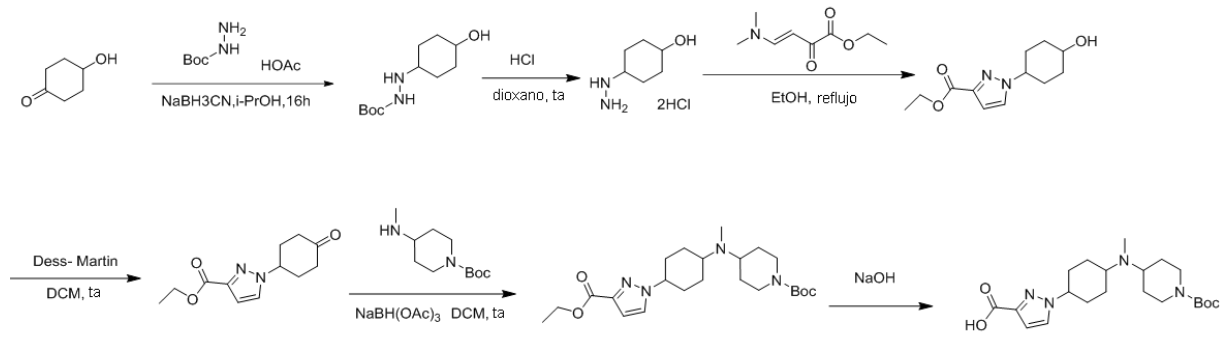
Esquema general 78:



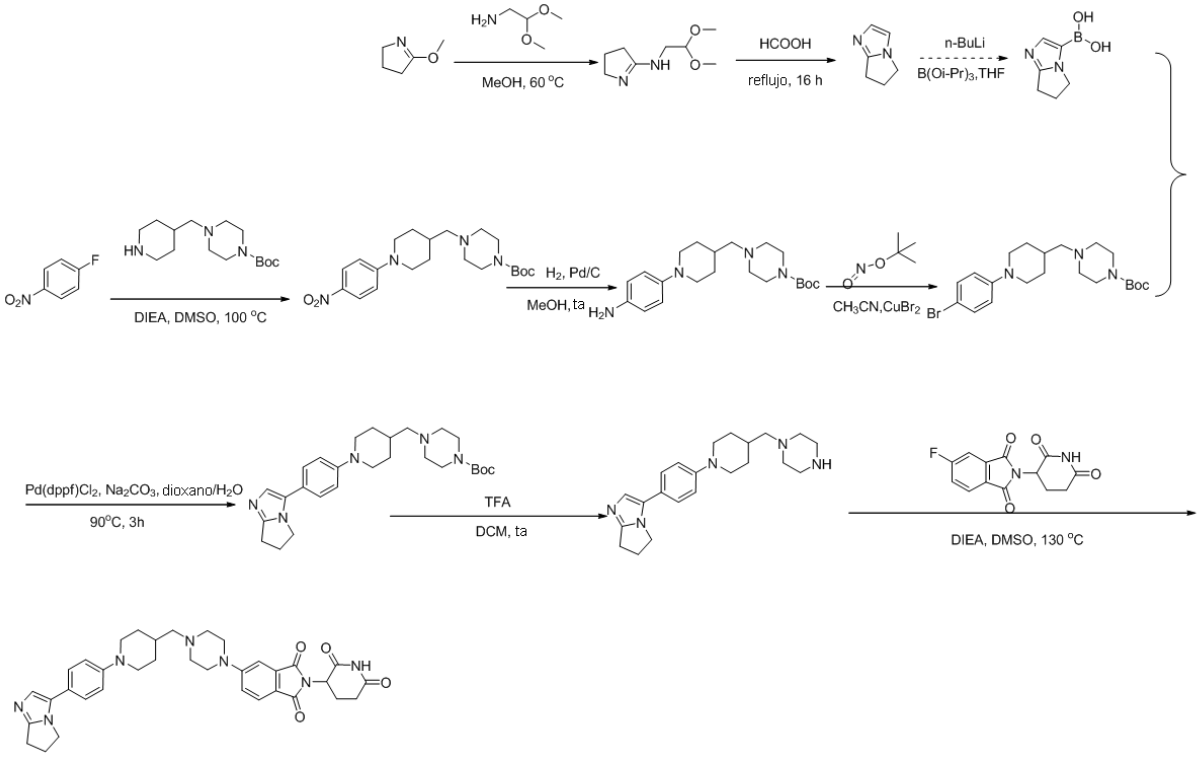
Esquema general 79:



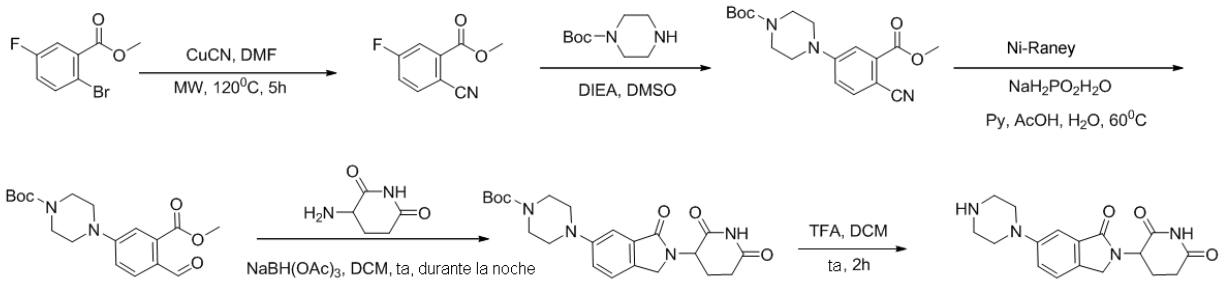
Esquema general 80:



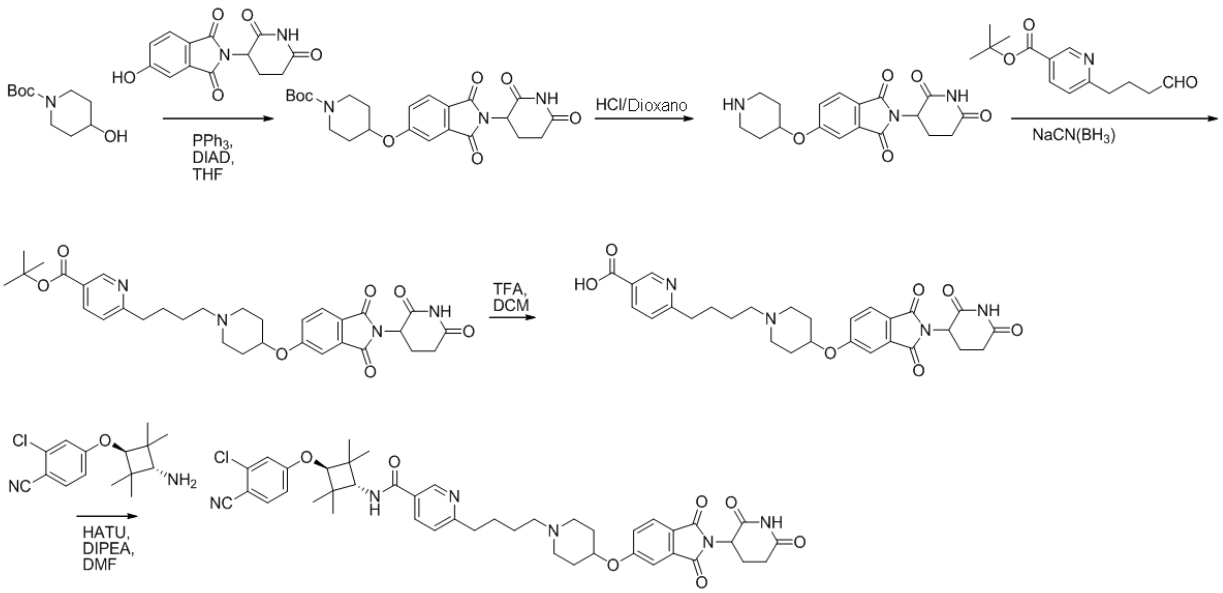
Esquema general 81:



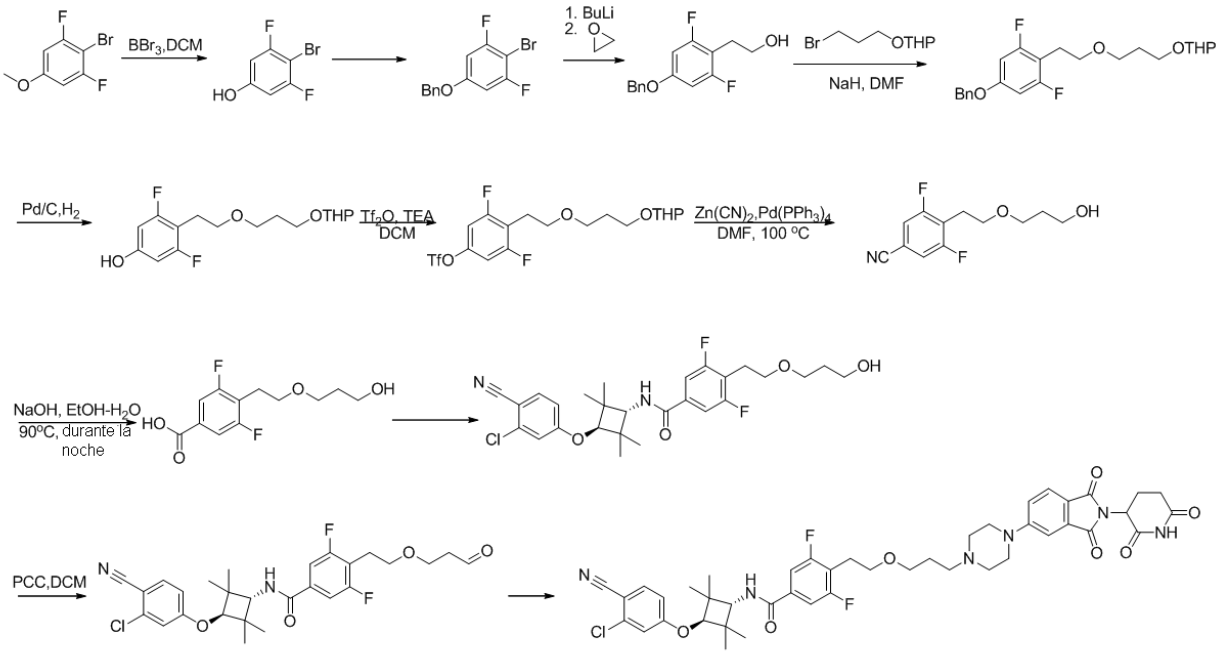
Esquema general 82:



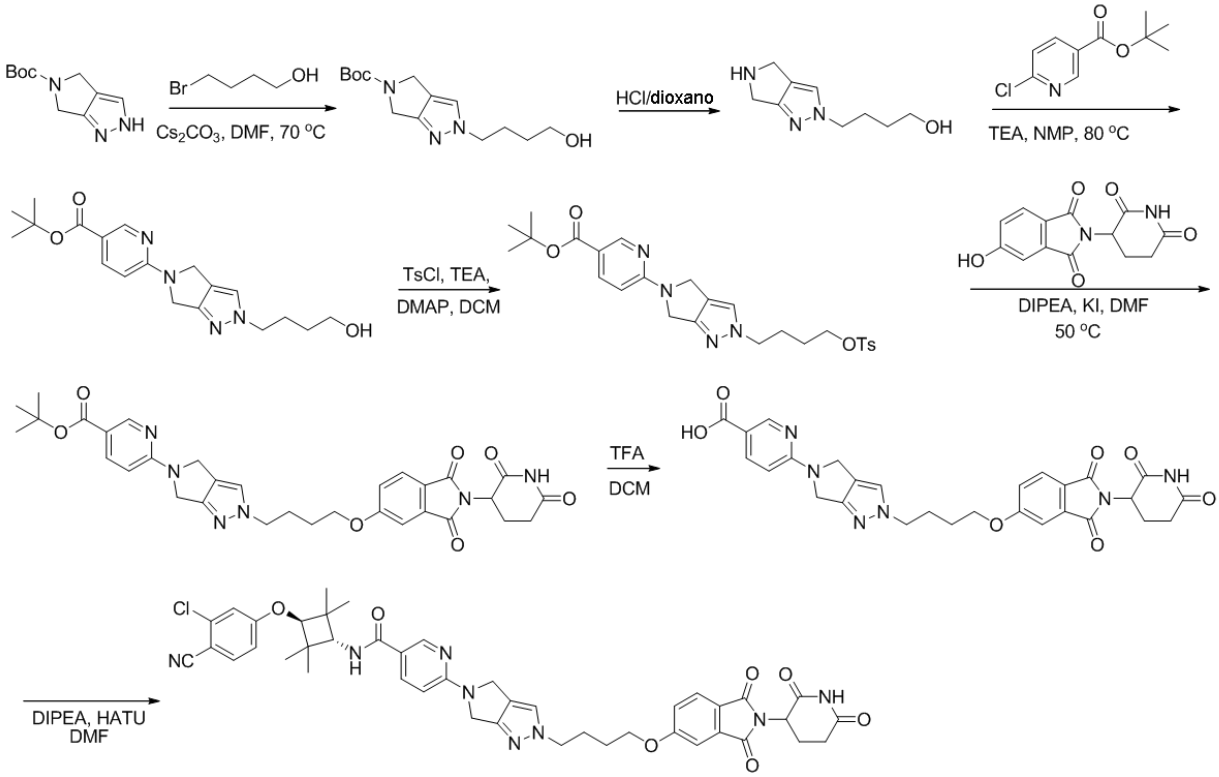
Esquema general 83:



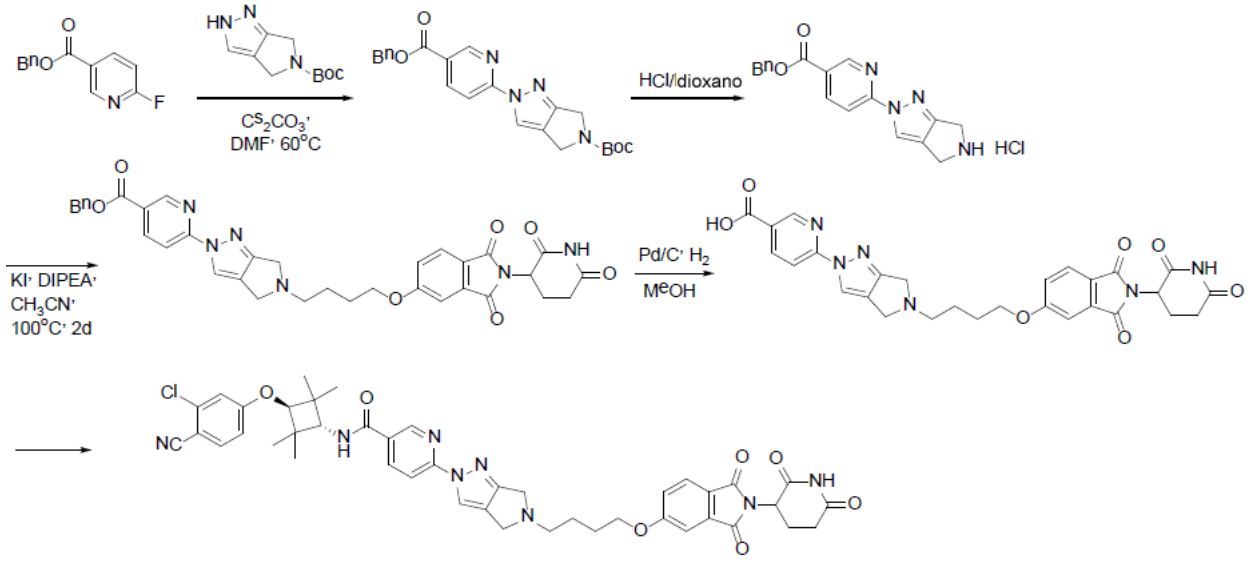
Esquema general 84:



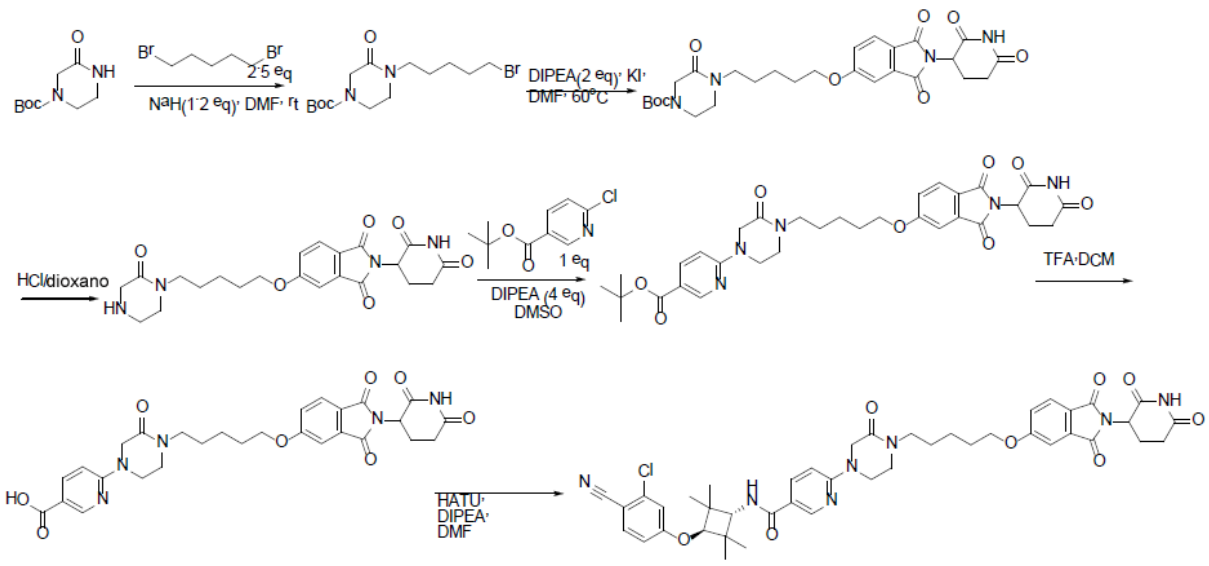
Esquema general 85:



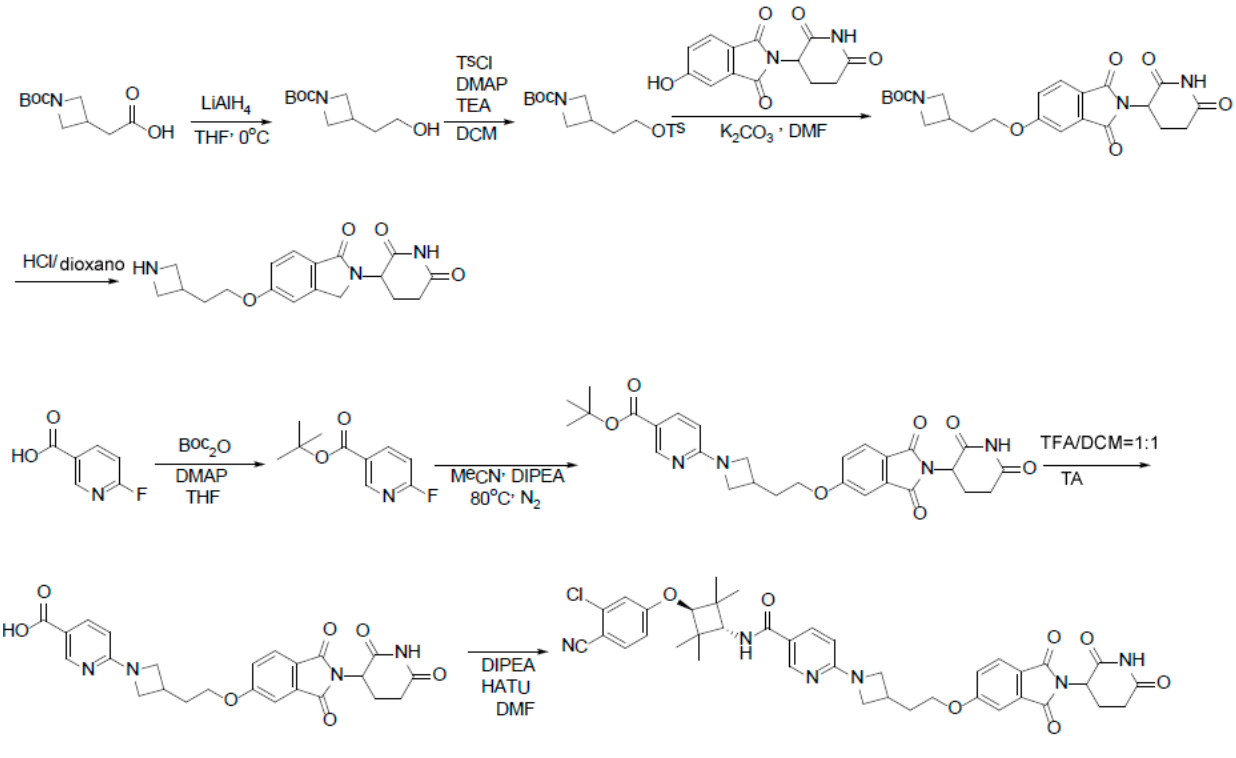
Esquema general 86:



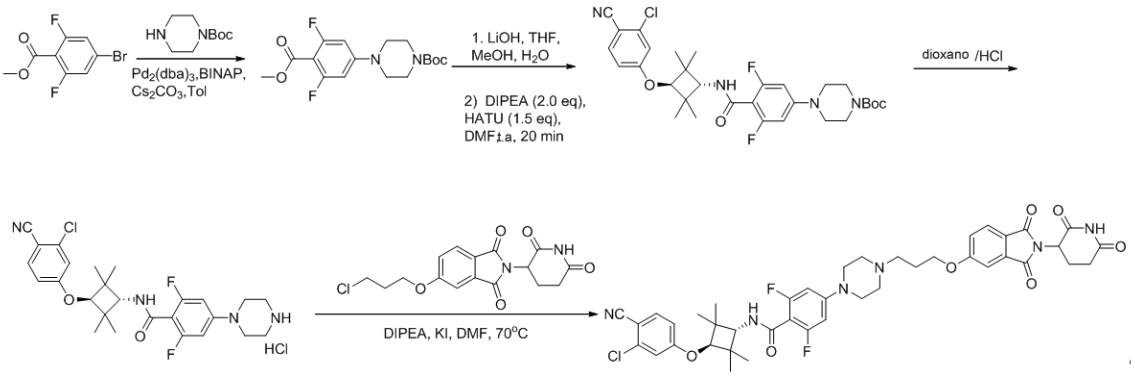
Esquema general 87:



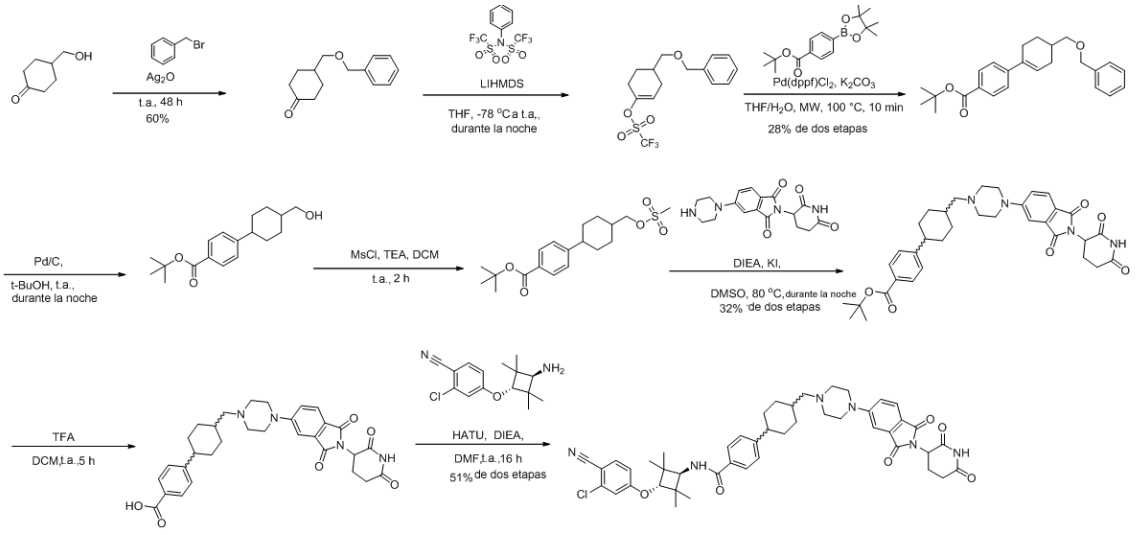
Esquema general 88:



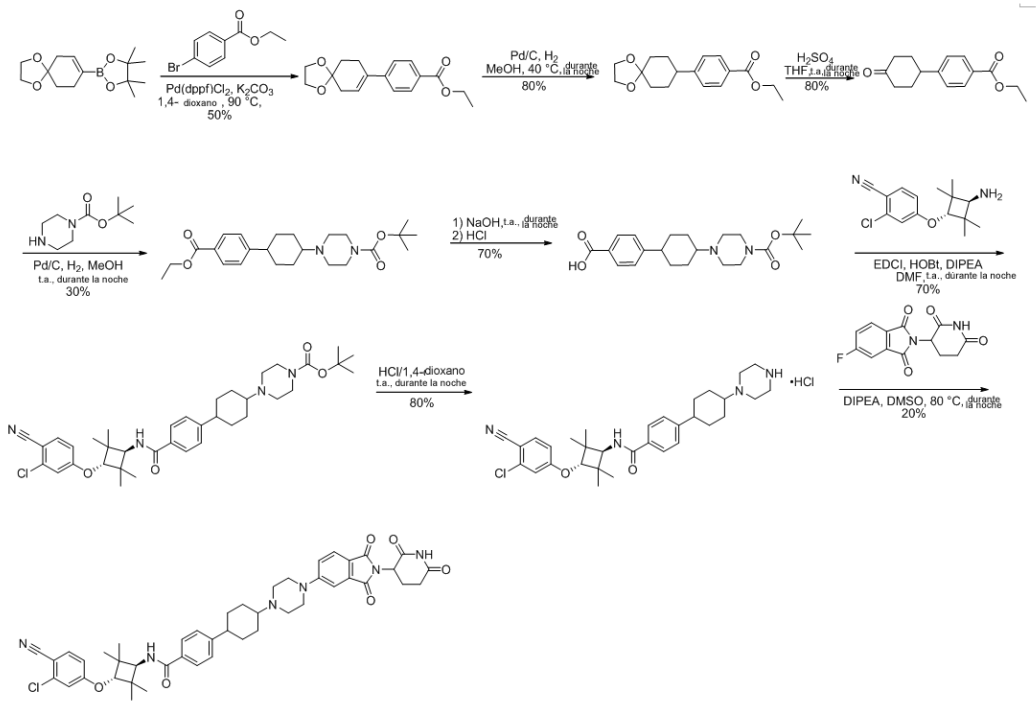
Esquema general 89:



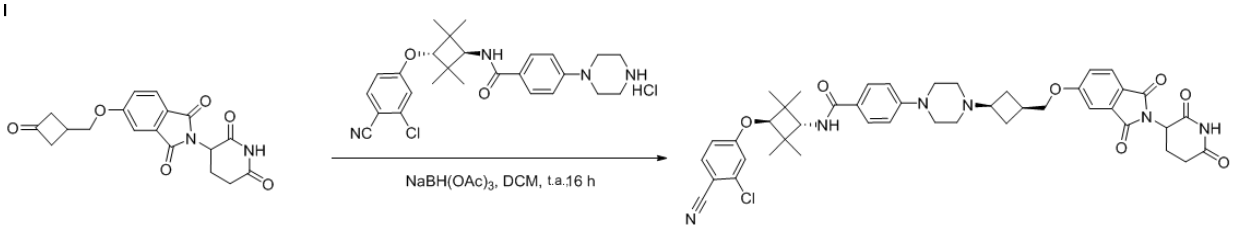
Esquema general 90:



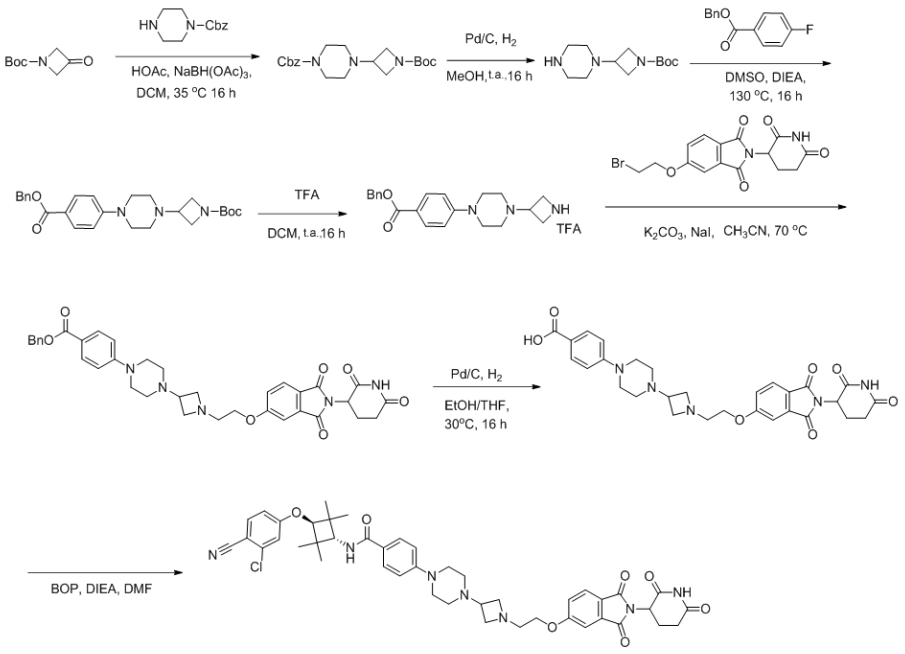
Esquema general 91:



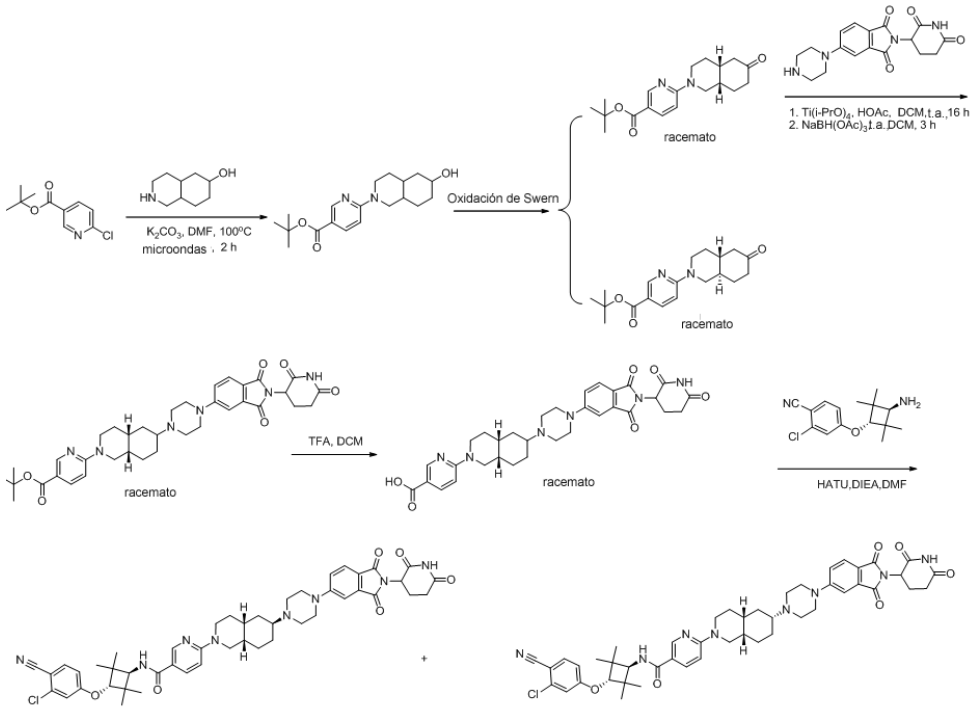
Esquema general 92:



Esquema general 93:

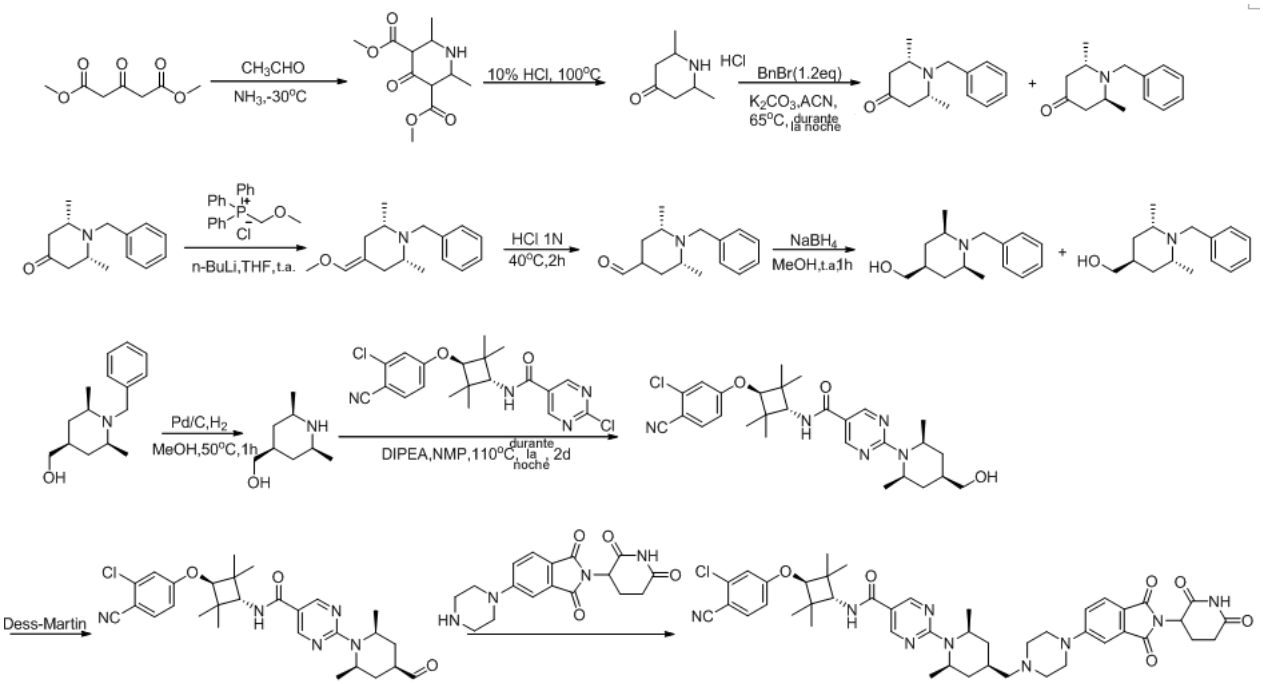


Esquema general 94:

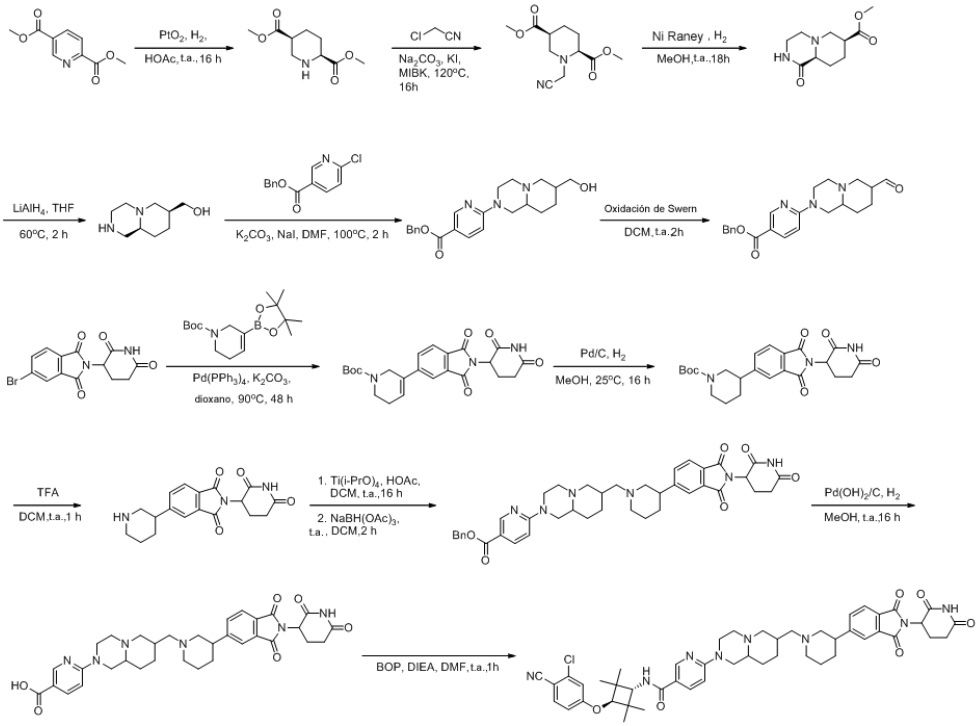


5

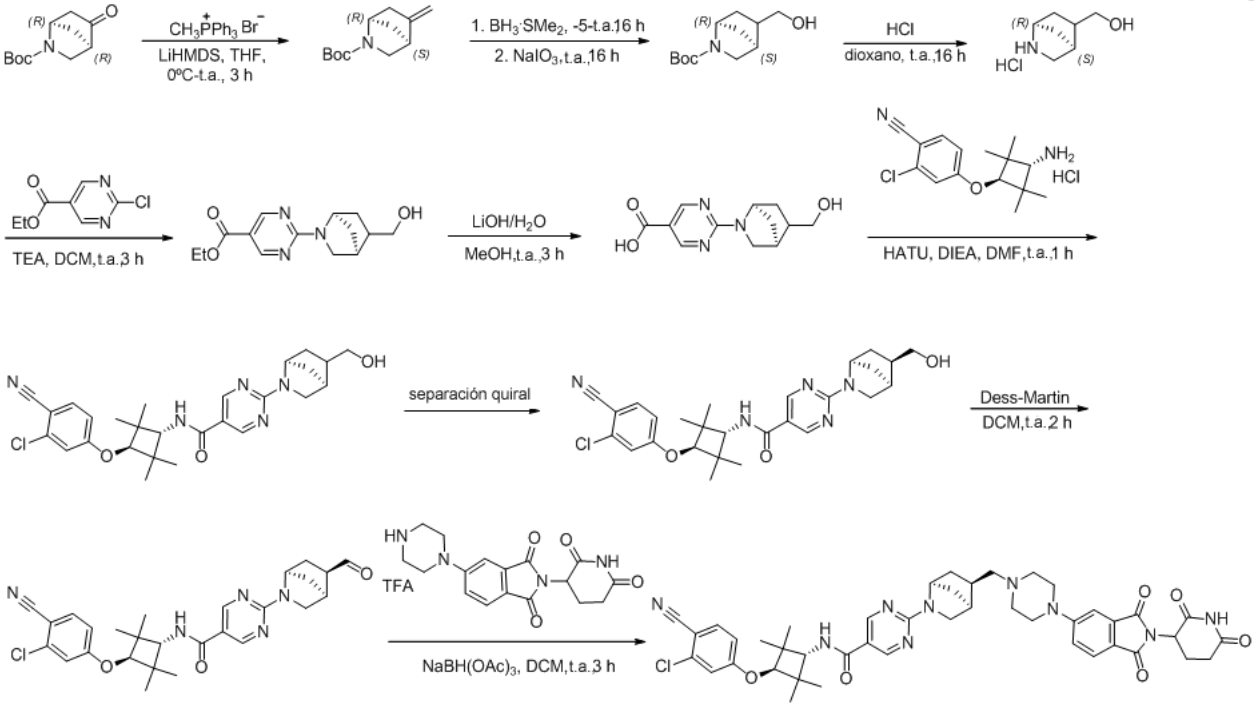
Esquema general 95:



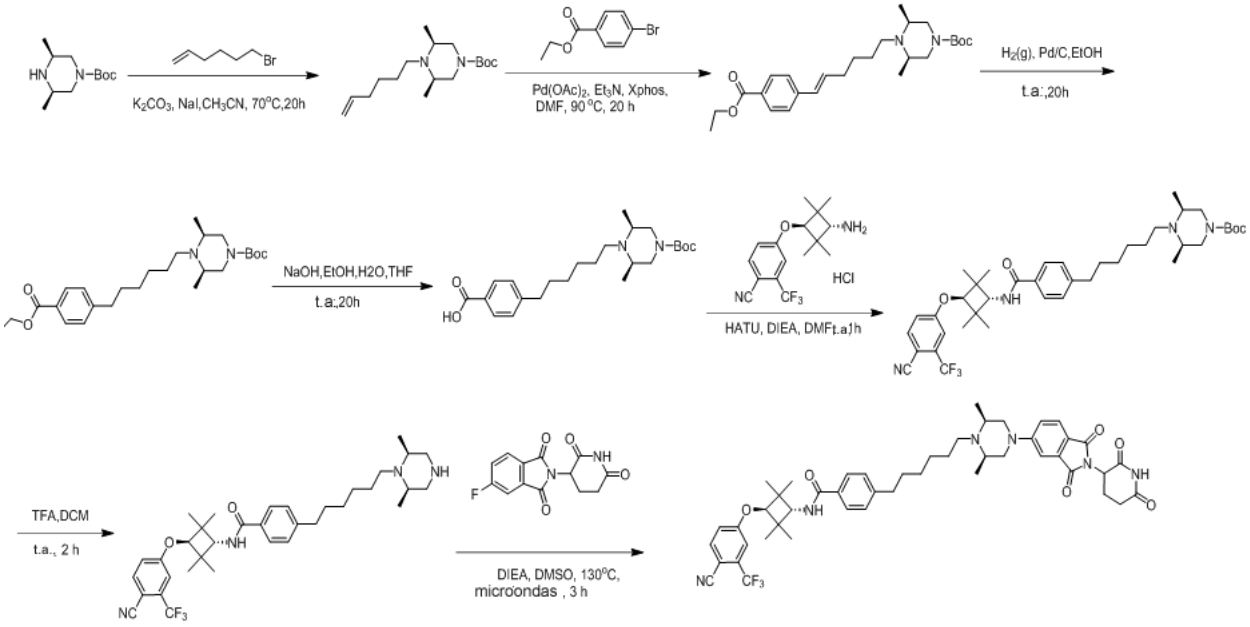
Esquema general 96:



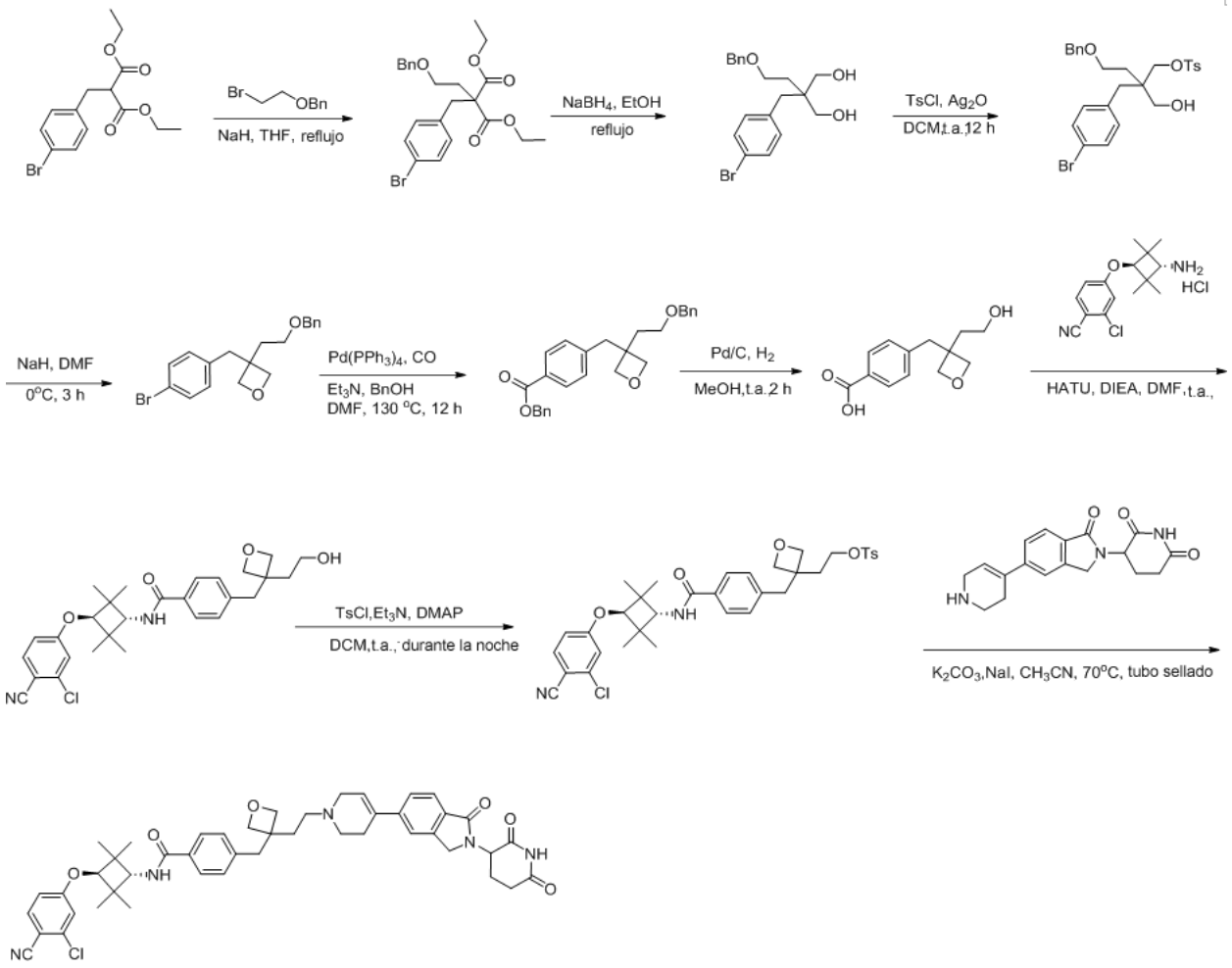
Esquema general 97:



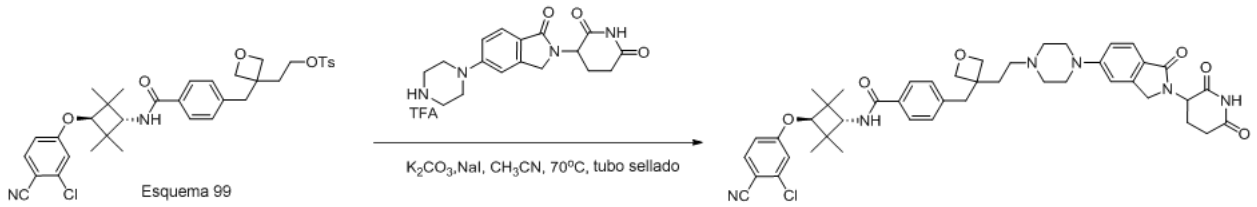
Esquema general 98:



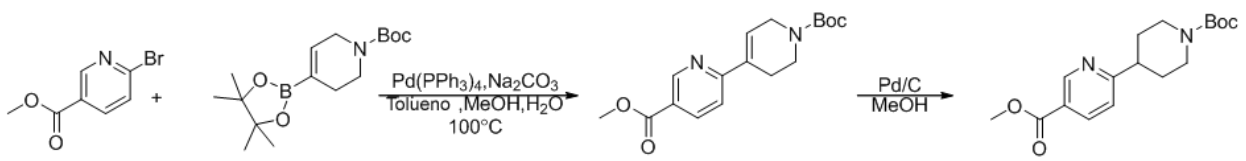
Esquema general 99:



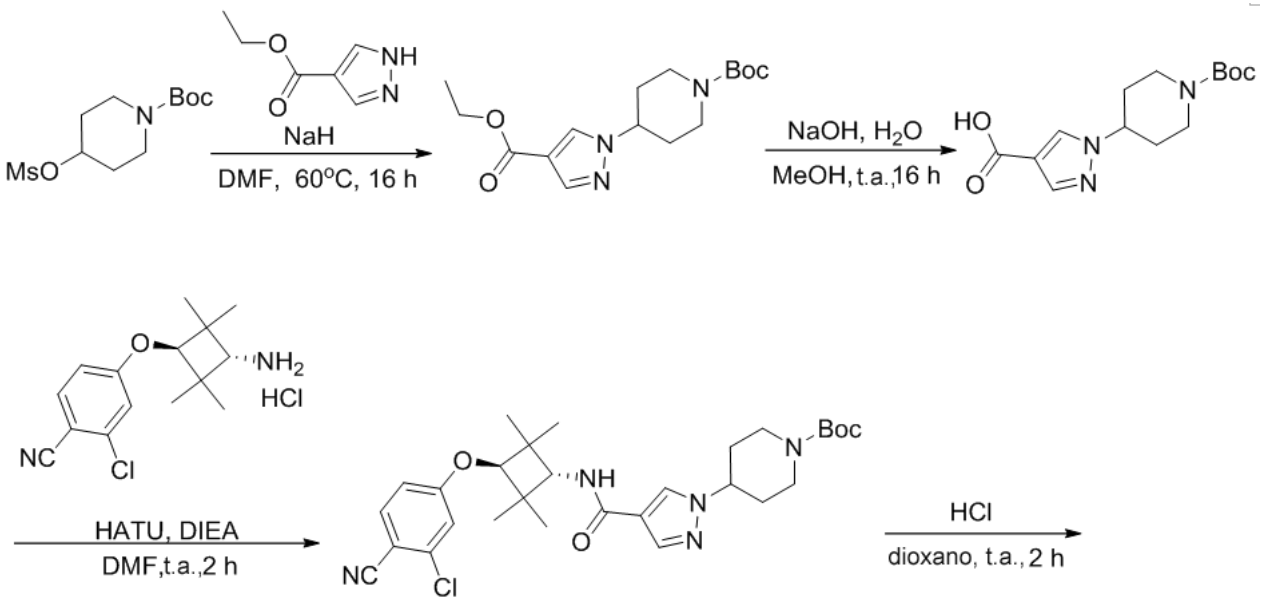
Esquema general 100:



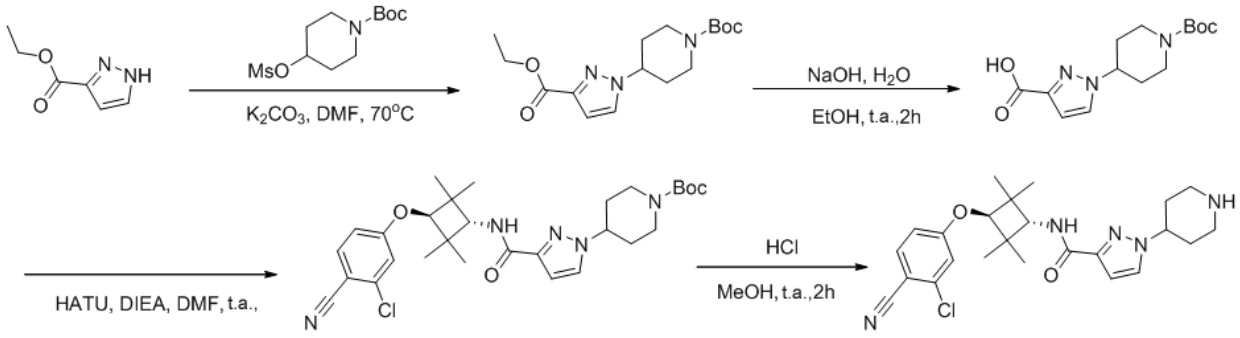
Esquema general 101:



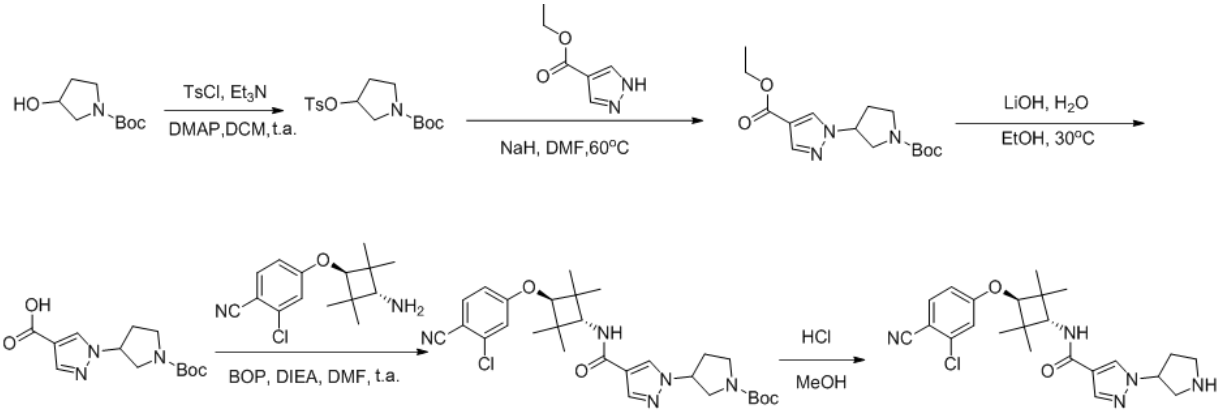
Esquema general 102:



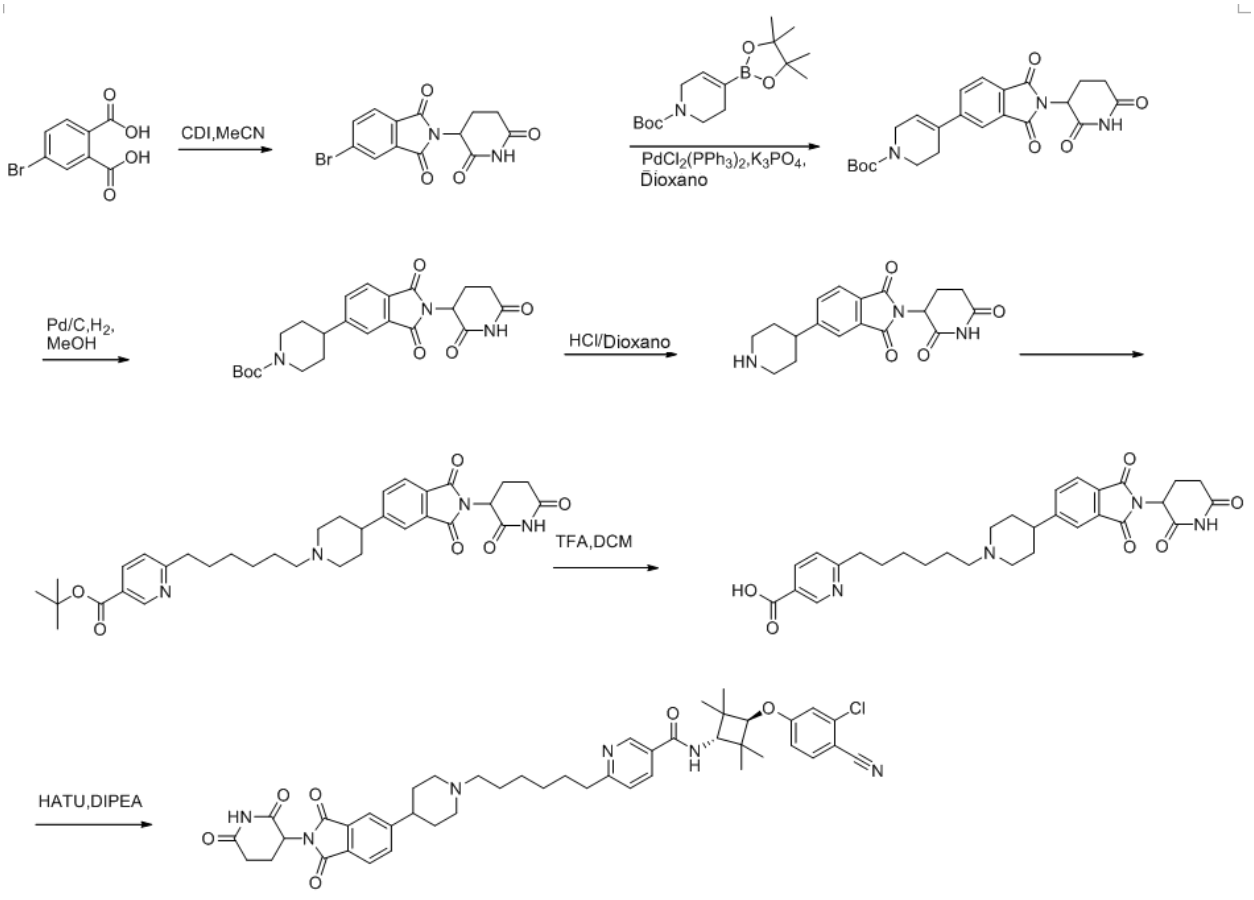
Esquema general 103:



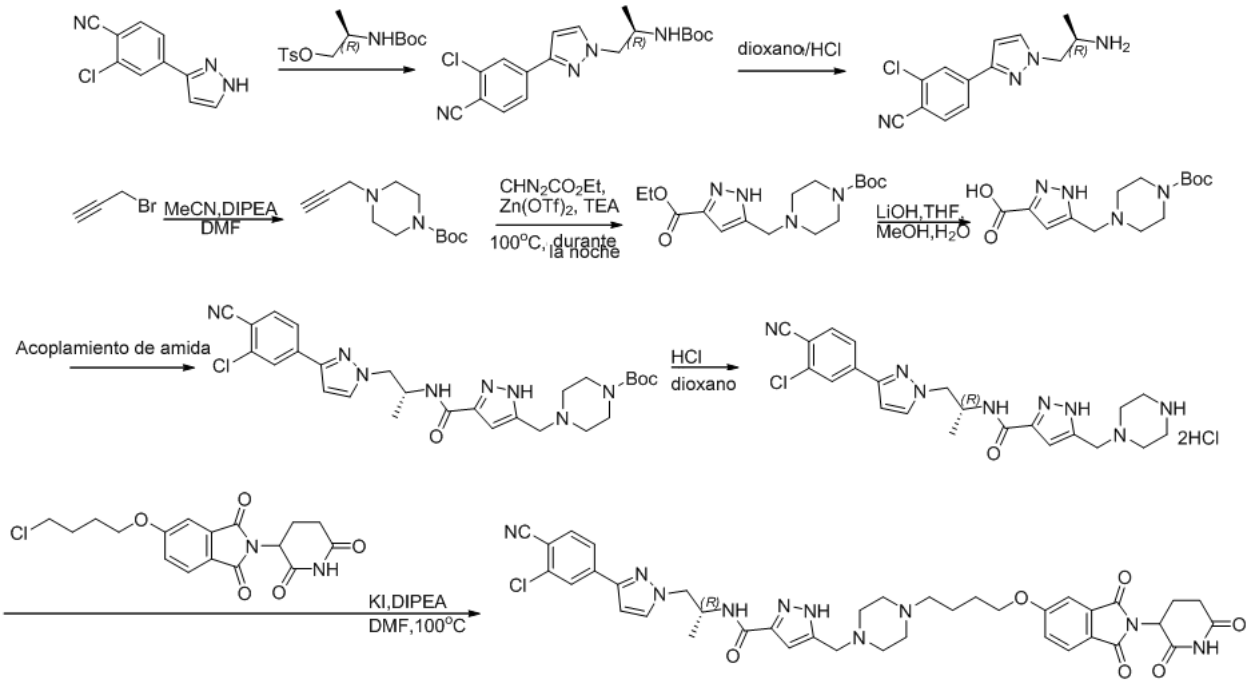
Esquema general 104:



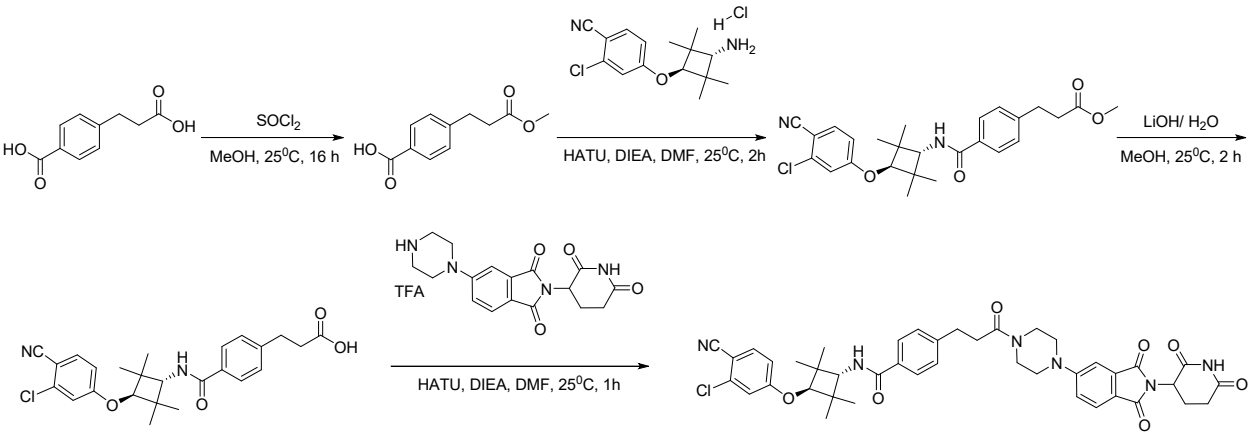
Esquema general 105:



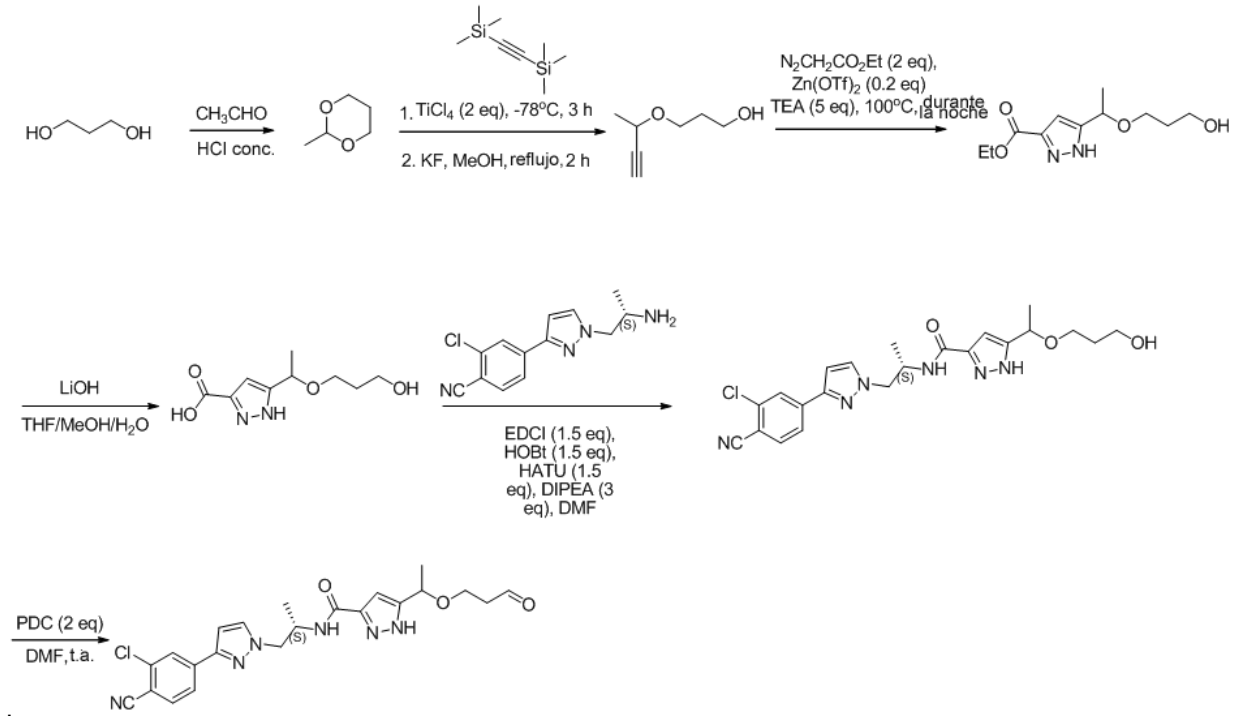
Esquema general 106:



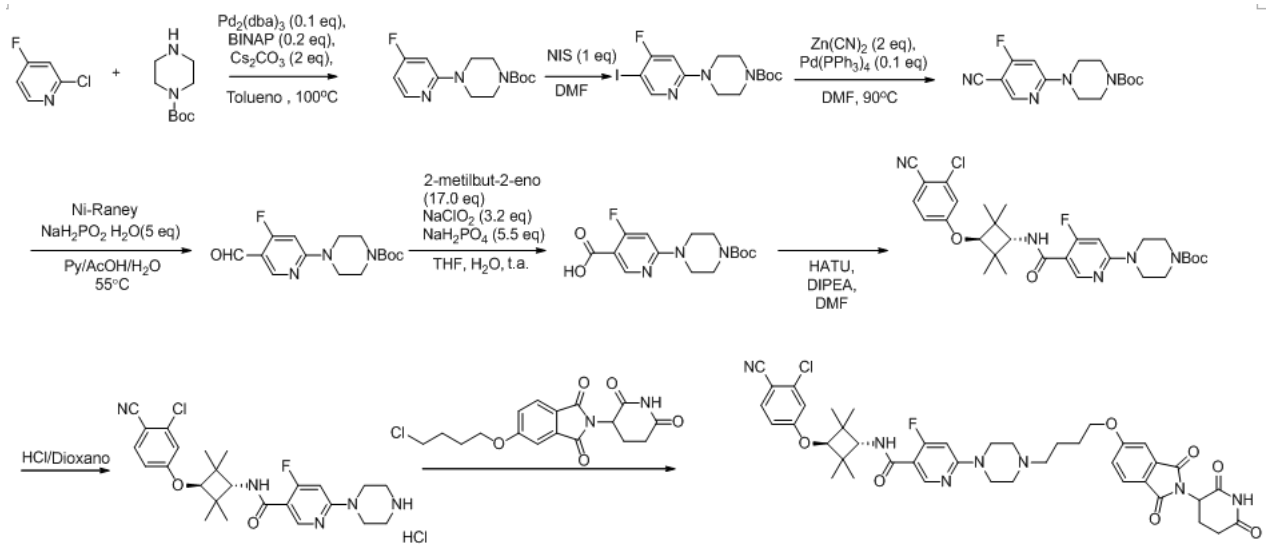
Esquema general 107:



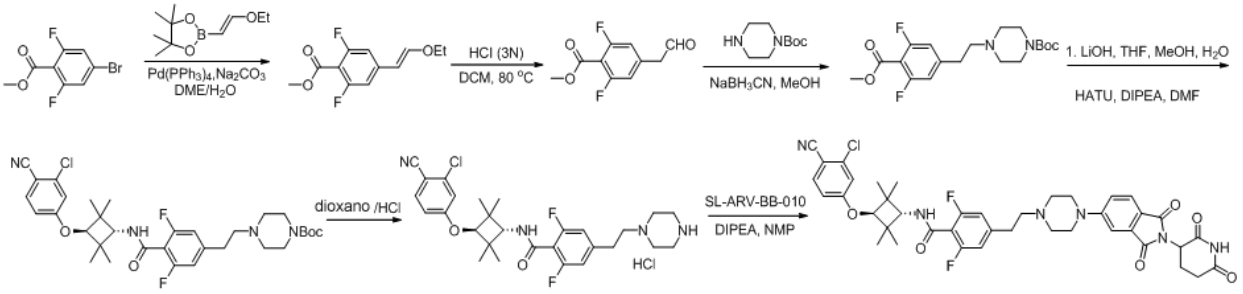
Esquema general 108:



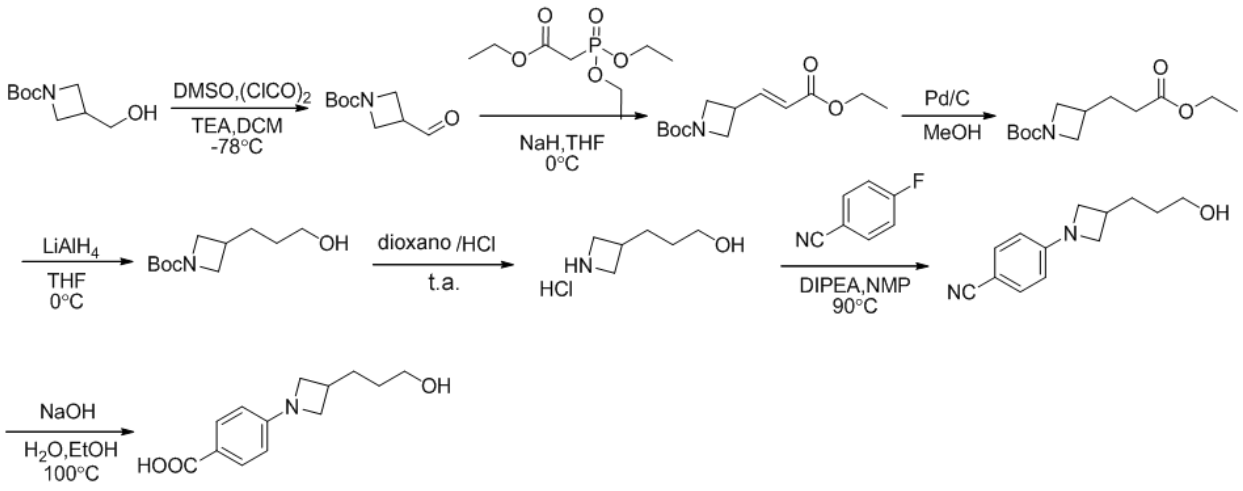
Esquema general 109:



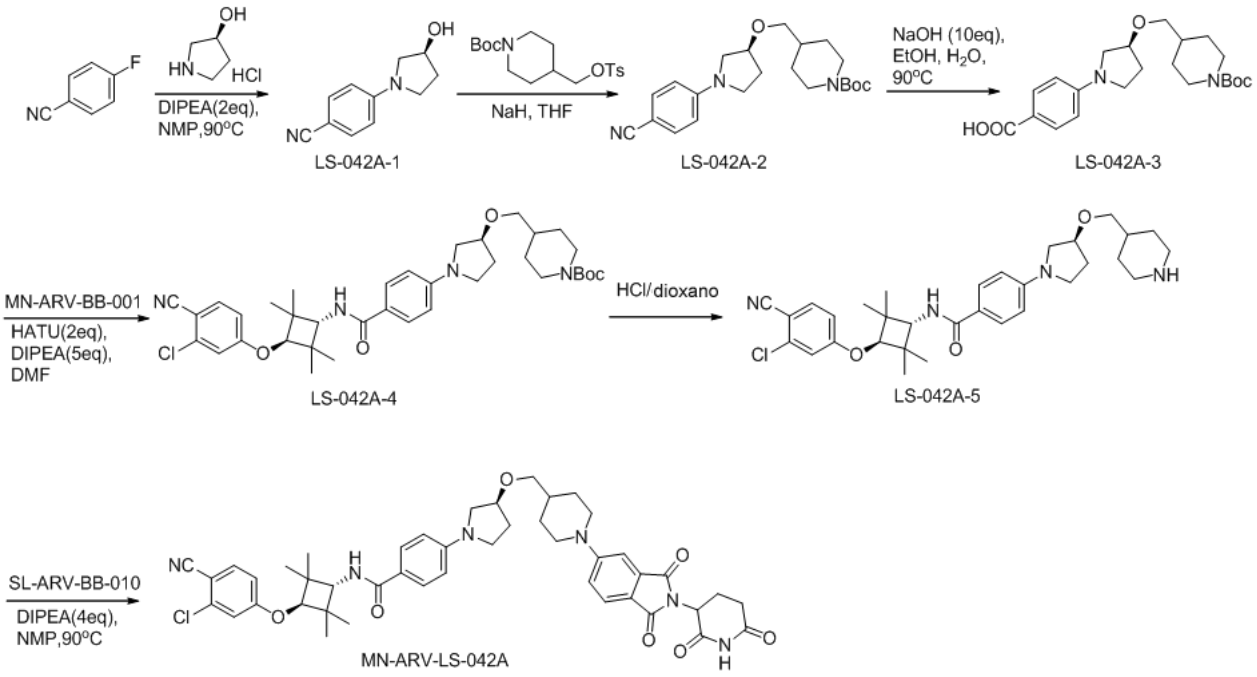
Esquema general 110:



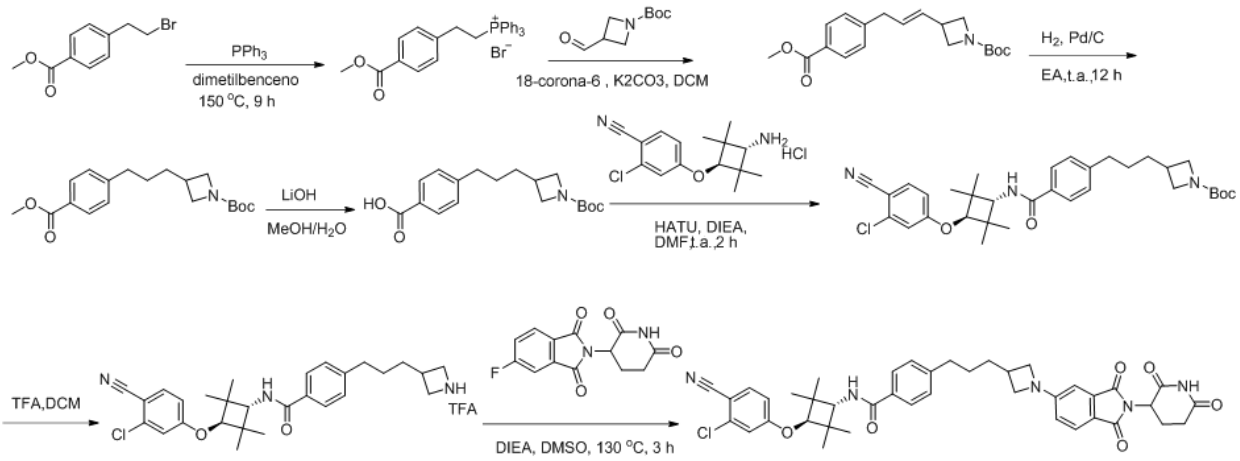
Esquema general 111:



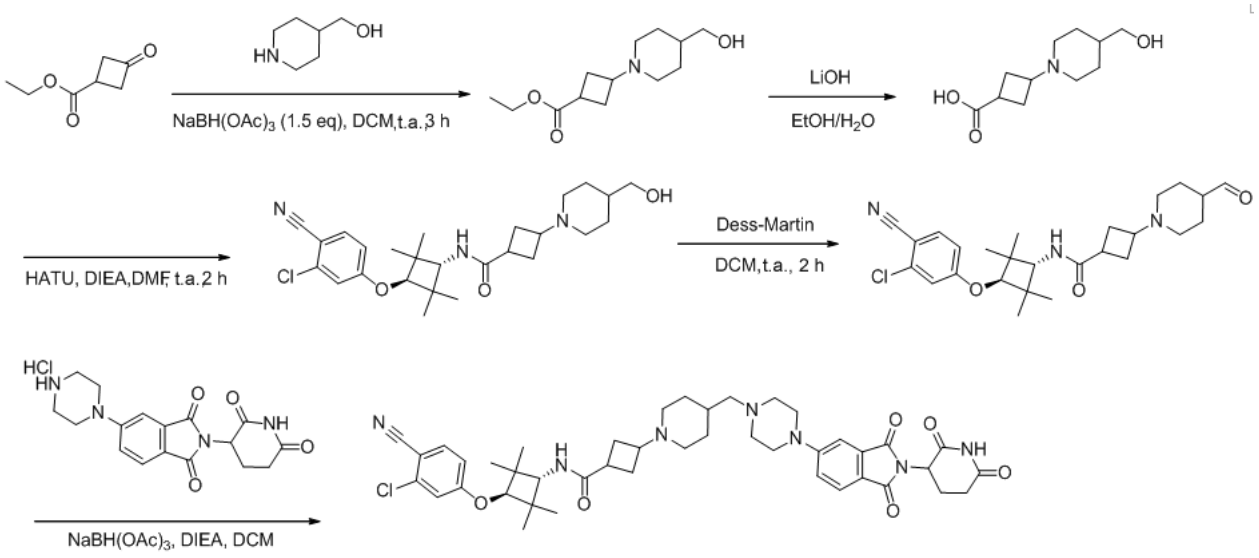
Esquema general 112:



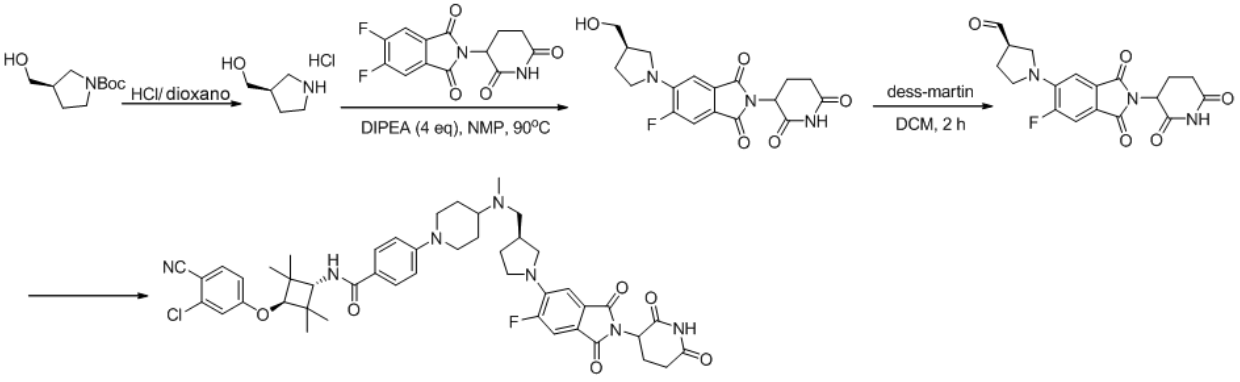
Esquema general 113:



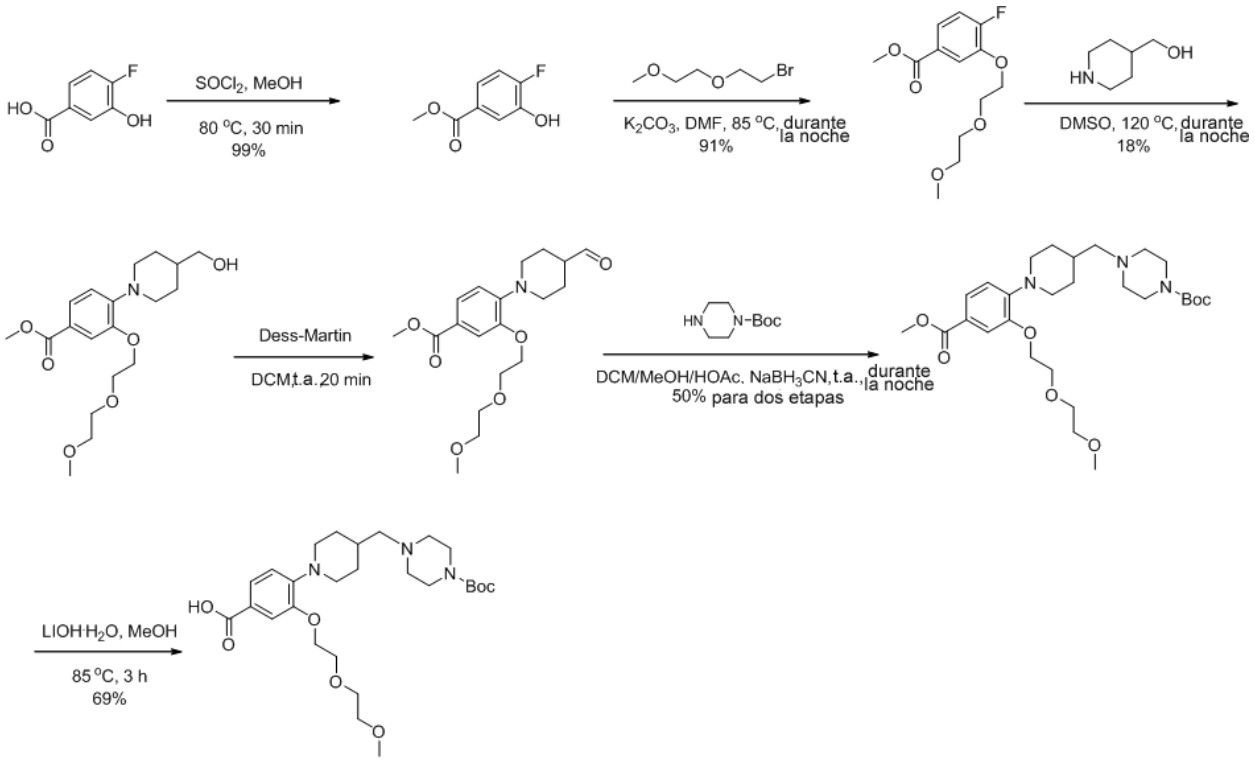
Esquema general 114:



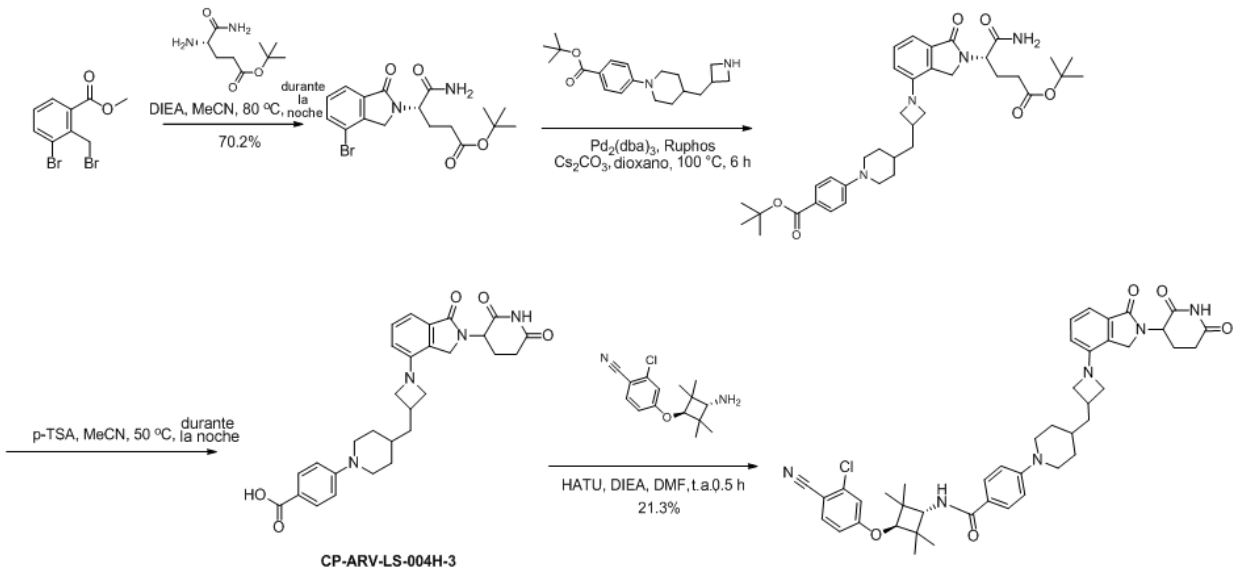
Esquema general 115:



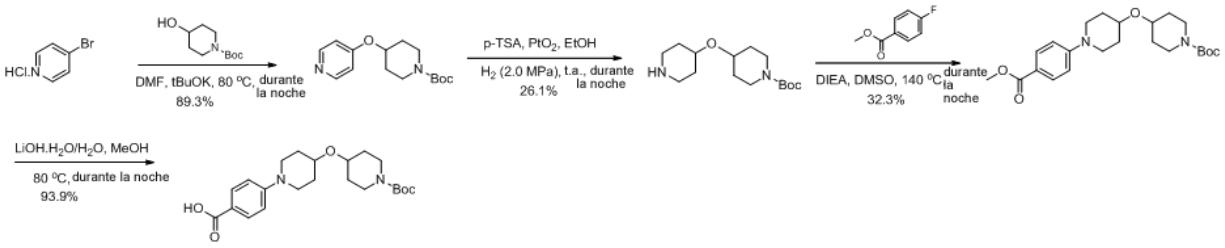
Esquema general 116:



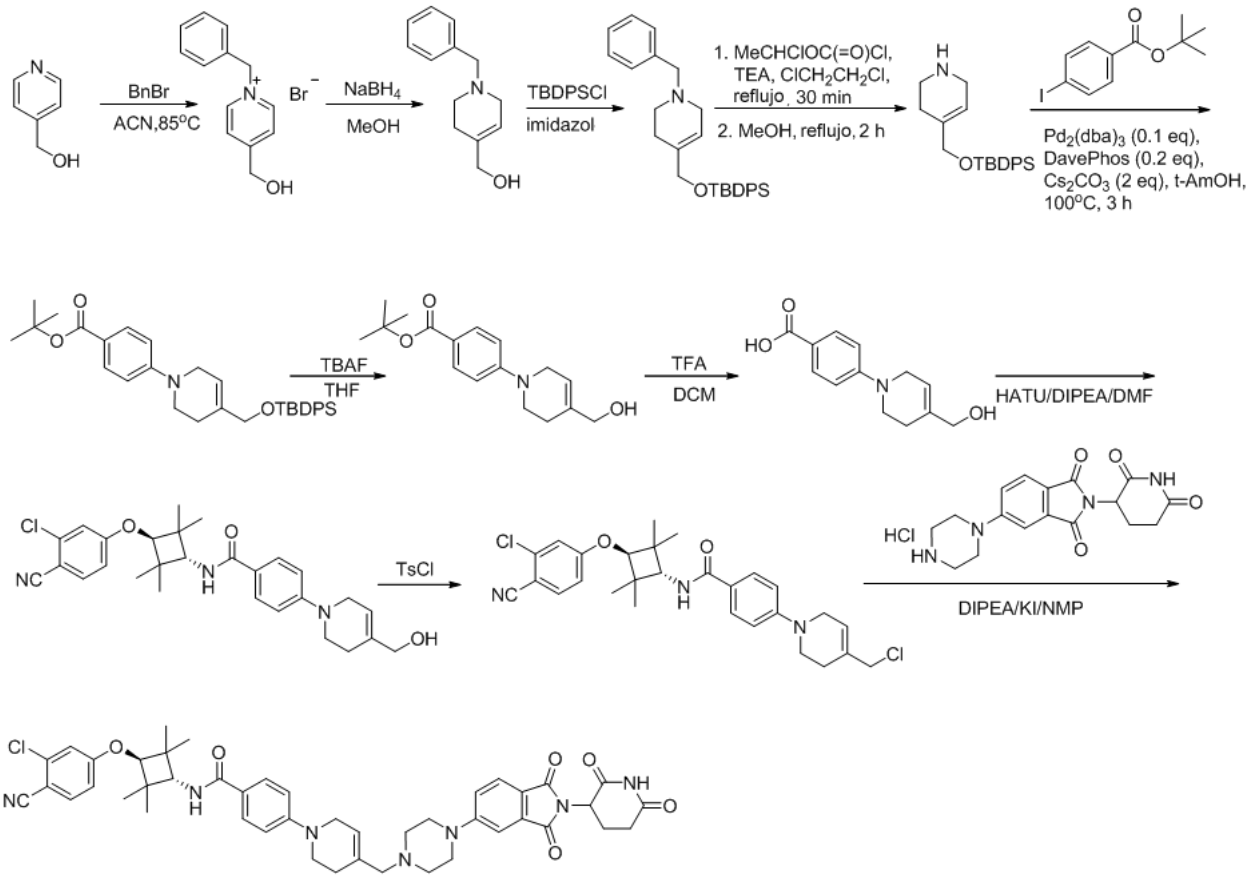
Esquema general 117:



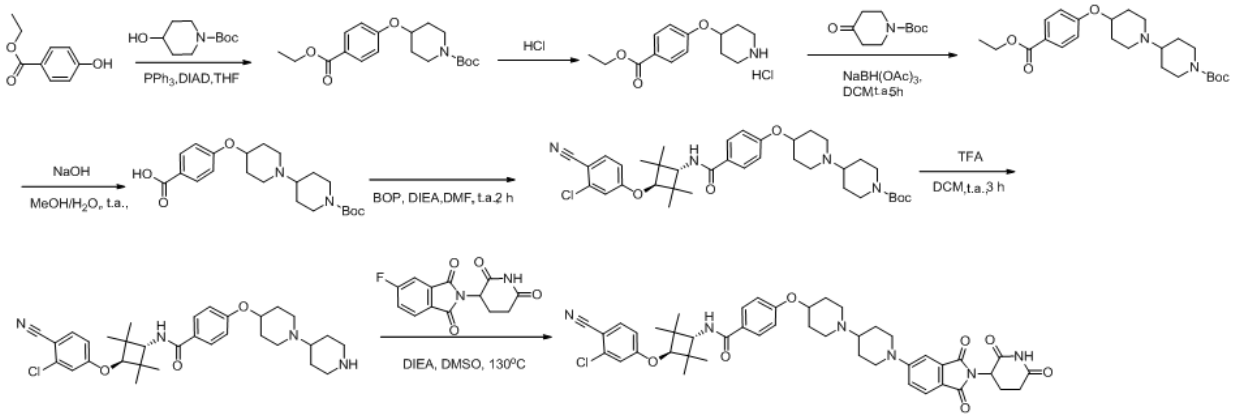
Esquema general 118:



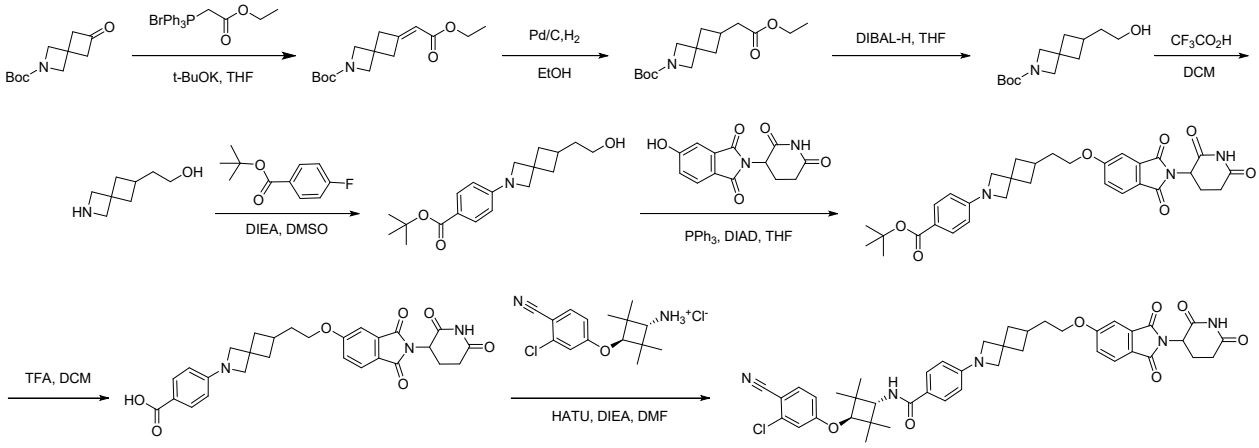
Esquema general 119:



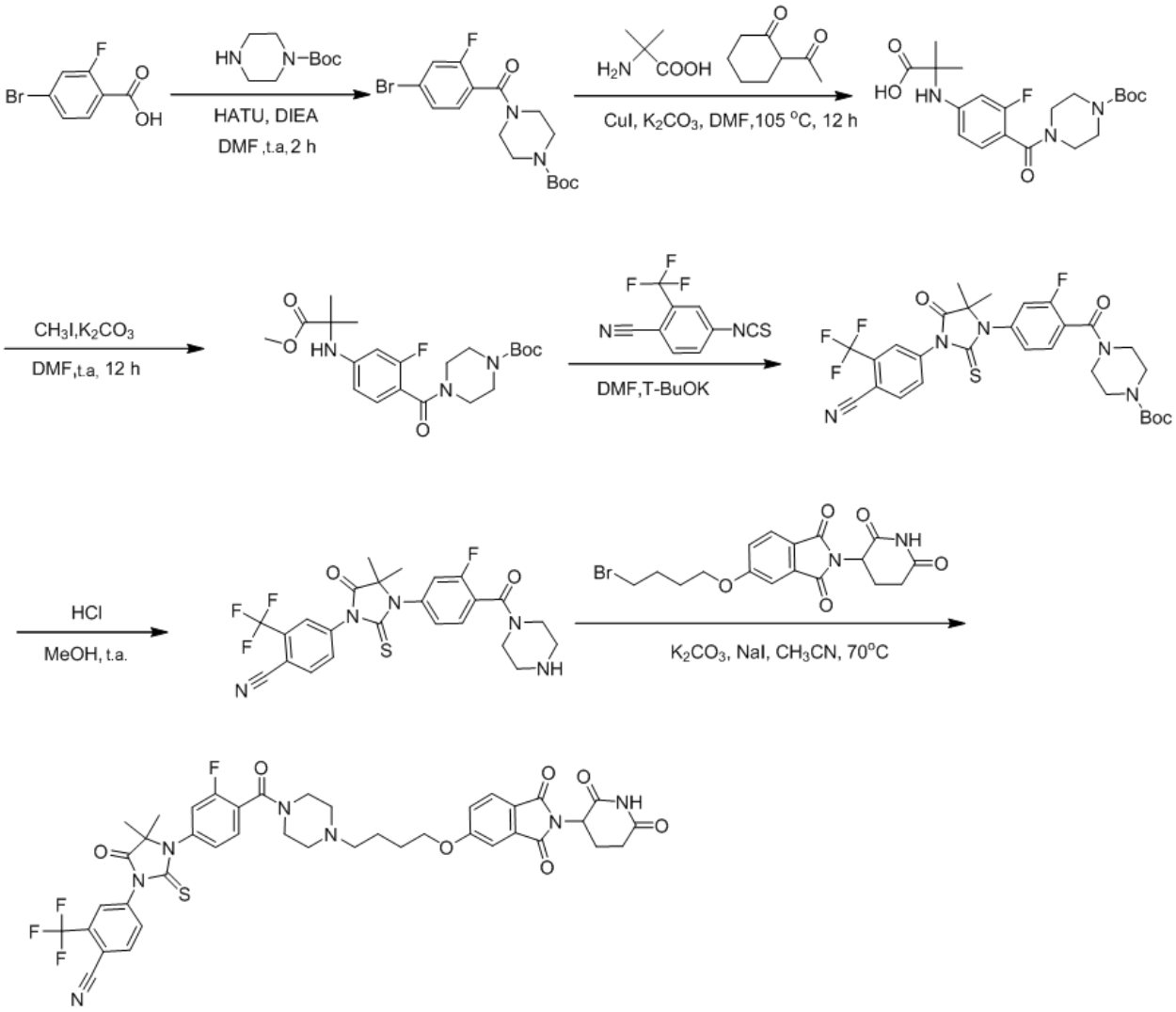
Esquema general 120:



Esquema general 121:

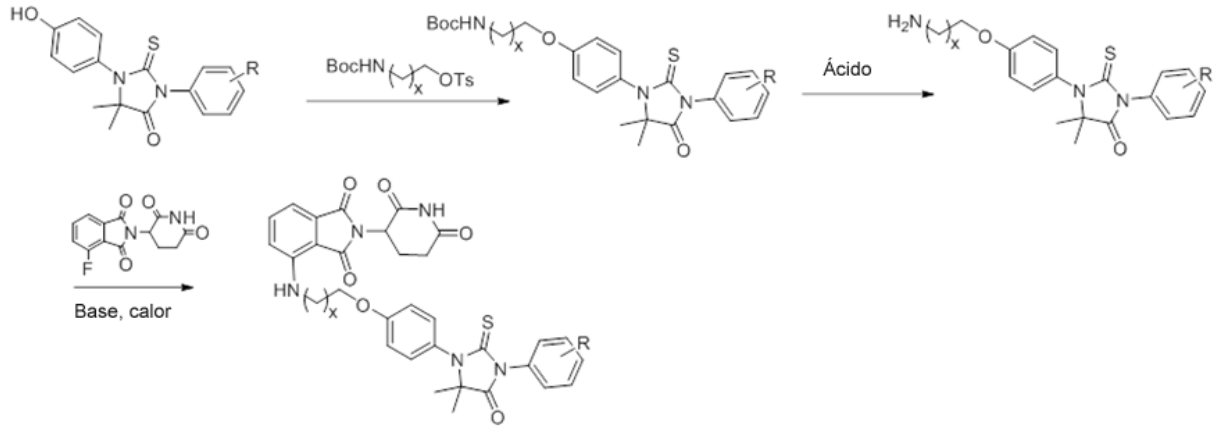


Esquema general 122:



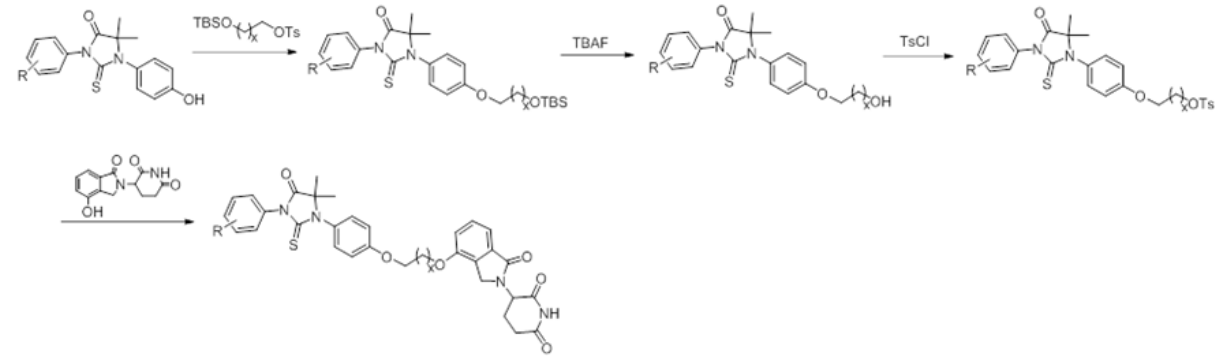
Esquema general 1A:

Esquema general 1



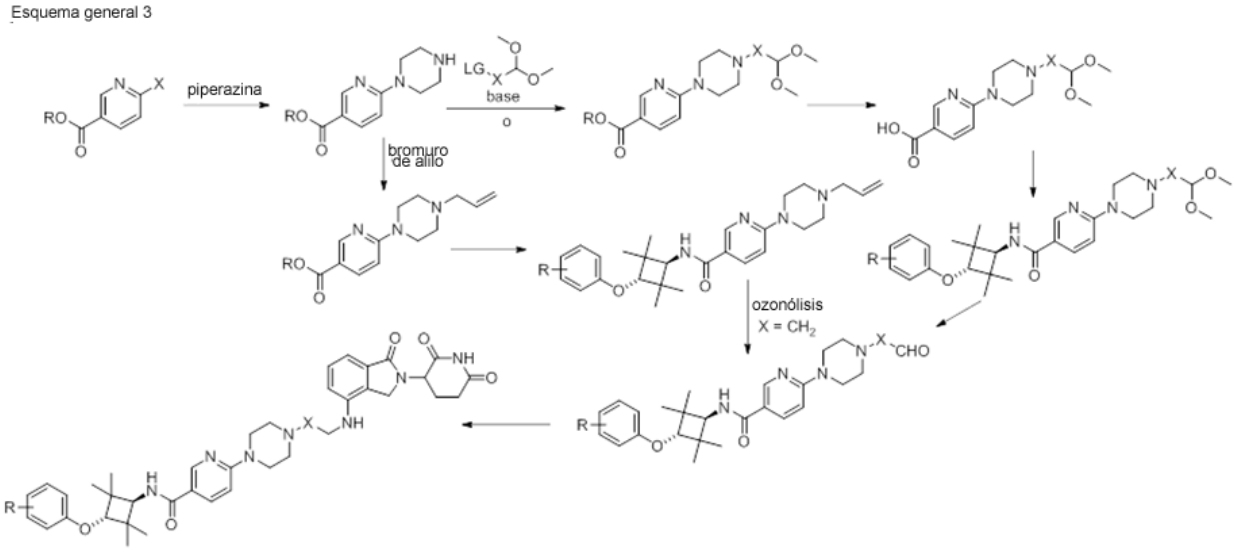
Esquema general 2A:

Esquema general 2

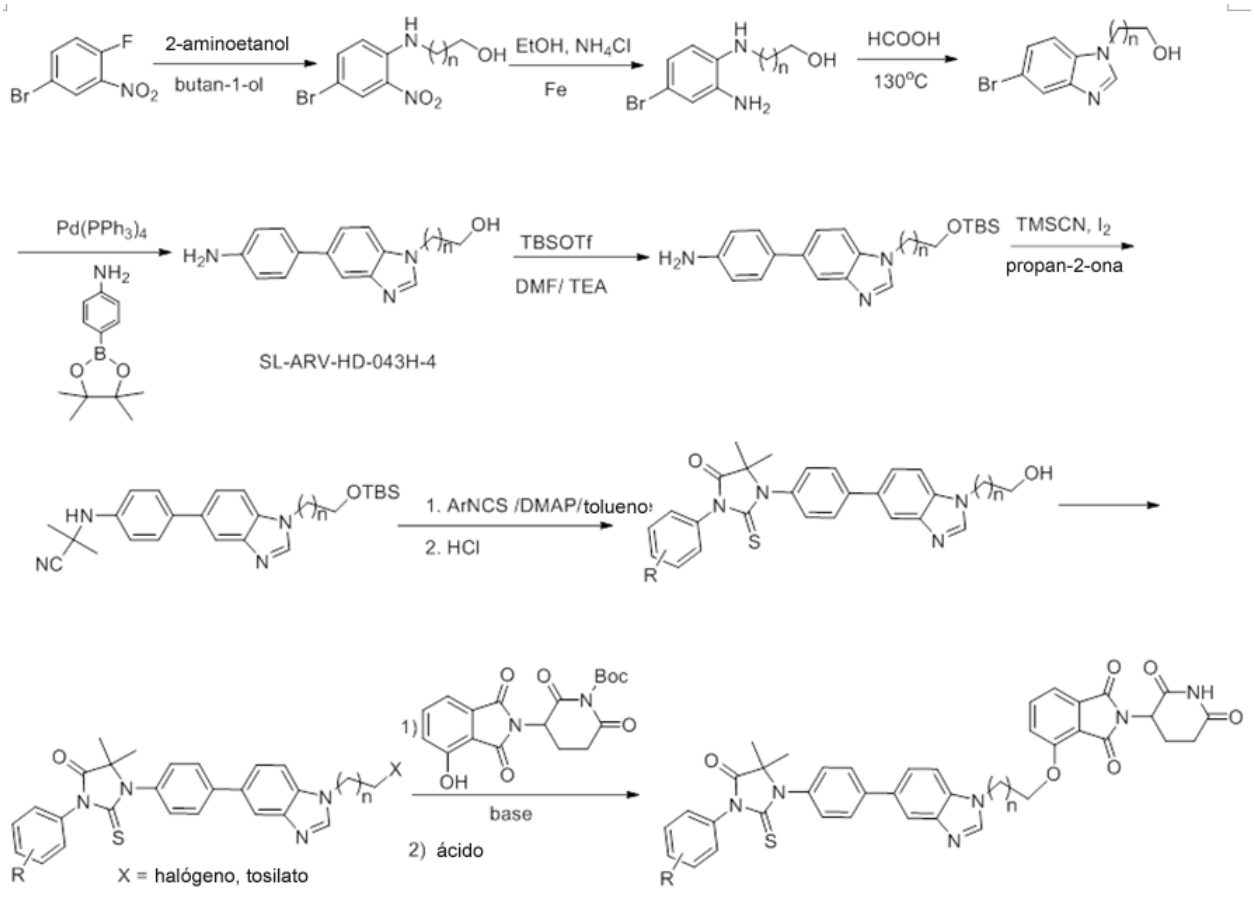


Esquema general 3A:

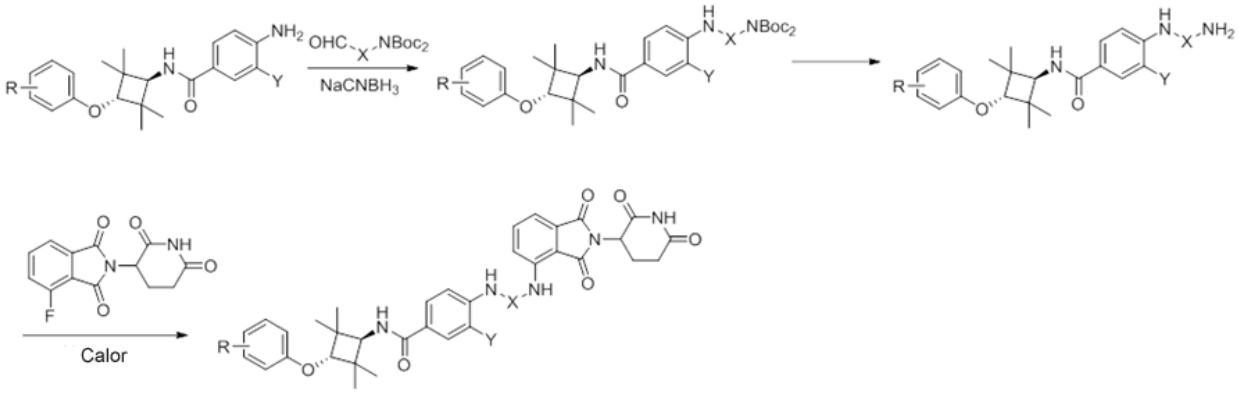
Esquema general 3



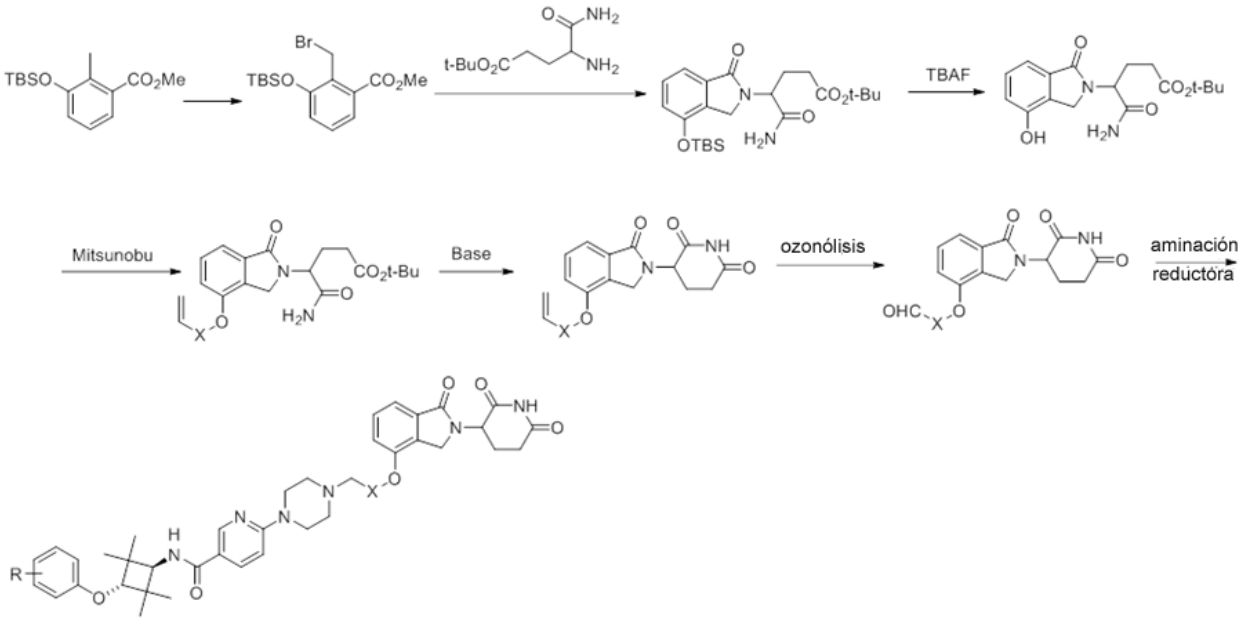
Esquema general 4A:



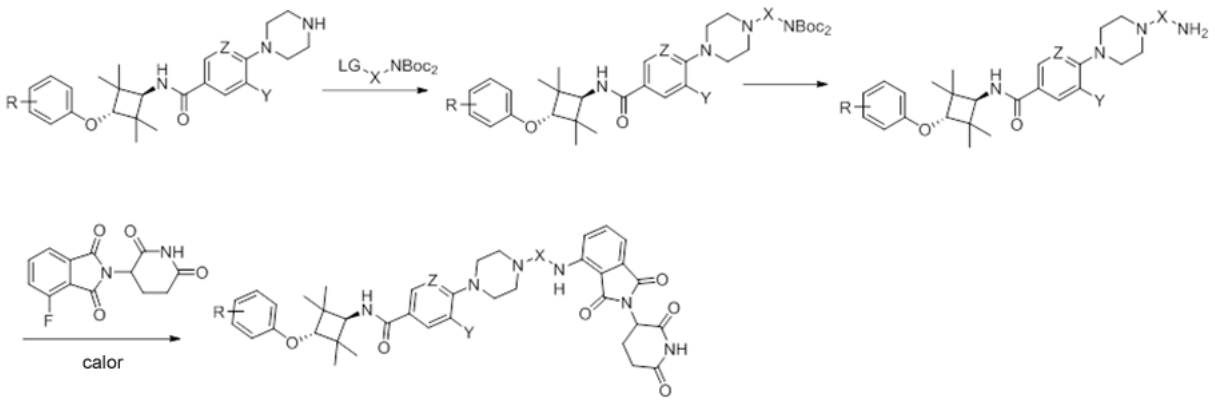
Esquema general 5A:



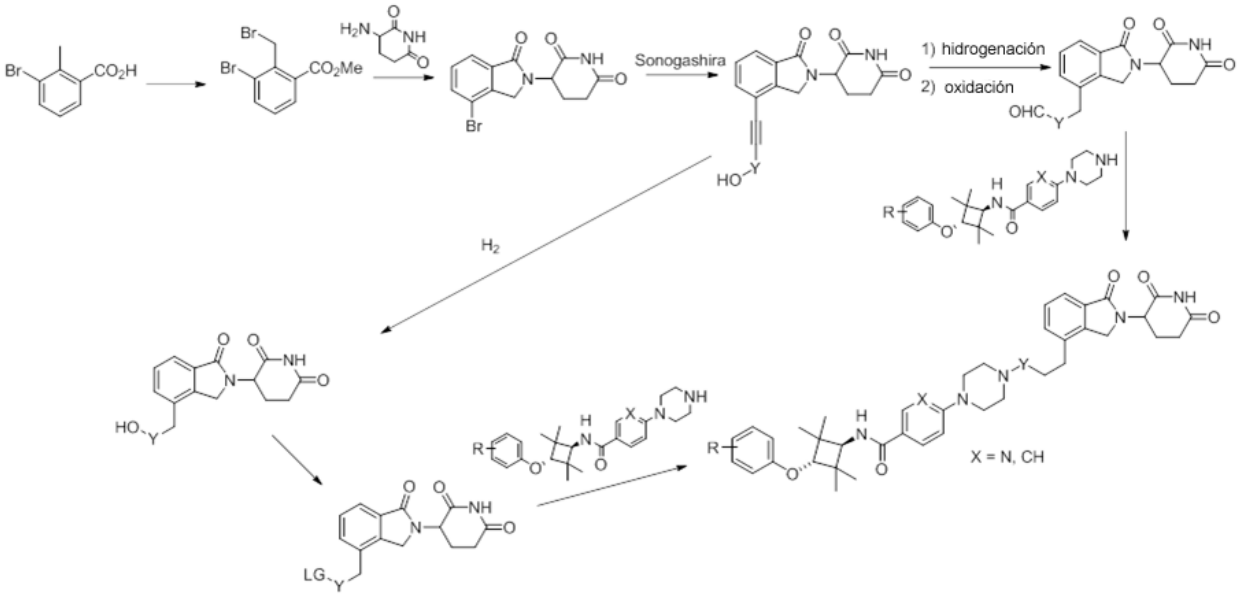
Esquema general 6A:



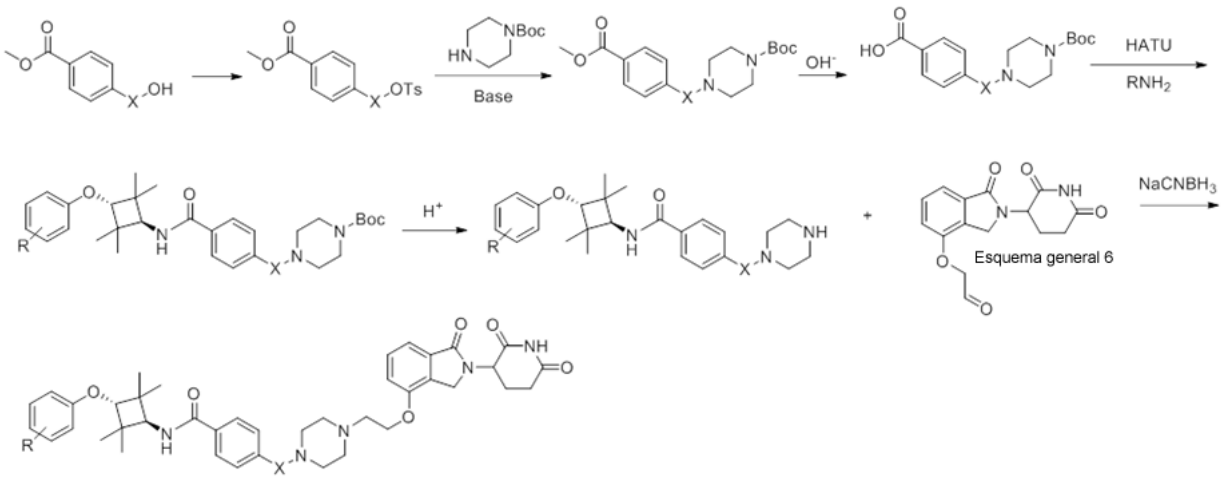
Esquema general 7A:



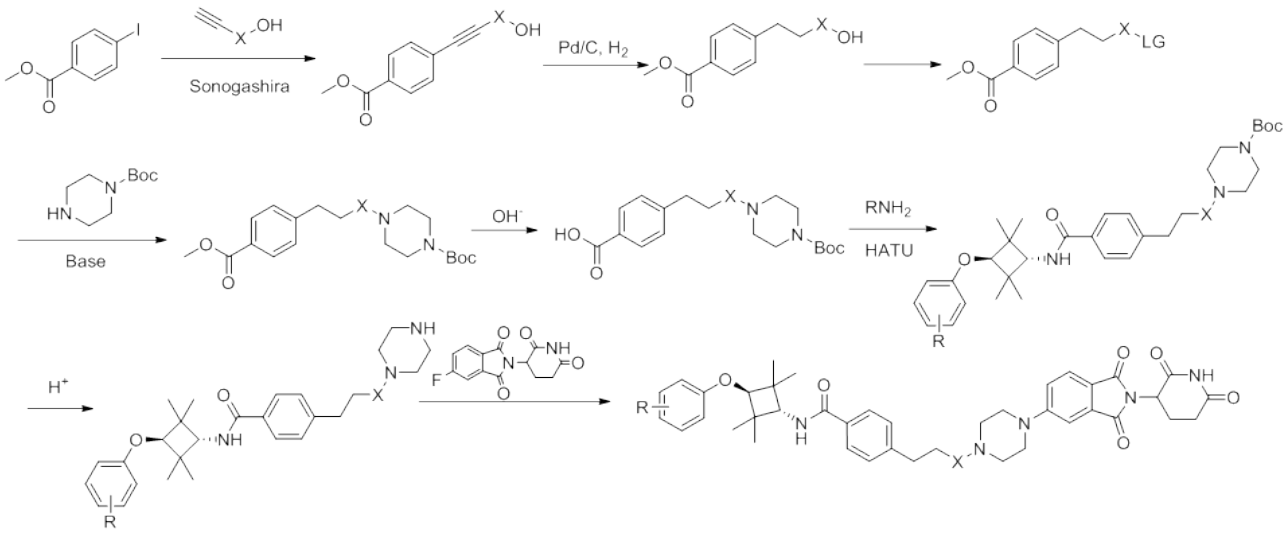
Esquema general 8A:



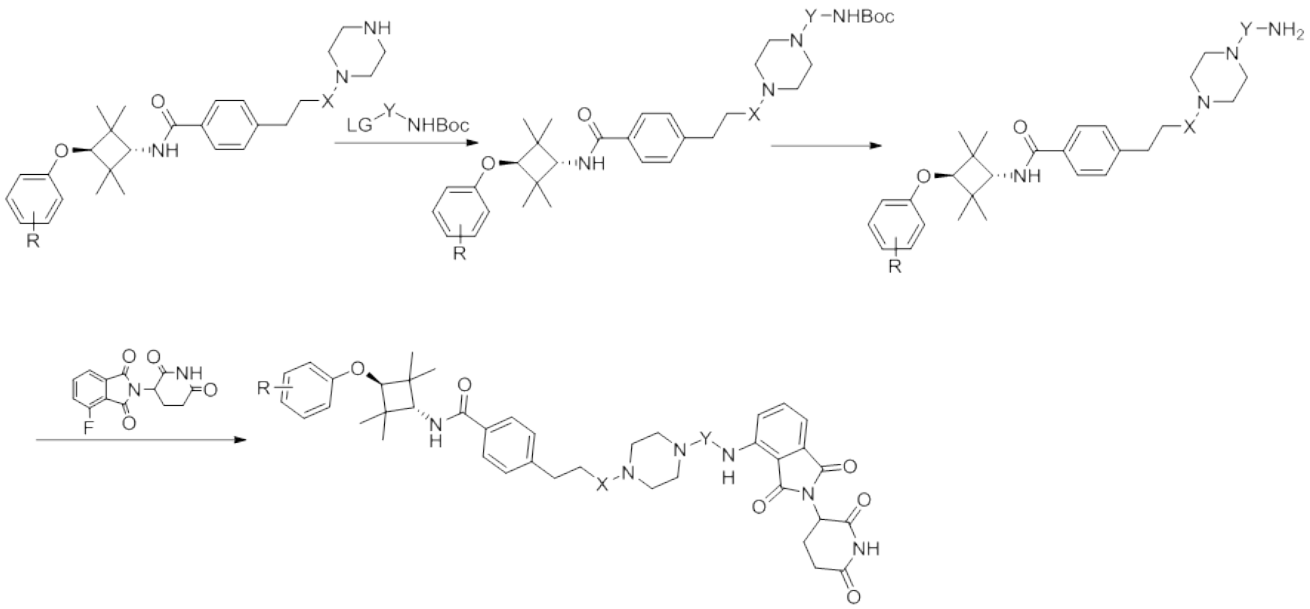
Esquema general 9A:



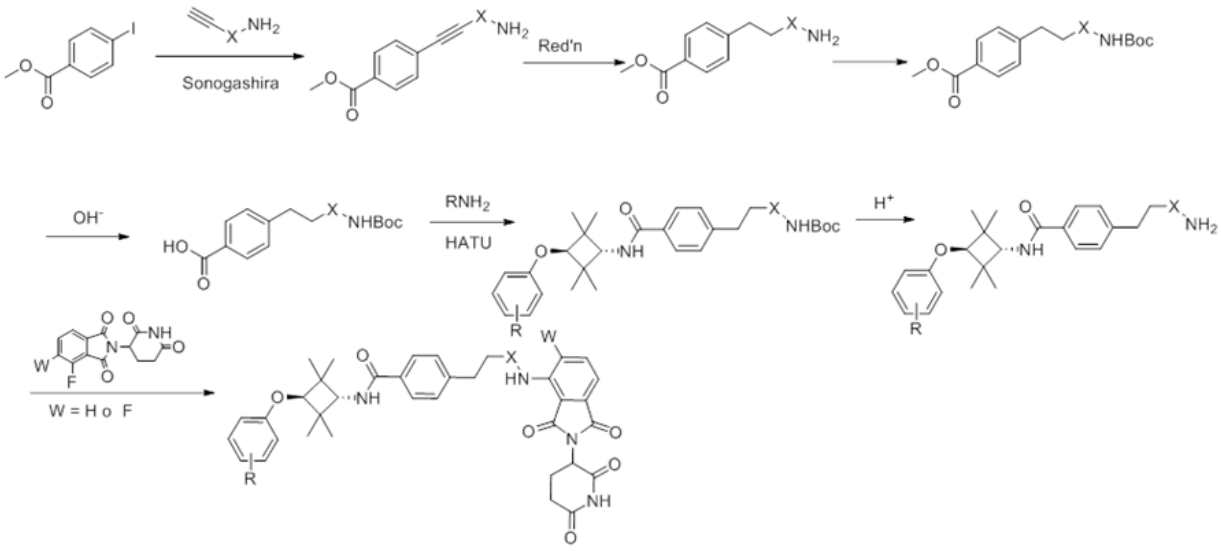
Esquema general 10A:



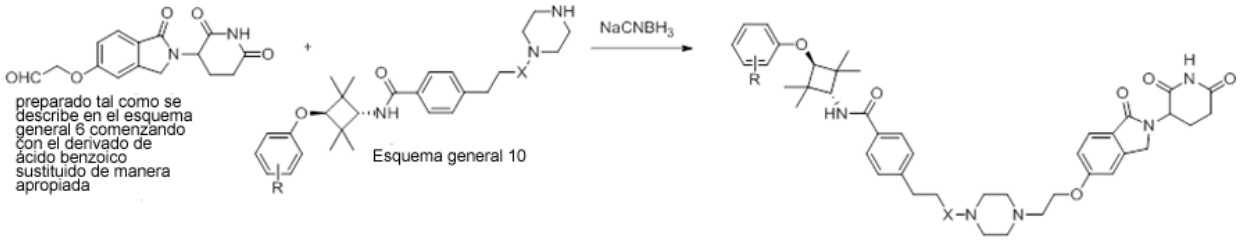
Esquema general 11A:



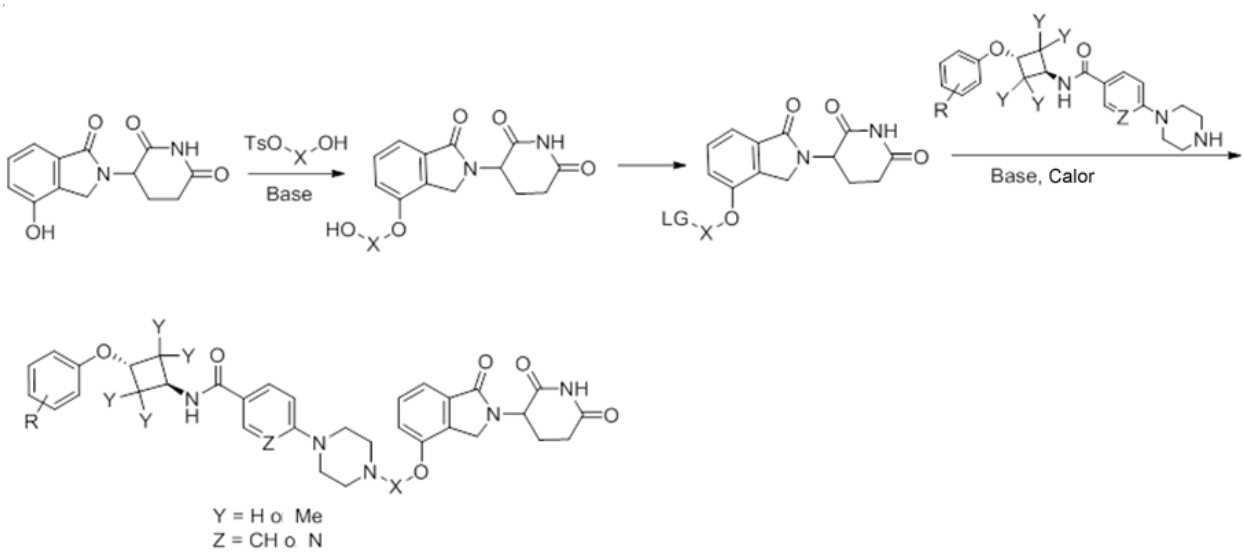
Esquema general 12A:



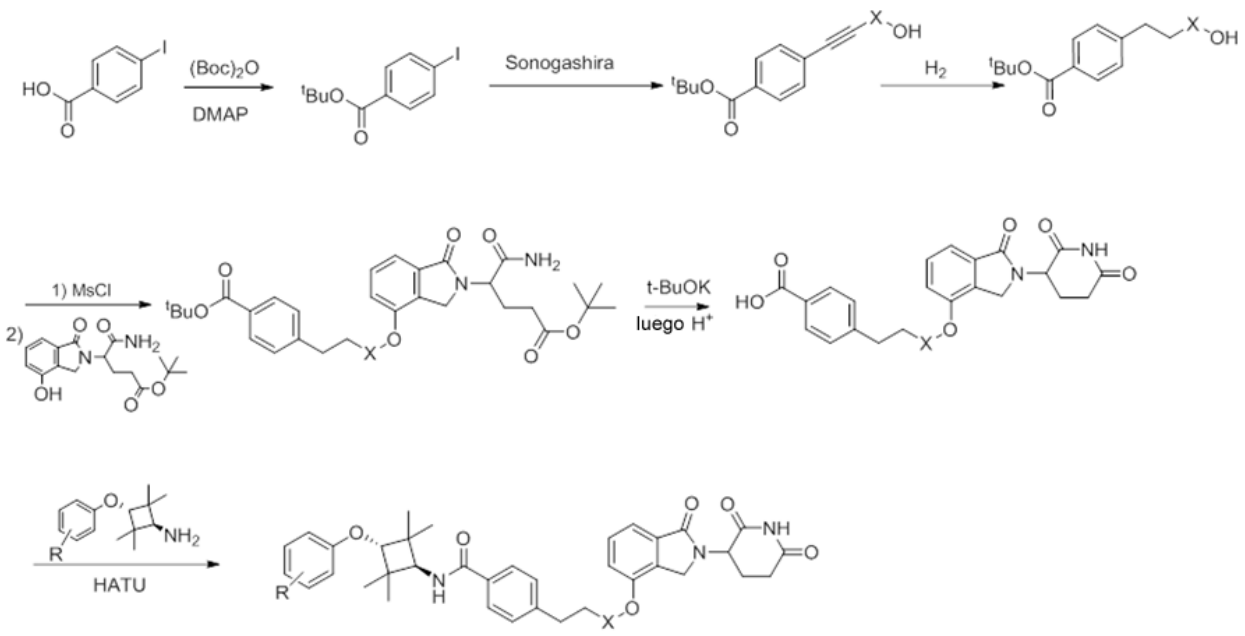
Esquema general 13A:



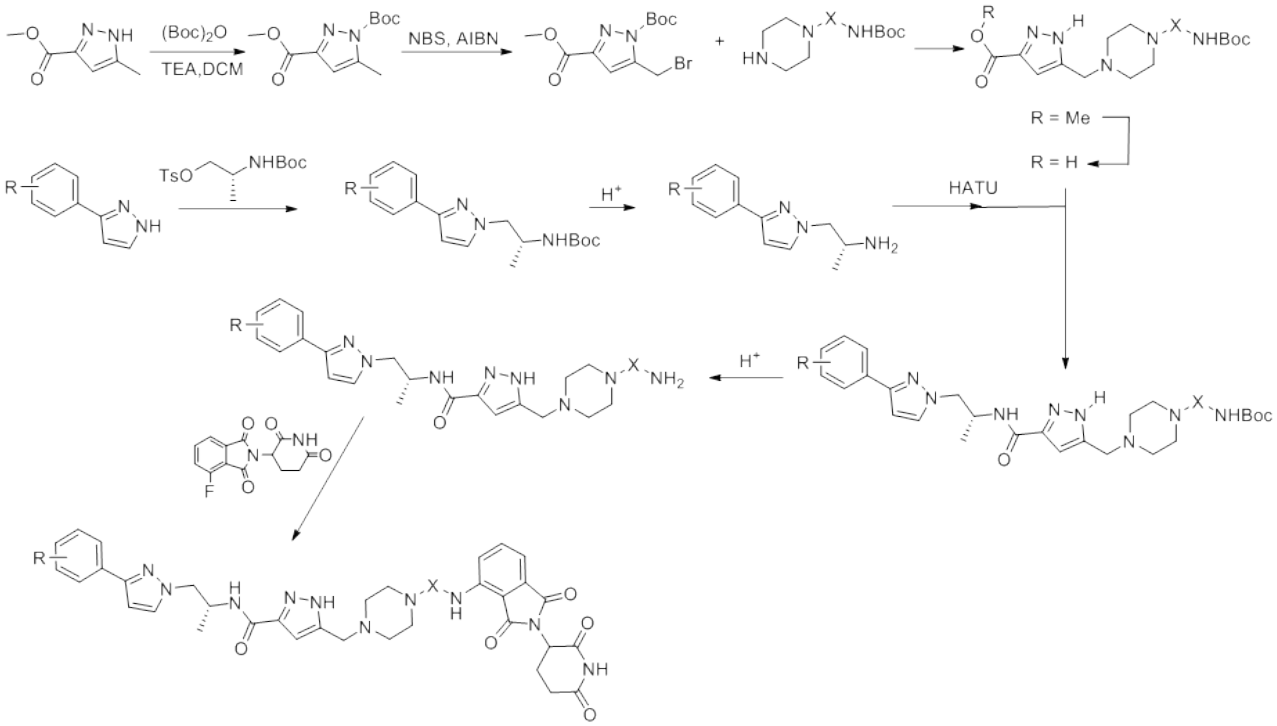
Esquema general 14A:



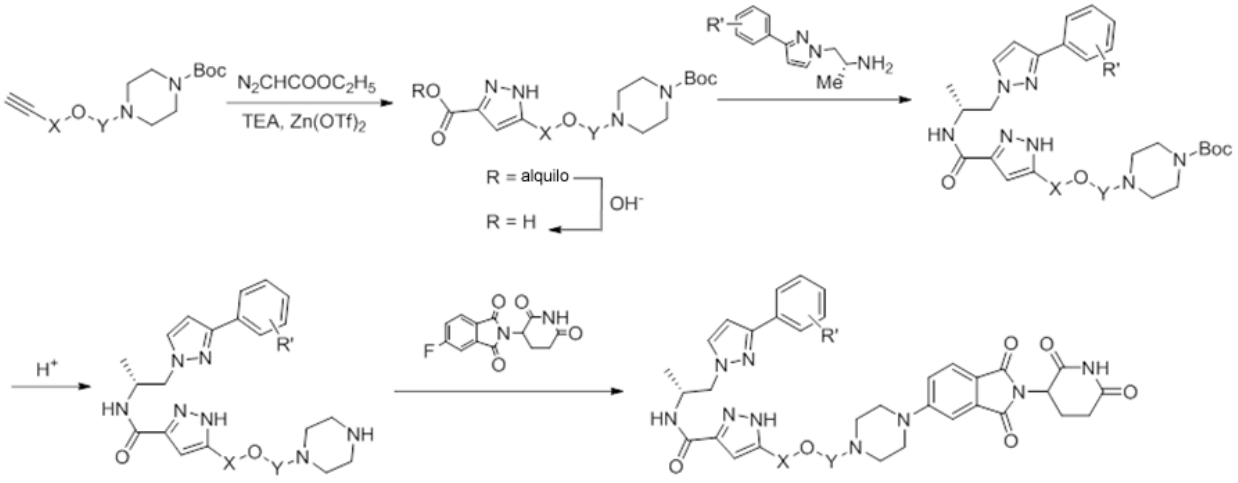
Esquema general 15A:



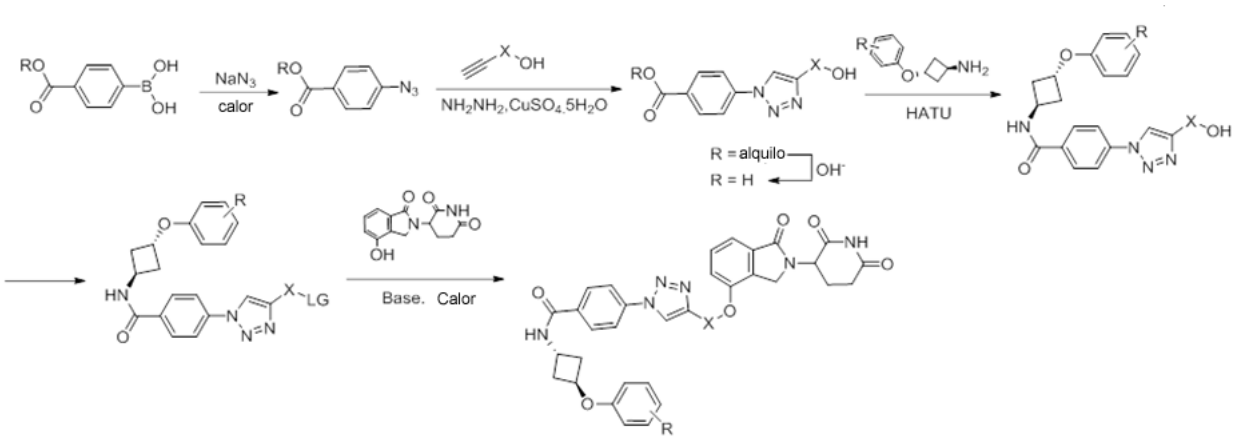
Esquema general 16A:



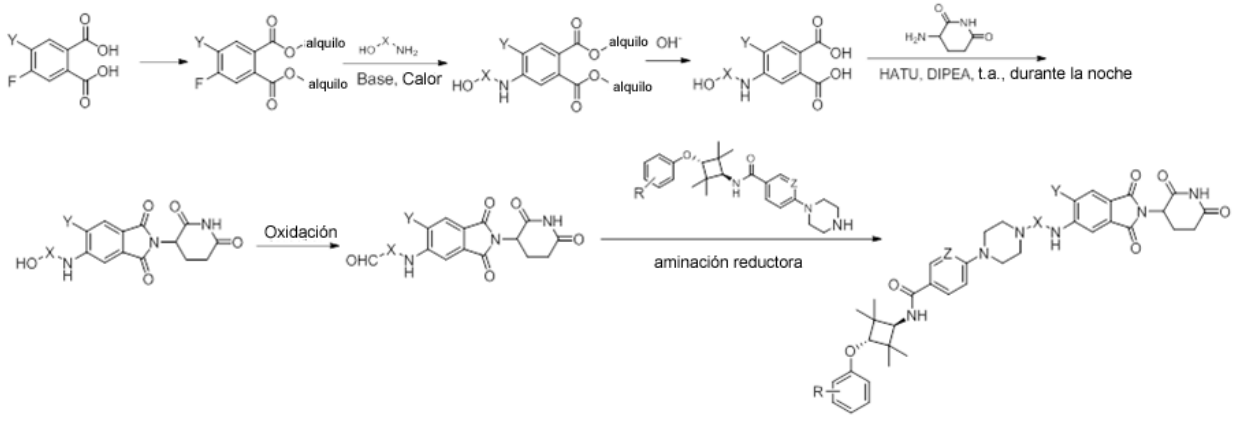
Esquema general 17A:



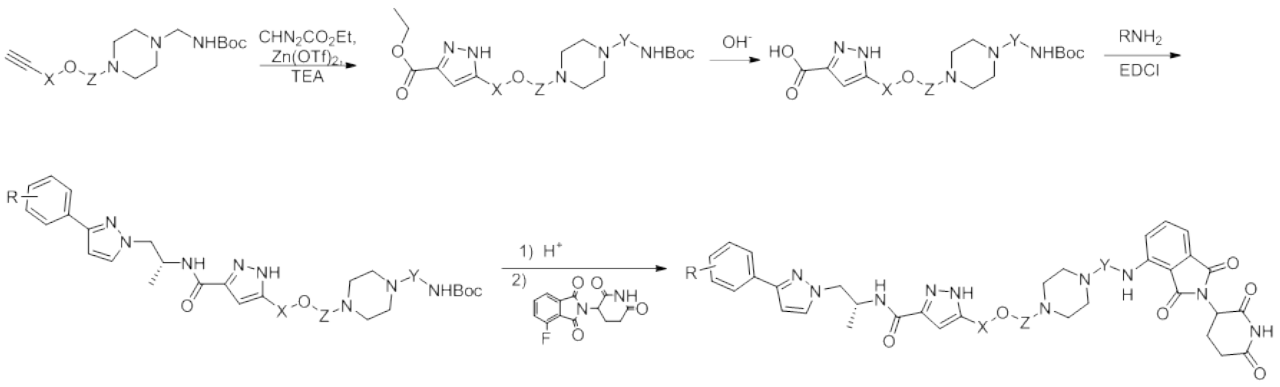
Esquema general 18A:



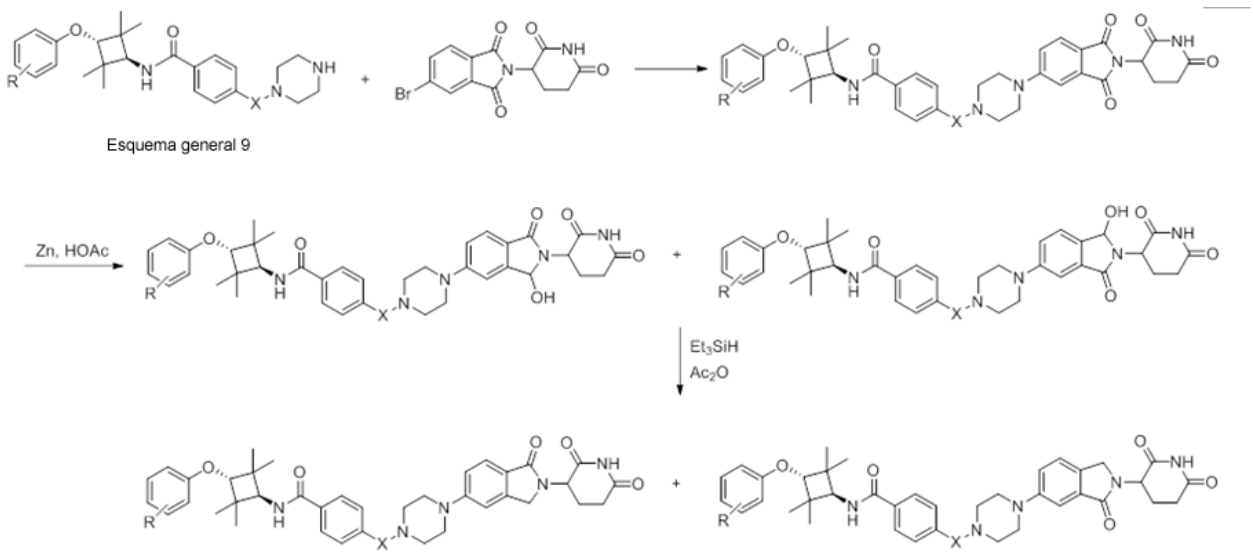
Esquema general 19A:



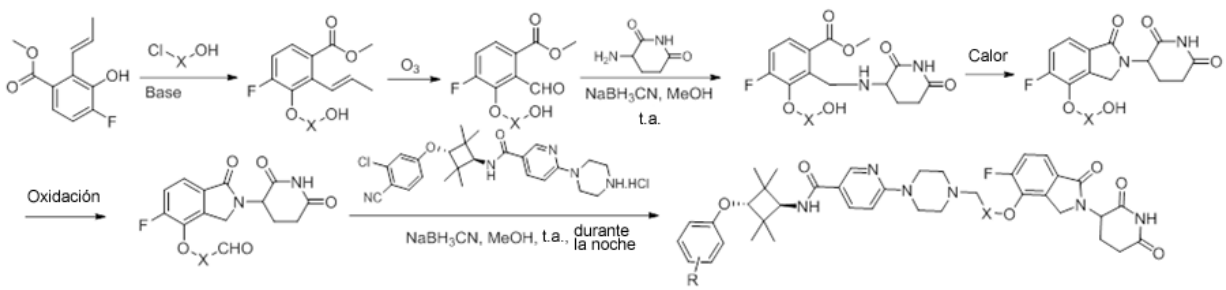
Esquema general 20A:



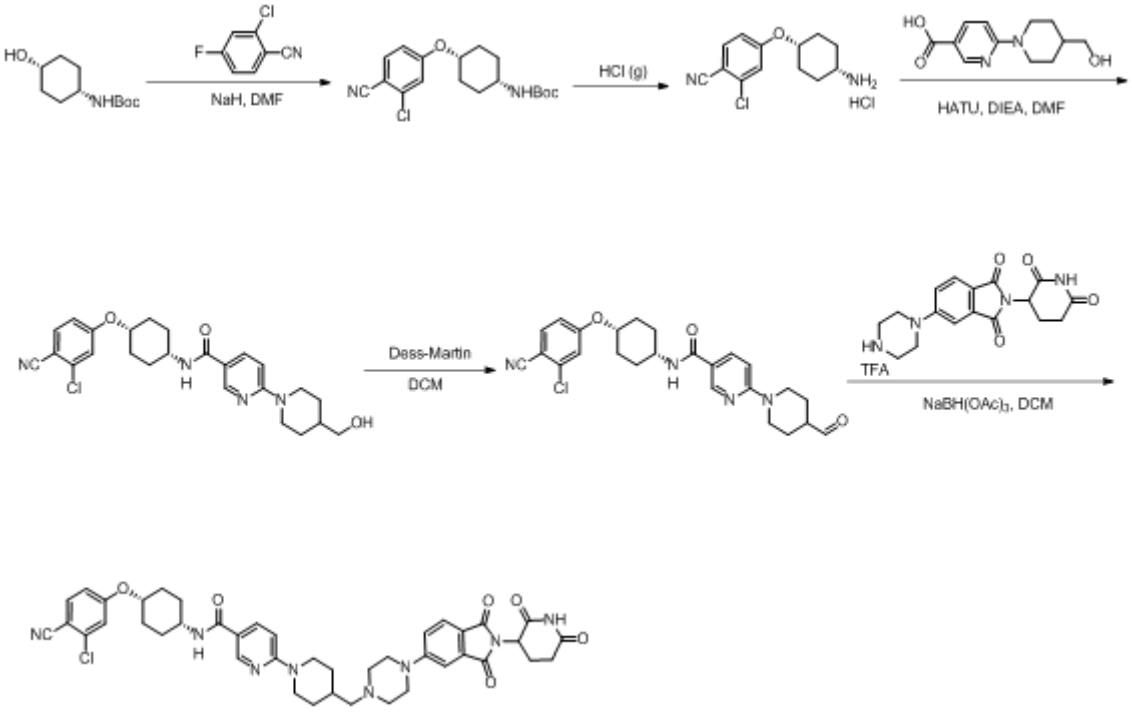
Esquema general 21A:



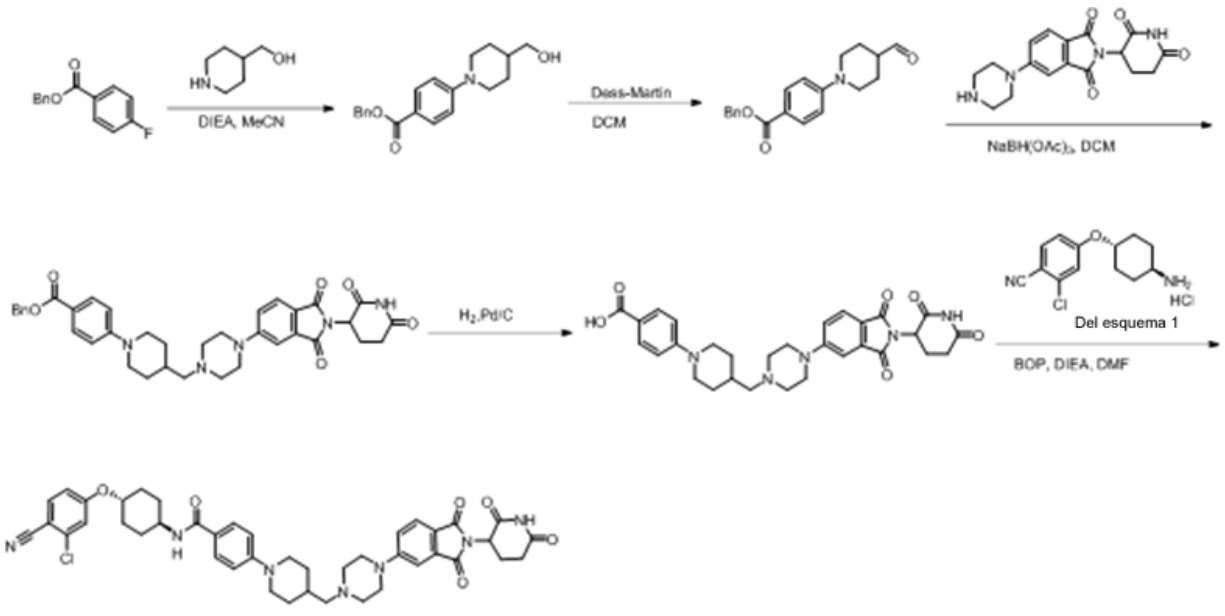
Esquema general 22A:



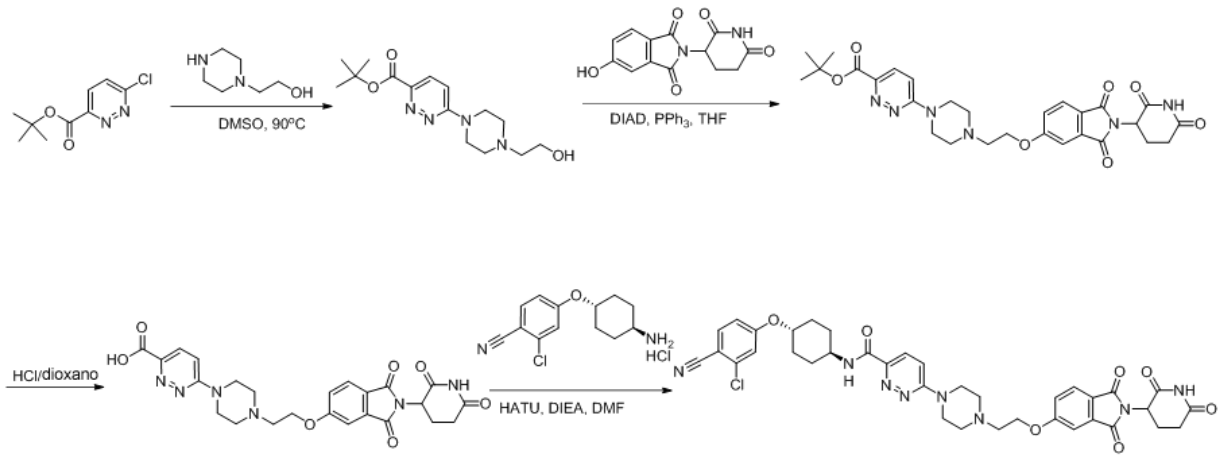
Esquema general 1B



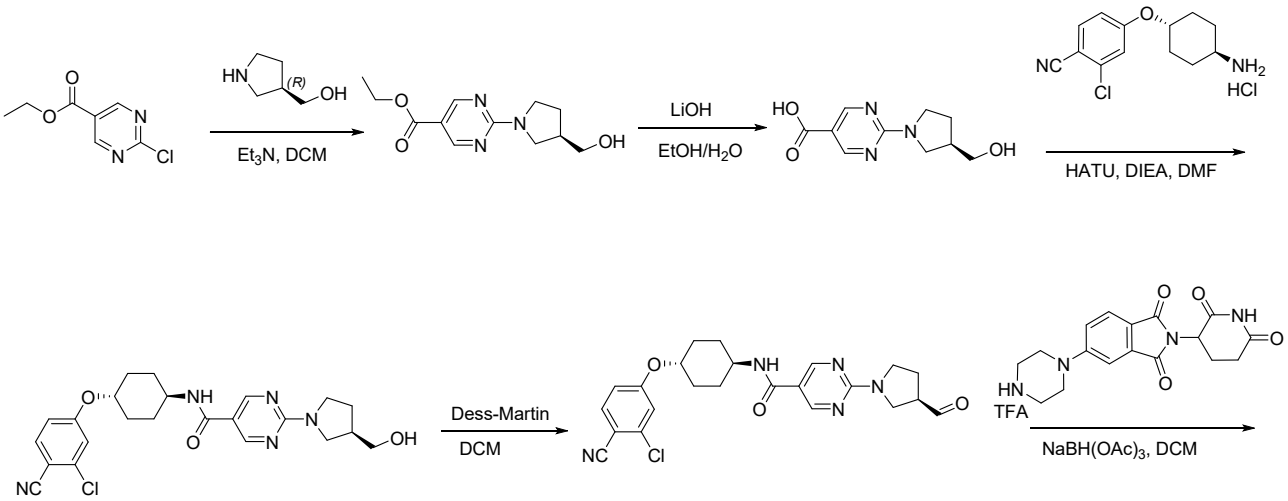
Esquema general 2B

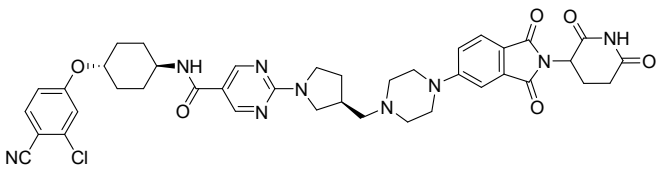


Esquema general 3B

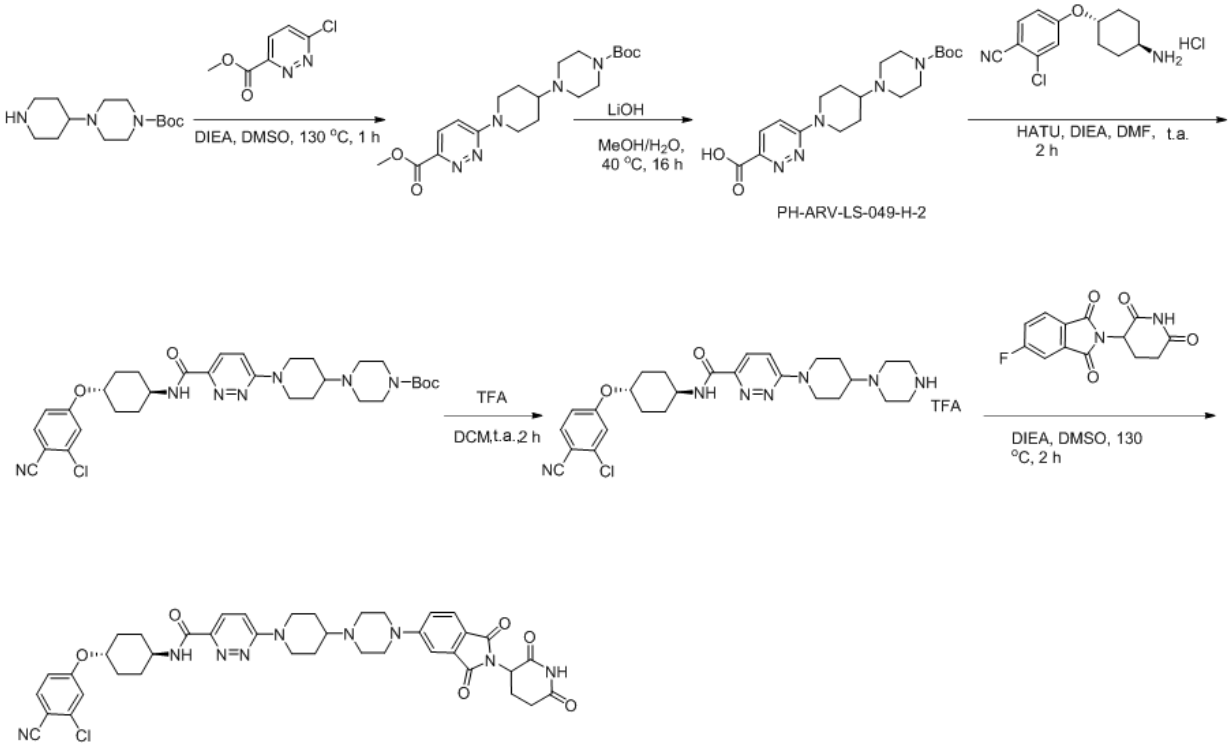


Esquema general 4B

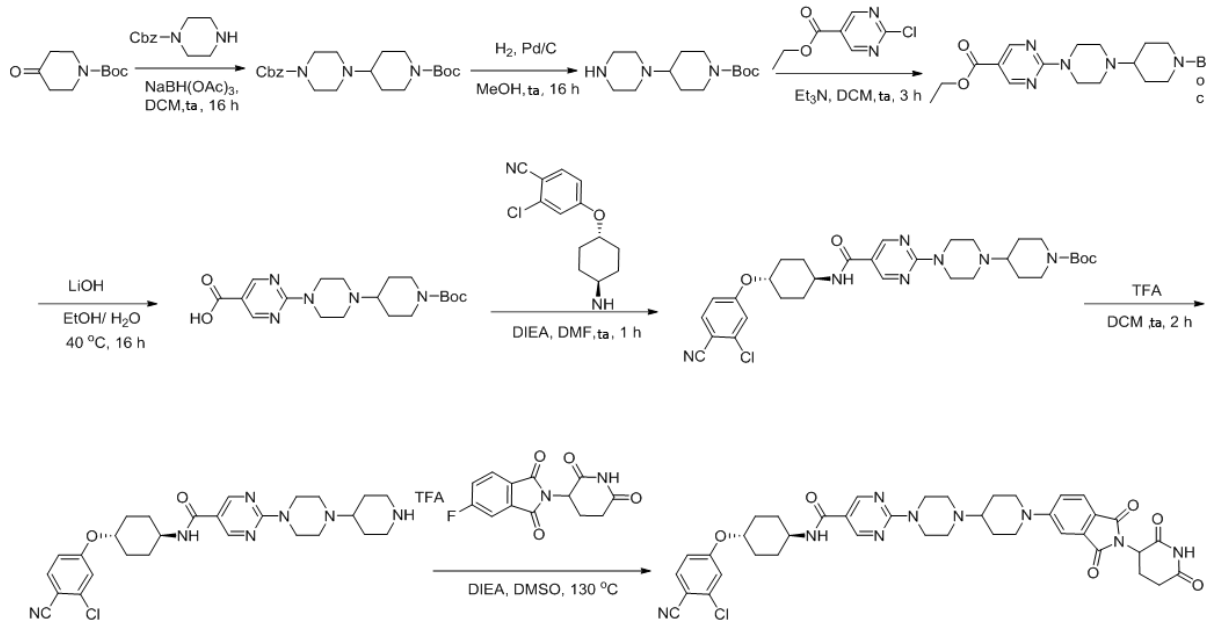




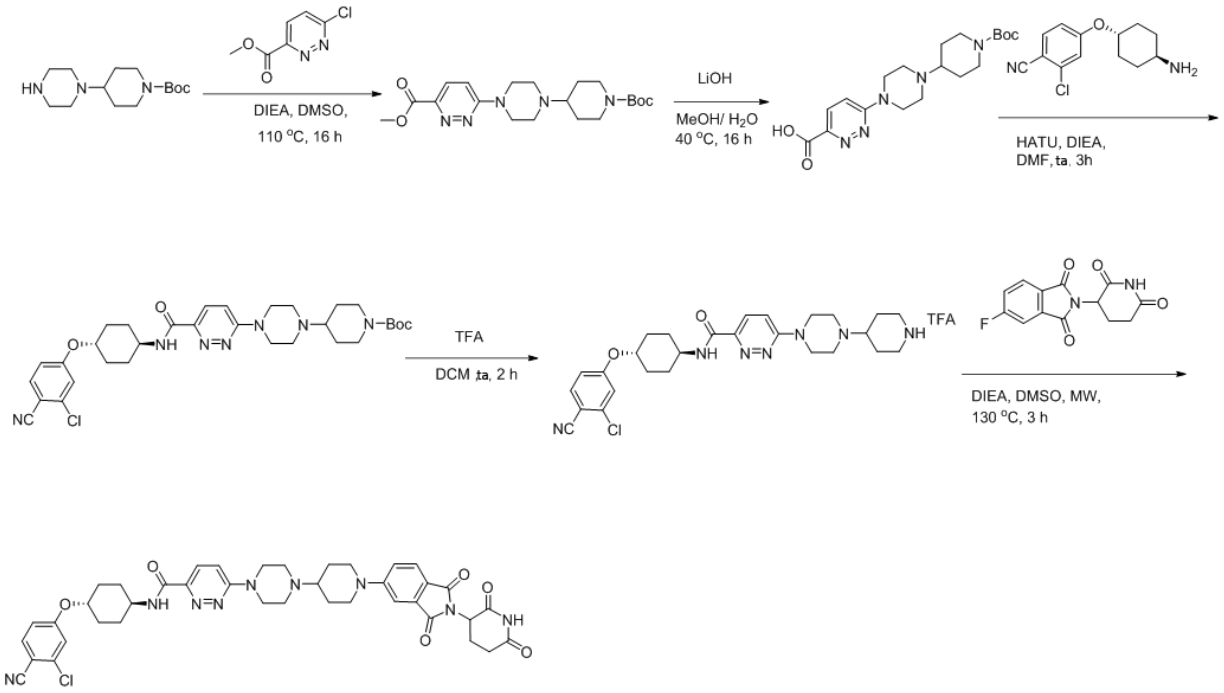
Esquema general 5B



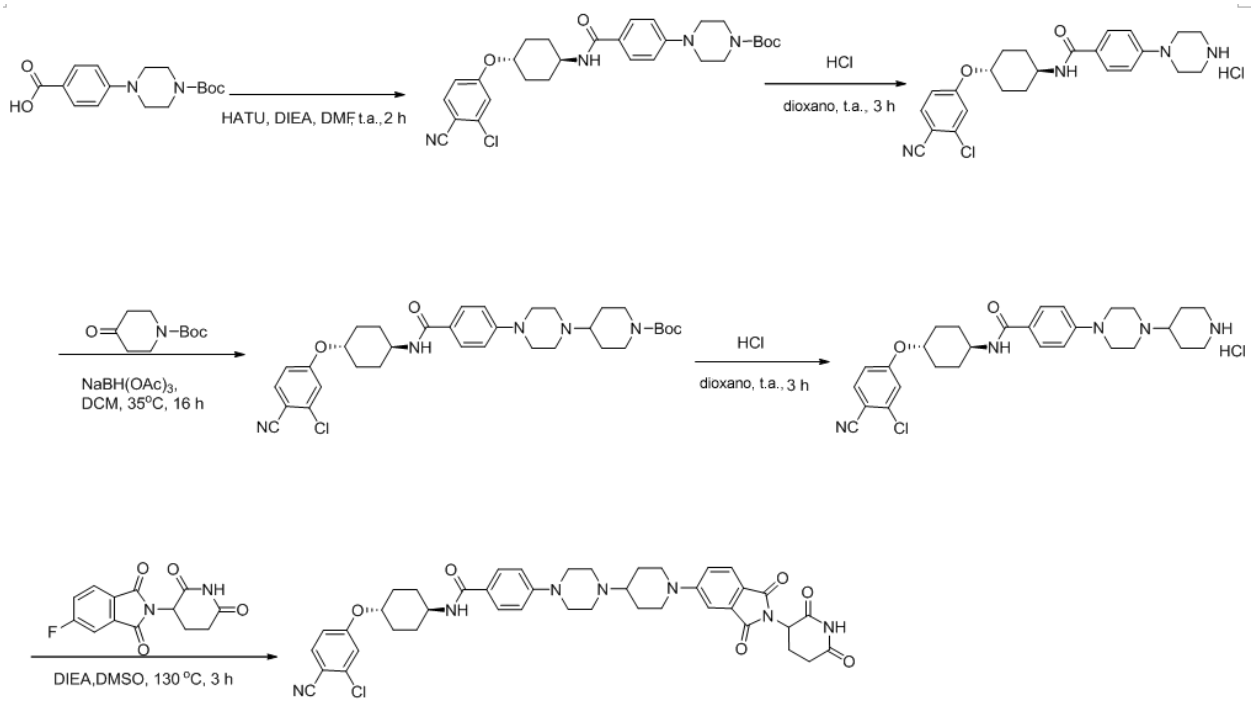
Esquema general 6B



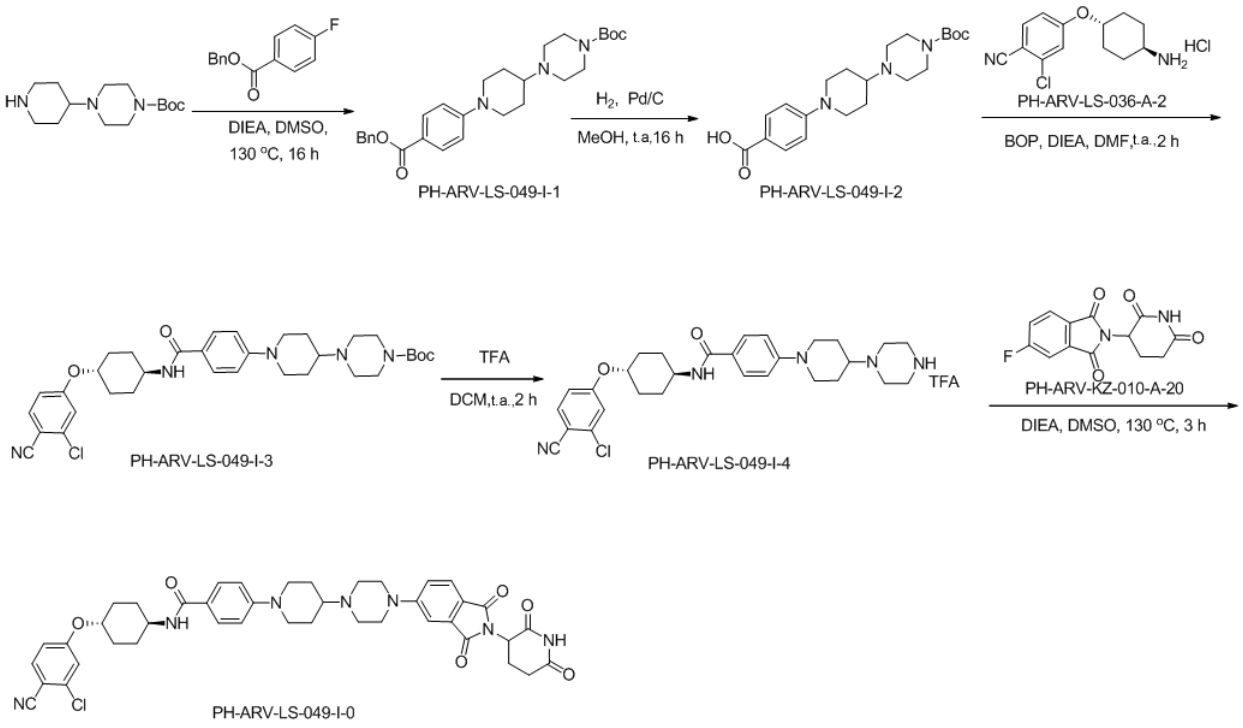
Esquema general 7B



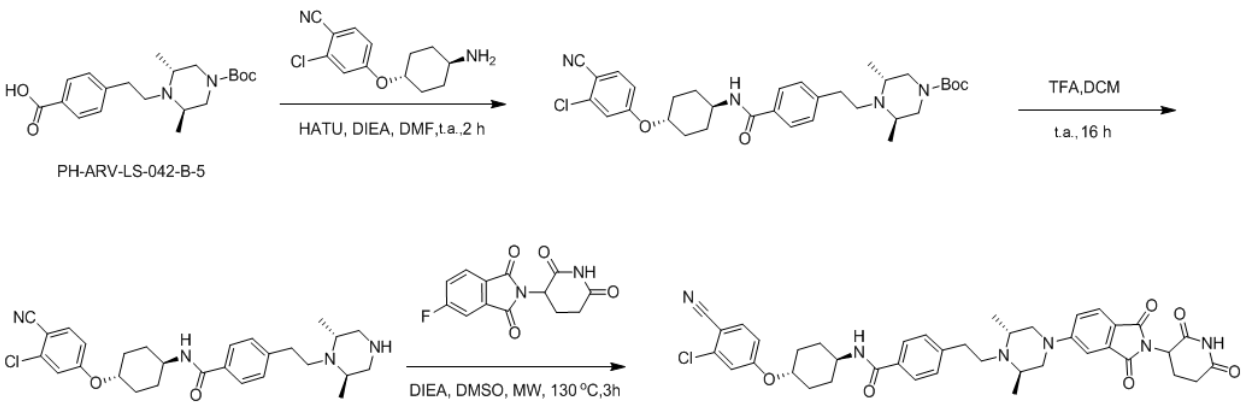
Esquema general 8B



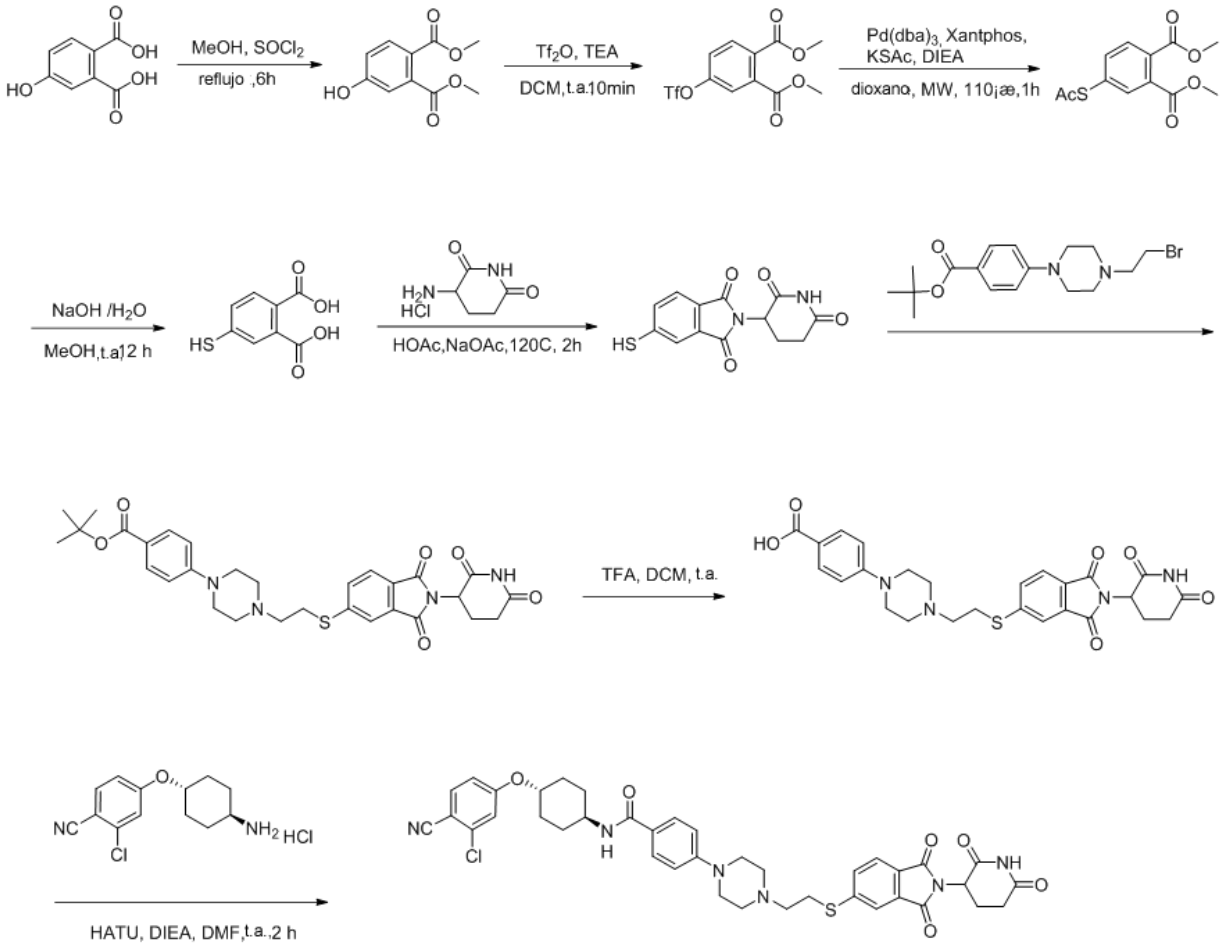
Esquema general 9B



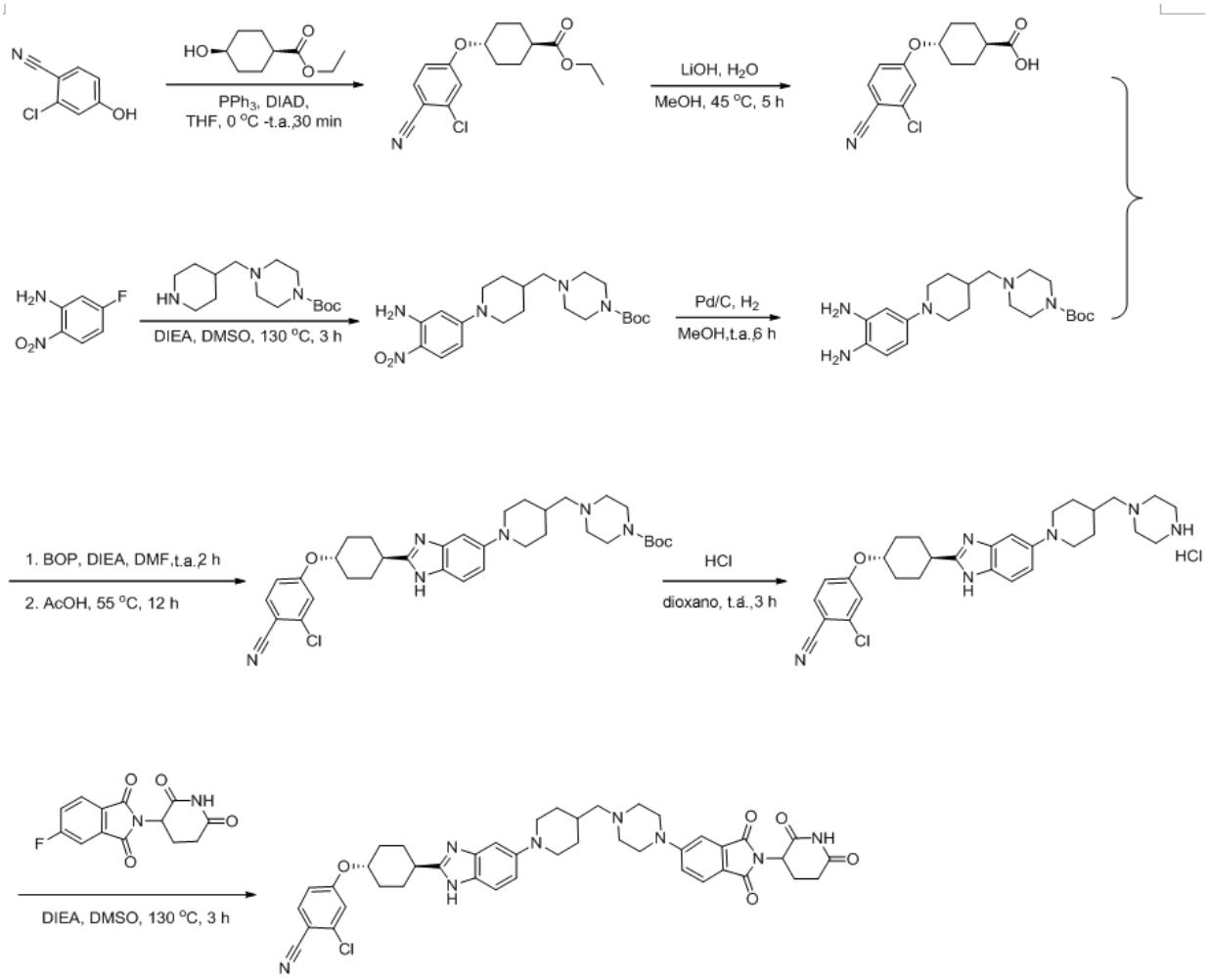
Esquema general 10B



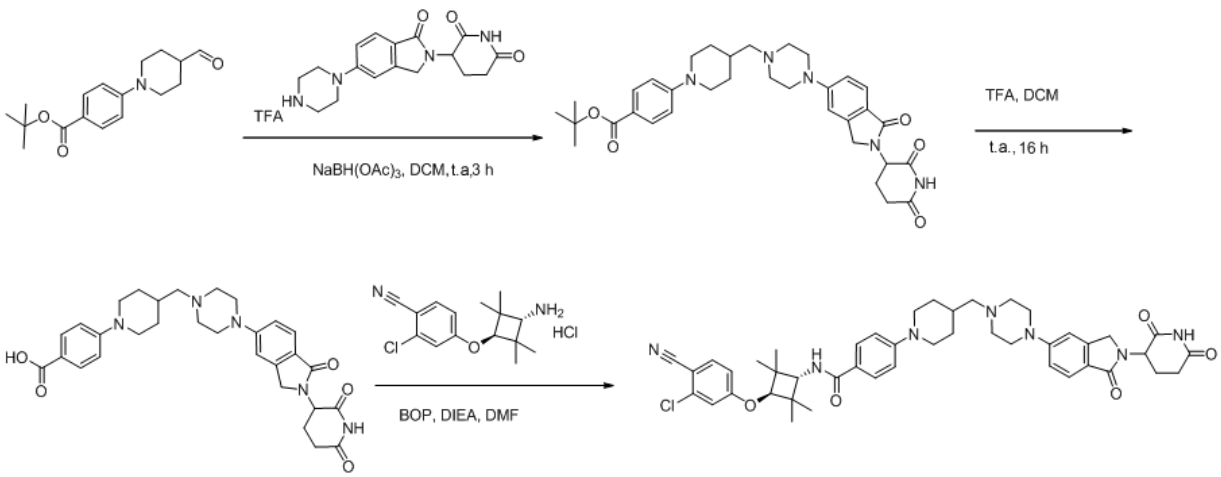
Esquema general 11B



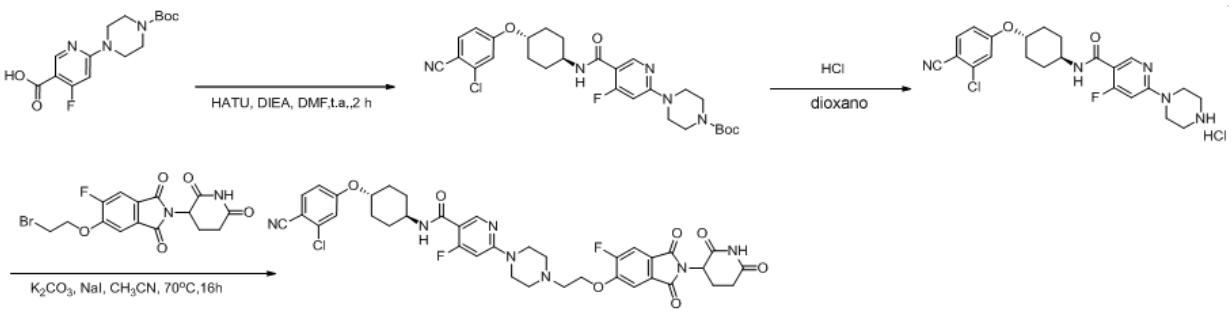
Esquema general 12B



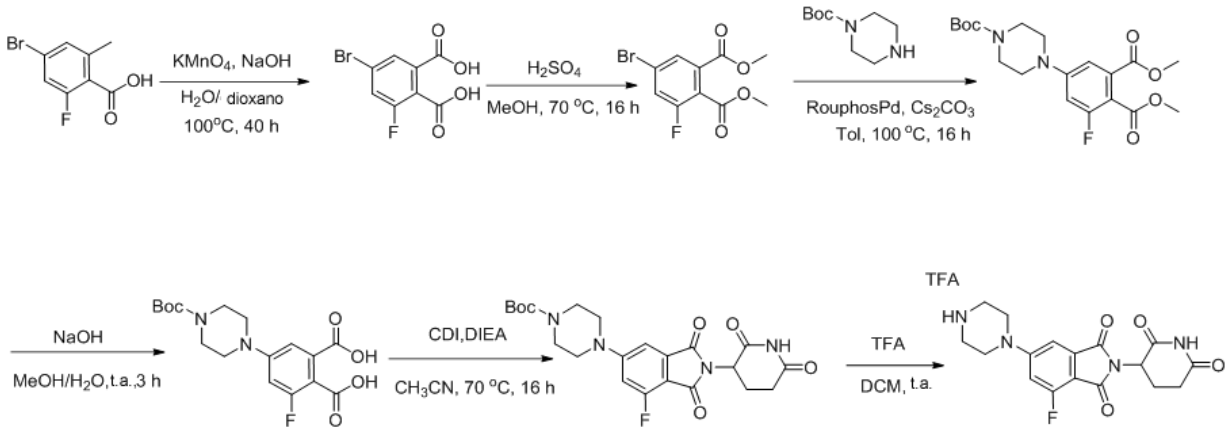
Esquema general 13B



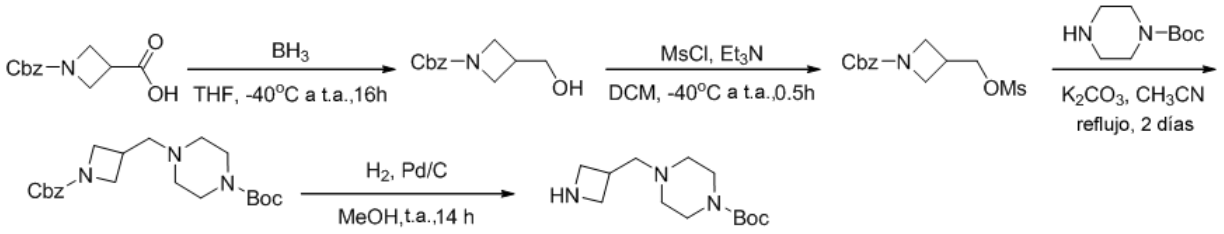
Esquema general 14B



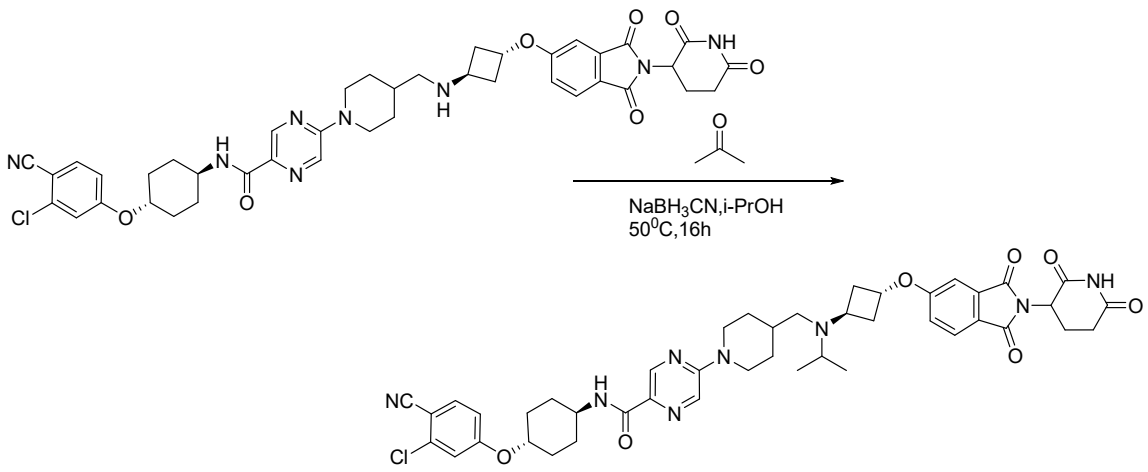
Esquema general 15B



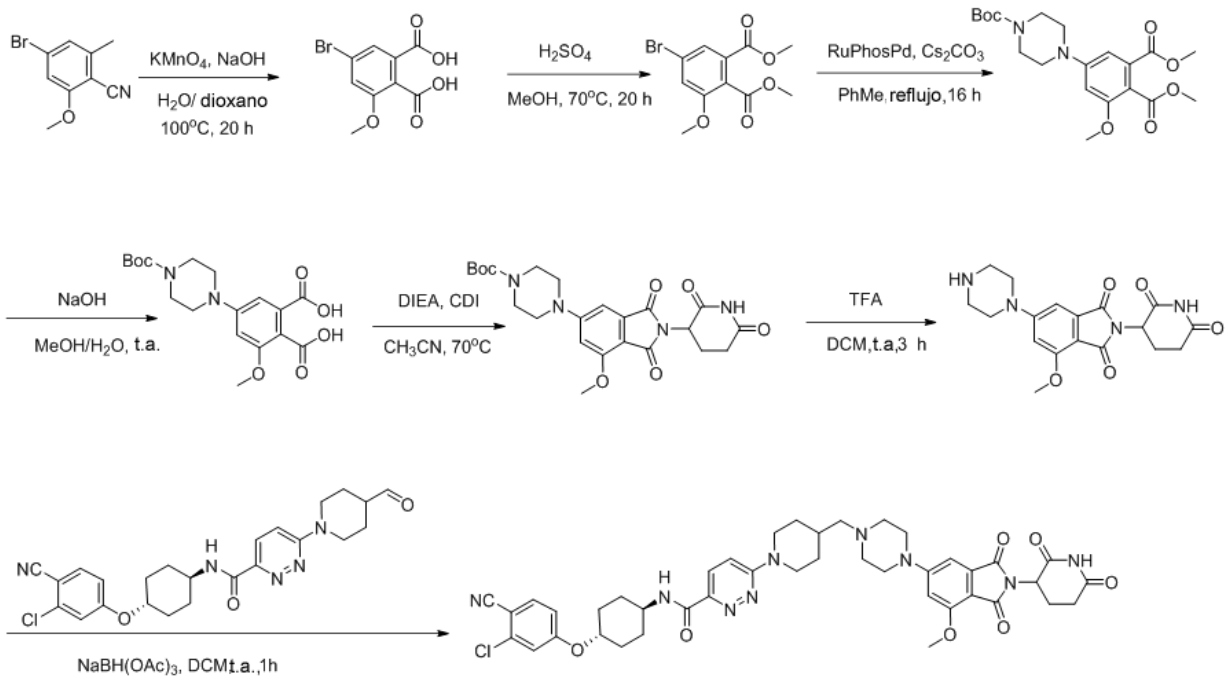
Esquema general 16B



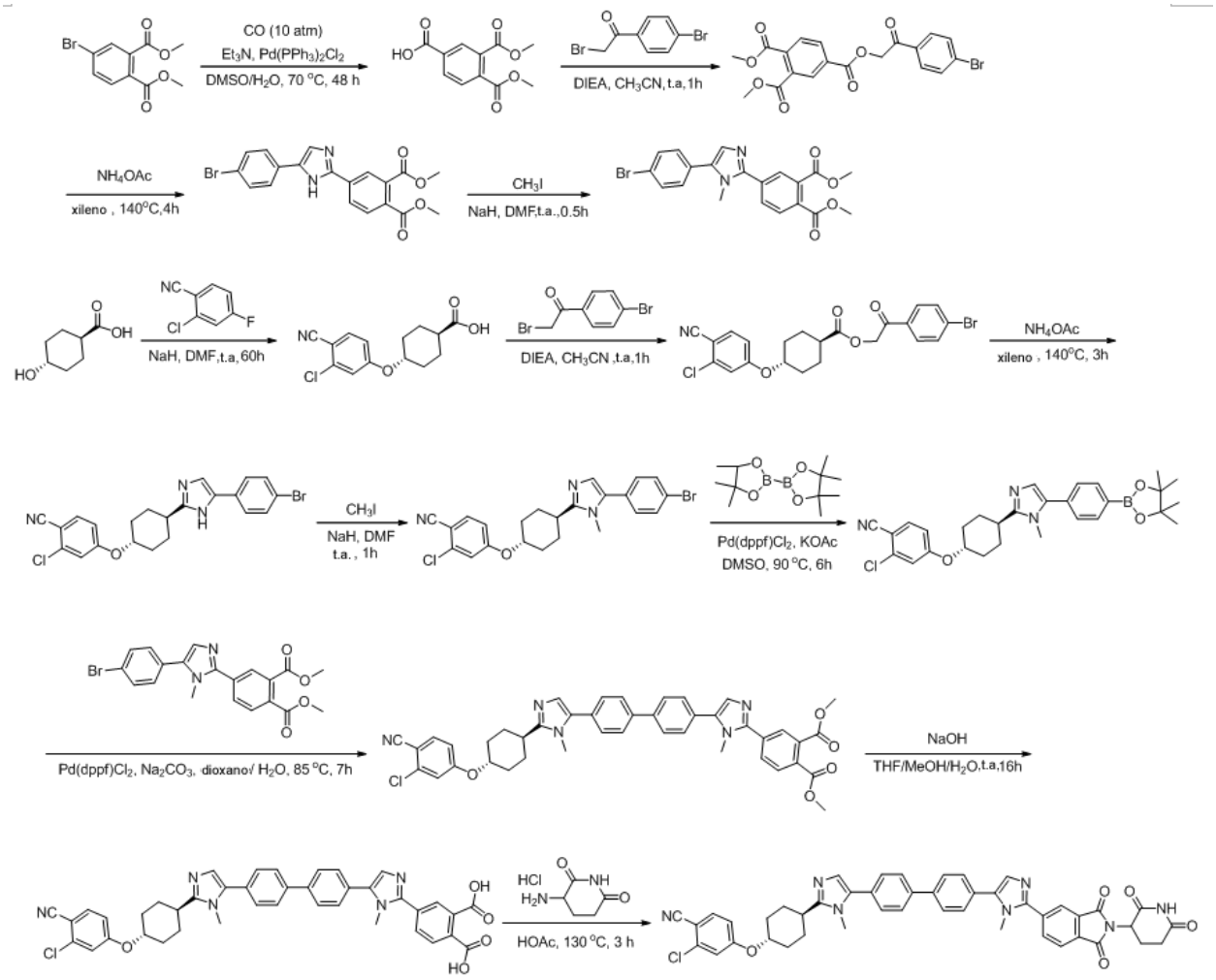
Esquema general 17B



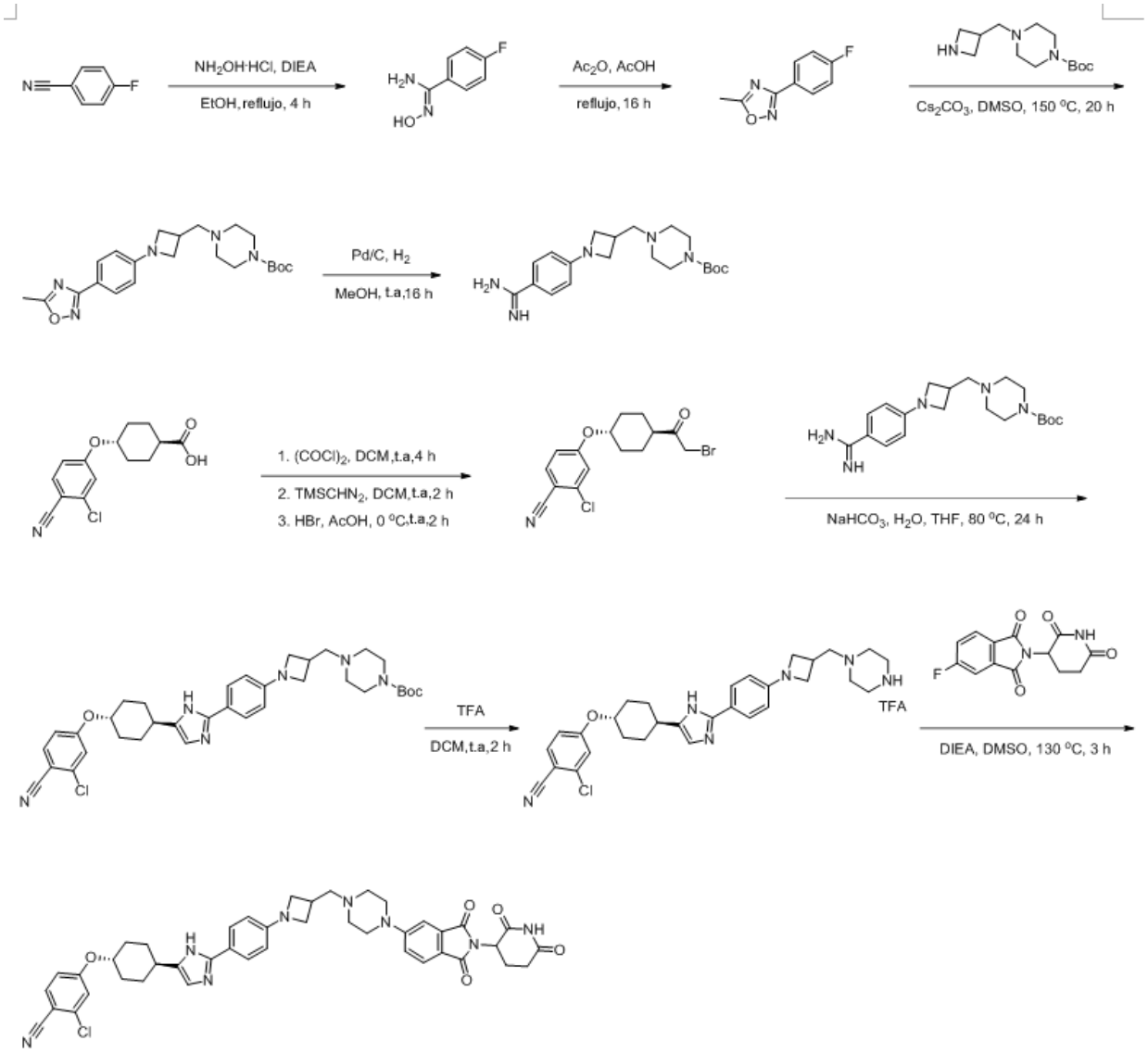
Esquema general 18B



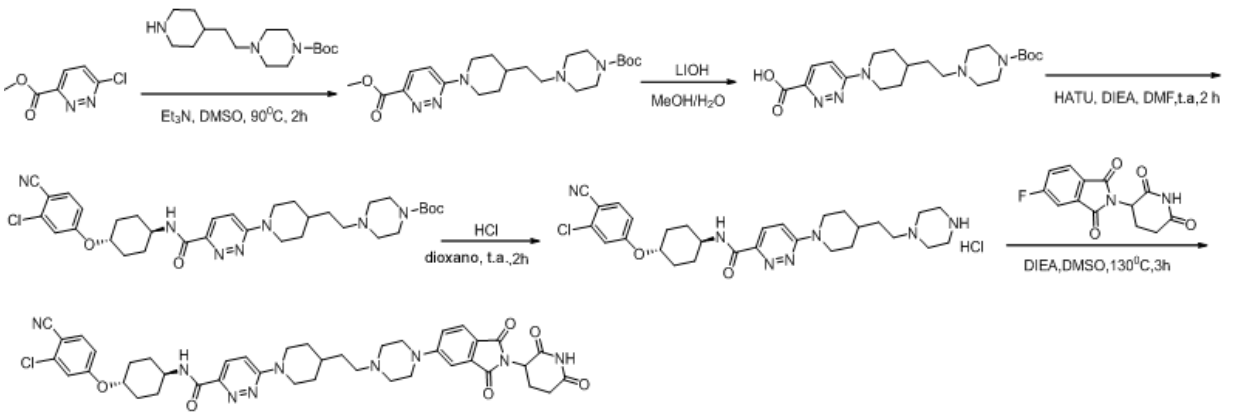
Esquema general 19B



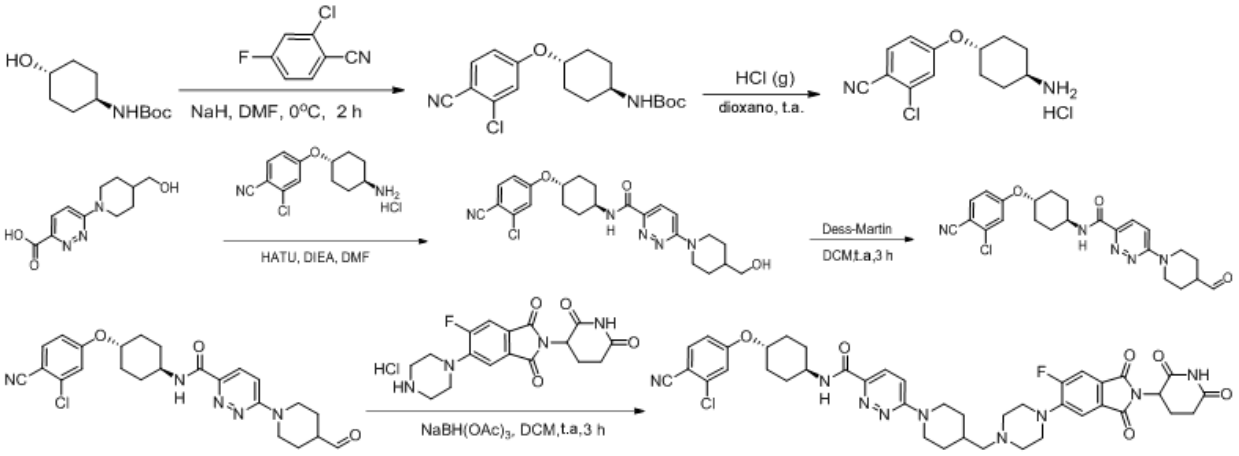
Esquema general 20B



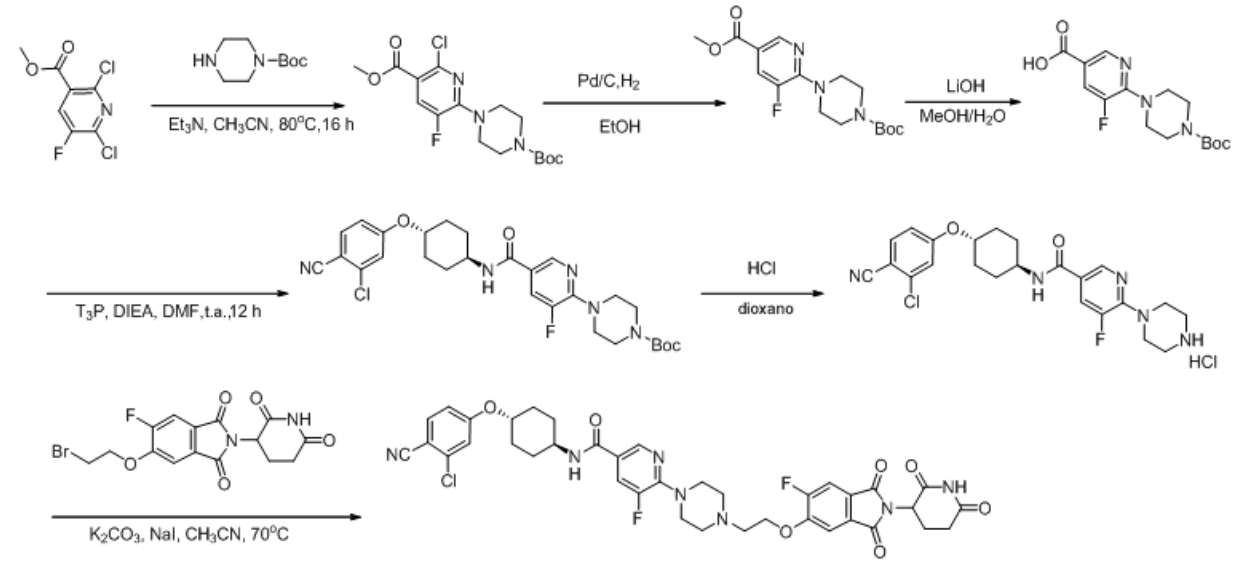
Esquema general 21B



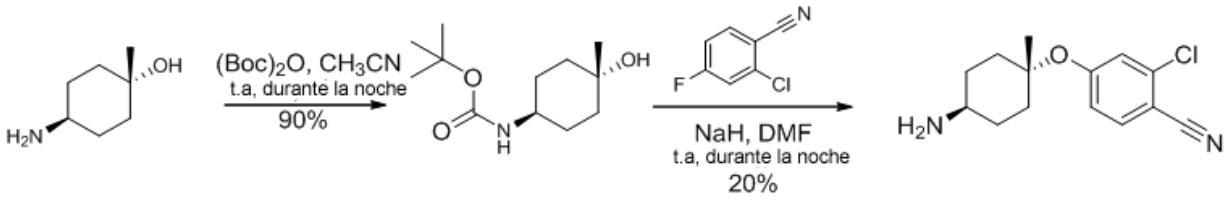
Esquema general 22B



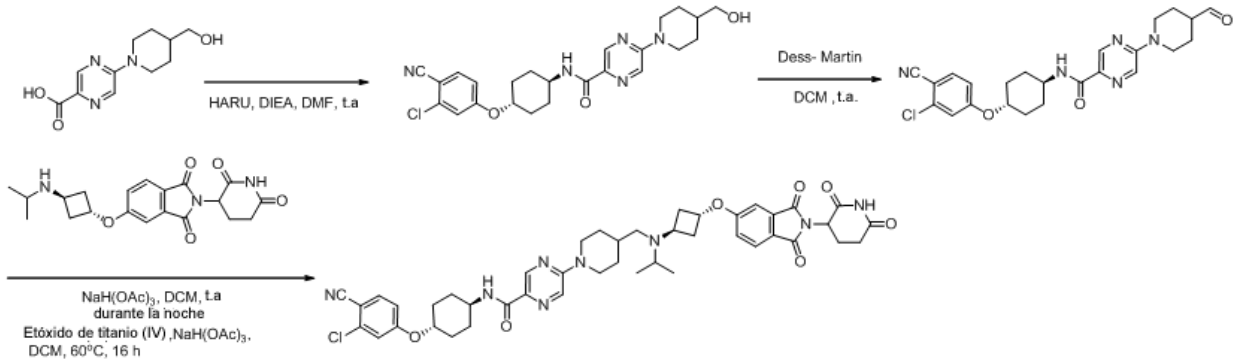
Esquema general 23B



Esquema general 24B



Esquema general 25B



Procedimiento de síntesis para el compuesto 406:

Síntesis de N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocó N-[(1r,4r)-4-hidroxiciclohexil]carbamato de terc-butilo (500,0 mg, 2,32 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (10,0 ml), hidruro de sodio (82,8 mg, 3,45 mmol, 1,50 equiv.), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (432,6 mg, 2,78 mmol, 1,20 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 0ºC en un baño de agua/hielo. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 20,0 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (40,0 ml) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con cloruro de sodio (40,0 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 470,0 mg (58%) de N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 295,0 [MH^+], t_R = 1,199 min, (ejecución de 1,90 minutos).

Fórmula química: $C_{18}H_{23}ClN_2O_3$ [350,14].

Síntesis de 4-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-2-clorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocó N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (470,0 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv.), metanol (5,0 ml), cloruro de hidrógeno. Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 340,0 mg (88%) de clorhidrato de 2-cloro-4-[[(1r,4r)-4-aminociclohexil]oxi]benzonitrilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 250,90 [MH^+], t_R = 0,537 min, (ejecución de 1,90 minutos).

Fórmula química: $C_{13}H_{15}ClN_2O$ [250,09].

Síntesis de 6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida): En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxílico (1,0 g, 4,21 mmol, 1,00 equiv.), clorhidrato de 2-cloro-4-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]oxibenzonitrilo (1,2 g, 4,18 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (30 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,4 g, 6,31 mmol, 1,50 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (1,6 g, 12,38 mmol, 3,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (v:v=12:1). Esto dio como resultado 1,1 g (56%) de 6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida como un aceite amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 470,0 [MH^+], t_R = 0,90 min (ejecución de 1,8 minutos).

Síntesis de 6-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida: En un matraz de fondo redondo de

100 ml, se colocaron 6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (700,0 mg, 1,49 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (20 ml), (1,1,1-triacetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (947,2 mg, 2,23 mmol, 1,50 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (v: v=1: 3). Esto dio como resultado 390,0 mg (56%) de 6-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 468,2 [MH^+], t_R =1,06 min (ejecución de 2,0 minutos).

Síntesis de 6-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazina-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 6-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (180,0 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (10 ml), clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (152,7 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (244,6 mg, 3,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), se lavó con salmuera (30 ml) y se concentró a presión reducida. El sólido se separó por filtración. Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*150mm 5 um; fase móvil, agua (10 mmol/l de bicarbonato de amonio) y acetonitrilo (del 48,0% de acetonitrilo hasta el 73,0% en 8 min); detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 146,1 mg (47%) de 6-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO): □ 11,11 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 5,13-5,08 (m, 1H), 4,59-4,45 (m, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 5H), 2,46 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H),

1,96-1,79 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,19-10,09 (m, 2H); CL-EM (ES^+): m/z 812,25 [MH^+], t_R = 1,57 min (ejecución de 3,0 minutos).

Fórmula química: $C_{41}H_{43}ClFN_9O_6$ [811,30].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 43.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 109:

1. Síntesis de 6-(6-hidroxihex-1-in-1-il)piridin-3-carboxilato) de bencilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron una disolución de 6-cloropiridin-3-carboxilato de bencilo (2,8 g, 11,31 mmol, 1,00 equiv.) en trietilamina (50 ml), yoduro cuproso (1,2 g, 6,30 mmol, 1,50 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (2,5 g, 0,50 equiv.), hex-5-in-1-ol (1,3 g, 13,25 mmol, 1,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a 90ºC en un baño de aceite. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 1,1 g (31%) de 6-(6-hidroxihex-1-in-1-il)piridin-3-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo. CL-EM (ES^+): m/z 309,95 [MH^+], t_R=0,873 min (ejecución de 1,90 minutos).

2. Síntesis de ácido 6-(6-hidroxihexil)piridin-3-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron una disolución de 6-(6-hidroxihex-1-in-1-il)piridin-3-carboxilato de bencilo (1,1 g, 3,56 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (40 ml), paladio/carbono (2 g, 10,00 equiv.), hidrógeno (g). Se agitó la disolución resultante durante 48 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la disolución resultante con 200 ml de metanol. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 700 mg (88%) de ácido 6-(6-hidroxihexil)piridin-3-carboxílico como un aceite amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 223,95 [MH^+], t_R =0,377 min (ejecución de 1,90 minutos).

3. Síntesis de 6-(6-hidroxihexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de ácido 6-(6-hidroxihexil)piridin-3-carboxílico (430 mg, 1,93 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (20 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,5 g, 3,94 mmol, 2,00 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 0,30 equiv.), 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (690 mg, 2,48 mmol, 1,30 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 50 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/3). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 580 mg (62%) de 6-(6-hidroxihexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 484,10/486,10 [MH^+], t_R =0,927 min (ejecución de 1,90 minutos).

4. Síntesis de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 6-(5-[[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]piridin-2-il)hexilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 6-(6-hidroxihexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (580 mg, 1,20 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (20 ml), cloruro de 4-toluensulfonilo (750 mg, 3,93 mmol, 1,50 equiv.), trietilamina (690 mg, 6,82 mmol, 3,00 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (35 mg, 0,29 mmol, 0,10 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 20 horas a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera. Se secó el sólido en un horno a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 430 mg (56%) de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 6-(5-[[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-

2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]piridin-2-il)hexilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 638,40/640,40 [MH^+], t_R =1,336 min (ejecución de 2,00 minutos).

5. Síntesis de 6-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocaron una disolución de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 6-(5-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoilpiridin-2-il)hexilo (220 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (5 ml), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona; ácido trifluoroacético (162 mg, 0,35 mmol, 1,50 equiv.), carbonato de potasio (25 mg, 0,18 mmol, 3,00 equiv.), yoduro de sodio (25 mg, 0,50 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 12 horas a 70ºC en un baño de aceite. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se purificó el producto bruto (3 ml) mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5um, 19*150mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de bicarbonato de amonio) y acetonitrilo (del 56,0% acetonitrilo hasta el 65,0% en 8 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvieron 41,3 mg de producto. Esto dio como resultado 41,3 mg (15%) de 6-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): □ 8,86 (s, 1H), 8,16-8,09 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98-6,89 (m , 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,15(s, 1H), 3,48-3,42 (m, 4H), 2,92-2,49 (m, 9H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H),1,59-1,47 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 4H), 1,27-1,18 (m, 12H); CL-EM (ES^+): m/z 808,85/810,85 [MH^+], t_R =4,79 min (ejecución de 8,0 minutos).

Fórmula química: $C_{44}H_{50}ClN_7O_6$ [807,35/809,35].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 48.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 158:

1. Síntesis de 4-fluorobenzoato de bencilo: en un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocaron ácido 4-fluorobenzoico (14 g, 99,9 mmol, 1,0 equiv.), N,N-dimetilformamida (150,0 ml), (bromometil)benceno (18,7 g, 109,3 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de dicesio (27,6 g, 84,7 mmol, 2,0 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 150 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (100 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6). Esto dio como resultado 18,0 g (78%) de 4-fluorobenzoato de bencilo como un sólido.

2. Síntesis de 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo: en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-fluorobenzoato de bencilo (5,0 g, 21,7 mmol, 1,1 equiv.), N,N-dimetilformamida (30,0 ml), piperidin-4-ilmetanol (2,3 g, 19,9 mmol, 1,0 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (7,6 g, 59,1 mmol, 3,0 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 100ºC. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 60,0 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (60 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto dio como resultado 3,6 g (55%) de 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo como un aceite blanco.

CL-EM (ES^+): 326,30 m/z [MH^+], t_R = 1,18 min, (ejecución de 1,90 minutos).

3. Síntesis de 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de bencilo: en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo (500 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (15,0 ml), (1,1,1-triacetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (978 mg, 2,31 mmol, 1,5 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 420,0 mg (85%) de 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de bencilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): 323,95 m/z [MH^+], t_R = 1,04 min, (ejecución de 1,80 minutos).

4. Síntesis de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo: En un matraz de fondo redondo de 150 ml, se colocaron 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de bencilo (500,0 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.), diclorometano (20,0 ml), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona, trifluoroacetilo (747 mg, 1,7 mmol, 1,1 equiv.), triacetoxiborohidruro de sodio (1,39 g, 6,5 mmol, 4,0 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (100,0 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 500,0 mg (50%) de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): 650,45 m/z [MH^+], t_R = 1,37 min, (ejecución de 1,90 minutos).

5. Síntesis de ácido 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoico: A una disolución de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo (500,0 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv.) en 20,0 ml de alcohol metílico (30,0 ml) se le añadió Pd/C (al 10%, 300 mg) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 100,0 ml. Se sometió a vacío el matraz y se purgó con hidrógeno. Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas bajo atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, entonces se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 300,0 mg (69,0%) de ácido 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoico como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): 560,35 m/z [MH^+], t_R = 0,74 min, (ejecución de 1,90 minutos).

6. Síntesis de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron

ácido 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoico (300,0 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), N,N-dimetilformamida (15,0 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (307,0 mg, 0,8 mmol, 1,5 equiv.), clorhidrato de 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (170,0 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (207,0 mg, 1,6 mmol, 3,0 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (80 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto (5 ml) mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 5um,19 *150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de bicarbonato de amonio) y acetonitrilo (del 59,0% acetonitrilo hasta el 80,0% en 8 min); detector, UV 220 nm. Se obtuvieron 4 ml de producto. Esto dio como resultado 114 g (25921%) de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido amarillo.

1H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) □ 11,05 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 17,8, 8,4 Hz, 3H), 7,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,34-7,13 (m, 3H), 7,02-6,87 (m, 3H), 5,04 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,58-3,30 (m, 5H), 2,90-2,66 (m, 3H), 2,6-2,47 (m, 3H), 2,50-2,42 (m,4H), 2,17 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,98 (dt, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 11,9 Hz, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

CL-EM (ES^+): 820,60 m/z [MH^+], t_R = 2,99 min, (ejecución de 4,8 minutos).

Procedimiento de síntesis para el compuesto 357:

1. Síntesis de 6-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato) de terc-butilo

Se agitó una mezcla de t-BuOK (3,98 g, 35,47 mmol, 2,498 equiv.) y 2-(bromotrifenil-$l^[5]-fosfanil)acetato de etilo (15,2 g, 35,41 mmol, 2,493 equiv.) en THF (90 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se añadió 6-oxo-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (3 g, 14,20 mmol,

1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas adicionales a 35ºC. Luego se filtró a través de Celite y se lavó la torta del filtro con THF. El producto bruto se sometió a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 3,3 g (82,60%) de 6-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

CL-EM (ES^+): m/z 226,1 [M-(t-Bu)+H^+], t_R = 1,267 min, (ejecución de 2,0 minutos).

2. Síntesis de 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 6-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (3,296 g, 11,72 mmol, 1 equiv.) en etanol (330 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se le añadió Pd/C (661,8 mg) bajo flujo de N_2. Se sometió el matraz de reacción a vacío y se purgó con H_2 tres veces. Se agitó la mezcla resultante durante 3 horas a temperatura ambiente bajo H_2. Entonces se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado recogido a presión reducida y se secó a vacío. Esto dio como resultado 3,12 g (93,99%) de 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

CL-EM (ES^+): m/z 228,1 [M-(t-Bu)+H^+], t_R = 1,254 min, (ejecución de 2,0 minutos).

3. Síntesis de 6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (3,08 g, 10,87 mmol, 1 equiv.), THF (120 ml), DIBAL-H en THF (1 M) (32,6 ml, 229,28 mmol, 3 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (60 ml x 1). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (120 ml x 2). Se lavó la mezcla resultante con salmuera (100 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se secó a vacío. Esto dio como resultado 2,53 g (96,45%) de 6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

CL-EM (ES^+): m/z 186,1 [M-(t-Bu)+H^+], t_R = 1,061 min, (ejecución de 2,0 minutos).

4. Síntesis de ácido trifluoroacético - 2-[2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]etan-1-ol

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocaron una disolución de 6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (2,52 g, 10,44 mmol, 1 equiv.) en DCM (120 ml), ácido trifluoroacético (7,7 ml). Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla resultante hasta sequedad y se secó a vacío. Esto dio como resultado 2,66 g (99,80%) de ácido trifluoroacético - 2-[2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]etan-1-ol como un aceite de color amarillo claro.

5. Síntesis de 4-[6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo

A una disolución de 4-fluorobenzoato de terc-butilo (10,25 g, 52,24 mmol, 5,012 equiv.) en DMSO (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió DIEA (14 ml, 84,71 mmol, 8,128 equiv.). Se agitó la mezcla durante 5 minutos, entonces se añadió ácido trifluoroacético - 2-[2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]etan-1-ol (2,66 g, 10,42 mmol, 1 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 130ºC. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, entonces se extinguió la reacción mediante adición de agua (100 ml x 1). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (100 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se sometió el producto bruto a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 311,5 mg (9,42%) de 4-[6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro.

CL-EM (ES^+): m/z 318,2 [MH^+], t_R = 1,314 min, (ejecución de 2,0 minutos).

6. Síntesis de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo

A una disolución de PPh_3 (361,7 mg, 1,38 mmol, 1,506 equiv.) en THF (15 ml) se le añadió DIAD (280,2 mg, 1,39 mmol, 1,513 equiv.) gota a gota con agitación a temperatura ambiente bajo N_2. A esto se le añadió 4-[6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo (290,7 mg, 0,92 mmol, 1 equiv.), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (377,4 mg, 1,38

mmol, 1,503 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (20 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se sometió el producto bruto a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 90,8 mg (17,28%) de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo como un sólido de color marrón claro.

CL-EM (ES^+): m/z 574,05 [MH^+], t_R = 1,443 min, (ejecución de 2,0 minutos).

7. Síntesis de ácido 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoico

A una disolución de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo (70,2 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DCM (2,0 ml) se le añadió TFA (0,6 ml, 8,08 mmol, 66,008 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla resultante hasta sequedad y se secó a vacío. Esto dio como resultado 63,3 mg (99,95%) de ácido 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoico como un sólido de color marrón claro.

CL-EM (ES^+): m/z 518,2 [MH^+], t_R = 1,166 min, (ejecución de 2,0 minutos).

8. Síntesis de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

A una disolución de ácido 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoico (63,3 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en DMF (3,4 ml) se le añadieron DIEA (0,32 ml, 1,94 mmol, 15,830 equiv.), luego HATU (51,5 mg, 0,14 mmol, 1,107 equiv.), finalmente clorhidrato de 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (43,4 mg, 0,14 mmol, 1,126 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a temperatura ambiente.

Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (10 ml). Se extrajo la disolución resultante con diclorometano (20 ml x 3); se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Prep OBD C18, 19*250mm,5um; fase móvil, agua(10 mmol/l d NH_4HCO_3) y acetonitrilo (del 20% de fase B hasta el 60% en 8 min); detector, UV254/220. Esto dio como resultado 57,4 mg (60,30%) de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, d6-DMSO) □ 1,13 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,88-2,01 (m, 5H), 2,29 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 2,44-2,56 (m, 2H), 2,79-2,84 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,25 (s, 1H), 5,02-5,08 (m, 1H), 6,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (dd, J1 = 2,1 Hz, J2 = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 2H), 11,05 (s, 1H); CL-EM (ES^+): m/z 778,30 [MH^+], t_R = 3,222 min, (ejecución de 4,60 minutos) ; CL-EM (ES^+): m/z 778,30/780,30 [MH^+], t_R = 3,222 min, (ejecución de 4,60 minutos).

Fórmula química: $C_{43}H_{44}ClN_5O_7$ [777,29/779,29].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 44.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 579:

Síntesis de N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron N-[(1r,4r)-4-hidroxiciclohexil]carbamato de terc-butilo (500,0 mg, 2,32 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (10,0 ml), hidruro de sodio (82,8 mg, 3,45 mmol, 1,50 equiv.), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (432,6 mg, 2,78 mmol, 1,20 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 0ºC en un baño de agua/hielo. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 20,0 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (40,0 ml) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con cloruro de sodio (40,0 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio

anhidro. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 470,0 mg (58%) de N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 295,0 [MH^+], t_R = 1,199 min, (ejecución de 1,90 minutos).

Fórmula química: $C_{18}H_{23}ClN_2O_3$ [350,14]

2. Síntesis de clorhidrato de 4-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-2-clorobenzonitrilo:

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (470,0 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv.), metanol (5,0 ml), cloruro de hidrógeno. Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 340,0 mg (88%) de clorhidrato de 4-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)oxi)-2-clorobenzonitrilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 250,90 [MH^+], t_R = 0,537 min, (ejecución de 1,90 minutos).

Fórmula química: $C_{13}H_{15}ClN_2O$ [250,09].

3. Síntesis de 5-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (2 g, 11,59 mmol, 1 equiv.), DMSO (15 ml, 0,19 mmol, 0,017 equiv.), DIEA (0,2 ml, 0,000 equiv.), piperidin-4-il-metanol (1,3 mg, 0,01 mmol, 1 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 120ºC en un baño de aceite. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (10 ml x 1). Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (1:1). Esto dio como resultado 2,21 g (65%) de 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

CL-EM (ES+): m/z 251,13 [MH+], t_R = 0,61 min, (ejecución de 1,9 minutos).

4. Síntesis de ácido 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxilato de metilo (2,21 g, 8,79 mmol, 1 equiv.), metanol (40 ml), hidróxido de litio (0,633 mg, 0,03 mmol, 0,003 equiv.), agua (10 ml). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante. Se ajustó el pH hasta 4 con HCl 1 M. Se extrajo la disolución resultante con diclorometano (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (10 ml x 1). Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 1,7042 g (81,67%) de ácido 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico como un sólido blanco.

CL-EM (ES+): m/z 237,11 [MH+], t_R = 0,75 min, (ejecución de 2,0 minutos).

5. Síntesis de 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (310 mg), DMF (15 ml), DIEA (563,69 mg), 2-cloro-4-[[(1s,4s)-4-aminociclohexil]oxi]benzonitrilo (250 mg), BOP (386,28 mg). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml x 3) y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 243,5 mg de 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida como un sólido blanco.

CL-EM (ES+): m/z 469,19 [MH+], t_R = 0,99 min, (ejecución de 1,9 minutos).

6. Síntesis de 5-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida (150,1 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.), diclorometano (15 ml, 0,18 mmol, 0,553 equiv.), Dess-Martin (271,37 mg). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (50 ml x 3) y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml x 1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 200 mg (bruto) de 5-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida como un sólido blanco.

CL-EM (ES+): m/z 467,17 [MH+], t_R = 1,03 min, (ejecución de 1,9 minutos).

7. Síntesis de 5-(4-[[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]ciclobutil]amino]metil]piperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida (220 mg, 0,47 mmol, 1 equiv.), diclorometano (20 ml, 0,24 mmol, 0,501 equiv.), isopropóxido de titanio (IV) (2 ml, 0,01 mmol, 0,015 equiv.), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[(1r,3r)-3-[(propan-2-il)amino]ciclobutoxi]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (420 mg, 1,09 mmol, 2,318 equiv.), $NaH(OAc)_3$ (340 mg). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 60ºC en un baño de aceite. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (50 ml x 3) y se lavó la fase orgánica con salmuera (30 ml x 1). Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5um, 19 x 150mm; fase móvil, agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l) y acetonitrilo (el 30% de fase B hasta el 55% en 8,5 min); detector: UV254/220. Esto dio como resultado 26 mg (6,60%) de 5-(4-[[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]ciclobutil]amino]metil]piperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazina como un sólido de color amarillo claro.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) 11,09 (s,1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,40-7,36 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,90-4,81 (s, 1H), 4,51-4,48 (m, 3H), 3,91-3,80 (s,1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 4H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 3H), 2,30-2,00 (m, 7H), 1,99-1,81

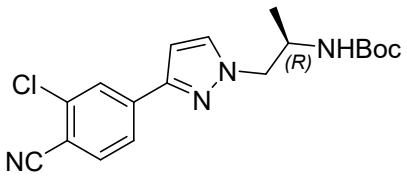
(m, 4H), 1,80-1,36 (m, 5H), 1,21-1,01(m, 2H), 0,91-0,71 (m, 6H); CL-EM (ES^+): m/z 837,30/839,30 [MH^+], t_R = 2,934 min, (ejecución de 4,80 minutos).

Fórmula química: $C_{44}H_{49}ClN_6O_7$ [836,34/838,34].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 49.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 278:

Etapa 1: [(R)-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo].



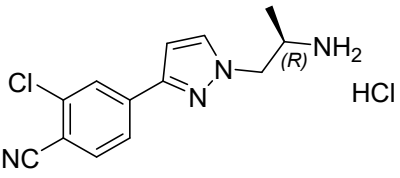
Se agitó una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propilo (12,6 g, bruto), 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (7,1 g, 34,9 mmol) y carbonato de cesio (5,8 g, 48,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 70ºC durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se recogió la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (eluída con el 50%-100% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, rendimiento del 58%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □ 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 4,02-4,11 (m, 1H), 4,16-4,30 (m, 2H), 6,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,96 (s, 1H).

Fórmula química: $C_{18}H_{21}ClN_4O_2$; peso molecular: 360,84.

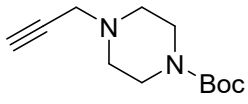
Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 20.

Etapa 2: [clorhidrato de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo].



Se agitó una disolución de (R)-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (7,0 g, 19,4 mmol) en cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 15 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida para dar un residuo bruto, que se trituró con diclorometano (25 ml). Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar clorhidrato de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (4,3 g, rendimiento del 85%) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: [4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo].



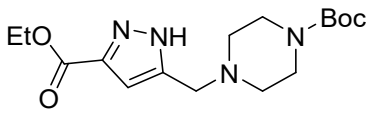
Se agitó una mezcla de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 53,7 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (12,6 g, 97,6 mmol) y 3-bromoprop-1-ino (5,8 g, 48,8 mmol) en acetonitrilo (50 ml) durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (80 ml) y agua (80 ml). Se recogió la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (45 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (eluida con el 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10,5 g, rendimiento del 96%) como un aceite de color amarillo pálido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □ 1,46 (s, 9H), 2,26 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,51 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,32 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 4,8 Hz, 4H).

Fórmula química: $C_{12}H_{20}N_2O_2$; peso molecular: 224,30.

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 20.

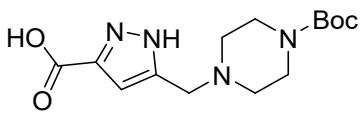
Etapa 2: [4-((3-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo].



Se agitó una mezcla de 4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 13,4 mmol), diazoacetato de etilo (2,3 g, 20,1 mmol) y trifluorometanosulfonato de cinc (974 mg, 2,68 mmol) en trietilamina (9,3 ml, 67 mmol) a 100ºC durante la noche. La CCF mostró que la reacción se completó. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Se recogió la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluida con el 100%-200% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-((3-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, rendimiento del 47%) como un aceite amarillo.

CL_EM: (ES$^+$): m/z 339,5 $[M+H]^+$. t_R = 1,772 min.

Etapa 3: [ácido 5-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico].

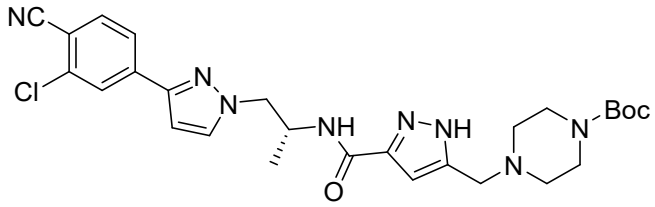


Se agitó una mezcla de 4-((3-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-

carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,48 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (250 mg, 5,91 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), agua (2,5 ml), metanol (2,5 ml) a 45ºC durante la noche. La CCF mostró que la reacción se completó. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluido (1 N) hasta pH 6-7, se concentró la mezcla resultante a presión reducida para proporcionar ácido 5-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,1 g, bruto) como un sólido amarillo.

CL_EM: (ES$^+$): m/z 311,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,378 min.

Etapa 4: [(R)-4-((3-((1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo].



Se agitó una mezcla de ácido 5-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,1 g, bruto), clorhidrato de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (336 mg, 1,29 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (371 mg, 1,94 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (262 mg, 1,94 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (835 mg, 6,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (980 mg, 2,58 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluida con el 100%-200% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar (R)-4-((3-((1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, rendimiento del 37% sobre las 2 etapas) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □ 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,42 (t, J = 4,8 Hz,

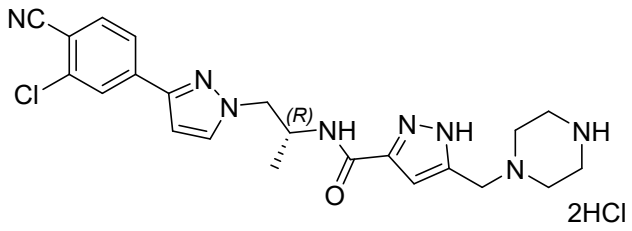
4H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 4,24-4,29 (m, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Fórmula química: $C_{27}H_{33}ClN_8O_3$; peso molecular: 553,06.

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 31.

CL_EM: (ES^+): m/z 553,3 $[M+H]^+$. t_R = 2,181 min.

Etapa 5: [diclorhidrato de (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piperazin-1-il-metil)-1H-pirazol-3-carboxamida].



Se agitó una disolución de 4-(2-(2-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,29 mmol) en cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida para dar un residuo bruto que se trituró con diclorometano (25 ml). Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar diclorhidrato de (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida (130 mg, rendimiento del 86%) como un sólido blanco.

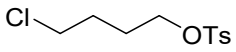
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): □ 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,50-3,62 (m, 8H), 4,30-4,48 (m, 4H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H).

Fórmula química: $C_{22}H_{27}Cl_3N_8O$; peso molecular: 525,86.

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 23.

CL_EM: (ES^+): m/z 453,3 $[M+H]^+$. t_R = 1,916 min.

Etapa 6: [4-metilbencenosulfonato de 4-clorobutilo].



Se agitó una mezcla de 4-clorobutan-1-ol (5 g, 46,05 mmol), trietilamina (9. 3 g, 92,1 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (562 mg, 4,61 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (9,63 g, 50,66 mmol) en diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se recogió la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (eluida con el 20% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 4-clorobutilo (12,0 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro.

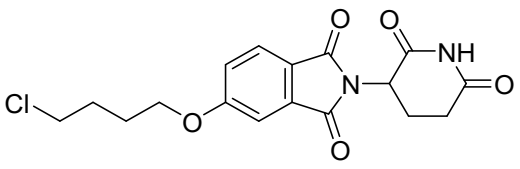
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □ 1,80-1,84 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 3,49-3,53 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Fórmula química: $C_{11}H_{15}ClO_3S$; peso molecular: 262,75.

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 15.

CL_EM: (ES^+): m/z 263,1 $[M+H]^+$. t_R = 2,888 min.

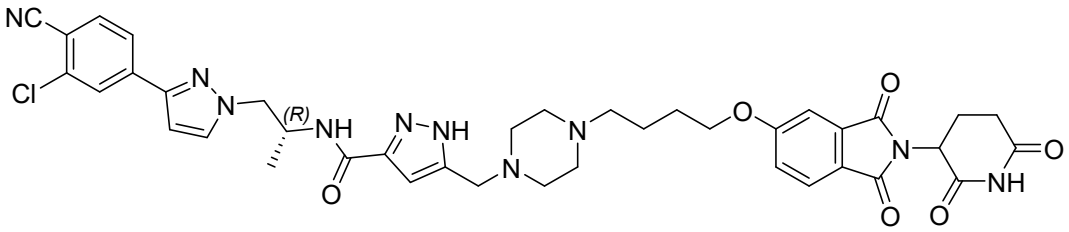
Etapa 7: [5-(4-clorobutoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona]



Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 4-clorobutilo (0,96 g, 3,65 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (1 g, 3,65 mmol) y carbonato de potasio (0,76 g, 5,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 70ºC durante la noche. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Se recogió la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluida con el 33%-50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 5-(4-clorobutoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (220 mg, rendimiento del 18%) como un sólido blanco.

CL_EM: (ES^+): m/z 365,1 $[M+H]^+$. t_R = 2,547 min.

Etapa 8: [N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida].



Se agitó una mezcla de diclorhidrato de (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida (130 mg, 0,25 mmol), 5-(4-clorobutoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (90 mg, 0,25 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (162 mg, 1,25 mmol) y yoduro de potasio (124 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 100ºC en un tubo sellado durante la noche. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante CCF preparativa (eluida con el 8% de metanol en diclorometano) para proporcionar N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-

il)propan-2-il)-5-((4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (45 mg, rendimiento del 24%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): □ 1,11 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,22-2,40 (m, 8H), 2,52-2,68 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,42-4,48 (m, 3H), 5,08-5,15 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32-7,6 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,99 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 11,1 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).

Fórmula química: $C_{39}H_{41}ClN_{10}O_6$; peso molecular: 781,26.

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 41.

CL_EM: (ES$^+$): m/z 781,4 $[M+H]^+$. t_R = 2,113 min.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 612:

Síntesis de 4-[[1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo : en un tubo sellado de 20-30 ml, se colocaron una disolución de 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (977,5 mg, 6,1 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilsulfóxido (10 ml), 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 5,1 mmol, 0,8 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (2,0 g, 15,3 mmol, 2,5 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante la noche a 100ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 10 ml de agua/hielo. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (20 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Esto dio como resultado 1,5 g (58%) de 4-[[1-(2-fluoro-4-nitrofenil) piperidin-4-il] metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES$^+$): m/z 423,30 $[MH^+]$, t_R =1,58 min (ejecución de 1,9 minutos).

Síntesis de 4-[[1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de

terc-butilo: A una disolución de 4-[[1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,6 mmol, 1,0 equiv.) en 15 ml de i-PrOH se le añadió Pd/C (al 10%, 40,0 mg) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se sometió a vacío el matraz y se purgó con hidrógeno. Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, entonces se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Esto dio como resultado 1,2 g (86%) de 4-[[1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido rosa.

CL-EM (ES^+): m/z 393,10 [MH^+], t_R = 0,74 min (ejecución de 1,9 minutos).

3. Síntesis de 4-[(1-[4-[(1-cianociclobutil)amino]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 4-[[1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,1 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml), ciclobutanona (428,6 mg, 6,1 mmol, 2,0equiv), $ZnCl_2$ (2,1 g, 15,4 mmol, 5,0 equiv.), TMSCN (606,1 mg). Se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 10 ml de disolvente $FeSO_4$ 1 mmol/l. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (20 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (5:1). Esto dio como resultado 990,0 mg (69%) de 4-[(1-[4-[(1-cianociclobutil) amino]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido negro.

CL-EM (ES^+): m/z 472,35 [MH^+], t_R = 1,50 min (ejecución de 1,9 minutos).

Síntesis de 4-[(1-[4-[7-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-8-imino-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-il]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 4-[(1-[4-[(1-cianociclobutil)amino]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (402,6 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (10 ml), 3-cloro-5-isotiocianatopiridin-2-carbonitrilo (200,0 mg, 1,5 mmol, 1,2 equiv.), 4-

dimetilaminopiridina (156,4 mg, 1,9 mmol, 1,5 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante la noche a 100ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 5 ml de agua con hielo. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (20 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Esto dio como resultado 230,0 mg (30,4%) de 4-[(1-[4-[7-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-8-imino-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-il]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 667,30 [MH^+], t_R = 1,52 min (ejecución de 1,9 minutos).

Síntesis de clorhidrato de 3-cloro-5-(5-[3-fluoro-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]fenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 4-[(1-[4-[7-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-8-imino-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-il]-2-fluorofenil] piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (230,0 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (10 ml), cloruro de hidrógeno (8 ml). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 80ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 5 ml de agua con hielo. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (20 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 200,1 mg (96%) de clorhidrato de 3-cloro-5-(5-[3-fluoro-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]fenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 568,25 [MH^+], t_R = 1,26 min (ejecución de 1,9 minutos).

6. Síntesis de 3-cloro-5-(5-[4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-3-fluorofenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo: En un tubo sellado de 20-30 ml, se colocaron una disolución de clorhidrato de 3-cloro-5-(5-[3-fluoro-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]fenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo (100,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilsulfóxido (10 ml), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (40,6 mg, 0,2 mmol, 0,9

equiv.), N,N-diisopropiletilamina (56,9 mg, 0,44 mmol, 2,66 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 130ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 5 ml de agua/hielo. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (20 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: fase móvil A: agua (bicarbonato de amonio 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: del 56% de B al 76% de B en 8 min; 254 nm; Rt: 7,6 min; se obtuvieron 5 ml de producto. Esto dio como resultado 72,7 mg (60%) de 3-cloro-5-(5-[4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-3-fluorofenil]-8-oxo-6-sulfanilidene-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) □ 11,10 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33-7,13 (m, 4H), 5,09 (dd, J = 12,6, 5,4 Hz, 1H), 3,50-3,45 (m, 6H), 2,90-2,81 (m, 4H), 2,71-2,2.60 (m, 3H), 2,61-2,45 (m, 5H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,30- 2,28 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,39-1,22 (m, 2H); CL-EM (ES^+): m/z 824,35[MH^+], t_R = 1,27 min (ejecución de 2,9 minutos).

Fórmula química: $C_{41}H_{39}ClFN_9O_5S$ [823,25].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 39.

<u>Procedimiento de síntesis para el compuesto 603:</u>

1. Síntesis de 4-fluoro-N-hidroxibenceno-1-carboximidamida: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron 4-fluorobenzonitrilo (5,00 g, 41,28 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de hidroxilamina (14,0 g, 201,47 mmol, 4,880 equiv.), etanol (150 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (27,0 g, 208,90 mmol, 5,060 equiv.). Se agitó la mezcla resultante durante 4 horas a 85ºC en un baño de aceite. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con metanol: acetato de etilo (1:10). Esto dio como resultado 5,70 g (89,57%) de 4-fluoro-N-hidroxibenceno-1-carboximidamida como un sólido blanco.

CL-EM (ES^+): m/z 155,30 $[MH]^+$, t_R = 0,60 min (ejecución de 2,00 minutos).

2. Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-fluoro-N-hidroxibenceno-1-carboximidamida (5,70 g, 36,98 mmol, 1,0 equiv.), acetato de acetilo (54,1 g, 529,93 mmol, 14,3 equiv.) y ácido acético (5 ml). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 120ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 150 ml de agua. Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 7 con disolución de $NaHCO_3$. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (30 ml x 2). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por filtración el sólido. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 6,10 g (92,59%) de 3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol como un sólido blanco.

CL-EM (ES^+): m/z 178,95 $[MH]^+$, t_R = 1,18 min (ejecución de 2,00 minutos).

3. Síntesis de 4-([1-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]azetidin-3-il]metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: En un tubo sellado de 30 ml, se colocaron 3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (523,0 mg, 2,94 mmol, 1,5 equiv.), 4-(azetidin-3-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,96 mmol, 1 equiv.), dimetilsulfóxido (15 ml, 211,18 mmol, 107,852 equiv.) y Cs_2CO_3 (1,91 g, 5,86 mmol, 3,0 equiv.). Se agitó la suspensión resultante durante 20 horas a 150ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 150 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (30 ml x 2). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron por filtración los sólidos. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 380,0 mg (46,93%) de 4-([1-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]azetidin-3-il]metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro.

CL-EM (ES^+): m/z 414,40 $[MH]^+$, t_R = 0,90 min (ejecución de 2,00 minutos).

4. Síntesis de 4-[[1-(4-carbamimidoilfenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-([1-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]azetidin-3-il]metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (380,0 mg, 0,92 mmol, 1 equiv.), metanol (50 ml), AcOH (2 ml, 34,90 mmol, 37,981 equiv.) y Pd al 10%/C (300 mg). Se evacuó rápidamente el matraz y entonces se recargó con gas hidrógeno tres veces, y finalmente se conectó con una goma que contenía H_2 (10 l). Se agitó la suspensión resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separaron por filtración los sólidos y se lavaron además sucesivamente con 200 ml de metanol y 200 ml de acetonitrilo. Se concentró el filtrado combinado a presión reducida. Esto dio como resultado 100,0 mg (29,14%) de 4-[[1-(4-carbamimidoilfenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

CL-EM (ES^+): m/z 374,05 $[MH]^+$, t_R = 0,75 min (ejecución de 2,00 minutos).

5. Síntesis de 2-cloro-4-[[(1r,4r)-4-(2-bromoacetil)ciclohexil]oxi]benzonitrilo: En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron ácido (1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexano-1-carboxílico (400,0 mg, 1,43 mmol, 1,0 equiv.), diclorometano (30 ml), cloruro de oxalilo (220,0 mg, 1,73 mmol, 1,2 equiv.) y una gota de N,N-dimetilacetamida (30,0 mg, 0,41 mmol, 0,29 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo en acetonitrilo (20 ml). Se añadió en la disolución (trimetilsilil)diazometano (2,2 ml , 4,4 mmol, 3,0 equiv., 2 M en hexano). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente, y luego se enfrió con un baño de hielo/agua. En la mezcla enfriada se añadió una disolución de HBr en AcOH (40%) (1,05 g, 5,17 mmol, 3,613 equiv.), y luego se retiró el baño frío. Se permitió que la disolución resultante reaccionara con agitación durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 100 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (30 ml x 2). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por filtración el sólido. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 380 mg (74,51%) de 2-cloro-4-[[(1r,4r)-4-(2-

bromoacetil)ciclohexil]oxi]benzonitrilo como un sólido blanco.

CL-EM (ES^+): m/z 355,85 $[MH]^+$, t_R = 1,05 min (ejecución de 1,90 minutos).

6. Síntesis de 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1H-imidazol-2-il]fenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se colocaron 4-[[1-(4-carbamimidoilfenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.), tetrahidrofurano (15 ml) y una disolución de $NaHCO_3$ (113,0 mg, 1,35 mmol, 5,0 equiv.) en agua (3 ml). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos, en el matraz, se añadió una disolución de 2-cloro-4-[[(1r,4r)-4-(2-bromoacetil)ciclohexil]oxi]benzonitrilo (96,0 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en THF (5 ml). Se agitó la disolución resultante durante 24 horas a 50ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 150 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (50 ml x 2). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por filtración el sólido. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con metanol:acetato de etilo (1:10). Esto dio como resultado 50,0 mg (29,43%) de 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1H-imidazol-2-il]fenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanquecino.

CL-EM (ES^+): m/z 631,15 $[MH]^+$, t_R = 0,94 min (ejecución de 2,00 minutos).

7. Síntesis de trifluoroacetato de 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1H-imidazol-2-il]fenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-inio: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1H-imidazol-2-il]fenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.), diclorometano (20 ml, 314,60 mmol, 3971,566 equiv.) y 2,2,2-trifluoroacetaldehído (5 ml). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 50,0 mg (97,84%) de trifluoroacetato de 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1H-imidazol-2-il]fenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-inio como un sólido blanquecino.

8. Síntesis de 2-cloro-4-[[(1r,4r)-4-(2-[4-[3-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)azetidin-1-il]fenil]-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi]benzonitrilo: En un tubo sellado de 8 ml, se colocaron trifluoroacetato de 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1H-imidazol-2-il]fenil)azetidin-3-il]metil]piperazin-1-inio (50,0 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (54,0 mg, 0,20 mmol, 2,522 equiv.), dimetilsulfóxido (4 ml, 56,31 mmol, 726,583 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2 ml, 12,10 mmol, 156,134 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a 130ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 150 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (50 ml x 2). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por filtración el sólido. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con metanol: acetato de etilo (1:10). Se purificó adicionalmente el producto bruto mediante HPLC prep. (columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 5um, 19*150mm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$10 mmol/l), fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: del 45% de B al 63% de B en 8 min; 254 nm; Rt: 7,8 min). Esto dio como resultado 31,5 mg (51,62%) de 2-cloro-4-[[(1r,4r)-4-(2-[4-[3-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)azetidin-1-il]fenil]-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi]benzonitrilo como un sólido amarillo.

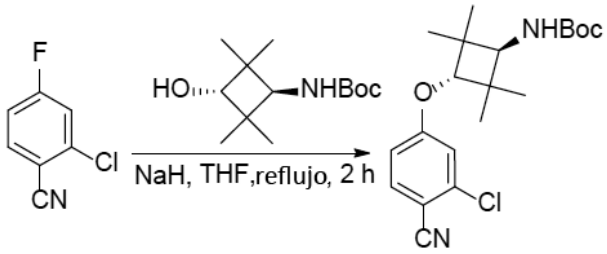
^{1}H-RMN (300 MHz, Me_2SO-d_6): □ 11,08 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 3H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,07 (dd, J = 12,7, 5,5 Hz, 1H), 4,60 (sa, 1H), 3,98 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,54-3,30 (m, 7H), 3,29-3,120 (m, 5H), 3,11-2,79 (m, 3H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,18-2,01 (m, 5H), 1,75-1,35 (m, 4H); CL-EM (ES^+): m/z 787,50 [MH^+], HPLC: t_R = 5,13 min (ejecución de 10,00 minutos).

Fórmula química: $C_{43}H_{43}ClN_8O_5$ [787,31].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 43.

<u>Procedimiento de síntesis para el compuesto 609:</u>

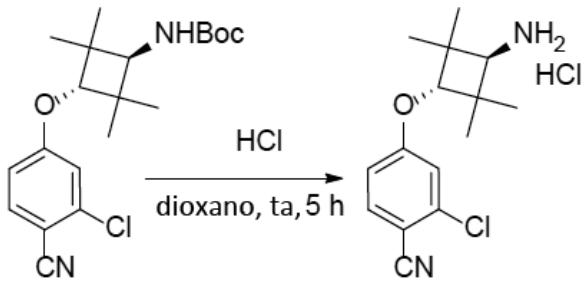
1. Síntesis de N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron una disolución de N-[(1r,3r)-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (600,0 mg, 2,47 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (10,0 ml). Esto se siguió mediante la adición de hidruro de sodio (198,0 mg, 8,25 mmol, 2,00 equiv.), en porciones a 0ºC. Tras 30 minutos, a esto se le añadió 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (459,0 mg, 2,95 mmol, 1,20 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 1 hora a 70ºC. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente con un baño de agua. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (20 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (20 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado 100,0 mg (11%) de N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro.

CL-EM (ES^+): m/z 279,10 $[MH-100]^+$, t_R= 1,20 min (ejecución de 2,5 minutos).

2. Síntesis de 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (500,0 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de hidrógeno/dioxano (3 ml, 4M), 1,4-dioxano (3 ml). Se agitó la disolución resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 447,0 mg (87%) de 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo como un sólido blanco.

3. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de 100 ml, se colocaron una disolución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (5 g, 18,10 mmol, 1,00 equiv.) en metilsulfóxido (30 ml), metilsulfóxido (30 ml), N,N-diisopropiletilamina (12,5 ml, 2,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,75 g, 20,13 mmol, 1,10 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 110ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (100 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (100 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (200 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 6,5 g (81%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 443,00 [MH^+], t_R = 1,156 min, (ejecución de 2,0 minutos).

4. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-hidroxi-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 4,52 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (30 ml). Esto se siguió mediante la adición de bromuro de metilmagnesio (6 ml) gota a gota con agitación a -75ºC en 20 minutos. Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a 60ºC. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (50 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las

fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con disolución acuosa de cloruro de sodio saturada (50 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Esto dio como resultado 1,5 g (72%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-hidroxi-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite bruto amarillo.

5. Síntesis de 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-hidroxi-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,27 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (20 ml), trietilsilano (15 ml). Esto se siguió mediante la adición de trifluoruro de boro - eterato (15 ml) gota a gota con agitación. Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 25ºC. Se diluyó la disolución resultante con agua (35 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (15 ml x 3) y se combinaron las fases acuosas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 1,12 g (100%) de 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona como un aceite bruto amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 343,00 [MH^+], t_R = 0,658 min, (ejecución de 2,0 minutos).

6. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona (1,12 g, 3,27 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (50 ml), $(Boc)_2O$ (1,5 g, 6,87 mmol, 2,10 equiv.). Esto se siguió mediante la adición de trietilamina (4 ml) gota a gota con agitación. Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 25ºC. Se diluyó la disolución resultante con agua (50 ml). Se extrajo la disolución resultante con diclorometano (20 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con disolución acuosa de cloruro de sodio saturada (15 ml x 2). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (8:2). Se purificó el producto bruto mediante HPLC

prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 5um,19*150mm; fase móvil, agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l) y ACN (del 32,0% de ACN hasta el 41,0% en 9 min); detector, UV 254nm. Esto dio como resultado 435 mg (30%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo.

LCMS42-PH-ARV-LS-046-E-20-3(60861-135Q)1T.

CL-EM (ES^+): m/z 443,40 [MH^+], t_R = 2,034 min, (ejecución de 4,6 minutos).

7. Síntesis de ácido trifluoroacético - 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona;

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (435 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (30 ml), ácido trifluoroacético (1 ml). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a 25ºC. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 500 mg (1,11%) de ácido trifluoroacético - 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona como un aceite bruto amarillo.

8. Síntesis de 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocaron ácido 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoico (250 mg, 1,06 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (6 ml), HATU (485 mg, 1,28 mmol, 1,20 equiv.). Esto se siguió mediante la adición de N,N-diisopropiletilamina (550 mg, 4,26 mmol, 4,01 equiv.) en 5 minutos. A esto se le añadió clorhidrato de 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (335 mg, 1,06 mmol, 1,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 25ºC. Se diluyó la disolución resultante con agua (25 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (15 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con disolución acuosa de cloruro de sodio saturada (20 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con

diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 514 mg (98%) de 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanquecino.

CL-EM (ES^+): m/z 496,05 [MH^+], t_R = 1,133 min, (ejecución de 2,0 minutos).

9. Síntesis de 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (600 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (20 ml). Esto se siguió mediante la adición de Dess-Martin (1,02 g), en porciones a 0ºC. Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 25ºC. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de disolución de bicarbonato de sodio saturada (50 ml) y disolución de tiosulfato de sodio (50 ml). Se extrajo la disolución resultante con diclorometano (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con disolución acuosa de cloruro de sodio saturada (50 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 450 mg (75%) de 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanquecino.

CL-EM (ES^+): m/z 494,10 [MH^+], t_R = 1,074 min, (ejecución de 1,9 minutos).

10. Síntesis de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (130 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.), ácido trifluoroacético - 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona (110 mg, 0,24 mmol, 0,92 equiv.), diclorometano (20 ml). Esto se siguió mediante la adición de DIEA (0,3 ml) gota a gota con agitación en 16 horas. A esto se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (550 mg),

en porciones. Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 25ºC. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (20 ml). Se extrajo la disolución resultante con diclorometano (15 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con disolución acuosa de cloruro de sodio saturada (20 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 5um,19*150mm; fase móvil, agua ($NH_4HCO_3$10 mmol/l) y ACN (del 53,0% de ACN hasta el 72,0% en 8 min); detector, UV 254nm. Esto dio como resultado 53,4 mg (25%) de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanco.

H-RMN-PH-ARV-LS-046-E-0: (300 MHz, DMSO, ppm) 10,90-10,88 (a, 1H), 7,92-7,89 (d, J = 9Hz, 1H), 7,75-7,72 (d, J = 9Hz, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,21 (a, 1H), 7,10-6,94 (m, 5H), 4,65-4,64 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,06-4,03 (d, J = 9Hz, 1H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 4H), 2,83-2,75 (m, 3H), 2,63-2,58 (m, 6H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 3H), 1,43-1,38 (m, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,18-1,17 (m, 2H), 1,12 (s, 6H); CL-EM (ES^+): m/z 820,30/822,30 [MH^+], t_R = 2,042 min, (ejecución de 3,0 minutos).

Fórmula química: $C_{46}H_{54}ClN_7O_5$ [819,39/821,39].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 54.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 88:

Síntesis de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (330 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (20 ml), Zn (100 mg, 3,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó la disolución resultante con 100 de alcohol metílico. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 320 mg (97%) de

4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un aceite blanco. m/z 827,40 [MH^+], t_R =0,799 min (ejecución de 1,90 minutos).

2. Síntesis de -(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (320 g, 386,76 mmol, 1,00 equiv.) en ácido trifluoroacético (10 ml), trietilsilano (3 ml, 0,30 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se purificó el producto bruto (100 mg) mediante columna: columna XBridge Prep OBD C18 19*250mm, 5um; fase móvil A: agua (FA al 0,1%), fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 20 ml/min; gradiente: del 55% B al 75% B en 8 min; 220 nm; Rt: 6,05 min. Esto dio como resultado 49,2 mg de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanco. [(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (300 MHz, CD_3OD): □□7,81--7,69 (m, 3H), 7,53--7,46 (m, 1H),7,35--7,27(m,3H), 7,15 (s, 1H),6,97--6,94(m,1H), 5,17--5,04(m, 1H), 4,52--4,39 (m, 2H), 4,27(s , 1H),4,16 (s, 1H), 3,84--3,55 (m, 4H),3,36(s, 2H), 3,27--3,11(m,4H),3,01--2,61(m,4H),2,22--2,07(m,1H),1,87--1,63(m,4H),1,52--1,38(m,4H),1,33--1,16(m,12), m/z 811,45[MH^+], t_R =2,415 min (ejecución de 3,20 minutos).

Fórmula química: $C_{45}H_{52}ClFN_6O_5$ [810,37].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN:52.

<u>Procedimiento de síntesis para el compuesto 571:</u>

1. Síntesis de ácido 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (2,5 g, 10,73 mmol, 1,00 equiv.), hidróxido de sodio (1,72 g, 43,00 mmol, 4,00 equiv.), agua (20 ml), $KMnO_4$ (3,41 g, 2,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 100ºC en un baño de aceite. Se separaron por filtración los sólidos. Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 3 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Se extrajo la disolución resultante con diclorometano (10 ml x 1) y se combinaron las fases orgánicas. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo:metanol = 10:3 (10 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 518 mg (18%) de ácido 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico como un sólido blanco y 1,365 g de material como un sólido blanco.

CL-EM (ES^+): m/z 264,75 [MH^+], t_R = 0,675 min (ejecución de 2,0 minutos).

2. Síntesis de 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico (1,4 g, 5,32 mmol, 1,00 equiv.), metanol (40 ml), ácido sulfúrico (2 ml). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 70ºC. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (10 ml). Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 7 con carbonato de sodio. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (20 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 1,15 g (74%) de 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo como un aceite incoloro.

CL-EM (ES^+): m/z 292,80 [MH^+], t_R = 0,939 min (ejecución de 2,0 minutos).

3. Síntesis de 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-

dicarboxilato de 1,2-dimetilo (500 mg, 1,72 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (481 mg, 2,58 mmol, 1,50 equiv.), Pd Rouphos (66 mg, 0,09 mmol, 0,05 equiv.), Cs_2CO_3 (1,66 g, 5,09 mmol, 3,00 equiv.), tolueno (20 ml). Se agitó la disolución resultante durante 12 horas a 100ºC en un baño de aceite. Se diluyó la disolución resultante con agua (40 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 600 mg (88%) de 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo como un sólido.

CL-EM (ES^+): m/z 397,25 [MH^+], t_R = 1,238 min (ejecución de 2,0 minutos).

4. Síntesis de ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo (800 mg, 2,02 mmol, 1,00 equiv.), metanol/agua/THF (16 ml), hidróxido de sodio (242,4 mg, 6,06 mmol, 3,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 25ºC. Se diluyó la disolución resultante con 16 ml de agua (30 ml). Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 8 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Se empleó el ácido cítrico monohidratado para ajustar el pH hasta 3. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo/metanol =10:1 (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 740 mg (100%) de ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 369,00 [MH^+], t_R = 0,804 min (ejecución de 2,0 minutos).

5. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico (560 mg, 1,52 mmol,

1,00 equiv.) en acetonitrilo (25 ml), CDI (986,6 mg, 6,08 mmol, 4,00 equiv.), DIEA (785,6 mg, 6,08 mmol, 4,00 equiv.), 3-aminopiperidina-2,6-diona (375,5 mg, 2,93 mmol, 1,50 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 5 horas a 70ºC en un baño de aceite. Se diluyó la disolución resultante con agua (40 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:1). Esto dio como resultado 700 mg (100%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 483,05 [MNa^+], t_R = 0,884 min (ejecución de 2,0 minutos).

6. Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetaldehído-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (3 ml). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 25ºC. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se purificó el producto bruto mediante recristalización a partir de etanol. Esto dio como resultado 320 mg (45%) de 2,2,2-trifluoroacetaldehído-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 361,2 [MH^+], t_R = 0,210 min (ejecución de 2,0 minutos).

7. Síntesis de 2-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 2-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida (110 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.), 2,2,2-trifluoroacetaldehído; 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (104 mg, 0,23 mmol,

1,30 equiv.), diclorometano (10 ml), etanoperoxoato de acetilo-acetato de sodioboranilo (70,67 mg, 0,33 mmol, 1,50 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 15 minutos a 25ºC. Se permitió que la disolución resultante reaccionara, con agitación, durante 1 hora adicional a 25ºC. Se permitió que la disolución resultante reaccionara, con agitación, durante 2 horas adicionales a 25ºC. Se diluyó la disolución resultante con diclorometano (30 ml). Se lavó la mezcla resultante con agua (30 ml x 1. Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (3:1). Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 5um, 19*150mm; fase móvil, agua (NH_4HCO_3 10mmol/l) y acetonitrilo (del 32,0% de acetonitrilo hasta el 75,0% en 8 min); detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 145 mg (78%) de 2-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) □ 11,10 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24–7,21 (m, 2H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,74 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 4H), 3,00 – 2,95 (m, 3H), 2,53 – 2,50 (m, 5H), 2,21 – 2,19 (m, 2H), 2,08 – 1,81 (m, 5H), 1,21 – 1,04 (m, 14H); CL-EM (ES^+): m/z 840,30/842,30 [MH^+], t_R = 3,099 min (ejecución de 5,0 minutos).

Fórmula química: $C_{43}H_{47}ClFN_9O_6$ [839,33/841,33].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 47.

<u>Procedimiento de síntesis para el compuesto 358:</u>

1. Síntesis de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocaron una disolución de 3-oxobutanoato de etilo (10 g, 76,84 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (200 ml), urea (6,9 g, 114,89 mmol, 1,50 equiv.), acetaldehído (5 g, 113,50 mmol, 1,50 equiv.), cloruro de hidrógeno (2 ml, 0,30 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 5 horas a 85ºC

en un baño de aceite. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 12 g (79%) de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco. m/z:199,13[MH^+], t_R = 0,865 min (ejecución de 2,00 minutos).

2. Síntesis de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó ácido nítrico (20 ml, 5,00 equiv.) a lo largo de un periodo de 5 minutos. Esto se siguió mediante la adición de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (2 g, 10,09 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota con agitación. Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a 0ºC en un baño de agua/hielo. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (1:7). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 1,1 g (56%) de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo. m/z : 197,14 [MH^+], t_R =0,477 min (ejecución de 1,80 minutos).

3. Síntesis de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,53 mmol, 1,00 equiv.) en tricloruro de fosforoilo (10 ml), N,N-dietilanilina (0,1 ml, 0,10 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a 105ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 100 mg (30%) de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. m/z : 214,85 [MH^+], t_R = 0,842 min (ejecución de 1,90 minutos).

4. Síntesis de 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.) en

tetrahidrofurano (20 ml), trietilamina (0,3 ml, 0,30 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (104 mg, 0,56 mmol, 1,20 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 180 mg (94%) de 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. m/z : 365,13 [MH^+], t_R = 1,418 min (ejecución de 2,00 minutos).

5. Síntesis de ácido 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (170 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.) en metanol/agua (50/10 ml), hidróxido de sodio (93 mg, 2,33 mmol, 5,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 12 horas a 50ºC en un baño de aceite. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 5-6 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (4:1). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 150 mg (89%) de ácido 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico como un sólido blanco. m/z 337,24 [MH^+], t_R = 1,106 min (ejecución de 2,00 minutos).

6. Síntesis de 4-(4,6-dimetil-5-[[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron una disolución de ácido 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (130 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (30 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (220 mg, 1,50 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 0,30 equiv.), clorhidrato de 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (129 mg, 0,41 mmol, 1,20 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se extrajo la

disolución resultante con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera. Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo (100%). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 150 mg (63%) de 4-(4,6-dimetil-5-[[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. m/z 597,13 [MH^+], t_R = 1,428 min (ejecución de 2,00 minutos).

7. Síntesis de clorhidrato de 4,6-dimetil-2-(piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-(4,6-dimetil-5-[[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv.), dioxano/HCl (20 ml, 3,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 160 mg (122%) de clorhidrato de 4,6-dimetil-2-(piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida como un sólido amarillo. m/z :497,22[MH^+], t_R =1,046 min (ejecución de 2,00 minutos).

8. Síntesis de 2-[4-(3-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]propil)piperazin-1-il]-4,6-dimetil-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida

En un tubo sellado de 25 ml, se colocaron una disolución de clorhidrato de 4,6-dimetil-2-(piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida (140 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (10 ml), carbonato de potasio (181 mg, 1,31 mmol, 5,00 equiv.), yoduro de sodio (51 mg, 1,50 equiv.), 5-(3-bromopropoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (125 mg, 0,32 mmol, 1,20 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 12 horas a 70ºC en un baño de aceite. Se diluyó la disolución resultante con 20 ml de acetonitrilo. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se purificó el producto bruto (50 ml) mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1%), fase móvil B: acetonitrilo; velocidad de

flujo: 20 ml/min; gradiente: del 30% de B al 48% de B en 8 min; 254 nm; Rt: 7,83 min. Esto dio como resultado 51 mg (28%) de 2-[4-(3-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]propil)piperazin-1-il]-4,6-dimetil-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanquecino.

1H-RMN (300 MHz, CDCL3) □ 8,29 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 11,9, 5,5 Hz, 1H), 4,24 (dt, J = 11,9, 7,0 Hz, 7H), 4,08 (s, 1H), 3,09 (s, 9H), 2,98 – 2,77 (m, 5H), 2,40(s, 2H), 2,21- 2,14 (m, 1H), 1,27 (d, J = 3,9 Hz, 12H); CL-EM (ES^+): m/z :811,32 [MH^+], t_R =6,278 min (ejecución de 10,00 minutos).

Fórmula química: $C_{42}H_{47}ClN_8O_7$ [810,33].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 46.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 584:

1. Síntesis de ácido 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzonitrilo (800 mg, 3,54 mmol, 1,00 equiv.), agua (10 ml), hidróxido de sodio (708 mg, 17,70 mmol, 5,00 equiv.), $KMnO_4$ (1,12 g, 7,09 mmol, 2,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 100ºC en un baño de aceite. Se separaron por filtración los sólidos. Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 3 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Se extrajo la disolución resultante con diclorometano (15 ml x 3) y se combinaron las fases acuosas. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo/metanol = 10:1 (15 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secó en un horno a presión reducida, se concentró a vacío. Esto dio como resultado 330 mg (34%) de ácido 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico como un sólido blanco.

2. Síntesis de 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 5-bromo-3-

metoxibenceno-1,2-dicarboxílico (330 mg, 1,20 mmol, 1,00 equiv.), metanol (20 ml), ácido sulfúrico (5 ml). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 70ºC en un baño de aceite. Se diluyó la disolución resultante con agua (40 ml). Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 8 con carbonato de sodio. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 340 mg (93%) de 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo como un sólido blanco.

CL-EM (ES+): m/z 302,85 [MH+], t_R = 0,906 min (ejecución de 2,0 minutos).

3. Síntesis de 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo (300 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (277 mg, 1,49 mmol, 1,50 equiv.), Pd Rouphos (39 mg, 0,05 mmol, 0,05 equiv.), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv.), tolueno (15 ml). Se agitó la disolución resultante durante 12 horas a 100ºC en un baño de aceite. Se diluyó la disolución resultante con agua (30 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (10:1). Esto dio como resultado 340 mg (84%) de 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo como un aceite de color amarillo claro.

CL-EM (ES+): m/z 409,05 [MH+], t_R = 0,963 min (ejecución de 2,0 minutos).

4. Síntesis de ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo (340 mg, 0,83 mmol, 1,00 equiv.), metanol/H_2O/THF (8 ml), hidróxido de sodio (100 mg,

2,50 mmol, 3,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 12 horas a 25ºC. Se diluyó la disolución resultante con agua (30 ml). Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 8 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Se empleó el ácido cítrico monohidratado para ajustar el pH hasta 3. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 300 mg (95%) de ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico como un aceite incoloro.

CL-EM (ES+): m/z 306,95 [MH+], t_R = 0,853 min (ejecución de 2,0 minutos).

5. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-(7-metoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2-benzofurano-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,72 mmol, 1,00 equiv.), clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (153,6 mg, 0,93 mmol, 1,30 equiv.), piridina (10 ml). Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a 120ºC en un baño de aceite. Se diluyó la disolución resultante con agua (30 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Esto dio como resultado 280 mg (83%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES+): m/z 417,05 [MH+], t_R = 0,852 min (ejecución de 2,0 minutos).

6. Síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-6-(piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,57 mmol, 1 equiv.), diclorometano (6 ml, 0,07 mmol, 0,124 equiv.), TFA (2 ml, 0,02 mmol, 0,031 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 25ºC. Se concentró la mezcla resultante para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-6-

(piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona como un aceite marrón.

CL-EM (ES+): m/z 373,05 [MH+], t_R = 0,155 min (ejecución de 2,0 minutos).

7. Síntesis de 6-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 2,2,2-trifluoroacetaldehído; 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (130 mg, 0,28 mmol, 1,078 equiv.), diclorometano (10 ml, 0,12 mmol), 6-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (120 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.), $NaBH(OAc)_3$ (163,4 mg, 0,77 mmol, 3,006 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a 25ºC. Se diluyó la disolución resultante con diclorometano (30 ml). Se lavó la mezcla resultante con H_2O (30 ml x 3). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (3:1). Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 5um,19*150mm; fase móvil, agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l) y acetonitrilo (del 43% de fase B hasta el 65% en 8 min); detector, UV. Esto dio como resultado 70 mg (33,11%) de 6-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) □ 11,04 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,87–7,79 (m, 2H), 7,39–7,32 (m, 2H), 7,15–7,12 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,04–4,98 (m, 1H), 4,50–4,47 (m, 3H), 4,93–3,85 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 5H), 3,07 – 2,81 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,27 –22,1 (m, 2H), 2,09 –2,01 (m, 2H), 2,00 – 1,49 (m, 11H), 1,23 – 1,11(m, 3H); CL-EM (ES+): m/z 824,25/826,25 [MH+], t_R = 182 min (ejecución de 3,0 minutos).

Fórmula química: $C_{42}H_{46}ClN_9O_7$ [823,32/825,32].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 46.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 618:

1. Síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (4,4 g, 1 equiv.), MeOH (50 ml), 2,2-dimetoxietan-1-amina (4,6 g). Se agitó la disolución resultante durante 12 horas a 60ºC en un baño de aceite. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 5,7 g de N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina como un aceite marrón.

CL-EM (ES^+): m/z 173,00 [MH^+], t_R = 0,17 min (ejecución de 1,9 minutos).

2. Síntesis de 5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina (5,72 g, 33,21 mmol, 1 equiv.), ácido fórmico (100 ml). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas a 100ºC en un baño de aceite. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 3,1 g (86,31%) de 5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol como un sólido marrón.

CL-EM (ES^+): m/z 108,95 [MH^+], t_R = 0,15 min (ejecución de 1,9 minutos).

3. Síntesis de ácido [5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]borónico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol (1,0 g, 9,25 mmol, 1 equiv.). Esto se siguió mediante la adición de THF (20 ml, 246,86 mmol, 26,696 equiv.). Se paso la disolución resultante hasta -78ºC. A esto se le añadió n-BuLi (10 ml, 106,16 mmol, 11,480 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 10 minutos a -78ºC. A la mezcla se le añadió $B(Oi\text{-}Pr)_3$ (5,0 g, 26,59 mmol, 2,875 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 6 horas a temperatura ambiente. Se ajustó el pH hasta 2 con HCl 2 M. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 2,1 g (bruto) de ácido [5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]borónico como un sólido marrón.

CL-EM (ES^+): m/z 512,4 [MH^+], t_R = 1,27 min (ejecución de 1,9 minutos).

4. Síntesis de 4-[[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una disolución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (3 g, 21,26 mmol, 1,00 equiv.) en DMSO (80 ml). A esto le siguió la adición de DIEA (2,7 g, 20,89 mmol, 1,00 equiv.) en varios lotes en 2 minutos. A esto se le añadió 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 21,17 mmol, 1,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 6 horas a 100ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de agua (100 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (100 ml x 2) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con salmuera (30 ml x 2). Se concentró la disolución resultante a vacío. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 8,0 g (93%) de 4-[[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro.

CL-EM (ES^+): m/z 405,10 [MH^+], t_R =0,65 min (ejecución de 1,9 minutos).

5. Síntesis de 4-[[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una disolución de 4-[[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,8 g, 11,87 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A esto le siguió la adición de Pd/C (0,96 g, 0,20 equiv.). Se sometió a vacío el matraz y se purgó con hidrógeno. Se hidrogenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, entonces se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2,7 g (61%) de 4-[[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro.

CL-EM (ES^+): m/z 375,10 [MH^+], t_R =0,73 min (ejecución de 2,0 minutos).

6. Síntesis de 4-[[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-

butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-[[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g), acetonitrilo (100 mg). Esto se siguió mediante la adición de nitrito de terc-butilo (770 mg). Se agitó durante 30 minutos. A esto se le añadió dibromo de cobre (1,4 g). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a 0ºC en un baño de agua/hielo. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:100-1:2). Esto dio como resultado 320 mg de 4-[[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

CL-EM (ES^+): m/z 438,15 [MH^+], t_R = 0,69 min (ejecución de 1,9 minutos).

7. Síntesis de 4-([1-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil]piperidin-4-il]metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-[[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg), ácido [5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]borónico (1,0 g), dioxano/H_2O (8 ml /2 ml), Na_2CO_3 (170 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a 90ºC en un baño de aceite. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 150 mg de 4-([1-[4-(1, 2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil]piperidin-4-il]metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón.

CL-EM (ES^+): m/z 466,30 [MH^+], t_R = 0,61 min (ejecución de 1,9 minutos).

8. Síntesis de 1-[[1-(4-[5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[[1-(4-[5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.), trifluoroacetilo (4 ml), diclorometano (20 ml). Se agitó la disolución resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla

resultante a presión reducida. Esto dio como resultado 80 mg (90,91%) de 1-[[1-(4-[5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazina como un aceite marrón.

CL-EM (ES^+): m/z 366,00 [MH^+], t_R = 0,63 min (ejecución de 2,0 minutos).

9. Síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-[[1-(4-[5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

En un tubo sellado de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 1-[[1-(4-[5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazina (100 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.), DMSO (5 ml), DIEA (1,5 m), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (80 mg, 0,29 mmol, 1,059 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 3 horas a 130ºC en un baño de aceite. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavó la mezcla resultante con salmuera (30 ml x 1). Se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XB ridge Prep C18 OBD, 5um,19*150 mm; fase móvil, agua (NH_4HCO_3 10 mmol/l) y acetonitrilo (del 38% de fase B hasta el 55% en 8 min); detector, UV. Esto dio como resultado 30,6 mg (17,99%) de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-[[1-(4-[5H,6H,7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona como un sólido amarillo.

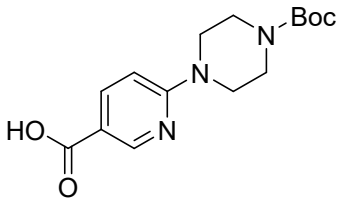
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) □ 11,07 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 7,04 – 6,89 (m, 3H), 5,06 (dd, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,43-3,41 (m, 5H), 2,90 – 2,49 (m, 12H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,21-1,17 (m, 2H); CL-EM (ES^+): m/z 622,35 [M+ H^+], t_R = 0,68 min, (ejecución de 2,90 minutos).

Fórmula química: $C_{35}H_{39}N_7O_4$ [621,31].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 39.

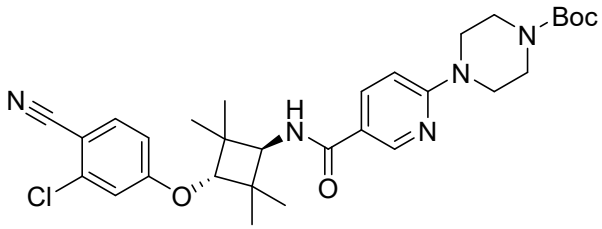
<u>Procedimiento de síntesis para el compuesto 77:</u>

Etapa 1: [ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico].



Se agitó una mezcla de 4-(5-((benciloxi)carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,03 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 200 mg) en etanol (20 ml) a 30ºC durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno). La CCF mostró que la reacción se completó. Se retiró el paladio sobre carbono a través de filtración y se lavó con etanol (20 ml x 2). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para dar ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (1,6 g, bruto) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

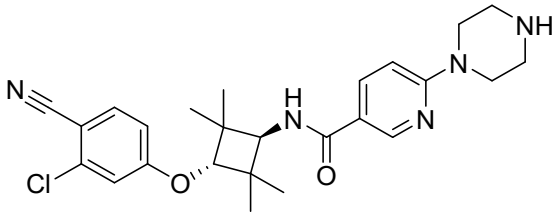
Etapa 2: [4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo].



A una disolución con agitación de ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (300 mg, 0,97 mmol), clorhidrato de 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo (306 mg, 0,97 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (309 mg, 2,4 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml) se le añadió HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (684 mg, 1,8 mmol) a 0ºC, se permitió calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (50 ml) y agua (80ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (10ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluida con el 10% de

metanol en diclorometano) para proporcionar 4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, rendimiento del 72%) como un sólido blanco.

Etapa 3 [N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida]



Se agitó una mezcla de 4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,14 mmol) en cloruro de hidrógeno en disolución de dioxano (4 M, 2 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se evaporaron los volátiles a presión reducida. Se llevó el residuo a diclorometano (20 ml) y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio acuoso (1 N, 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante CCF prep. (eluida con el 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar [N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (32 mg, rendimiento del 50%) como un sólido blanco.

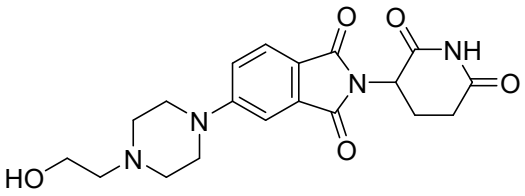
CL_EM: (ES$^+$): m/z 468,6 $[M+H]^+$. t_R = 2,285 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): □ 1,07-1,38 (m, 12H), 3,12-3,40 (m, 4H), 3,51-3,86 (m, 1H), 3,94 (a, 3H), 4,17-4,30 (m, 2H), 6,99-7,15 (m, 2H), 7,74(s, 1H), 8,05(s, 1H), 8,48-8,68 (m, 2H).

Fórmula química: $C_{25}H_{30}ClN_5O_2$; peso molecular: 467,99.

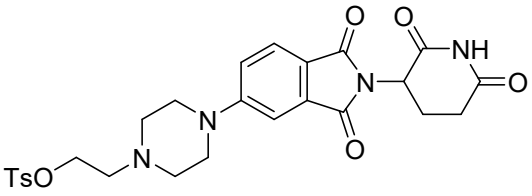
Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 28.

Etapa 4: [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona]



Se agitó una mezcla de 2-(piperazin-1-il)etanol (235,6 mg, 1,8 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindolina-1,3-diona (500 mg, 1,8 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (468 mg, 3,6 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (5 ml) a 90ºC durante 12 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (30 ml) y agua (50 ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluida con el 2-3% de metanol en diclorometano) para proporcionar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (370 mg, 62%) como un aceite amarillo.

Etapa 2: [4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etilo]

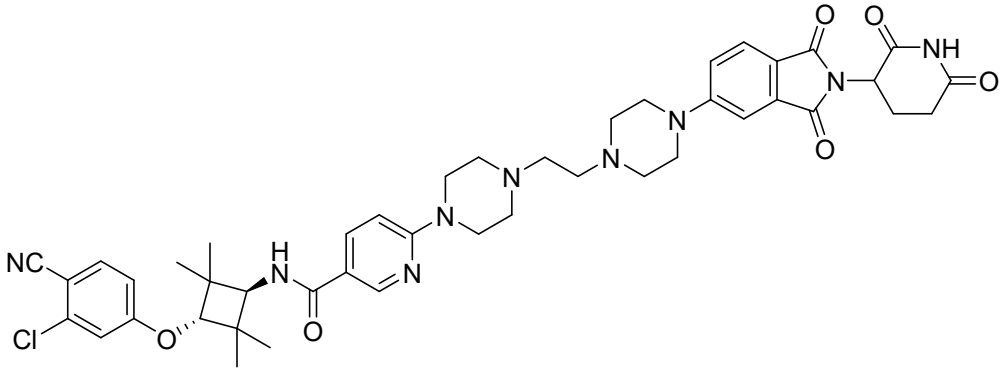


A una disolución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (370 mg, 0,96 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (12 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (291 mg, 2,87 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (201 mg, 1,05 mmol) a 0 ºC. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CCF mostró que la reacción se completó. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (10 ml × 2) luego con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etilo (200 mg, 38%) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente

etapa sin purificación adicional.

CL_EM: (ES^+): m/z 541,20 $[M+H]^+$. t_R = 1,965 min.

Etapa 3: [N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperazin-1-il)nicotinamida]



Se agitó una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etilo (139 mg, 0,25 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (55,3 mg, 0,43 mmol) y N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (100 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) a 50ºC durante 16 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante CCF prep. (eluida con el 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (40 mg, 18%) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, □6-DMSO): □ 1,12 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,99-2,05 (m, 1H), 2,54-2,73 (m, 12H), 2,84-2,92 (m, 1H), 3,41-3,70 (m, 10H), 4,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 5,05-5,10 (m, 1H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,37 (a, 1H), 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H).

Fórmula química: $C_{44}H_{50}ClN_9O_6$; peso molecular: 836,38.

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 50.

CL_EM: (ES^+): m/z 836,40 $[M+H]^+$. t_R = 2,408 min.

Procedimiento de síntesis para el compuesto 383:

Síntesis de 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5,0 g, 22,83 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (20,0 ml), HATU (10,5 g, 27,61 mmol, 1,20 equiv.), DIEA (11,9 g, 92,08 mmol, 4,00 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,3 g, 23,09 mmol, 1,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 20,0 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (40,0 ml) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con cloruro de sodio (40,0 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 8,82 g (100%) de 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

2. Síntesis de ácido 2-[[4-([4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)-3-fluorofenil]amino]-2-metilpropanoico

En un matraz de fondo redondo de 100,0 ml, se colocaron 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 10,33 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (10,0 ml), carbonato de potasio (3,58 g, 25,90 mmol, 2,50 equiv.), CuI (393,8 mg, 2,07 mmol, 0,20 equiv.), 2-acetilciclohexan-1-ona (261,0 mg, 1,86 mmol, 0,20 equiv.), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (1,6 g, 15,52 mmol, 1,50 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante la noche a 105ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 20,0 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (40,0 ml) y se combinaron las fases

orgánicas. Se ajustó el valor de pH de la disolución hasta 8 con cloruro de hidrógeno (1,0 mol/l). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (40,0 ml) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 3,9 g (92%) de ácido 2-[[4-([4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)-3-fluorofenil]amino]-2-metilpropanoico como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 410,2 [MH^+], t_R = 1,049 min, (ejecución de 2,0 minutos).

Fórmula química: $C_{20}H_{28}FN_3O_5$ [409,20].

3. Síntesis de 4-([2-fluoro-4-[(1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]fenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250,0 ml, se colocaron ácido 2-[[4-([4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)-3-fluorofenil]amino]-2-metilpropanoico (2,7 g, 6,59 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (20,0 ml), carbonato de potasio (2,7 g, 19,54 mmol, 3,00 equiv.), CH_3I (2,8 g, 19,73 mmol, 3,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 20,0 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (40,0 ml) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con cloruro de sodio (40,0 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 2,2 g (79%) de 4-([2-fluoro-4-[(1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]fenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

CL-EM (ES^+): m/z 424,05 [MH^+], t_R = 0,920 min, (ejecución de 1,90 minutos).

Fórmula química: $C_{21}H_{30}FN_3O_5$ [423,22].

4. Síntesis de 4-[(4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100,0 ml, se colocaron 4-([2-fluoro-4-[(1-metoxi-2-

metil-1-oxopropan-2-il)amino]fenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (5,0 ml), 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (404,3 mg, 1,77 mmol, 1,50 equiv.), t-BuOK (198,24 mg, 1,77 mmol, 1,50 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante la noche a 100ºC en un baño de aceite. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 20,0 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (40,0 ml) y se combinaron las fases orgánicas. Se lavó la mezcla resultante con cloruro de sodio (40,0 ml). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio anhidro. Se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 500,0 mg (68%) de 4-[(4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

5. Síntesis de clorhidrato de 4-(3-[3-fluoro-4-[(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron 4-[(4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (120,0 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv.), metanol (3,0 ml), cloruro de hidrógeno (0 mg). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se purificó el producto bruto (ml) mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): columna, columna XBridge Prep C18 OBD,, 5um, 19*150mm; fase móvil, agua(el 0,1% de FA) y acetonitrilo (del 25,0% de acetonitrilo hasta el 62,0% en 8 min); Esto dio como resultado 89,9 mg (83%) de clorhidrato de 4-(3-[3-fluoro-4-[(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido amarillo.

H-RMN (300 MHz, CD3OD) □ 8,17-8,15 (d, J=5,4 Hz, 2H), 8,01-7,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,46 (s,2H), 3,01-2,92 (d, J=28,5 Hz, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,38 (s, 1H).

CL-EM (ES^+): m/z 520,05 [MH^+], t_R = 1,315 min, (ejecución de 3,0 minutos).

Fórmula química: $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2S$ [519,14].

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 22.

6. Síntesis de 4-[3-(4-[[4-(4-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]butil)piperazin-1-il]carbonil]-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron clorhidrato de 4-(3-[3-fluoro-4-[(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (150,0 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.), CH_3CN (5,0 ml), carbonato de potasio (149,1 mg, 1,08 mmol, 4,00 equiv.), NaI (40,5 mg, 1,00 equiv.), 5-(4-bromobutoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (220,0 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante la noche a 70ºC en un baño de aceite. Se purificó el producto bruto (ml) mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): columna, columna XBridge Prep C18 OBD,, 5 um, 19*150mm; fase móvil, agua(el 0,1% de FA) y acetonitrilo (del 25,0% de acetonitrilo hasta el 62,0% en 8 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvieron ml de producto. Esto dio como resultado 27,2 mg (12%) de 4-[3-(4-[[4-(4-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]butil)piperazin-1-il]carbonil]-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco.

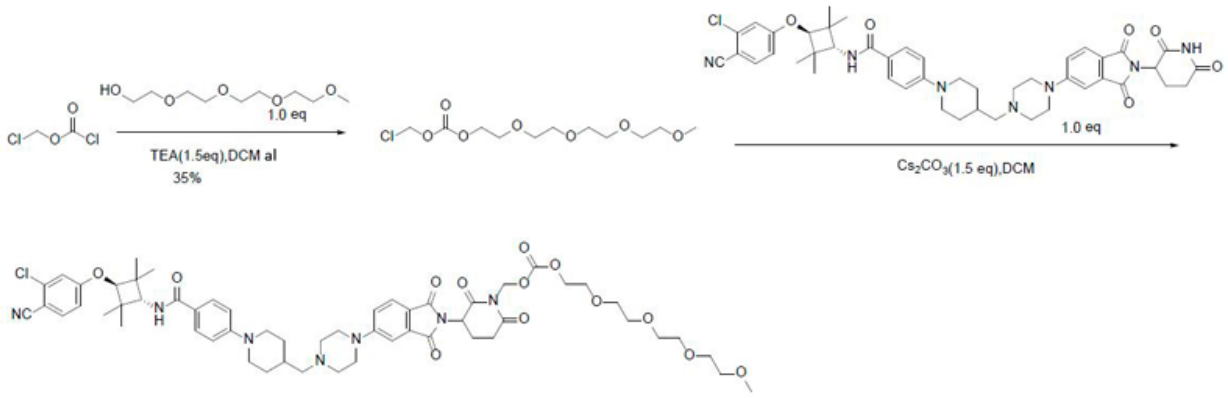
H-RMN (300 MHz, CDCl3) □ 8,04-7,95 (m, 3H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,34-7,33 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 3H), 4,98-4,93 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,94-2,72 (m, 3H), 2,67-2,56 (m, 5H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,68 (s, 6H).

CL-EM (ES^+): m/z 848,20 [MH^+], t_R = 3,304 min, (ejecución de 5,0 minutos).

Fórmula química: $C_{41}H_{37}F_4N_7O_7S$ [847,24].

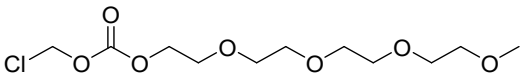
Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 37.

Esquema de síntesis para el compuesto 450:



Experimentos:

Etapa 1: [2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il-carbonato de clorometilo]



A una disolución con agitación de carbonocloridato de clorometilo (2,6 g, 20 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió una mezcla de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ol (4,16 g, 20 mmol) y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota a 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0ºC durante 0,5 hora. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla de reacción entre terc-butil metil éter (100 ml) y agua (60 ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluida con el 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il-carbonato de clorometilo (2,2 g, rendimiento del 35,2%) como un aceite incoloro.

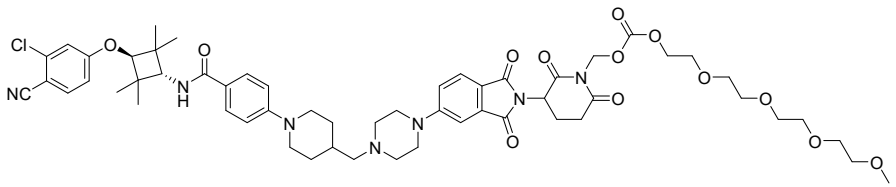
1H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □ 3,38 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 10H), 3,74-3,76 (m, 2H), 4,36-4,38 (m, 2H), 5,74 (s, 2H).

Fórmula química: $C_{11}H_{21}ClO_7$; peso molecular: 300,73;

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 21.

Etapa 2: [2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il-carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-

cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo]



Se agitó una mezcla de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (320 mg, 0,39 mmol), carbonato de cesio (190 mg, 0,58 mmol) y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il-carbonato de clorometilo (140 mg, 0,47mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluyendo con el 2,5% de metanol en diclorometano) para proporcionar 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il-carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (160 mg, rendimiento del 38%) como un sólido amarillo.

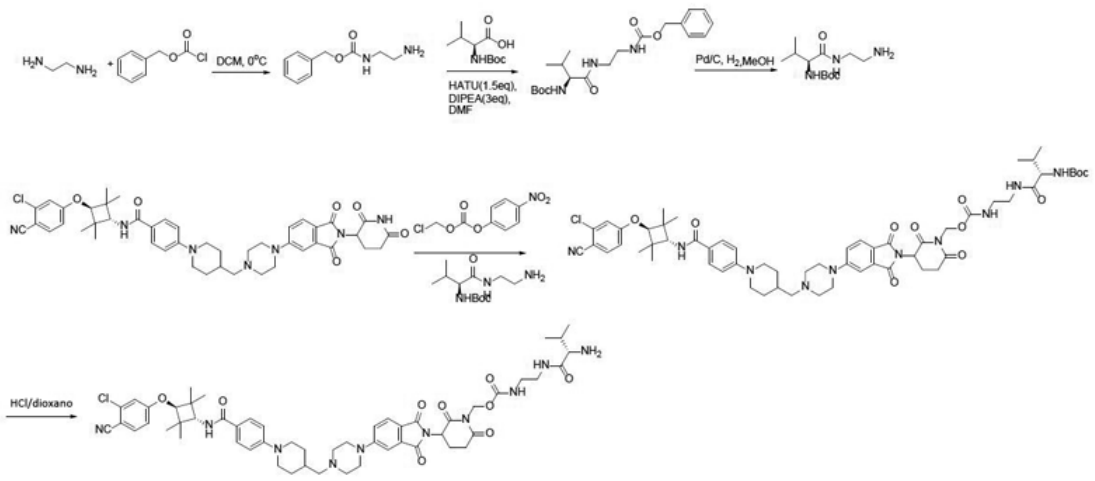
CL_EM: (ES^+): m/z 1084,7 $[M+H]^+$. t_R = 2,550 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): □ 1,13 (s, 6H), 1,18-1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,77-1,83 (m, 3H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,21-2,22 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,58-2,67 (m, 3H), 2,73-2,85 (m, 3H), 3,01-3,12 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,31-3,33 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 15H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,86 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,19-4,21 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 5,25-5,29 (m, 1H), 5,67-5,69 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Fórmula química: $C_{56}H_{70}ClN_7O_{13}$; peso molecular: 1084,65;

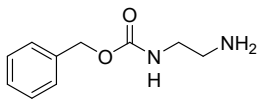
Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 70.

Esquema de síntesis para el compuesto 448:



Experimentos:

Etapa 1: [(2-aminoetil)carbamato de bencilo]



A una disolución con agitación de etano-1,2-diamina (10 g, 166 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (2,83 g, 16,6 mmol) en diclorometano (10 ml) gota a gota a 0ºC a lo largo de 30 min. Se agitó la mezcla de reacción a 0ºC durante 3 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluido (1 N) hasta pH 4-5, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se recogió la fase acuosa, se acidificó con disolución de hidróxido de sodio saturado hasta pH 9-10, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se recogieron las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar (2-aminoetil)carbamato de bencilo (1,31g, rendimiento del 40%) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

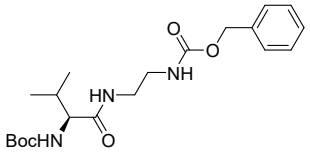
CL_EM: (ES^+): m/z 195,2 $[M+H]^+$. t_R = 1,198 min.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 2,787 (t, J =6,0 Hz, 2H), 3,14-3,28 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,27-7,35 (m, 5H).

Fórmula química: $C_{10}H_{14}N_2O_2$; peso molecular: 194,23;

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 11.

Etapa 2:



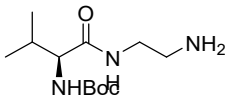
A una disolución con agitación de (2-aminoetil)carbamato de bencilo (400 mg, 2,06 mmol), ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (447 mg, 2,06 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (797 mg, 6,18 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml) se le añadió HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (1,56 g, 4,12 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluyendo con el 5% de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto 448-2 (670 mg, rendimiento del 83%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,88 (d, J =6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J =6,8 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,07-2,15 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 4H), 3,85 (t, J =1,2 Hz, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,30-7,35 (m, 5H).

Fórmula química: $C_{20}H_{31}N_3O_5$; peso molecular: 393,48;

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 28.

Etapa 3: [(S)-(1-((2-aminoetil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo]



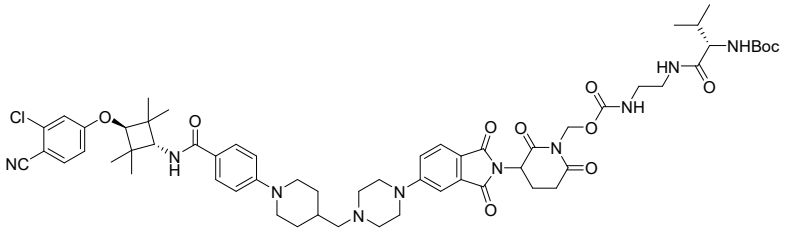
Se añadió paladio sobre carbono (el 10%, 200 mg) a una disolución con agitación del compuesto 448-2 (670 mg, 1,70 mmol) en metanol (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) a temperatura ambiente durante la noche. La CCF mostró que la reacción se completó. Se retiró el paladio sobre carbono a través de filtración y se lavó con metanol (5 ml x2). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para proporcionar (S)-(1-((2-aminoetil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (470 mg, bruto) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,92 (d, J =6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J =6,8 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,84 (t, J =5,6 Hz, 2H), 3,27-3,38 (m, 2H), 3,85-3,89 (m, 1H).

Fórmula química: $C_{12}H_{25}N_3O_3$; peso molecular: 259,35;

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 21.

Etapa 4: (2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo

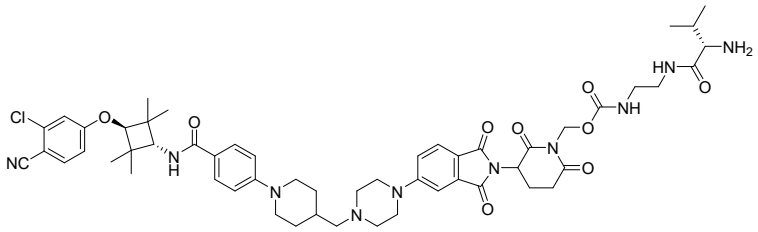


A una disolución con agitación de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-

il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (300 mg, 0,36 mmol), y carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (8 ml) y acetonitrilo (1 ml) se le añadió (4-nitrofenil)carbonato de clorometilo (102 mg, 0,44 mmol) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se añadió a la mezcla de reacción (S)-(1-((2-aminoetil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (93 mg, 0,36 mmol), y se continuó agitando la mezcla resultante bajo nitrógeno durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Se recogió la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluida con el 2,5% de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado (240 mg, rendimiento del 59%) como un sólido amarillo.

CL_EM: (ES$^+$): m/z 1135,7 $[M+H]^+$. t_R = 2,578 min.

Etapa 5: [(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo]



Se agitó una disolución de (2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (230 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (6 ml) en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se completó. Se acidificó la mezcla de reacción con disolución de bicarbonato de sodio saturada hasta pH 9-10, y se extrajo con diclorometano (15 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron

bajo presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluida con el 2,5% de metanol en diclorometano) para proporcionar (2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (140 mg, rendimiento del 67%) como un sólido amarillo.

CL_EM: (ES$^+$): m/z 1035,6 $[M+H]^+$. t_R = 2,215 min.

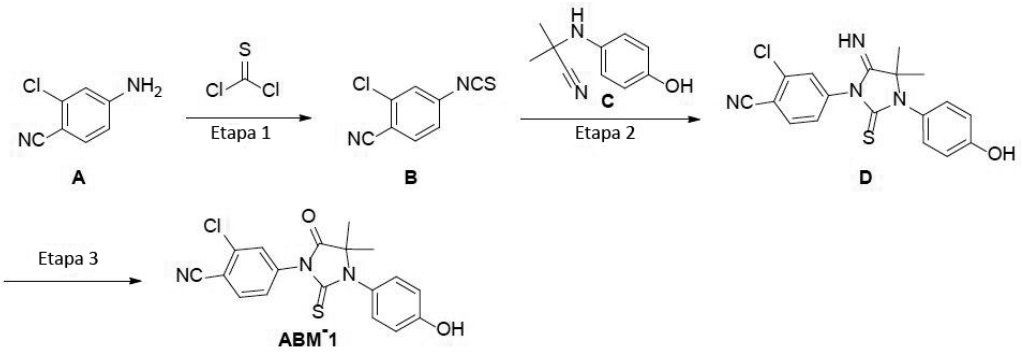
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): □ 0,76 (d, J =6,8 Hz, 3H), 0,84 (d, J =6,8 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,18 (s, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,80-1,87 (m, 4H), 2,07-2,09 (m, 2H), 2,21 (d, J =6,0Hz, 2H), 2,50 (s, 4H), 2,58-2,62 (m, 2H), 2,76-2,85(m, 3H), 2,90 (d, J =5,2 Hz, 1H), 3,00-3,06 (m, 3H), 3,11 (t, J =6,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,86 (d, J =12,0 Hz, 2H), 4,05 (d, J =9,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 5,20-5,24 (m, 1H), 5,55-5,61 (m, 2H), 6,95 (d, J =9,2 Hz, 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,20 (d, J =2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,48 (d, J =9,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J =8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J =8,8 Hz, 2H).

Fórmula química: $C_{54}H_{67}ClN_{10}O_9$; peso molecular: 1035,62;

Recuento de H total a partir de los datos de H-RMN: 67.

Síntesis de restos de ABM

ABM-1: 2-cloro-4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo



Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo (B).

A una disolución con agitación de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (A, 1 g, 6,55 mmol) en diclorometano (9 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (2,21 g, 26,31 mmol) y agua (9 ml). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC, a la que se le añadió tiofosgeno (817 mg, 7,11 mmol) gota a gota en 30 min a 0ºC. Luego se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1: 30)) para dar el producto deseado (rendimiento: 71%) ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □ 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (m, 1H);

Etapa 2: Síntesis de 2-cloro-4-[3-(4-hidroxifenil)-5-imino-4, 4-dimetil-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]benzonitrilo (D).

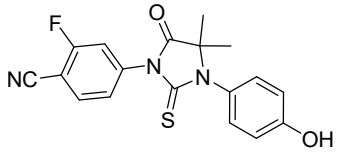
A una disolución con agitación de 2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo (B, 399 mg, 2,05 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió 2-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metilpropanonitrilo (C, 300 mg, 1,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (312 mg, 2,55 mmol). Luego se calentó la disolución resultante en un baño de aceite hasta 100ºC y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v =1:1)) para dar el producto deseado (rendimiento: 48%) como un sólido marrón. CL-EM (ES^+): m/z 370,95 [MH^+], t_R =0,74 min (ejecución de 2,0 minutos);

Etapa 3: Síntesis de 2-cloro-4-[3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]benzonitrilo (ABM-1).

A una disolución con agitación de 2-cloro-4-[3-(4-hidroxifenil)-5-imino-4, 4-dimetil-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]benzonitrilo (D, 300 mg, 0,81 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno acuoso (2 N, 3,0 ml). Luego se calentó la disolución resultante en un baño de aceite hasta 100ºC y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el producto del título (rendimiento: 93%) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. CL-EM (ES^+): m/z 372,00 [MH^+], t_R =0,97 min (ejecución de 2,0 minutos).

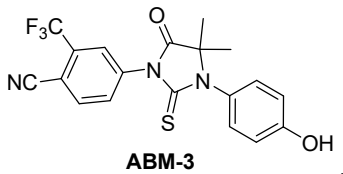
A menos que se indique lo contrario, los siguientes productos intermedios y sus análogos (por ejemplo, pero sin limitarse a, análogos con sustituciones tales como halógenos) se sintetizaron según procedimientos similares a los descritos anteriormente para la síntesis de ABM-1, utilizando los correspondientes materiales de partida y reactivos.

ABM-2: 2-fluoro-4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo:



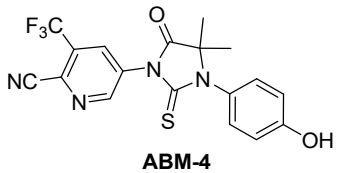
ABM-2 .

ABM-3: 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



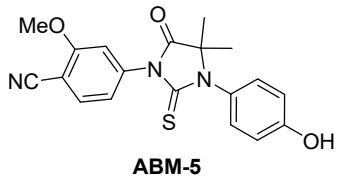
ABM-3.

ABM-4: 5-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:



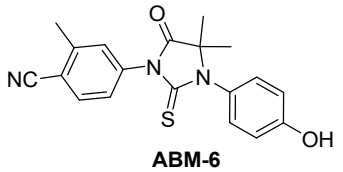
ABM-4.

ABM-5: 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metoxibenzonitrilo:



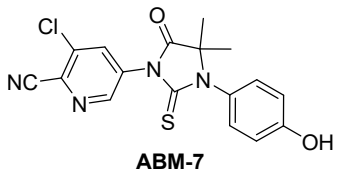
ABM-5.

ABM-6: 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metilbenzonitrilo:



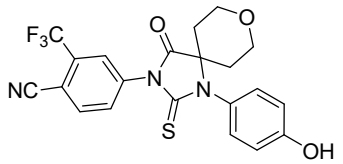
ABM-6.

ABM-7: 3-cloro-5-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)picolinonitrilo:



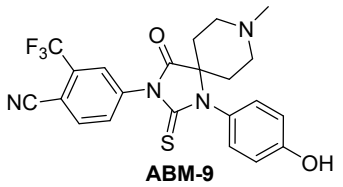
ABM-7.

ABM-8: 4-(1-(4-hidroxifenil)-4-oxo-2-tioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



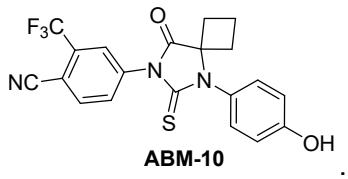
ABM-8.

ABM-9: 4-(1-(4-hidroxifenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



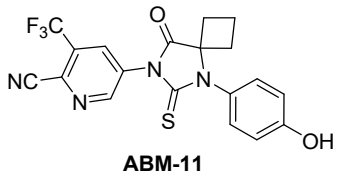
ABM-9.

ABM-10: 4-(5-(4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



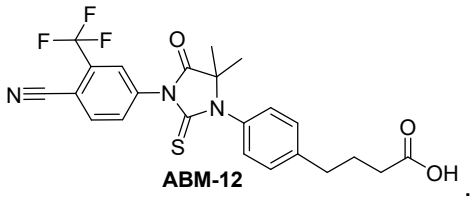
ABM-10.

ABM-11: 5-(5-(4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:



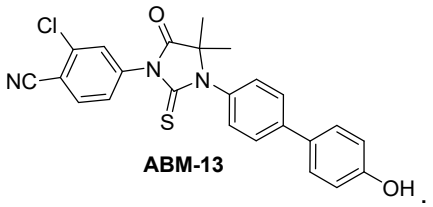
ABM-11.

ABM-12: ácido 4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenil)butanoico:



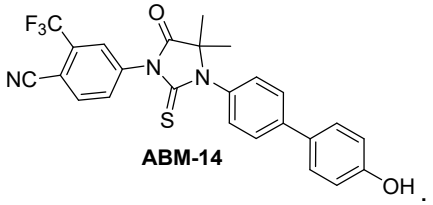
ABM-12.

ABM-13: 2-cloro-4-(3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo:



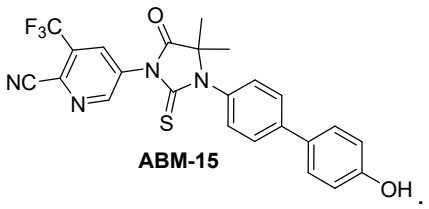
ABM-13.

ABM-14: 4-(3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



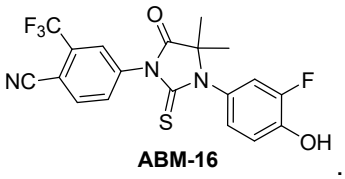
ABM-14.

ABM-15: 5-(3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:



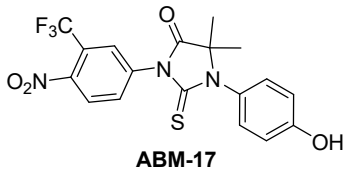
ABM-15.

ABM-16: 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



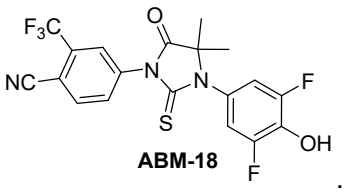
ABM-16.

ABM-17: 1-(4-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona:



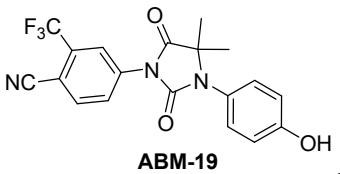
ABM-17.

ABM-18: 4-(3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



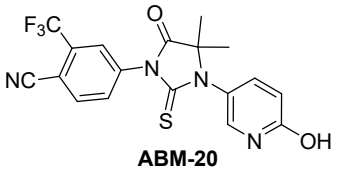
ABM-18.

ABM-19: 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



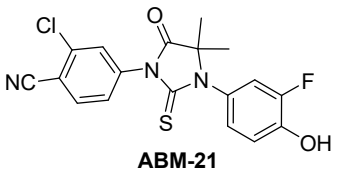
ABM-19.

ABM-20: 4-(3-(6-hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



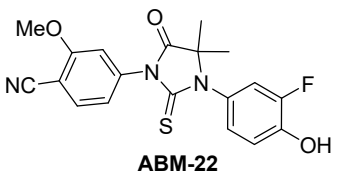
ABM-20.

ABM-21: 2-cloro-4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo:



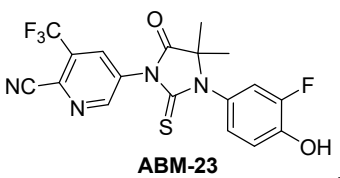
ABM-21.

ABM-22: 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metoxibenzonitrilo:



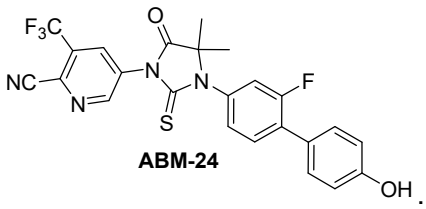
ABM-22.

ABM-23: 5-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:



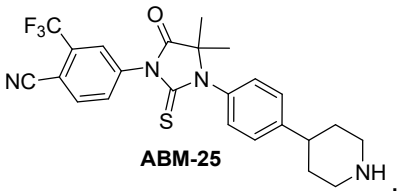
ABM-23.

ABM-24: 5-(3-(2-fluoro-4'-hidroxibifenil-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:



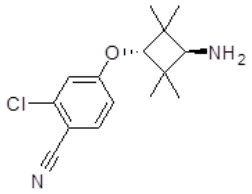
ABM-24

ABM-25: 4-(4,4-dimetil-5-oxo-3-(4-(piperidin-4-il)fenil)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:

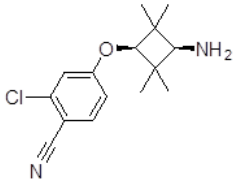


ABM-25

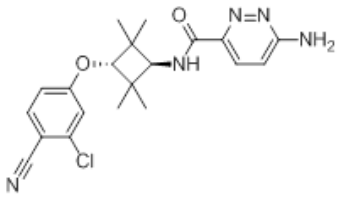
ABM-26: trans-2-cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo.



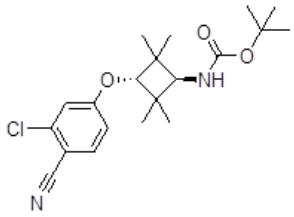
ABM-27: cis-2-cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo



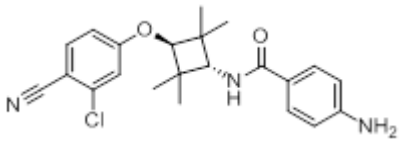
ABM-28: trans-6-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridazina-3-carboxamida



ABM-29: trans-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo.



ABM-30: trans-4-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida



Etapa 1: Síntesis de (4-((*trans*-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)carbamato de terc-butilo.

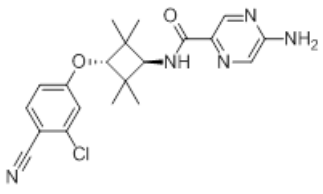
Una suspensión de ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)benzoico (1,50 g, 6,34 mmol) en dicloruro de metileno (40 ml) se cargó con N,N-diisopropiletilamina (3,30 ml, 19,0 mmol), seguido por clorhidrato de 4-(trans-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo (2,0 g, 6,34 mmol). Se agitó la mezcla durante varios minutos y luego se cargó con HATU (2,41 g, 6,34 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con dicloruro de metileno (40 ml), se lavó con HCl 1 N acuoso (2 x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x), salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa.

Etapa 2: Síntesis de trans 4-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida.

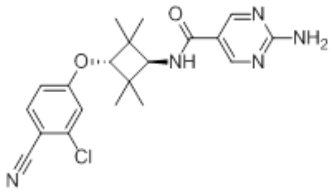
Se añadió HCl 4 M en dioxano (1,38 ml, 40,0 mmol) a una disolución mezclada previamente de (4-((*trans*-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)carbamato de terc-butilo (2,00 g, 4,01 mmol) en MeOH (2 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora hasta finalización. Se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta un sólido, que se disolvió con el 5% de MeOH en DCM. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio (2 x), se filtró a través de un separador de fases universal Biotage y luego se concentró a vacío hasta un sólido. Se recristalizó el producto bruto a partir de EtOH/heptanos para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco, 1,2 g, rendimiento del 75%. ^{1}H-RMN (400 MHz, METANOL-d4) □ 7,72 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,45, 8,71 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,22 (s, 6H). CL-EM (ES+): m/z 398,16/400,15 [MH^+].

A menos que se indique lo contrario, los siguientes productos intermedios y sus análogos (por ejemplo, pero sin limitarse a, análogos con sustituciones tales como halógenos) se sintetizaron según procedimientos similares a los descritos anteriormente para la síntesis de ABM-30, utilizando los correspondientes materiales de partida y reactivos.

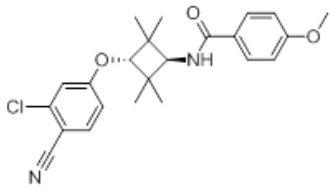
ABM-31: trans-5-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazina-2-carboxamida



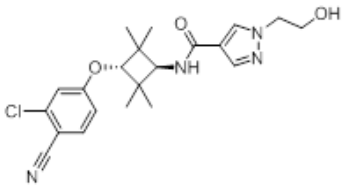
ABM-32: trans-2-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidina-5-carboxamida



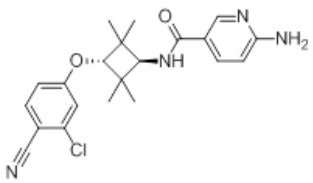
ABM-33:
4-metoxi-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida



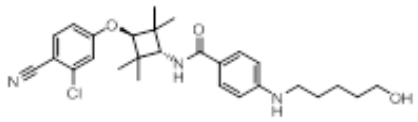
ABM-34: trans-1-(2-Hidroxietil)-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-1H-pirazol-4-carboxamida



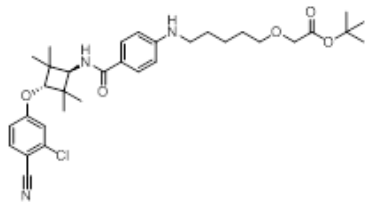
ABM-35: trans-6-amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridina-3-carboxamida.



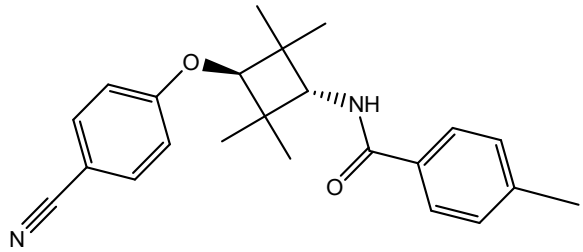
ABM-36: trans-4-[(5-hidroxipentil)amino]-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida



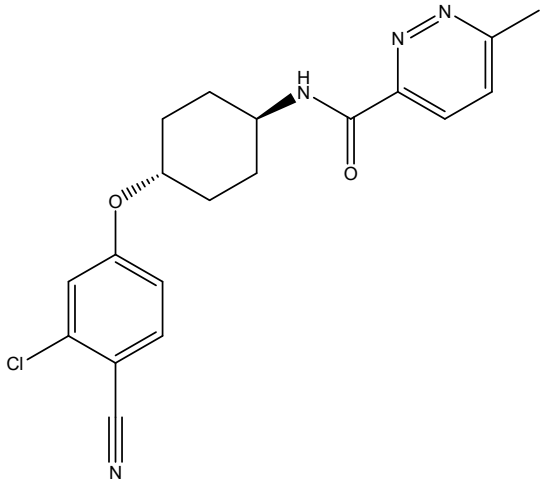
ABM-37: trans-2-({5-[(4-{[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)aminopentil}oxi)acetato de terc-butilo



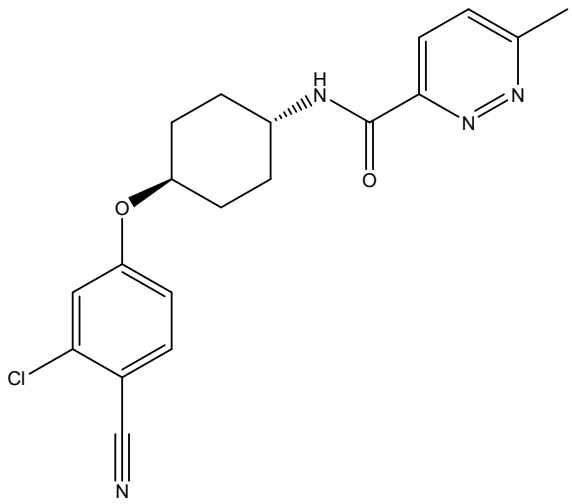
ABM-38: N-((1r,3r)-3-(4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-metilbenzamida



ABM-39: N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-metilpiridazina-3-carboxamida

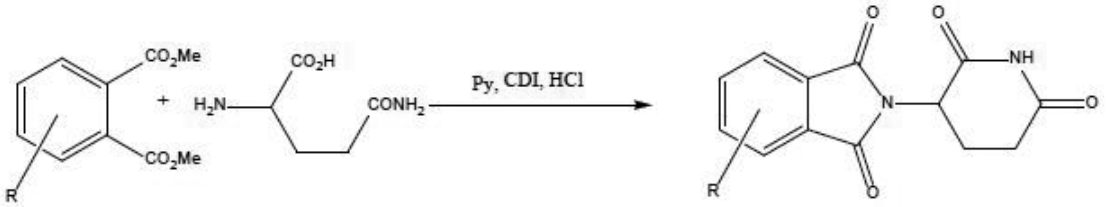


ABM-40: N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-metilpiridazina-3-carboxamida

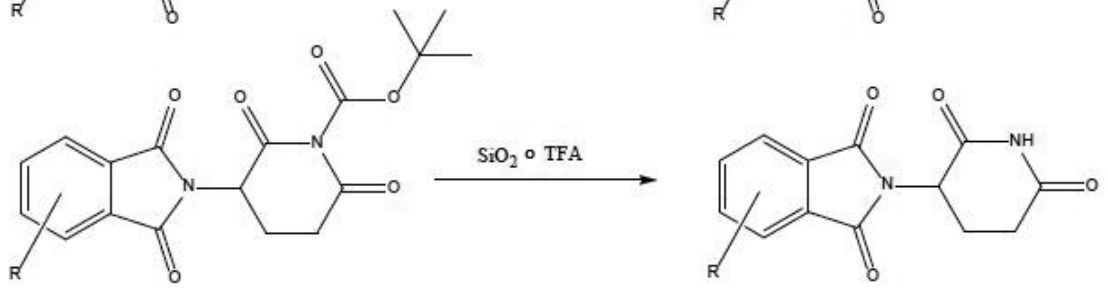


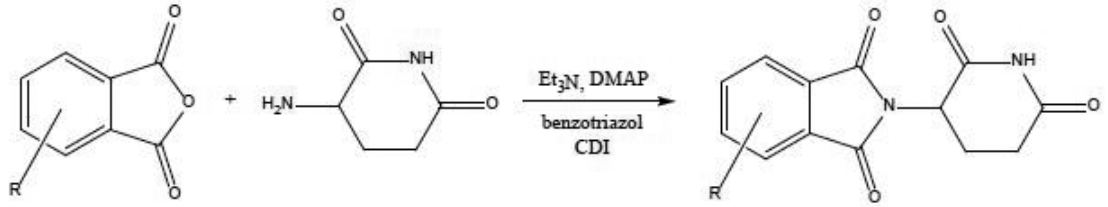
Síntesis de restos de CLM

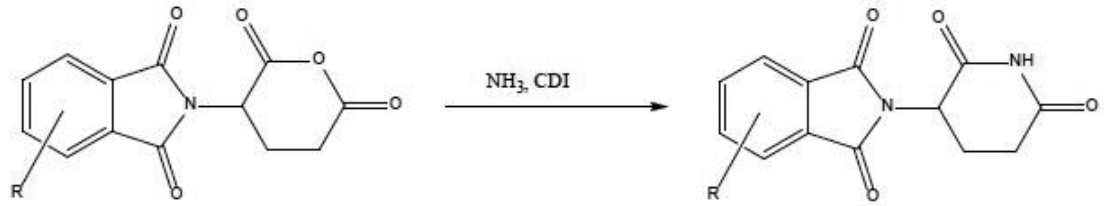
Algunos métodos ejemplares no limitativos para generar los CLM tal como se describen en el presente documento se resumen tal como se muestra a continuación.

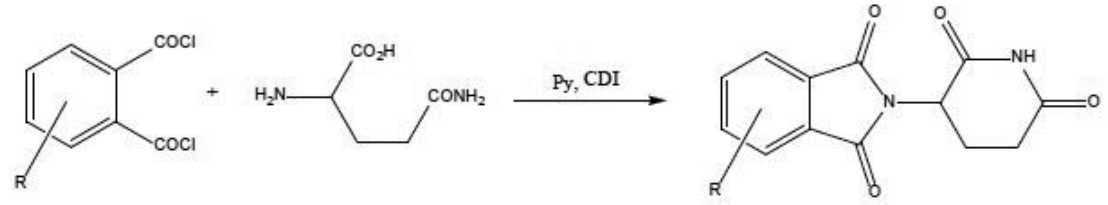
1 
CO2Me
CO2H
H2N
CONH2
Py, CDI, HCl
CO2Me
R
O
NH
N

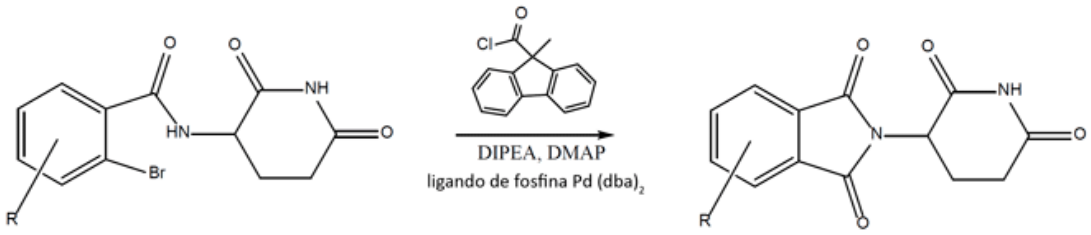
2 
CO2H
CONH2
agente de condensación
R
O
NH
N

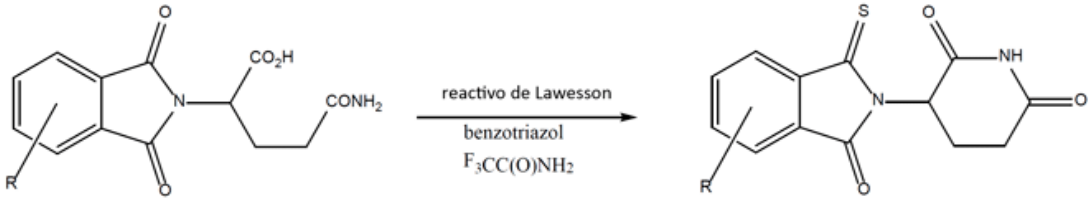
3 
SiO2 o TFA
R
O
NH
N

4 
H2N
Et3N, DMAP
benzotriazol
CDI
R
O
NH
N

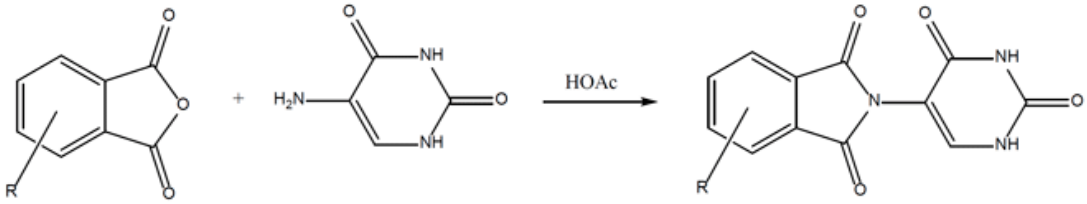
5 
NH3, CDI
R
O
NH
N

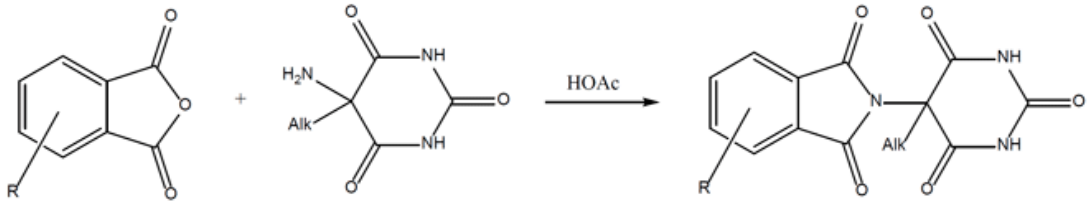
6 
COCl
COCl
CO2H
H2N
CONH2
Py, CDI
R
O
NH
N

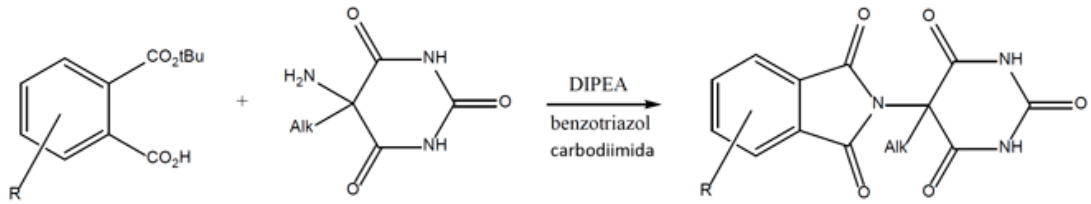
7 

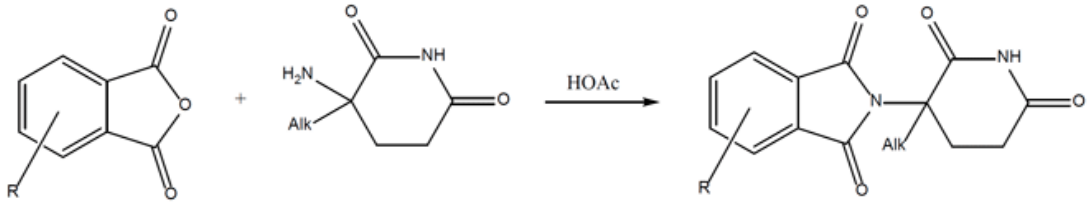
8 

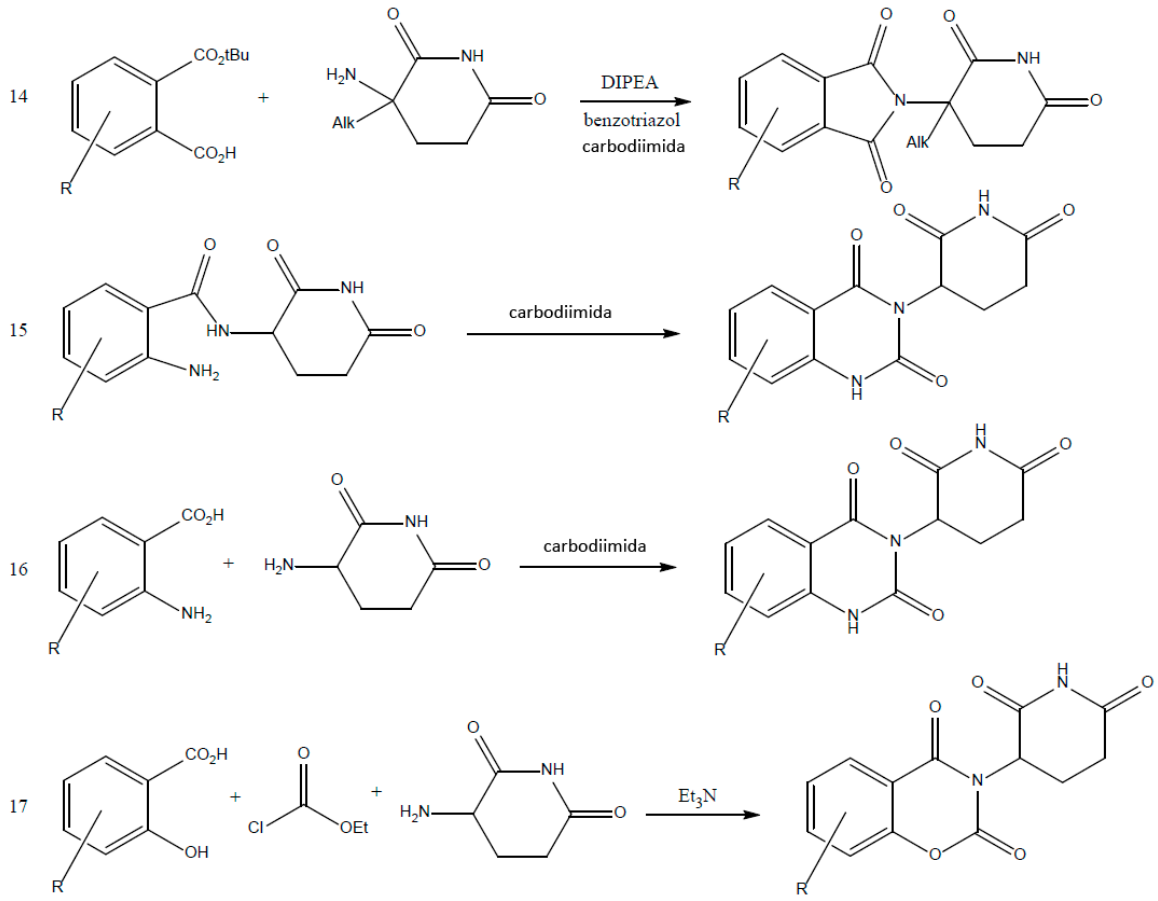
9 

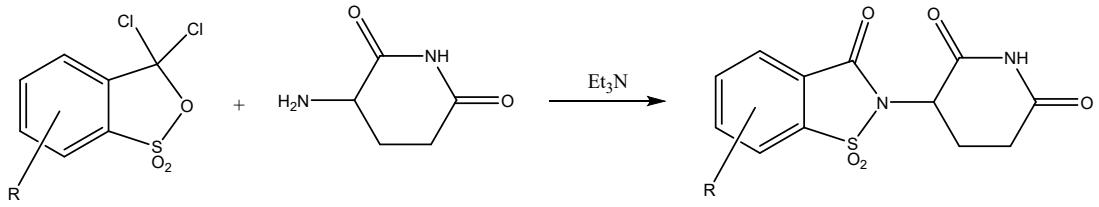
10 

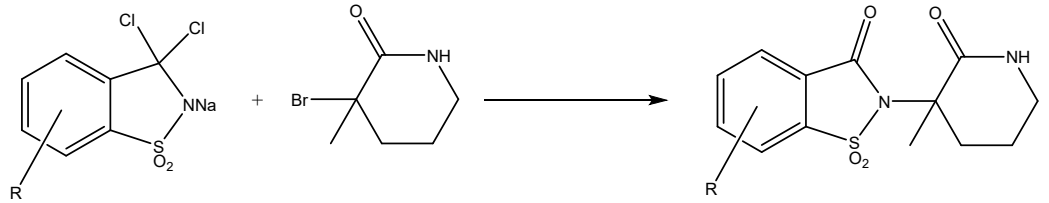
11 

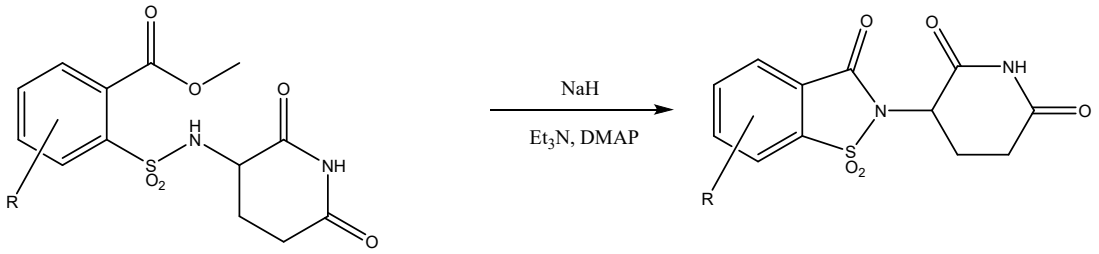
12 

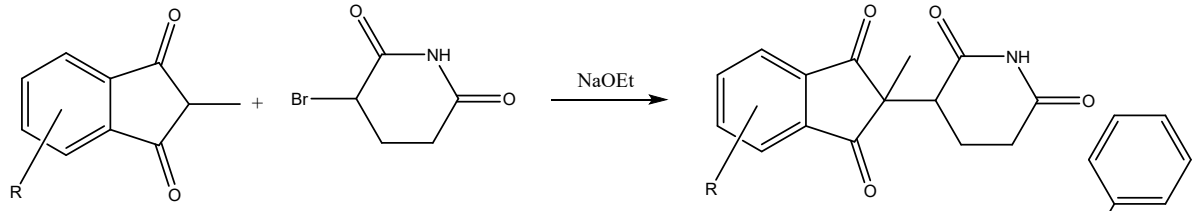
13 

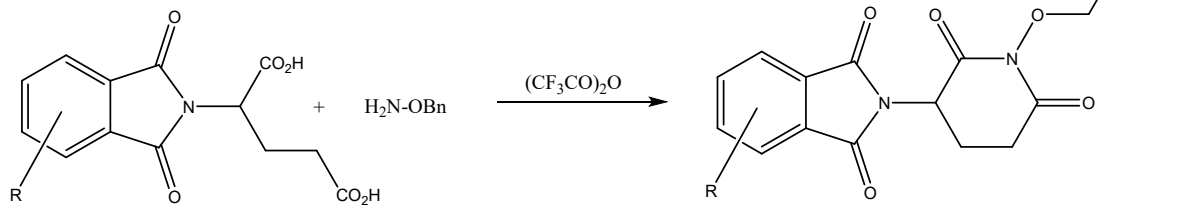

14
CO2tBu
CO2H
R
H2N
Alk
NH
O
DIPEA
benzotriazol
carbodiimida
N
15
HN
NH2
carbodiimida
16
17
OH
Cl
OEt
Et3N

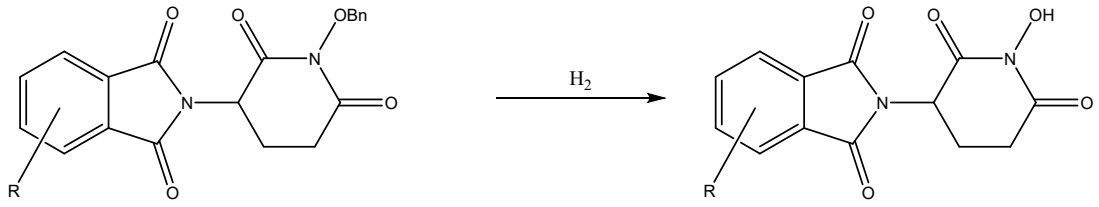
18 

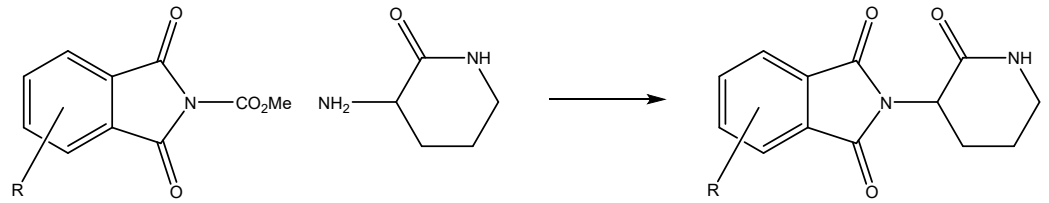
19 

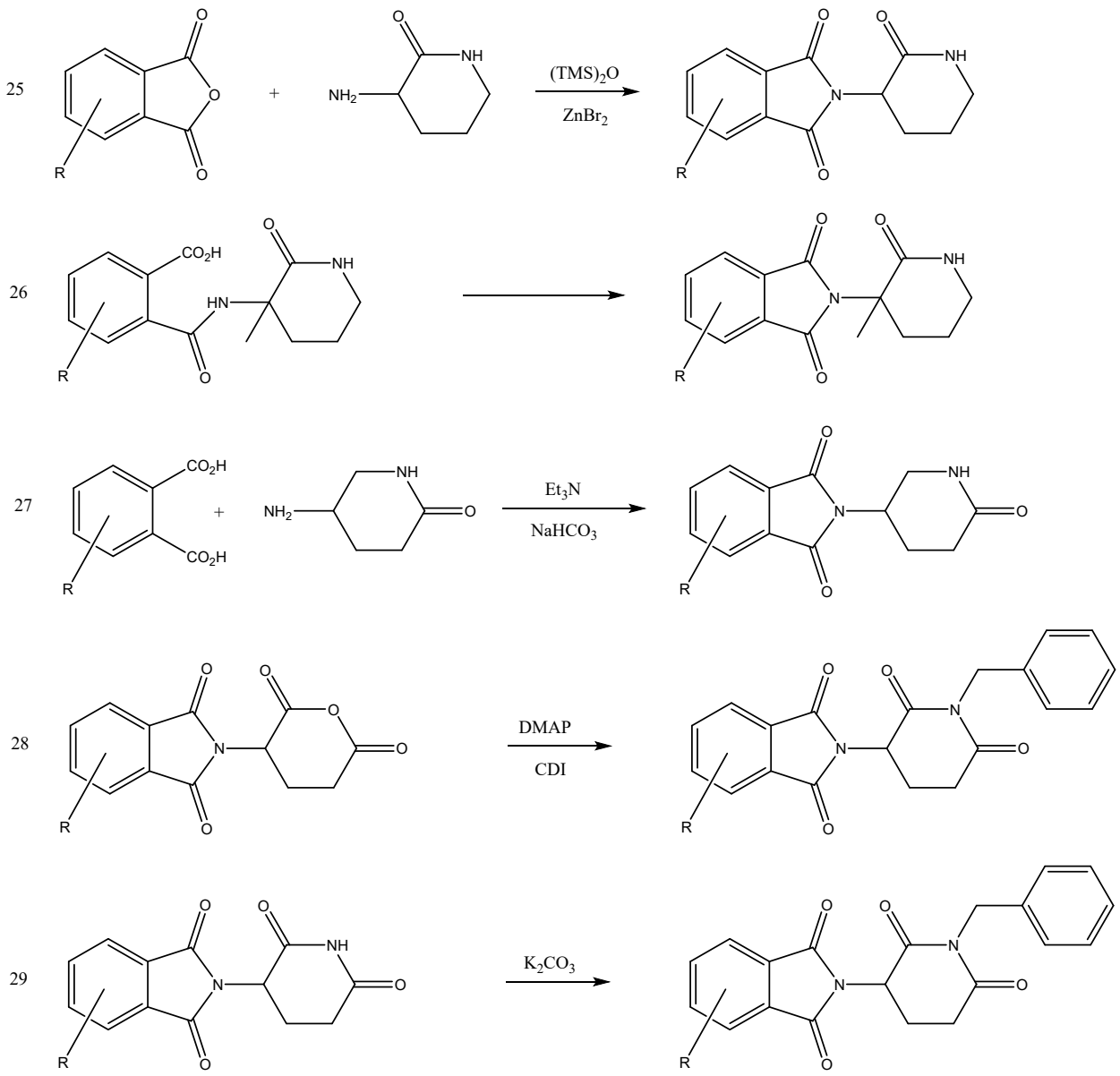
20 

21 

22 

23 

24 



en la que R comprende 1-4 grupos funcionales o átomos independientemente seleccionados, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo de elemento de unión químico (I), un ULM, CLM (o CLM') o una combinación de los mismos.

Tal como se muestra en la reacción representativa 1, pueden condensarse derivados de ftalato de dimetilo con glutamina (racemato o enantiómero) o análogos de glutamina, luego se hacen reaccionar adicionalmente con agentes tales como carbonildiimidazol para formar derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona.

Alternativamente, tal como se muestra en la reacción representativa 2, la ftalimida intermedia producida en la condensación inicial descrita anteriormente puede prepararse y/o aislarse de manera separada y luego hacerse reaccionar con agentes de deshidratación como trifluoroacetamida, $POCl_3$ o anhídrido acético para formar los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona deseados. El mismo tipo de ftalimida intermedia puede también hacerse reaccionar con reactivo de Lawesson antes de la etapa de deshidratación para proporcionar análogos tio tales como los mostrados en las reacciones representativas 8 y 9.

Los ejemplos protegidos de derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona tales como las especies N^1-BOC mostradas en el ejemplo representativo 3, pueden desprotegerse para revelar los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona diana usando, en este caso, reactivos tales como TFA o sílice.

Los anhídridos ftálicos como los mostrados en el ejemplo representativo 4, pueden someterse a apertura de anillo mediante reacción con aminas tales como 3-aminopiperidina-2,6-diona para formar un tipo de carboxilato intermedio, que con tratamiento con carbonildiimidazol y benzotriazol formará los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona objetivo. Alternativamente, los dos componentes pueden combinarse en presencia de ácido acético para proporcionar el producto deseado tal como muestra la reacción representativa 13.

En una reacción análoga, derivados de anhídrido similares a los mostrados en la reacción representativa 5 pueden hacerse reaccionar con aminas (amoniaco en el ejemplo mostrado) luego con carbonildiimidazol para formar los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona deseados.

Cuando están disponibles cloruros de ftaloílo, la condensación directa con glutamina (racemato o enantiómero) o análogos de glutamina es posible, seguido por la reacción adicional con agentes como carbonildiimidazol para formar derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona tal como se muestra en la reacción representativa 6.

Las *o*-bromobenzamidas pueden hacerse reaccionar con una fuente de CO tal como el cloruro ácido mostrado en la reacción representativa 7 en presencia de un catalizador de paladio y asociarse a un ligando de fosfina para producir los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona deseados. Alternativamente puede usarse gas CO en sí mismo junto con catalizadores de rodio (II) y carbonato de plata para proporcionar los productos deseados.

Los derivados de 2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona, y 5-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-1,3-diazinano-2,4,6-triona pueden prepararse mediante medios análogos a algunos de los métodos descritos anteriormente para los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona. En las reacciones representativas 20 y 21, un anhídrido ftálico puede hacerse reaccionar con derivados de 5-amino-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2,4-diona o 5-amino-1,3-diazinano-2,4,6-triona, respectivamente, en presencia de ácido acético para formar los productos deseados.

Alternativamente, pueden prepararse derivados de 5-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-1,3-diazinano-2,4,6-triona mediante reacción de derivados de 5-amino-1,3-diazinano-2,4,6-triona con ésteres mono terc-butílicos de ácido ftalálico en presencia de base de Hünig, una carbodiimida y benzotriazol tal como se muestra en la reacción representativa 12. Pueden emplearse condiciones similares para la preparación de derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona a partir de ésteres mono terc-butílicos de ácido ftálico tal como se muestra en la reacción representativa 14.

Pueden prepararse compuestos tales como 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-2,4-diona a partir de derivados de ácido antranílico mediante reacción de 3-aminopiperidina-2,6-dionas con una carbodiimida como en la reacción representativa 16. El producto de benzamida intermedio también puede aislarse (o producirse de manera separada) y hacerse reaccionar adicionalmente con una carbodiimida para producir derivados de 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-2,4-diona tal como se muestra en la reacción representativa 15.

Pueden prepararse análogos de 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-2,4-diona mediante activación de ácidos salicílicos con cloroformiatos,

luego condensación con 3-aminopiperidina-2,6-dionas tal como se muestra en la reacción representativa 17.

Pueden prepararse 3,3-dicloro-2,1□^{6}-benzoxatiol-1,1-dionas tal como se muestra en la reacción representativa 18 mediante reacción de ácidos 2-sulfobenzoicos con $POCl_3$ y PCl_5. Estos compuestos pueden hacerse reaccionar con derivados de amino para producir, por ejemplo, derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1□^{6},2-benzotiazol-1,1,3-triona deseados.

Tal como se muestra en la reacción representativa 19, los aniones de derivados de sacarina pueden someterse a alquilación con electrófilos tales como la 3-bromo-3-metilpiperidin-2-ona para producir los derivados de 2-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1□^{6},2-benzotiazol-1,1,3-triona seleccionados como diana.

Los análogos de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1□^{6},2-benzotiazol-1,1,3-triona también pueden prepararse mediante la reacción de 2-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)sulfamoil]benzoato de metilo con bases fuertes tales como hidruro de sodio (véase la reacción representativa 20).

La desprotonación de derivados de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indene-1,3-diona con etóxido de sodio, luego reacción con electrófilos tales como 3-bromopiperidin-2,6-diona proporciona 3-(2-metil-1,3-dioxo-1H-inden-2-il)piperidina-2,6-diona tal como se muestra en la reacción representativa 21.

La preparación de compuestos sustituidos en N^1 tales como 2-[1-(benciloxi)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,4-diona (reacción representativa 22) puede lograrse mediante reacción de ácido 2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)pentanodioico con N-bencilhidroxilamina y con anhídrido trifluoroacético.

En cambio, moléculas tales como 2-[1-(benciloxi)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,4-diona (reacción representativa 23) pueden someterse a la retirada de bencilo en condiciones de hidrogenación para producir análogos de hidroxilo de N^1 como 2-(1-hidroxi-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona.

En la reacción representativa 24, 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de

metilo (y análogos) se hace reaccionar con 3-aminopiperidin-2-ona para proporcionar 2-(2-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-dionas.

La misma amina también puede hacerse reaccionar con derivados de anhídrido ftálico en presencia de un ácido de Lewis tal como bromuro de cinc y trimetilsilil éter para producir el mismo tipo de producto tal como se muestra en la reacción representativa 25. Los productos intermedios de esta reacción si se aíslan o se preparan de otra manera (reacción representativa 26) pueden forzarse a una ciclación total a través del uso de un agente de deshidratación.

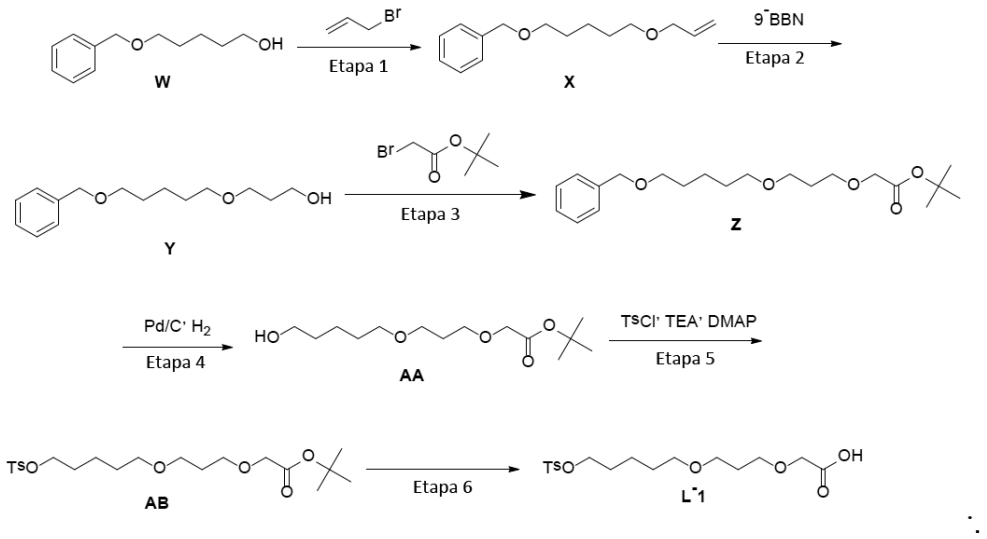
Los derivados isoméricos tales como 2-(6-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona mostrados en la reacción representativa 27 pueden conseguirse a través de la reacción de ácido ftálico con 5-aminopiperidin-2-ona.

La preparación de compuestos sustituidos en N^1 tales como 2-(1-bencil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,4-diona (reacciones representativas 28 y 29) puede lograrse a través de múltiples vías. Por ejemplo, el anhídrido (2-(2,6-dioxooxan-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona) puede condensarse con 3-aminopiperidina-2,6-diona en presencia de DMAP y carbonildiimidazol (reacción representativa 28), o derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona pueden someterse a alquilación con electrófilos tales como bromuro de bencilo en presencia de una base tal como se muestra en la reacción representativa 29.

En algunos casos, pueden requerirse estrategias de grupos protectores y/o interconversiones de grupos funcionales (FGI) para facilitar la preparación de los materiales deseados. Tales procedimientos químicos son bien conocidos por la química de síntesis orgánica y muchos de ellos pueden encontrarse en textos tales como “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis” Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene (Wiley), y “Organic Synthesis: The Disconnection Approach” Stuart Warren y Paul Wyatt (Wiley).

Síntesis del elemento de unión químico, L

L-1: ácido 2-(3-(5-(tosiloxi)pentiloxi)propoxi)acético



Etapa 1: Síntesis de ({[5-(prop-2-en-1-iloxi)pentil]oxi}metil)benceno

A una disolución con agitación de 5-(benciloxi)pentan-1-ol (W, 4,0 g, 20,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,24 g, 51,67 mmol) en porciones a 0ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió 3-bromoprop-1-eno (3,71 g, 30,67 mmol), se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 60ºC en un baño de aceite. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0ºC y luego se extinguió con agua (100 ml), se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (200 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:40)) para dar 4,57 g de X. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): □ 7,36(s, 4 H), 7,32 (m, 1 H), 5,98 (m, 1 H), 5,33 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,52 (m, 2H). CL-EM (ES^+): m/z 235,00 [MH^+], t_R = 1,18 min (ejecución de 2,0 minutos).

Etapa 2: Síntesis de 3-{[5-(benciloxi)pentil]oxi}propan-1-ol (Y)

A un matraz de fondo redondo de 250 ml con 9-BBN (0,5 M en THF, 77 ml) se le añadió una disolución de ({[5-(prop-2-en-1-iloxi)pentil]oxi}metil)benceno (X, 3,0 g,

12,80 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) con agitación a 0ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. Se añadió metanol (15 ml, con el 30% de hidróxido de sodio y el 30% de H_2O_2) a la reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se extrajo esta mezcla con acetato de etilo (20 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1:1)) para proporcionar 1,96 g de Y como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): □□7,34 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 2,65 (sa, 1 H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,50 (m, 2H). CL-EM (ES^+): m/z 253,17 [MH^+], t_R = 1,44 min (ejecución de 2,6 minutos).

Etapa 3: Síntesis de 2-(3-{[5-(benciloxi)pentil]oxi}propoxi)acetato de terc-butilo (Z)

A una disolución con agitación de 3-{[5-(benciloxi)pentil]oxi}propan-1-ol (Y, 3,7 g, 14,66 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió una disolución de NaOH en agua (el 37%, 30 ml) seguido por 2-bromoacetato de terc-butilo (11,39 g, 58,39 mmol) y TBACl (4,17 g). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. Luego se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2) para dar 3,2 g de Z como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □□7,34(s, 4 H), 7,29 (m, 1 H), 4,50 (s, 4H), 4,3 (m, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,46 (m, 2H). CL-EM (ES^+): m/z 367,25 [MH^+], t_R = 1,28 min (ejecución de 2,0 minutos).

Etapa 4: Síntesis de 2-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]propoxi]acetato de terc-butilo (AA)

A una disolución con agitación de 2-(3-{[5-(benciloxi)pentil]oxi}propoxi)acetato de terc-

butilo (Z, 3,2 g, 8,73 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió AcOH (1,5 ml), paladio sobre carbono (1,5 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se introdujo hidrógeno en la mezcla de reacción a través de un globo de hidrógeno, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el material sólido mediante filtración, se concentró la disolución a vacío para proporcionar 2,3 g de AA como un aceite de color amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. CL-EM (ES^+): m/z 277,10 [MH^+], t_R = 0,86 min (ejecución de 2,0 minutos).

Etapa 5: Síntesis de 2-[3-({5-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pentil}oxi)propoxi]acetato de terc-butilo (AB)

A una disolución con agitación de 2-[3-[(5-hidroxipentil)oxi]propoxi]acetato de terc-butilo (AA, 2,3 g, 8,32 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (3,17 g, 16,63 mmol), trietilamina (2,52 g, 24,90 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (203 mg, 1,66 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla resultante a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2) para dar 2,6 g de AB como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): □ 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,51 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,46 (m, 2H). CL-EM (ES^+): m/z 431,20 [MH^+], t_R = 1,21 min (ejecución de 2,0 minutos).

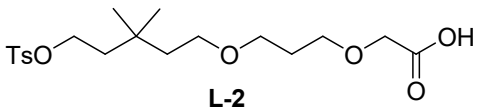
Etapa 1: Síntesis de ácido 2-[3-({5-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pentil}oxi)propoxi]acético (L-1)

A una disolución con agitación de 2-[3-({5-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]pentil}oxi)propoxi]acetato de terc-butilo (AB, 1,3 g, 3,02 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar 1,5 g (bruto) de L-1, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. CL-EM (ES^+): *m/z* 375,34 [MH^+], t_R = 1,39 min (ejecución de 2,6 minutos).

Los siguientes elementos de unión (L) se prepararon de manera similar a la

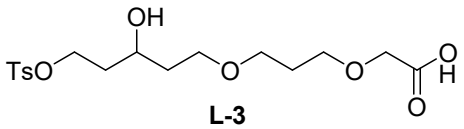
preparación de L-1.

L-2: ácido 2-(3-(3,3-dimetil-5-(tosiloxi)pentiloxi)propoxi)acético



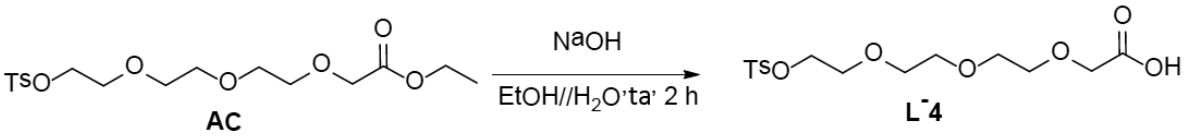
L-2

L-3: ácido 2-(3-(3-hidroxi-5-(tosiloxi)pentiloxi)propoxi)acético



L-3

L-4: ácido 2-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético

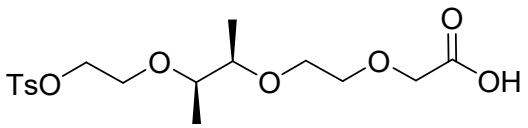


AC **L-4**

A una disolución con agitación de 2-[2-(2-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]etoxi}etoxi)etoxi]acetato de etilo (AC, 2 g, 5,12 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml) se le añadió una disolución de NaOH (500 mg, 12,50 mmol) en agua (4 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (1 M) a la mezcla de reacción para ajustar el pH hasta ~5. Se recogieron los precipitados sólidos mediante filtración para dar L-4 (rendimiento: 98%). Masa (ES+): m/z 363, [MH+].

Los siguientes elementos de unión (L) se prepararon de una manera similar a la preparación de L-4.

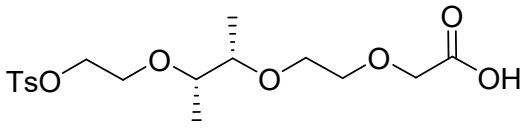
L-5: ácido 2-(2-((2R,3R)-3-(2-(tosiloxi)etoxi)butan-2-iloxi)etoxi)acético



L-5

.

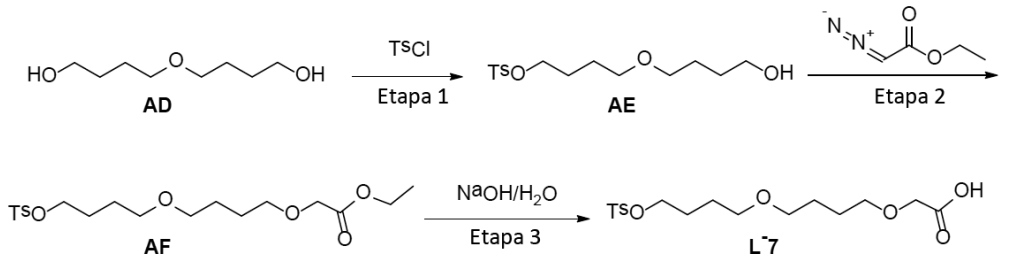
L-6: ácido 2-(2-((2S,3S)-3-(2-(tosiloxi)etoxi)butan-2-iloxi)etoxi)acético



L-6

.

L-7: ácido 2-(4-(4-(tosiloxi)butoxi)butoxi)acético



.

Etapa 1: Síntesis de 4-{4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi}butan-1-ol (AE)

A una disolución con agitación de 4-(4-hidroxibutoxi)butan-1-ol (AD, 2 g, 12,33 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió Ag_2O (4,25 g, 18,49 mmol), KI (409 mg, 2,46 mmol) y TsCl (2,345 g, 12,30 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se retiró la sal inorgánica formada mediante filtración y se concentró la disolución orgánica a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:1)) para dar AE (rendimiento: 28%) como un aceite incoloro.

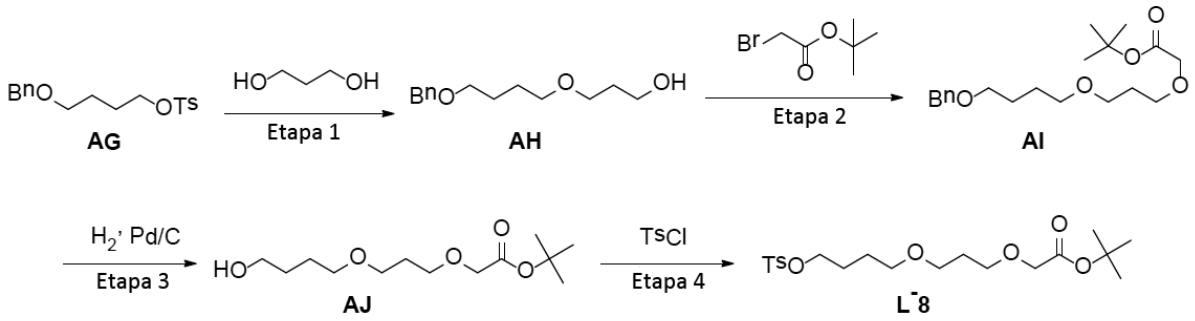
Etapa 2: Síntesis de 2-(4-{4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi}butoxi)acetato de etilo (AF)

A una disolución con agitación de 4-{4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi}butan-1-ol (AE, 1,1 g, 3,48 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió lentamente $BF_3.Et_2O$ (49,4 mg, 0,35 mmol) seguido por 2-diazoacetato de etilo (794 mg, 6,96 mmol) a 0ºC. Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción con agua (2,0 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (50 ml x 3), se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1:4) para dar AF (rendimiento: 93 como un aceite de color amarillo claro. Masa (ES+): m/z 403,10 [MH^+].

Etapa 3: Síntesis de ácido 2-(4-{4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi}butoxi)acético (L-7)

A una disolución con agitación de 2-(4-{4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi}butoxi)acetato de etilo (AF, 1,3 g, 3,23 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió una disolución de NaOH (388 mg, 9,70 mmol) en agua (6 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó la masa de disolvente orgánico a presión reducida, a la mezcla resultante se le añadió cloruro de hidrógeno acuoso (1,0 M) para ajustar el pH = ~5. Luego se extrajo la disolución con acetato de etilo (250 ml x 3), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida para dar L-7 (rendimiento: 93%) como un aceite de color amarillo claro. Masa (ES+): m/z 375,05 [MH^+].

L-8: 2-(3-(4-(tosiloxi)butoxi)propoxi)acetato de terc-butilo



Etapa 1. Síntesis de 3-[4-(benciloxi)butoxi]propan-1-ol (AH)

A una disolución con agitación de propano-1,3-diol (1,52 g, 19,98 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (840 mg, 35,00 mmol) a temperatura ambiente, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego a la mezcla se le añadió 4-metilbenceno-1-sulfonato de 4-(benciloxi)butilo (AG, 6,68 g, 19,97 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a 50ºC. La CCF indicó la formación del producto deseado, en ese momento se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) lentamente para extinguir la reacción; luego se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (80 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2)) para dar AH (rendimiento: 67%) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ 7,38-7,29 (m, 5H), 4,52 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); Masa (ES+): m/z 239,05 [MH^+].

Etapa 2. Síntesis de 2-[3-[4-(benciloxi)butoxi]propoxi]acetato de terc-butilo (AI).

A una disolución con agitación de 3-[4-(benciloxi)butoxi]propan-1-ol (AH, 2,38 g, 9,99 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (7,76 g, 39,78 mmol), TBAC (2,78 g, 10,00 mmol) seguido por hidróxido de sodio acuoso (37%, 15 ml). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Luego se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml x 3), se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1: 5)) para dar AI (rendimiento del 57%) como un aceite amarillo. Masa (ES+): m/z 353,10 [MH^+].

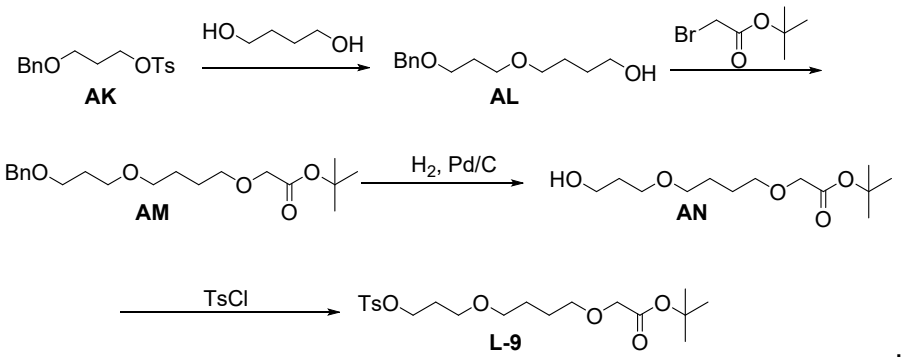
Etapa 3. Síntesis de 2-[3-(4-hidroxibutoxi)propoxi]acetato de terc-butilo (AJ)

A una mezcla con agitación de 2-[3-[4-(benciloxi)butoxi]propoxi]acetato de terc-butilo (AI, 1 g, 2,84 mmol), paladio sobre carbono (10%, 200 mg) en metanol (20 ml) se le añadió ácido acético (0,05 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se introdujo hidrógeno en la mezcla de reacción a través de un globo, luego se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se retiraron los sólidos insolubles mediante filtración y se concentró la fase de disolución a presión reducida para dar el producto deseado (rendimiento: 94%) como un aceite amarillo. Masa (ES+): m/z 263,05 [MH^+].

Etapa 4. Síntesis de 2-(3-{4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi}propoxi)acetato de terc-butilo (L-8)

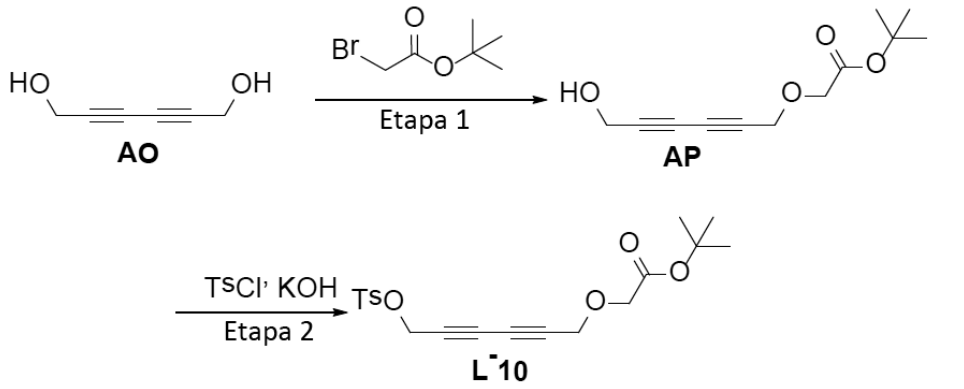
A una disolución con agitación de 2-[3-(4-hidroxibutoxi)propoxi]acetato de terc-butilo (AJ, 700 mg, 2,67 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (558,4 mg, 2,93 mmol), TEA (539,5 mg, 5,33 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (32,6 mg, 0,27 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró la masa de disolvente a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v= 1: 2)) para dar el producto del título (rendimiento: 52%) como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □□7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,50 (s, 9H); Masa (ES+): m/z 417,05 [MH^+].

L-9: 2-(4-(3-(tosiloxi)propoxi)butoxi)acetato de terc-butilo



L-9 se preparó de manera similar a la que se usó para preparar L-8, excepto que se usó AK en lugar de AG. Masa (ES+): m/z 439,15 [MNa^+].

L-10: 2-(6-(tosiloxi)hexa-2,4-diyniloxi)acetato de terc-butilo



Etapa 1: Síntesis de 2-[(6-hidroxihexa-2,4-diin-1-il)oxi]acetato de terc-butilo (AP)

A una disolución con agitación de hexa-2,4-diina-1,6-diol (AO, 100 mg, 0,91 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (32 mg, 1,33 mmol) a 0ºC. Luego se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0ºC seguido por adición de 2-bromoacetato de terc-butilo (176 mg, 0,90 mmol), y se agitó la mezcla resultante a 0ºC durante 2 h. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. Entonces se extinguió la reacción con agua (10 ml, añadida lentamente) a 0ºC, y se extrajo con acetato de etilo (20 x 2 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2)) para dar AP (rendimiento: 49%) como un aceite amarillo.

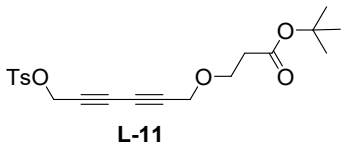
Etapa 2. Síntesis de 2-({6-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]hexa-2,4-diyn-1-il}oxi)acetato de terc-butilo (L-10)

A una disolución con agitación de 2-[(6-hidroxihexa-2,4-diin-1-il)oxi]acetato de terc-butilo (AP, 50 mg, 0,22 mmol) en éter (2 ml) se le añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (51 mg, 0,27 mmol) a 0ºC, seguido por hidróxido de potasio (125 mg, 2,23 mmol) en varios lotes a 0ºC. Se agitó la mezcla resultante a 0ºC durante 4 horas. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. Se añadió agua (10 ml) a la reacción, y se

extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2)) para dar L-10 (rendimiento: 71%) como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): □ 7,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); CL-EM (ES^+): m/z 401,05 [MNa^+], t_R = 1,71 min (ejecución de 2,6 minutos).

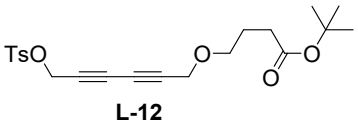
Los siguientes elementos de unión (L) se prepararon de manera similar a la preparación de L-10.

L-11: 3-(6-(tosiloxi)hexa-2,4-diyniloxi)propanoato de terc-butilo



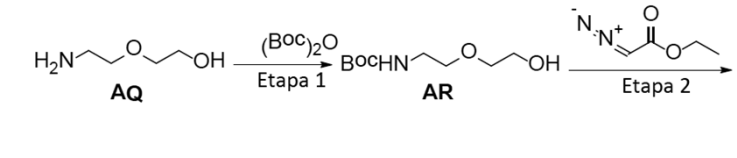
L-11 .

L-12: 4-(6-(tosiloxi)hexa-2,4-diyniloxi)butanoato de terc-butilo



L-12 .

L-13: 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)acetato clorhidrato de etilo



.

Etapa 1: Síntesis de N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]carbamato de terc-butilo (AR)

A una disolución con agitación de 2-(2-aminoetoxi)etan-1-ol (AQ, 5,25 g, 49,94 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió disolución de bicarbonato de sodio acuosa (20% (p/p), 40 ml) y $(Boc)_2O$ (11,4 g, 52,23 mmol, añadido en varios lotes) a 0ºC. Luego se calentó lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se eliminó la masa de disolvente orgánico a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con agua (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar AR (rendimiento: 98%) como un aceite incoloro.

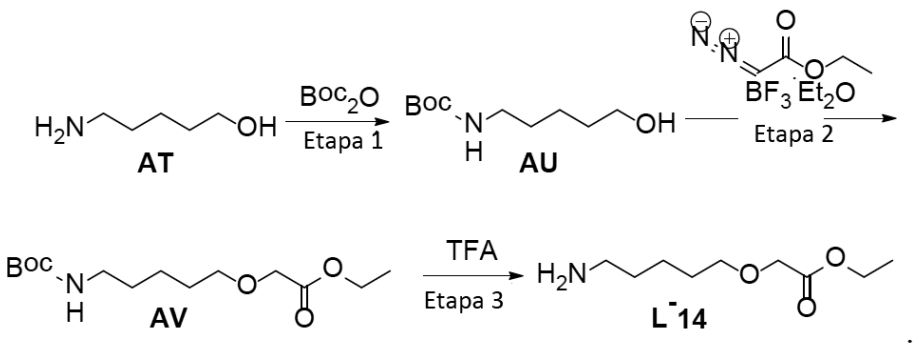
Etapa 2: Síntesis de 2-[2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etoxi)etoxi]acetato de etilo (AS)

A una disolución con agitación de N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]carbamato de terc-butilo (AR, 4,0 g, 19,49 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió 1-diazo-3-metoxipropan-2-ona (3,34 g, 29,27 mmol) y BF_3-Et_2O (0,2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1:2)) para dar AS (rendimiento: 18%) como un sólido amarillo. ^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$): □ 4,25-4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,74 (a, 2 H), 3,72 (a, 1 H), 3,67-3,32 (m, 4 H), 1,414 (s, 9 H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Etapa 3: Síntesis de 2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]acetato clorhidrato de etilo (L-13)

A una disolución con agitación de 2-[2-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}etoxi)etoxi]acetato de etilo (AS, 500 mg, 1,72 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le introdujo cloruro de hidrógeno (gas) a través de burbujeo a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se eliminó el disolvente a vacío para dar L-13 (rendimiento: 99%). CL-EM (ES^+): m/z 192,00 [MH^+], t_R = 0,41 min (ejecución de 2,0 minutos).

L-14: 2-(5-aminopentiloxi)acetato de etilo



Etapa 1: Síntesis de 5-hidroxipentilcarbamato de terc-butilo (AU)

A una disolución con agitación de 5-aminopentan-1-ol (AT, 3,1 g, 30,05 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,56 g, 30,06 mmol) a 0ºC. Luego se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v= 1: 2)) para dar AU (rendimiento: 98%) como un aceite incoloro. CL-EM (ES^+): m/z 204,00 [MH^+], t_R =1,29 min (ejecución de 2,6 minutos).

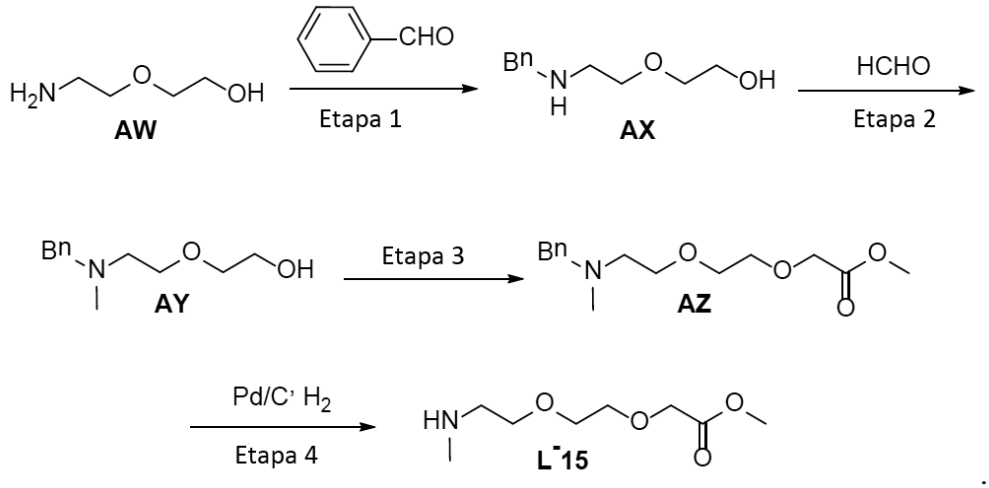
Etapa 2: Síntesis de 2-[(5-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}pentil)oxi]acetato de etilo (AV)

A una disolución con agitación de N-(5-hidroxipentil)carbamato de terc-butilo (AU, 1,5 g, 7,38 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,1 ml) a 0ºC. Luego se añadió a esta mezcla una disolución de 2-diazoacetato de etilo (850 mg, 7,45 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0ºC. Se permitió calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) a la reacción, se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (150 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v= 1: 7)) para dar AV (rendimiento: 15%) como un aceite incoloro. CL-EM (ES^+): m/z 290,05 [MH^+], t_R =1,55 min (ejecución de 2,6 minutos).

Etapa 3: Síntesis de 2-(5-aminopentiloxi)acetato de etilo (L-14)

A una disolución con agitación de 2-[(5-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}pentil)oxi]acetato de etilo (AV, 400 mg, 1,38 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar L-14 (rendimiento: 84%) como un aceite amarillo. CL-EM (ES^+): m/z 190,00 [MH^+], t_R =1,01 min (ejecución de 2,6 minutos).

L-15: 2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)acetato de metilo



Etapa 1: Síntesis de 2-[2-(bencilamino)etoxi]etan-1-ol (AX)

A una disolución con agitación de 2-(2-aminoetoxi)etan-1-ol (AW, 5,0 g) y benzaldehído (5,0 g) en THF (50 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (15,8 g, 74,5 mmol) a 0ºC. Luego se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) a la reacción y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol (v:v = 3:1) para dar AX (rendimiento: 85%) como un sólido blanco. CL-EM (ES^+): m/z 195,95[MH^+], t_R = 0,22 min (ejecución de 2,0 minutos).

Etapa 2: Síntesis de 2-{2-[bencil(metil)amino]etoxi}etan-1-ol (AY)

A una disolución con agitación de de 2-[2-(bencilamino)etoxi]etan-1-ol (AX, 10,0 g) en metanol (200 ml) se le añadió formaldehído (al 38% en agua) (4,9 ml) y triacetoxiborohidruro (17,0 g) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió bicarbonato de sodio ac. saturado (100 ml) a la reacción, y luego se eliminó la masa de disolvente orgánico a presión reducida. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (200 ml x 3). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida seguido por bomba de alto vacío para dar AY (rendimiento: 33%) como un aceite amarillo. CL-EM (ES^+): m/z 210,00 [MH^+], t_R = 0,43 min (ejecución de 2,0 minutos).

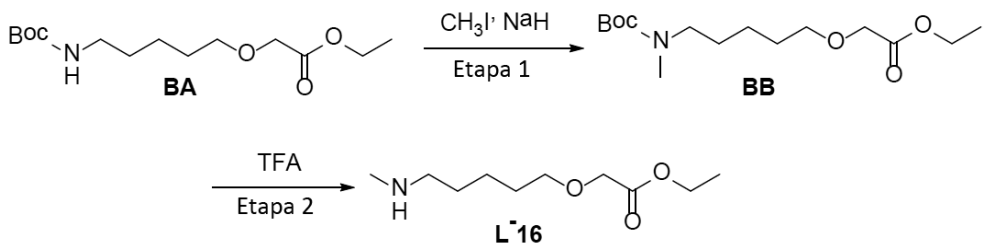
Etapa 3: Síntesis de 2-(2-{2-[bencil(metil)amino]etoxi}etoxi)acetato de metilo (AZ)

A una disolución con agitación de 2-{2-[bencil(metil)amino]etoxi}etan-1-ol (AY, 2 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio (al 37%) en agua (20 ml) seguido por 2-bromoacetato de terc-butilo (7,76 g) y TBAC (2,78 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se separó la fase acuosa, y a la que se añadió cloruro de hidrógeno ac. (4 N) para ajustar el pH hasta ~3 antes de que se concentrara a presión reducida para dar un residuo bruto. Luego se añadió metanol (20 ml) a este residuo y se separaron por filtración las sales insolubles. Se concentró la disolución a vacío para dar ácido 2-(2-[2-[bencil(metil)amino]etoxi]etoxi)acético (rendimiento: 78%) como un aceite amarillo. A una disolución con agitación de ácido 2-(2-{2-[bencil(metil)amino]etoxi}etoxi)acético (2 g, 7,48 mmol, 1,00 equiv.) preparada anteriormente en metanol (50 ml) se le añadió lentamente ácido sulfúrico (2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución resultante a 70ºC en un baño de aceite durante 3 horas. Se eliminó la masa de disolvente a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con H_2O (30 ml). Luego se añadió carbonato de sodio a la mezcla para ajustar el pH hasta ~8. Luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml x 2), Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida seguido por bomba de alto vacío para dar AZ (rendimiento: 29%) como un aceite amarillo. CL-EM (ES^+): m/z 281,95 [MH^+], t_R = 0,30 min (ejecución de 2,0 minutos).

Etapa 4: Síntesis de 2-{2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi}acetato de metilo (L-15)

A una mezcla con agitación de 2-(2-{2-[bencil(metil)amino]etoxi}etoxi)acetato de metilo (AZ, 600 mg, 2,13 mmol) y paladio sobre carbono (300 mg) en metanol (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se cargó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se retiró el material sólido mediante filtración y se concentró la disolución a vacío para dar L-15 (400 mg) como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. CL-EM (ES^+): m/z 191,95 [MH^+], t_R = 0,31 min (ejecución de 2,0 minutos).

L-16: 2-(5-(metilamino)pentiloxi)acetato de etilo



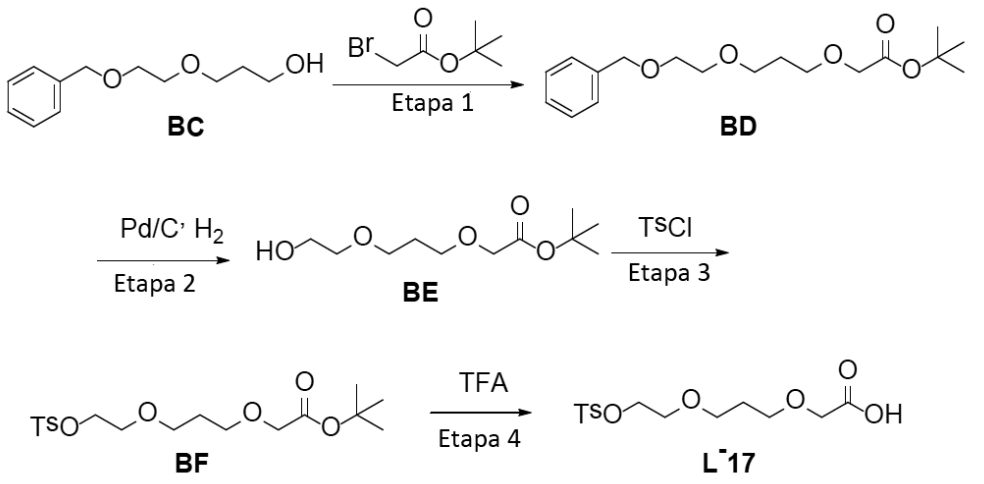
Etapa 1: Síntesis de 2-[(5-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}pentil)oxi]acetato de etilo (BB)

A una disolución con agitación de 2-[(5-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}pentil)oxi]acetato de etilo (BA, 1,1 g, 3,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió CH_3I (0,71 ml, 11,4 mmol) a 0ºC, seguido por hidruro de sodio (304 mg, 7,60 mmol, al 60% en aceite mineral) en varias partes a 0ºC. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (1,0 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (50 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1: 10)) para dar BB (rendimiento: 21%) como un aceite amarillo. CL-EM (ES^+): m/z 326,20 [MNa^+], t_R = 1,55 min (ejecución de 2,6 minutos).

Etapa 2: Síntesis de 2-{[5-(metilamino)pentil]oxi}acetato de etilo (L-16)

A una disolución con agitación de 2-[(5-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}pentil)oxi]acetato de etilo (BB, 240 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiraron los disolventes a presión reducida seguido por bomba de alto vacío para dar L-16 (rendimiento: 99%) como un aceite amarillo. CL-EM (ES^+): m/z 204,20 [MH^+], t_R = 0,56 min (ejecución de 2,0 minutos).

L-17: ácido 2-(3-(2-(tosiloxi)etoxi)propoxi)acético



Etapa 1: Síntesis de 2-{3-[2-(benciloxi)etoxi]propoxi}acetato de terc-butilo (BD)

A una disolución con agitación de 3-[2-(benciloxi)etoxi]propan-1-ol (BC, 1,8 g, 8,56 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (6,6 g, 33,84 mmol, 4,00 equiv.) en diclorometano (40 ml) se le añadió TBAC (2,4 g) y disolución de hidróxido de sodio ac. (al 37%, 40 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. Luego se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 x 3 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1 : 2) para dar BD (rendimiento: 90%) como un aceite incoloro. ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): □ 7,35-7,27 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,63-3,57 (m, 8H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,47 (s, 9H);

CL-EM (ES^+): m/z 347,10 [MNa^+], t_R = 1,72 min (ejecución de 2,6 minutos).

Etapa 2: Síntesis de 2-[3-(2-hidroxietoxi)propoxi]acetato de terc-butilo (BE)

A una mezcla con agitación de 2-{3-[2-(benciloxi)etoxi]propoxi}acetato de terc-butilo (BD, 2,5 g, 7,71 mmol) y paladio sobre carbono (2,0 g) en metanol (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le introdujo gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de gas hidrógeno. La CL-EM indicó la finalización de la reacción. Se retiraron los sólidos mediante filtración, se concentró la disolución a vacío para dar BE (rendimiento: 99%) como un aceite incoloro. CL-EM (ES^+): m/z 257,10 [MNa^+], t_R = 1,21 min (ejecución de 2,6 minutos).

Etapa 3: Síntesis de 2-(3-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]etoxi}propoxi)acetato de terc-butilo (BF)

A una disolución con agitación de 2-[3-(2-hidroxietoxi)propoxi]acetato de terc-butilo (BE, 1,8 g, 7,68 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (2,2 g, 11,54 mmol), trietilamina (2,33 g, 23,03 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (95 mg, 0,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v : v = 1 : 2) para dar BF (rendimiento: 80%) como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): □ 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,61 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,55-3,49 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); CL-EM (ES^+): m/z 411,00 [MNa^+], t_R = 1,12 min (ejecución de 2,0 minutos).

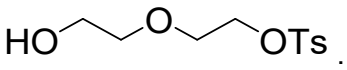
Etapa 4: Síntesis de ácido 2-(3-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]etoxi}propoxi)acético (L-17)

A una disolución con agitación de 2-(3-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]etoxi}propoxi)acetato de terc-butilo (BF, 400 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a

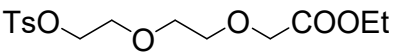
temperatura ambiente. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. La CL-EM indicó la finalización de la reacción. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar L-17 (350 mg) como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. CL-EM (ES^+): m/z 332,90 $[MH^+]$, t_R = 0,81 min (ejecución de 2,0 minutos).

A menos que se indique lo contrario, los siguientes productos intermedios y sus análogos (por ejemplo, pero sin limitarse a, análogos con sustituciones tales como halógenos) se sintetizaron según procedimientos similares a los descritos anteriormente para la síntesis de L-17, utilizando los correspondientes materiales de partida y reactivos.

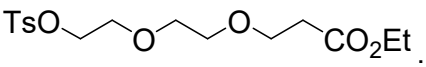
L-18: 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo



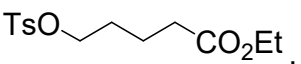
L-19: 2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)acetato de etilo



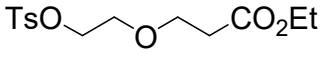
L-20: 3-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)propanoato de etilo



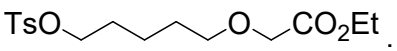
L-21: 5-(tosiloxi)pentanoato de etilo



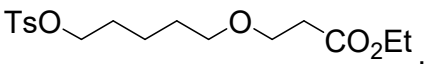
L-22: 3-(2-(tosiloxi)etoxi)propanoato de etilo



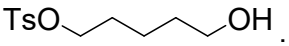
L-23: 2-(5-(tosiloxi)pentiloxi)acetato de etilo



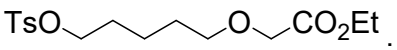
L-24: 3-(5-(tosiloxi)pentiloxi)propanoato de etilo



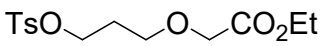
L-25: 4-metilbencenosulfonato de 5-hidroxipentilo



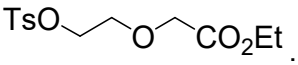
L-26: 2-(5-(tosiloxi)pentiloxi)acetato de etilo



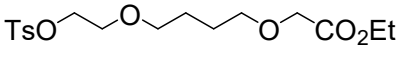
L-27: 2-(3-(tosiloxi)propoxi)acetato de etilo



L-28: 2-(2-(tosiloxi)etoxi)acetato de etilo

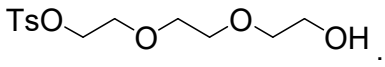


L-29: 2-(4-(2-(tosiloxi)etoxi)butoxi)acetato de etilo

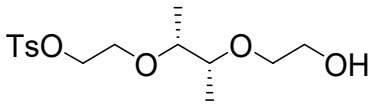


L-29

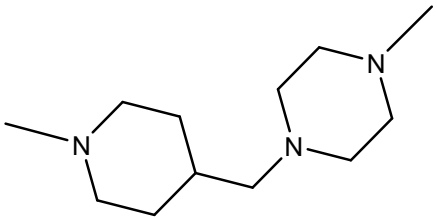
L-30: 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etilo



L-31: 4-metilbencenosulfonato de 2-((2R,3R)-3-(2-hidroxietoxi)butan-2-iloxi)etilo



L-32: 1-metil-4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina



Cuando se hace referencia a los compuestos ejemplares específicos presentados en el presente documento, la memoria descriptiva usa los términos “n.º de ejemplo”. Por ejemplo, el compuesto 1 (tabla 2 de la figura 2) también se refiere al ejemplo 1. Categorías de DC50 (μM) (degradación de ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP) de la tabla 2-7 son las siguientes: A<1 nM; B: 1-10 nM; C: 10-100 nM; D: >100 nM. Categorías de Dmáx (degradación de inhibición máxima del AR (%) ELISA del AR en células LNCaP y/o VCaP): A >50%; B <50%.

Ensayo de ELISA de receptores de andrógenos. Se han evaluado compuestos en este ensayo en células LNCaP y/o VCaP utilizando protocolos similares. Los protocolos usados con células VCaP se describen a continuación. El ensayo de ELISA de receptores de andrógenos se realizó usando Elisa de tipo sándwich de AR PathScan (Cell Signaling n.º de catálogo12850) según las siguientes etapas del ensayo:

Se siembran células VCaP a 40.000 células/pocillo a un volumen de 100 □l/pocillo en medio de ensayo VCaP [RPMI libre de rojo fenol (Gibco, n.º de cat. 11835-030); FBS separado con carbón al 5% (tratado con dextrano) (Omega Scientific, n.º de cat. FB-04); pen/estrep. al 1% (Life Technologies, Gibco, n.º de cat.: 10378-016)] en placas

Corning 3904. Las células se hacen crecer durante un mínimo de 3 días.

En primer lugar, se dosifica a las células compuestos diluidos en DMSO al 0,01%: usar una placa de polipropileno evitando el uso de columnas externas según el siguiente protocolo: (1)(i) preparar una placa de disolución madre 1000x en DMSO; (ii) placa de disolución madre 20 mM diluida 1/6,7 con DMSO (5 □l + 28,3 □l de DMSO) = 3 mM en la fila H; (iii) realizar diluciones en serie en dosis ½ log (10 □l de PROTAC + 20 □l de DMSO) desde la fila H hasta la fila B. Reservar la fila A para DMSO; (iv) 7 dosis totales (la concentración final en esa placa 1000x será de 3 mM, 1 mM, 333 μM, 111 □M, etc.). (2)(i) preparar una placa de disolución madre 10x en medio; (ii) transferir 2,5 □l de la placa de disolución madre 1000x a una nueva placa de disolución madre 10x (usar una pipeta de 12 canales, comenzar en A (control de DMSO) hasta H. Cuando se añaden 247,5 □l de medio a esta placa, servirá como placa de disolución madre 10x; (iii) preparar medio + R1881 1nM para preparar la placa de disolución madre 10x; (iv) añadir 247,5 □l de medio con R1881 1 nM a cada pocillo de la placa de disolución madre 10x, mezclar.

Luego se añaden 22 □l de disolución madre 10x a las células y se incuban durante 5 horas. Se prepara tampón de lisis celular 1x Cell Signaling (n.º de catálogo 9803; viene con el kit): preparar para 50 □l/pocillo. Mantener sobre hielo. Se aspira el medio y se añaden 100 □l de tampón de lisis celular 1x/pocillo. Se colocan las células sobre un agitador ubicado en una sala fría durante 10 minutos y se agitan a una velocidad 7. Se mezcla la mezcla de lisado y se transfieren 20 □l a 100 □l de diluyente en una placa de ELISA (0,15 □g/ml – 0,075 □g/ml). La mezcla de lisado-diluyente se almacena a 4ºC durante la noche sobre un agitador ubicado en una sala fría a una velocidad de 5 (agitación suave).

La mezcla de lisado-diluyente se agita durante 30 minutos a 37ºC. Permitir que el anticuerpo frente a AR de ratón, anticuerpo anti-ratón, TMB y disolución de parada lleguen hasta temperatura ambiente. Preparar tampón de ELISA 1x incluido en el kit, cargar en el depósito. Ejecutar el programa de cebado en el lavador de placas. Se desecha el medio de las placas, la placa de ELISA se golpea fuertemente sobre una toallita de papel y se lava 4x con 200 □l de tampón de lavado de ELISA usando un lavador de placas para los primeros tres lavados y un aspirador de ocho canales para el cuarto lavado para aspirar más concienzudamente la disolución.

Añadir 100 □l/pocillo de Ac de detección de AR de ratón; cubrir y agitar, 37ºC durante 1 hora; el medio se desecha de las placas, golpear las placas sobre una toallita de papel, lavar 4x con 200 □l de tampón de lavado de ELISA con un lavador de placas para los primeros tres lavados y un aspirador de ocho canales para el cuarto lavado; añadir 100 □l/pocillo de Ac anti-ratón conjugado con HRP (viene con el kit); cubrir y agitar, 37ºC durante 30 minutos; permitir que el reactivo TMB llegue hasta temperatura ambiente; desechar el medio de la placa, golpear las placas sobre una toallita de papel, lavar 4x con 200 □l de tampón de lavado de ELISA con un lavador de placas para los primeros tres lavados y un aspirador de ocho canales para el cuarto lavado; golpear las placas sobre una toallita de papel; añadir 100 □l de TMB y agitar durante 2 minutos mientras se observa el color. Añadir 100 □l de disolución de parada cuando se desarrolla color azul claro. Agitar las placas y leer a 450 nM.

La progresión del cáncer de próstata en pacientes tratados con terapia anti-andrógenos implica habitualmente uno de varios mecanismos de señalización de receptores de andrógenos (AR) potenciada, incluyendo síntesis de andrógenos intratumorales aumentada, expresión de AR aumentada y mutaciones de AR. Los PROTAC (*PROteolysis TArgeting Chimera*), que usan moléculas bifuncionales que se unen simultáneamente a una diana de elección y una E3 ligasa, provocan ubiquitinación por medio de proximidad inducida y degradación de la proteína patológica, seleccionada como diana. En contraposición a la inhibición de dianas tradicional, que es un proceso competitivo, la degradación es un proceso progresivo. Como tal, es menos susceptible a aumentos en ligando endógeno, expresión de dianas o mutaciones en la diana. Por tanto esta tecnología parece ideal para abordar los mecanismos de resistencia de AR en pacientes con cáncer de próstata.

Se analizan los datos y se representan gráficamente usando el software GraphPad Prism. Los compuestos descritos en esta solicitud se sometieron a ensayo y la potencia de supresión de c-myc se enumera en la tabla 2-7.

Apoptosis en células VCaP. Las células VCaP pueden cultivarse en medio que contiene suero separado con carbón complementado con R1881 0,1 nM durante 48 horas. El grado de apoptosis puede determinarse entonces con el ensayo CaspaseGlo (Promega).

Anti-proliferación en LNCaP F876L. Se cultivaron células LNCaP transducidas con un constructo de AR en medio que contenía suero separado con carbón. Las dosis indicadas de enzalutamida o compuestos ejemplares pueden añadirse durante 7 días. Puede emplearse el reactivo CellTiterGlo (Promega) para evaluar la proliferación.

Supresión de PSA en LNCaP F876L. Se cultivaron células LNCaP F876L transducidas con un constructo de AR en medio que contenía suero separado con carbón complementado con R1881 0,1 nM durante 7 días. Se detectó PSA secretado en el medio mediante ELISA de PSA (Sigma).

Involución de la próstata en modelo de ratón C57B6. Se tratan ratones C57BL/6 macho de 12 semanas de edad con una PROTAC de AR y su análogo de epímero inactivo que no puede unirse a cereblón E3 ligasa. Los compuestos se administran durante 10 días, tras lo cual las próstatas se aislaron y se pesaron.

Inhibición del crecimiento tumoral en modelo de xenoinjerto de VCaP.

Xenoinjerto de VcaP y tratamiento farmacológico. Se implantan tres millones de células VCaP, suspensión del 75% de MatriGel/25% de RPMI, en ratones scid CB17 por vía subcutánea. Una vez que los tumores alcanzan aproximadamente 200-300 mm^3, los ratones se castran quirúrgicamente, conduciendo a estasis tumoral temporal. Se deja que los ratones se recuperen durante al menos una semana. Se les dosifica entonces a los ratones enzalutamida (v.o., QD, 30 mpk) o PROTAC de AR (i.p., QD, a 30, 10 y 3 mpk) tal como se indica mediante sonda oral. Dieciséis horas después de las últimas dosis, se sacrifican los ratones y se extirpan los tumores.

Tampón de lisis tisular. Concentraciones finales: HEPES 25 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, NP-40 al 1%, SDS al 0,1%, comprimidos de inhibidor de proteasa/mini libre de EDTA (A32955) 1/10 ml (si el ADN es un problema, se usan comprimidos de inhibidor de proteasa con EDTA); si se observan fosfo-proteínas en el punto final, se añade un inhibidor de fosfatasa. Se utiliza un □l por mg de tejido. Se añade cóctel inhibidor de proteasa mini nuevo al tampón de lisis antes de la homogeneización.

Lisis tisular. Se añaden perlas de acero inoxidable de cinco mm en un tubo de 2 ml o

perlas de 2,5 mm para tubos de 1,5 ml para trocear el tumor congelado sobre hielo seco. Se transfieren las perlas y el tumor a hielo húmedo. Añadir 1 µl de tampón de lisis tisular por mg de tejido a la mezcla de tumor y perlas. La molienda con perlas del tejido se realizó durante 4 minutos, 25 Hz, 4ºC. Las perlas se retiran con un imán. Se centrifugan los lisados durante 15 minutos 14.000 x g, 4ºC. El volumen de lisado total se transfiere para bloquear la placa. El lisado tumoral se normaliza, habitualmente ~50 µg/µl.

Inmunotransferencia de tipo Western. Se usan 10 µg/carril para lisados de LnCAP y 5 ug/carril para lisados de VCaP. Las muestras se ejecutan a 150 V durante 85 minutos. Transferir a una membrana de nitrocelulosa. Bloquear la membrana de nitrocelulosa durante 1 hora a temperatura ambiente con BSA al 3%. Anticuerpo primario: Anticuerpo de Cell Signaling AR n.º 5153 1/2000 o.n., mitoC abcam n.º ab92824 1:1000, anticuerpo de ERG Abcam n.º ab92513 1:1000. Anticuerpo secundario: Anticuerpo de Cell Signaling n.º 7074/7076 1/20000 durante 1 hora (anti-ratón/conejo HRP). Detectar con Femto (THERMO FISHER) o Clarity (BIO-RAD).

Los datos de xenoinjertos se muestran a continuación en la tabla 8.

Tabla 8. Datos de xenoinjertos para seleccionar compuestos de la presente divulgación

Ej. n.º	PD_AR_castrado_VCaP % de AR degradado a 10 mg_kg a 16 h (%)
382	C
378	C
265	C
177	C
124	C
263	C
400	B
134	B
133	B

183	B
293	B
316	B
193	B
377	B
289	B
185	B
41	A
91	A
127	A
178	A
180	A
315	A
359	A
288	A
131	A
179	A
440	A
126	A
310	A
182	A
346	A
132	A
181	A
420	A
270	A
240	A
343	A
426	A
145	A
215	A
114	A
158	A
210	A

234	A
122	A
129	A
247	A
406	A

La degradación de AR de PROTAC es dependiente de E3 ligasa. Se añade un PROTAC de AR a células LNCaP a las concentraciones indicadas durante 24 horas en presencia o ausencia de ligando de cereblón E3 ligasa 10 uM. (A) Se examina la actividad de degradación de AR del PROTAC de AR para determinar si hay degradación disminuida como resultado de la competición del ligando de cereblón E3 ligasa con PROTAC de AR en la unión a cereblón E3 ligasa. (B) Se tratan células LNCaP con un PROTAC de AR y su análogo de epímero inactivo no puede unirse a cereblón E3 ligasa.

Farmacocinética oral del profármaco PROTAC y farmacocinética subcutánea de PROTAC.

Procedimiento de farmacocinética representativo

A ratones CD-1 macho (de 6-8 semanas de edad, que pesaban 20-30 g, 3 por estudio) con libre acceso a alimento y agua se les administra el artículo de prueba a 10 mg/kg o bien mediante sonda oral o bien mediante inyección subcutánea en la formulación especificada en las tablas 20 y 21, a 10 ml/kg.

Se recogen muestras de aproximadamente 0,04 ml de sangre de la vena metatarsal dorsal en serie a los puntos de tiempo de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas; se usa heparina como anticoagulante. Las muestras se centrifugan a 4000 g durante 5 minutos a 4ºC, luego se almacenan a -75ºC antes de su análisis.

Las muestras de plasma se analizan por medio de un método de CL/EM/EM que cuantifica el artículo de prueba administrado sin cambios, y/o una especie derivada según sea apropiado. Se usa WinNonlin (PhoenixTM) para los cálculos y el modelado de farmacocinética, para generar parámetros tales como Cmax y AUC.

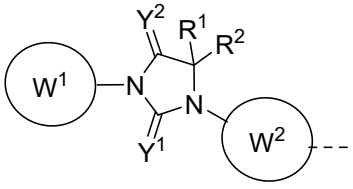
Realizaciones específicas

En determinadas realizaciones, la descripción proporciona un compuesto que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en los ejemplos 1-452 y 528-625 (véanse las tablas 2-7), una sal, un polimorfo y profármaco del mismo. En determinadas realizaciones adicionales, la descripción proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de los ejemplos 1-452 ó 528-625 incluyendo una sal, polimorfo y profármaco del mismo. En aún realizaciones adicionales, la descripción proporciona una composición terapéutica que comprende al menos uno de los compuestos de los ejemplos 1-452 ó 528-625 incluyendo una sal, un polimorfo y un profármaco del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

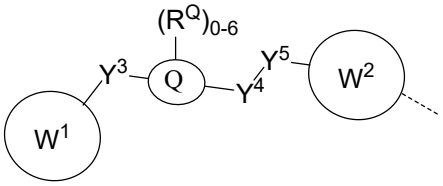
Un aspecto de la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura:

ABM – L – CLM,

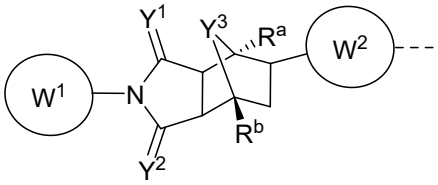
en la que ABM es un resto de unión a receptores de andrógenos, L es un resto de elemento de unión químico, CLM es un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa, en el que el ABM comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



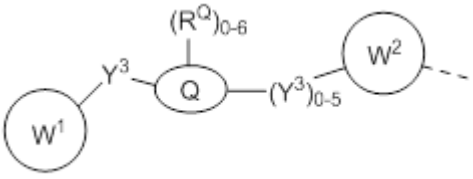
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c y



ABM-d ,

en las que:

W^1 es arilo, heteroarilo, bicíclico o biheterocíclico, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} o CF_3;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1}, O, S, SO_2, heteroarilo o arilo;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroarilo o arilo;

Q es un anillo de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), halógeno, alcoxilo C_{1-6}, o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

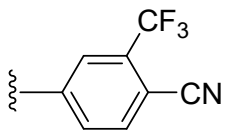
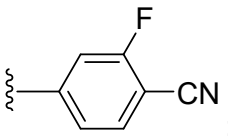
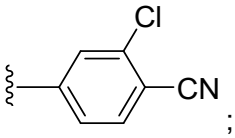
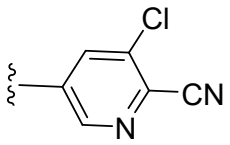
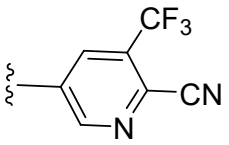
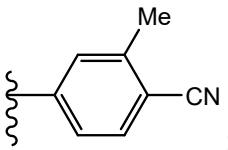
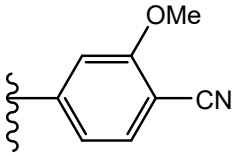
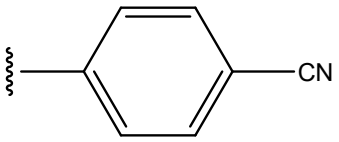
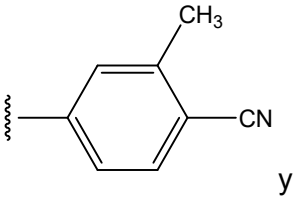
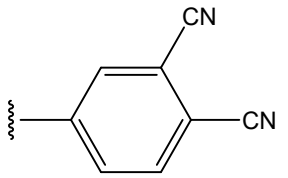
R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), halógeno, alcoxilo C_{1-6}, cíclico, heterocíclico, o R^1, R^2 junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

W^2 es un enlace, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, O, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, biheterocíclico, biarilo o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2};

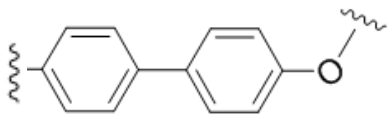
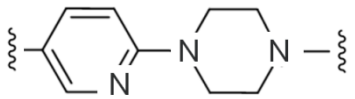
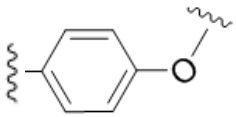
cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (lineal o ramificado opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), -OR^{W2A}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloheteroalquilo C_{4-6}, alicíclico C_{1-6} (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíciclo, O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), OH,

NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN; y

R^{W2A} es H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado) o heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo u O-alquilo C_{1-3}.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, W^1 se selecciona del grupo que consiste en:  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ; y  .

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, W^2 se selecciona del grupo que consiste en:

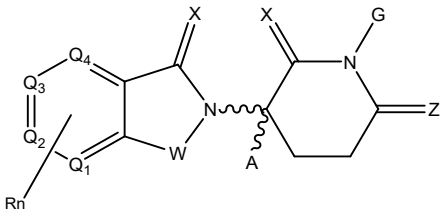
 ;  ;  ; y  .

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el CLM comprende a grupo químico derivado de una imida, una tioimida, una amida o una tioamida que se une a la cereblón E3 ubiquitina ligasa.

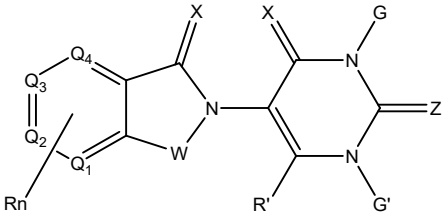
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el grupo químico es un grupo ftalimido, o un análogo o derivado del mismo.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el CLM es talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de las mismas, isoésteres de las mismas, o derivados de las mismas.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el CLM tiene una estructura química representada por:

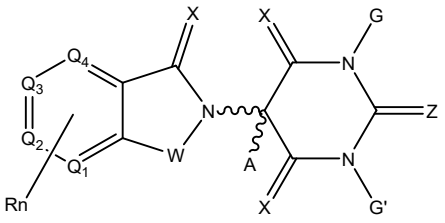


,

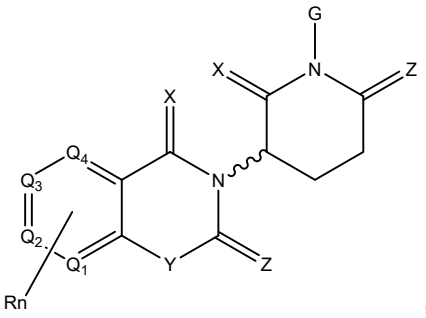


,

(a) (b)

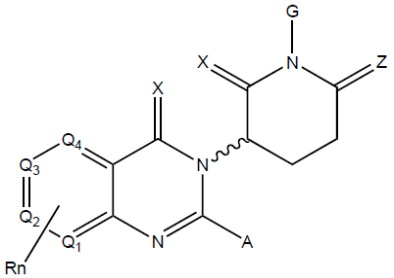


,

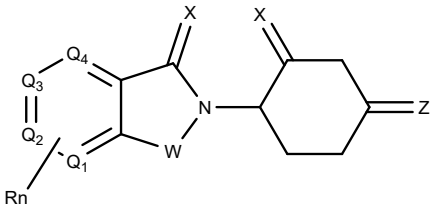


,

(c) (d)



,



(e) o (f),

en las que

W se selecciona del grupo que consiste en CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y H_2;

Y se selecciona del grupo que consiste en NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

Z se selecciona del grupo que consiste en O, S y H_2;

G y G' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R' y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 representan un carbono C opcionalmente sustituido con un grupo independientemente seleccionado de R', N o N-óxido;

A se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, Cl y F;

R se selecciona del grupo que consiste en -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -arilo, -hetarilo, -alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5, -R'NR'R", $(-R'O)_n$R" o y -OCF_3;

R' y R" se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, hetarilo, heterociclilo o –C(=O)R, cada de los cuales se sustituye opcionalmente;

〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

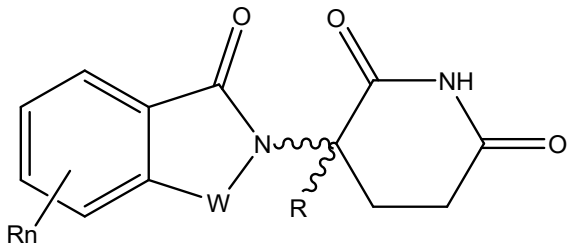
R_n es un grupo funcional o un átomo,

en el que n es un número entero de desde 1-10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10), y en el que

cuando n es 1, R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo de elemento de unión (L), y

cuando n es 2, 3 ó 4, entonces un R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo de elemento de unión (L), y cualquier otro R_n se modifica opcionalmente para unirse covalentemente a un ABM, un CLM, un segundo CLM que tiene la misma estructura química que el CLM, un CLM', un segundo elemento de unión o cualquier múltiplo o combinación de los mismos.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el CLM o ULM tiene una estructura química representada por:



en la que:

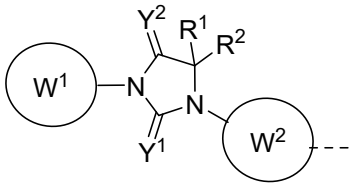
W se selecciona independientemente del grupo CH2, C=O, NH y N-alquilo;

R se selecciona independientemente de un H, metilo, alquilo;

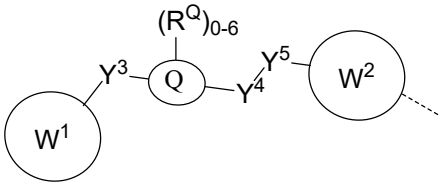
〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

Rn comprende 1-4 grupos funcionales o átomos independientemente seleccionados, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo de elemento de unión químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o combinación de los mismos.

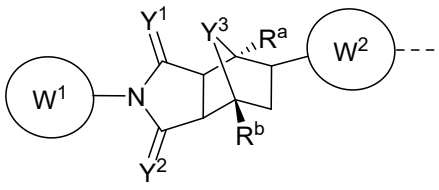
Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un compuesto bifuncional que comprende la estructura química: ABM-L-CLM, en la que ABM es un resto de unión a receptores de andrógenos, L es inexistente (un enlace) o un elemento de unión químico, y CLM es un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa es un grupo químico derivado de una imida, una tioimida, una amida o una tioamida, en el que el ABM comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



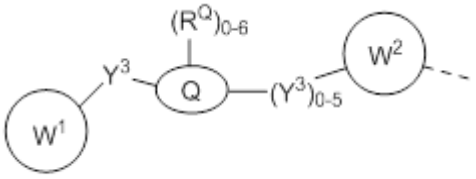
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c y



ABM-d ,

en las que:

W^1 es arilo, heteroarilo, bicíclico o biheterocíclico, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), alcoxilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} o CF_3;

Y^1, Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1}, O, S;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, heteroarilo o arilo;

Q es un anillo de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), halógeno, alcoxilo C_{1-6}, o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

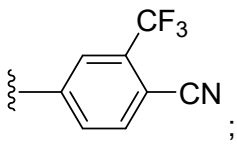
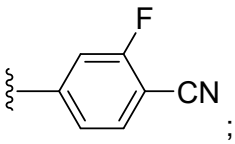
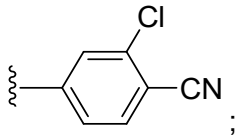
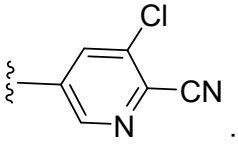
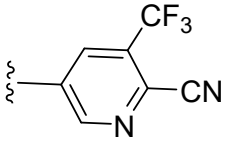
R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), halógeno, alcoxilo C_{1-6}, cíclico, heterocíclico, o R^1, R^2 junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

W^2 es un enlace, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{1-6}, O, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, biheterocíclico, biarilo o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2};

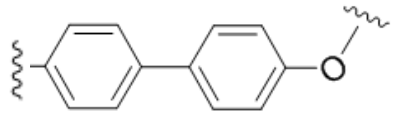
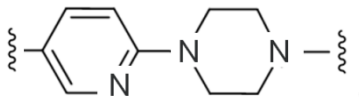
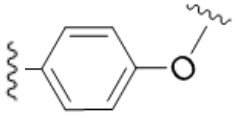
cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} (lineal o ramificado opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), -OR^{W2A}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloheteroalquilo C_{4-6}, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido), alicíclico C_{1-6} (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido) o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíciclo, O-alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN; y

RW2A es H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado) o heteroalquilo C_{1-6} (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo u O-alquilo C_{1-3}.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, W^1 se

selecciona del grupo que consiste en:  ;  ;  ;  ;  .

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, W^2 se selecciona del grupo que consiste en:

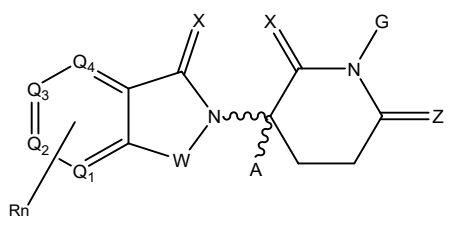
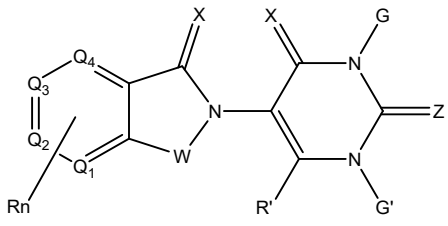
 ,  o  .

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, CLM comprende un grupo químico derivado de una imida, una tioimida, una amida o una tioamida que se une a cereblón E3 ubiquitina ligasa.

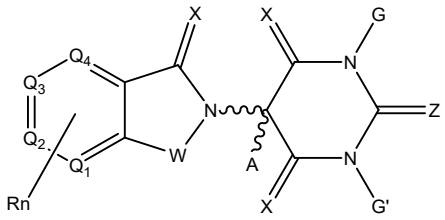
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el grupo químico es un grupo ftalimido, o un análogo o derivado del mismo.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el CLM es talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de las mismas, isoésteres de las mismas o derivados de las mismas.

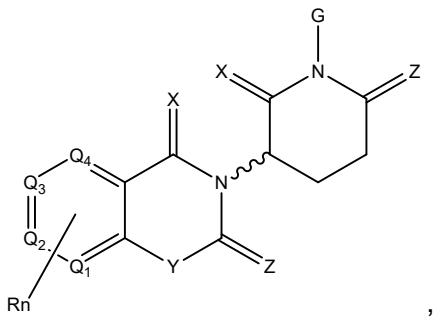
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el CLM tiene una estructura química representada por:

 ,  ,

(a) (b)

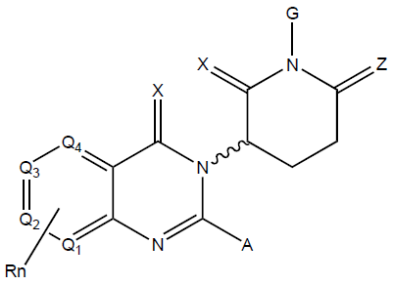


,

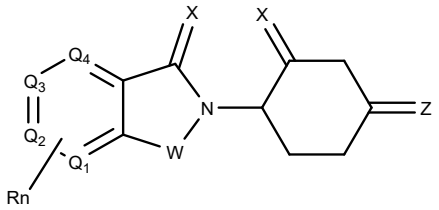


,

(c) (d)



,



(e) o (f),

en las que

W se selecciona del grupo que consiste en CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y H_2;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

Z se selecciona del grupo que consiste en O, S y H_2;

G y G' se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (lineal o ramificado opcionalmente sustituido; por ejemplo opcionalmente sustituido con R'), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R' y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 son independientemente un carbono C opcionalmente sustituido con un grupo independientemente seleccionado de R', N o N-óxido;

A se selecciona independientemente del grupo H, alquilo, cicloalquilo Cl y F;

R comprende -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)$_n$R", -arilo, -hetarilo, -alquilo, -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5 o -OCF_3;

R' y R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, hetarilo, heterociclilo, -C(=O)R, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

R_n comprende un grupo funcional o un átomo,

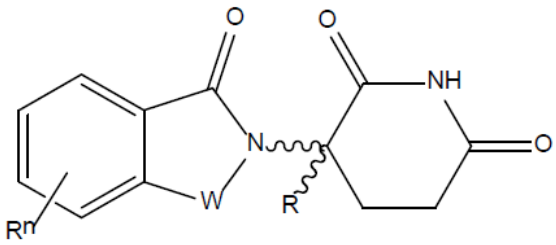
en el que n es un número entero de desde 1-10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10), y en el que

cuando n es 1, R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo de elemento de unión (L), y

cuando n es 2, 3 ó 4, entonces un R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo de elemento de unión (L), y cualquier otro R_n se modifica opcionalmente para unirse covalentemente a un ABM, un CLM, un segundo CLM que tiene la misma estructura química que el CLM, un CLM', un segundo elemento de unión o cualquier múltiplo o combinación de los mismos.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el CLM o ULM

tiene una estructura química representada por:



en la que:

W se selecciona independientemente del grupo CH2, C=O, NH y N-alquilo;

R se selecciona independientemente de un H, metilo, alquilo;

〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

Rn comprende 1-4 grupos funcionales o átomos independientemente seleccionados, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo de elemento de unión químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o combinación de los mismos.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el grupo de elemento de unión L es un grupo que comprende una unidad estructural química representada por la fórmula:

$$-A_q-$$

en la que A_q es un grupo acoplado a al menos uno de CLM, ABM, o ambos; y

q es un número entero mayor que o igual a 1,

en el que Aq se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$,

$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos RL1 y/o RL2, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 0-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 0-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, en donde R^{L1} o R^{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar un resto cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos R^{L5};

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, alquilo C_{1-8}, O-alquilo C_{1-8}, S-alquilo C_{1-8}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquil $C_{1-8})_2$, cicloalquilo C_{3-11}, arilo, heteroarilo, heterociclilo C_{3-11}, O-cicloalquilo C_{1-8}, S-cicloalquilo C_{1-8}, NH-cicloalquilo C_{1-8}, N(cicloalquil $C_{1-8})_2$, N(cicloalquil C_{1-8})(alquil C_{1-8}), OH, NH_2, SH, SO_2-alquilo C_{1-8}, P(O)(O-alquil C_{1-8})(alquil C_{1-8}), P(O)(O-alquil $C_{1-8})_2$, CC-alquilo C_{1-8}, CCH, CH=CH(alquil C_{1-8}), C(alquil C_{1-8})=CH(alquil C_{1-8}), C(alquil C_{1-8})=C(alquil $C_{1-8})_2$, $Si(OH)_3$, Si(alquil $C_{1-8})_3$, Si(OH)(alquil $C_{1-8})_2$, CO-alquilo C_{1-8}, CO_2H, halógeno, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NH-alquilo C_{1-8}, SO_2N(alquil $C_{1-8})_2$, SONH-alquilo C_{1-8}, SON(alquil $C_{1-8})_2$, CONH-alquilo C_{1-8}, CON(alquil $C_{1-8})_2$, N(alquil C_{1-8})CONH(alquil C_{1-8}), N(alquil C_{1-8})CON(alquil $C_{1-8})_2$, NHCONH(alquil C_{1-8}), NHCON(alquil $C_{1-8})_2$, $NHCONH_2$, N(alquil C_{1-8})SO_2NH(alquil C_{1-8}), N(alquil C_{1-8}) SO_2N(alquil $C_{1-8})_2$, NH SO_2NH(alquil C_{1-8}), NH SO_2N(alquil $C_{1-8})_2$, NH SO_2NH_2.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el elemento de unión (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-,

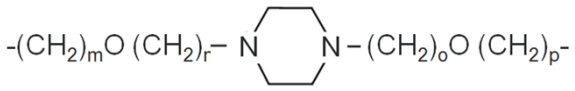
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-,

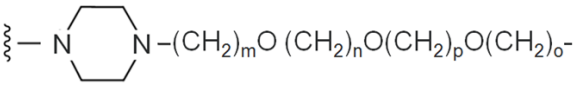
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

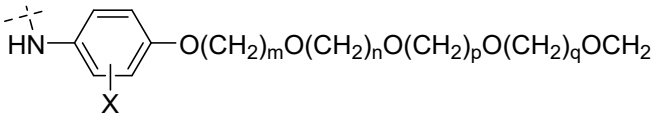
-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

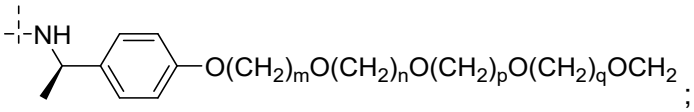
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

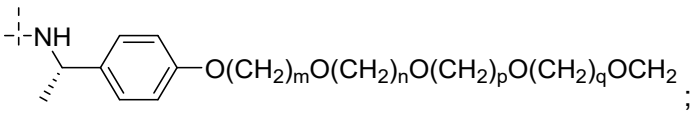
-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-;

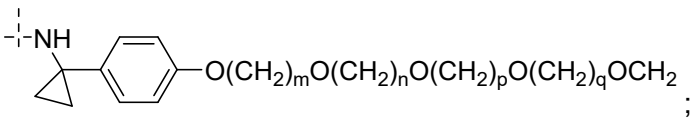

;

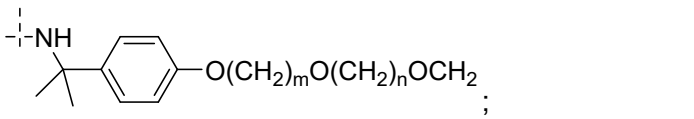

;


;

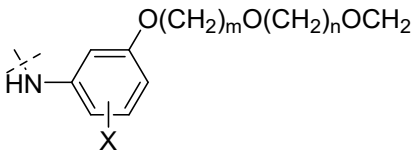

;

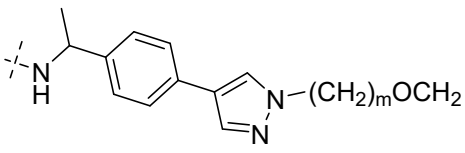

;


;


;

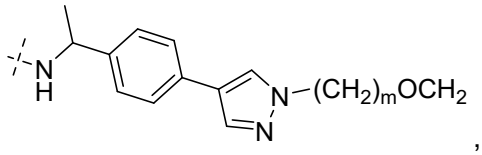
;


y


, en las que m, n, o, p, q, y r son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, con la condición de que cuando el número es

cero, no hay enlace N-O u O-O, R se selecciona del grupo H, metilo o etilo, y X se selecciona del grupo H o F.

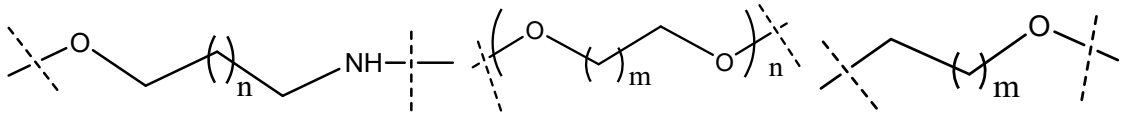
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el elemento de unión (L) comprende un grupo representado por una estructura general:

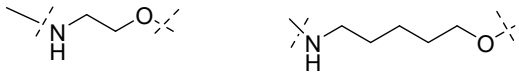


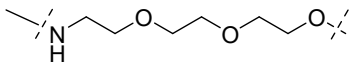
,

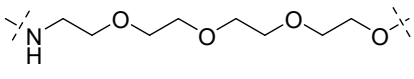
en la que m puede ser 2, 3, 4, 5.

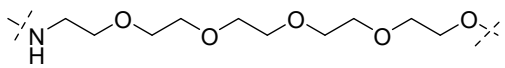
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el elemento de unión (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

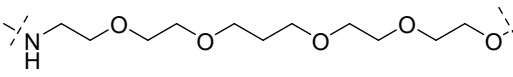


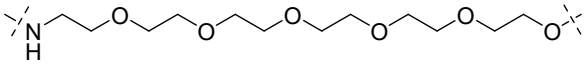


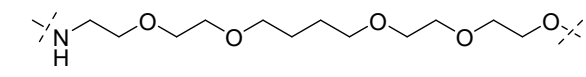


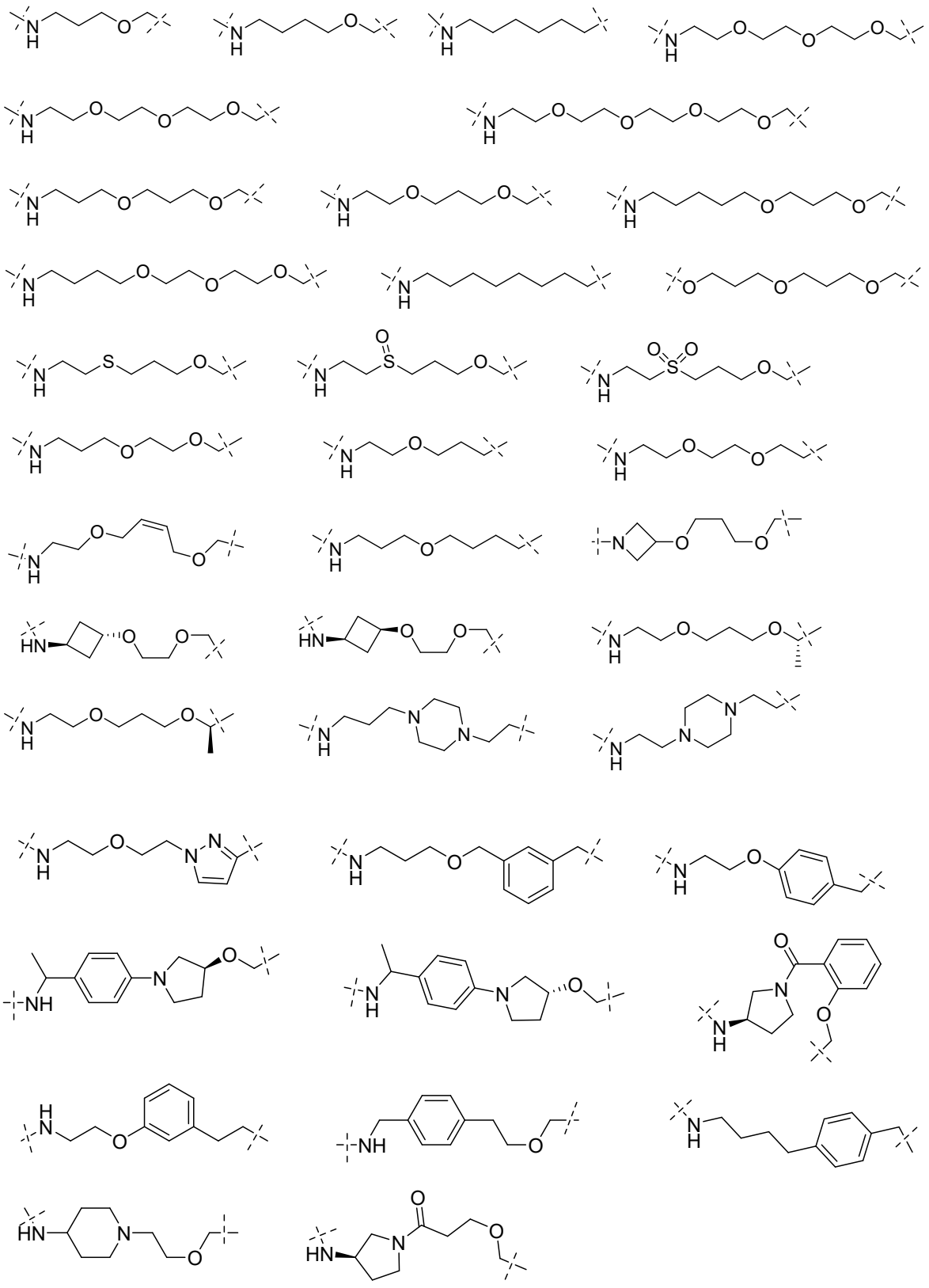


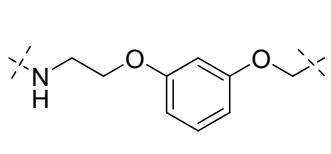


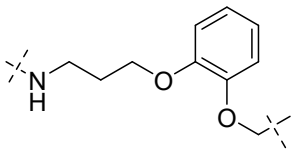


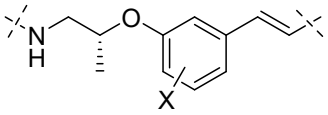


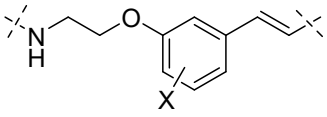


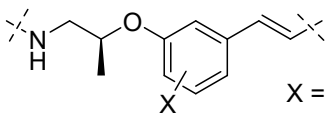




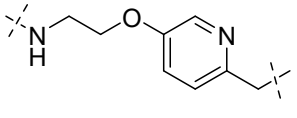


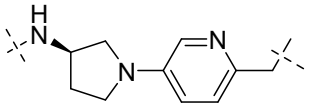


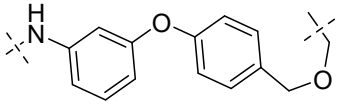


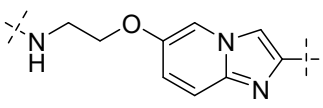


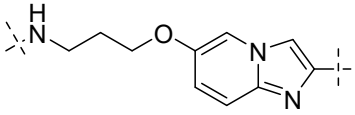
X = H, F

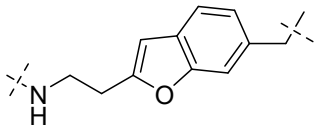


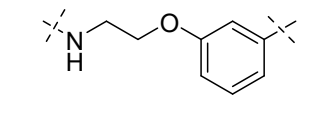


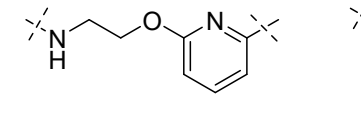


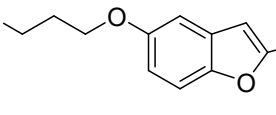


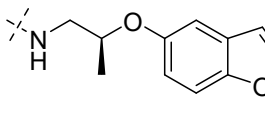


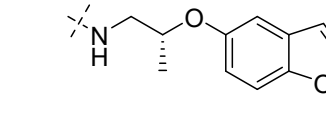


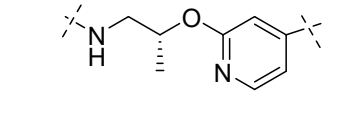


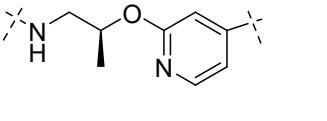


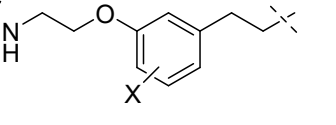


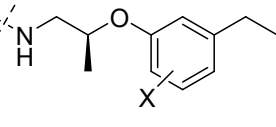


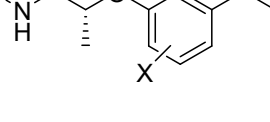


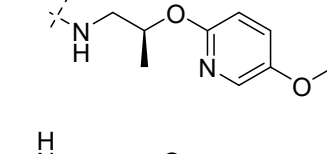


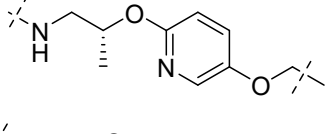


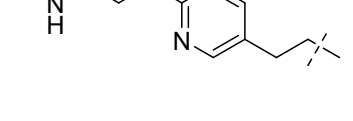


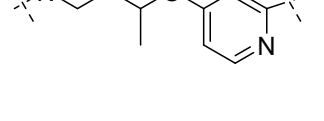


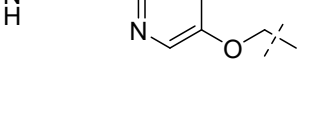


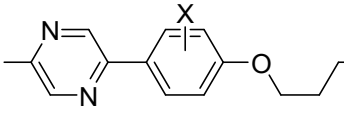


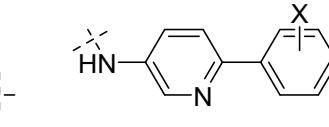


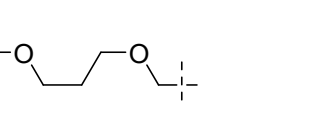


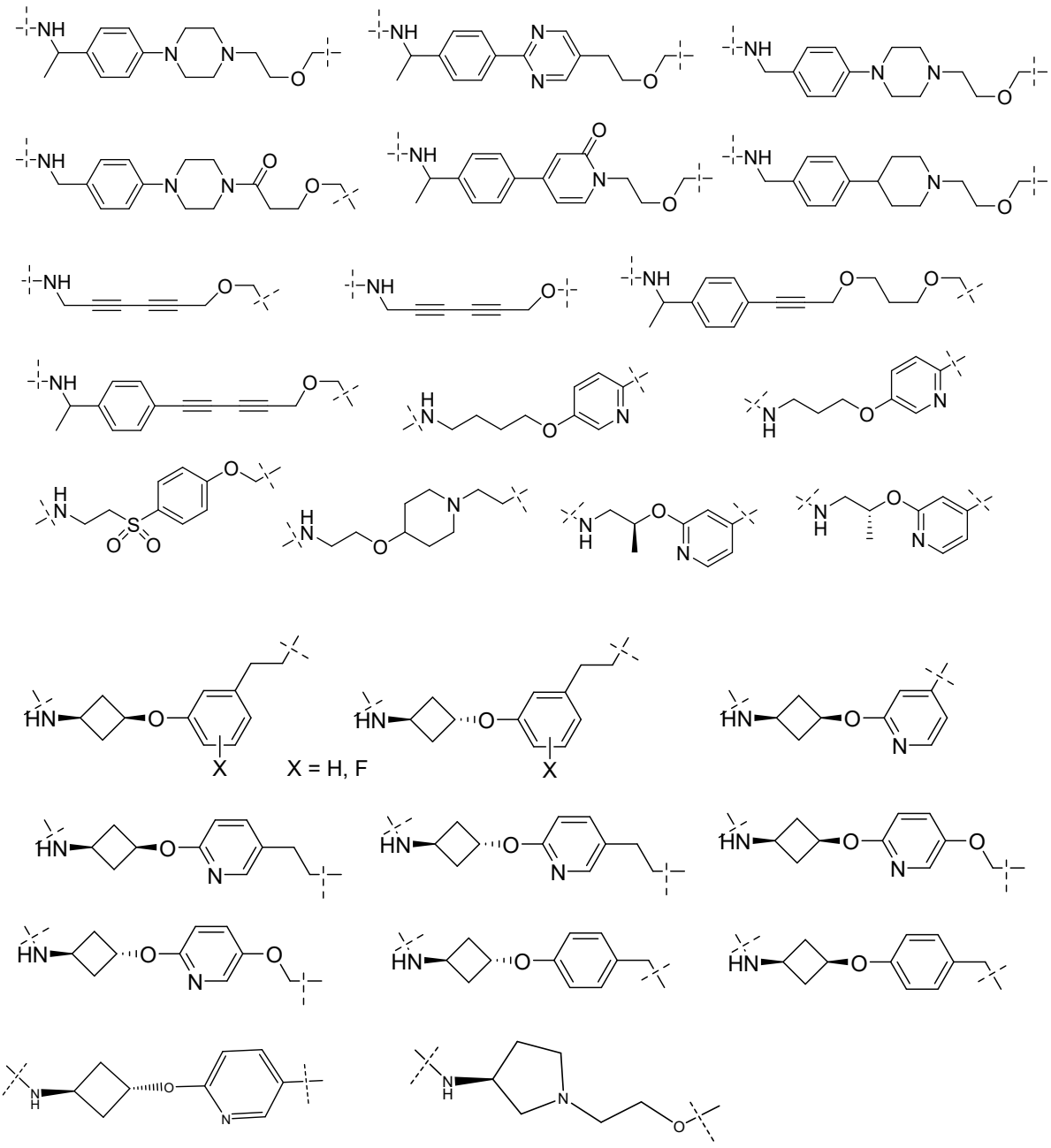


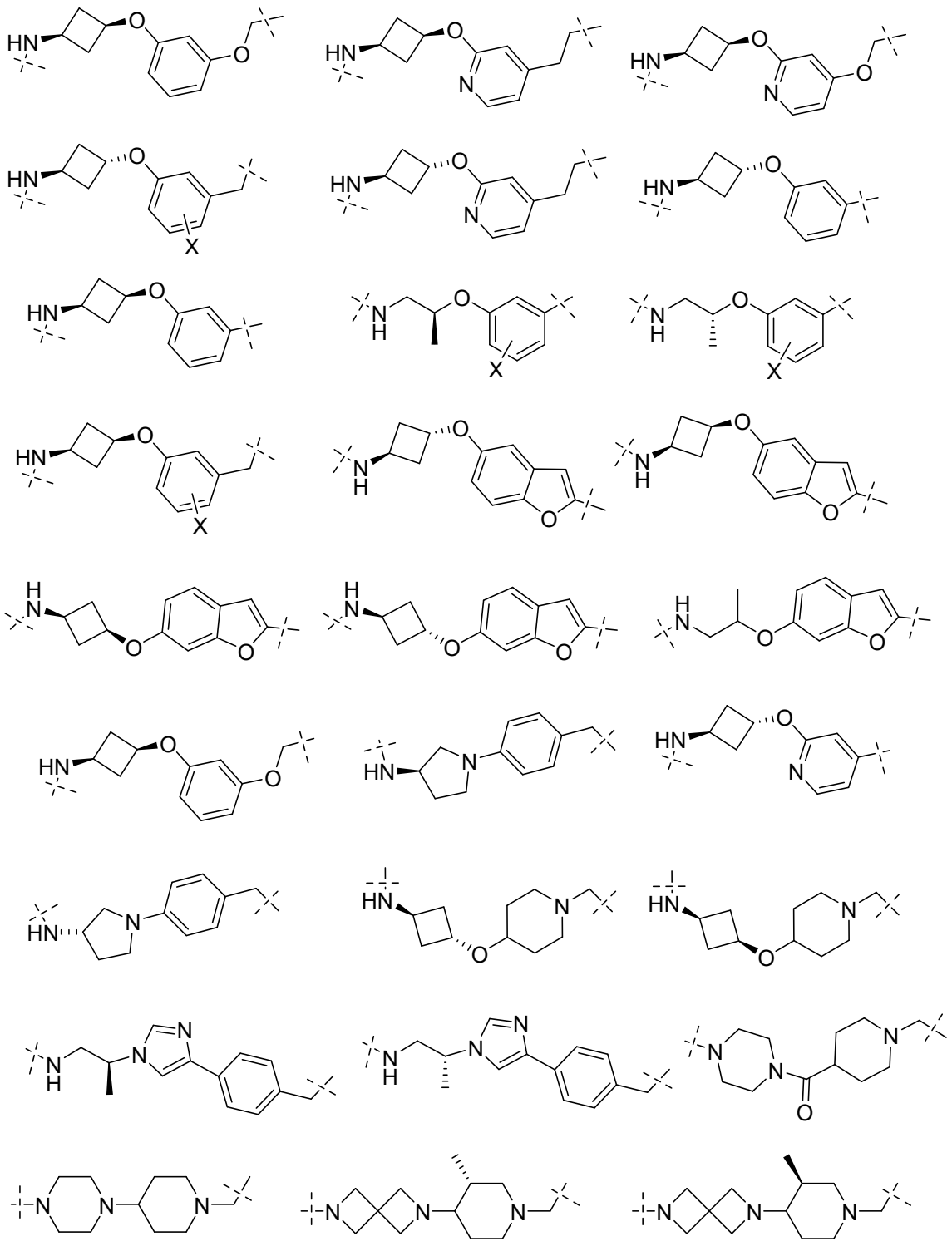


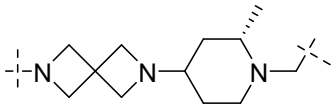
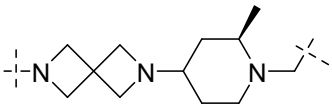
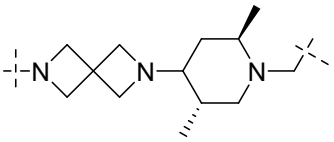
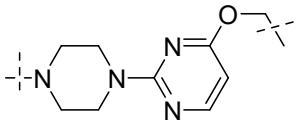
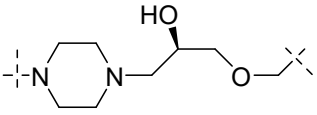
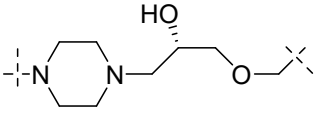
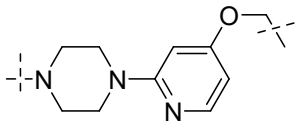
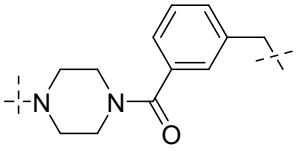
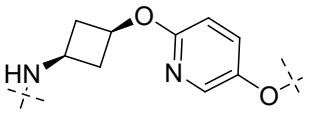
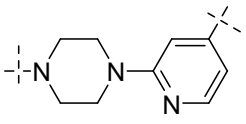
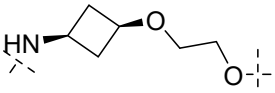
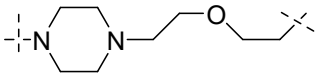
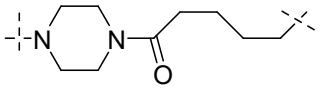
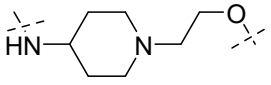
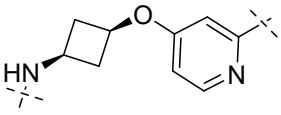
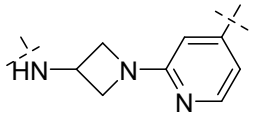
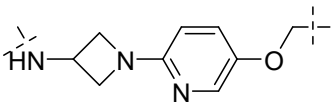
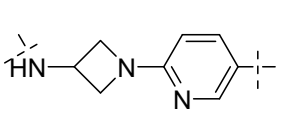
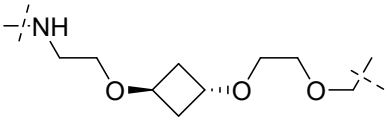
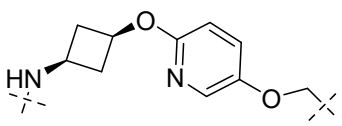
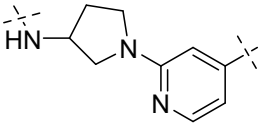
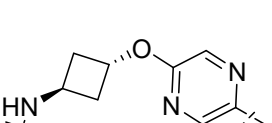
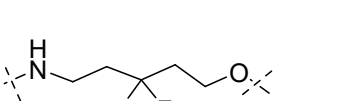




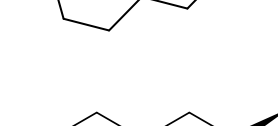
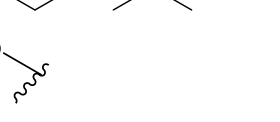



X = H, F

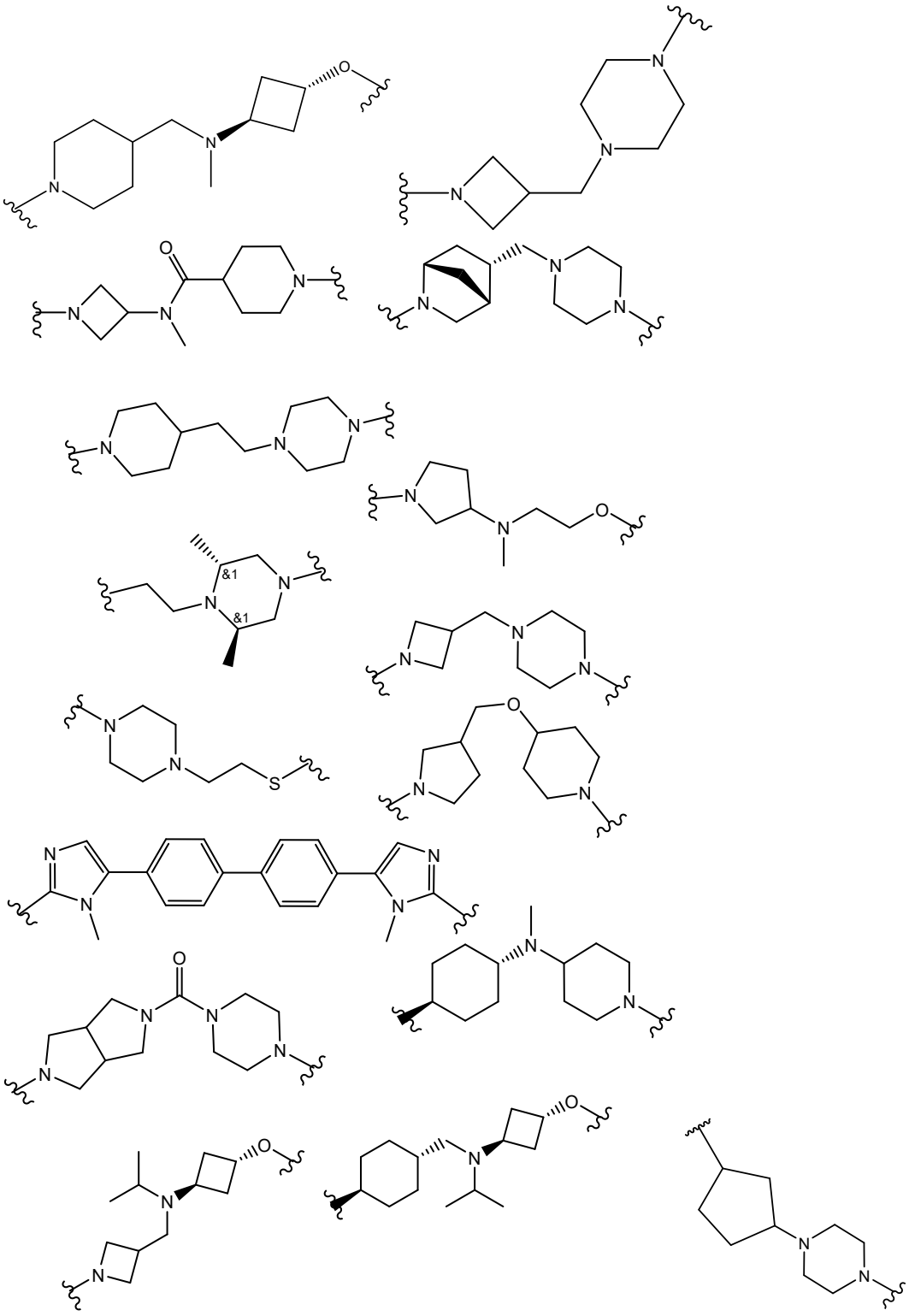


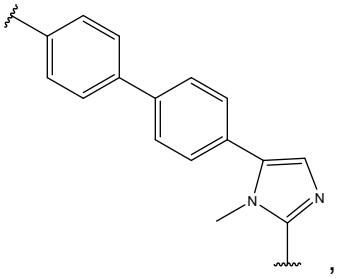


























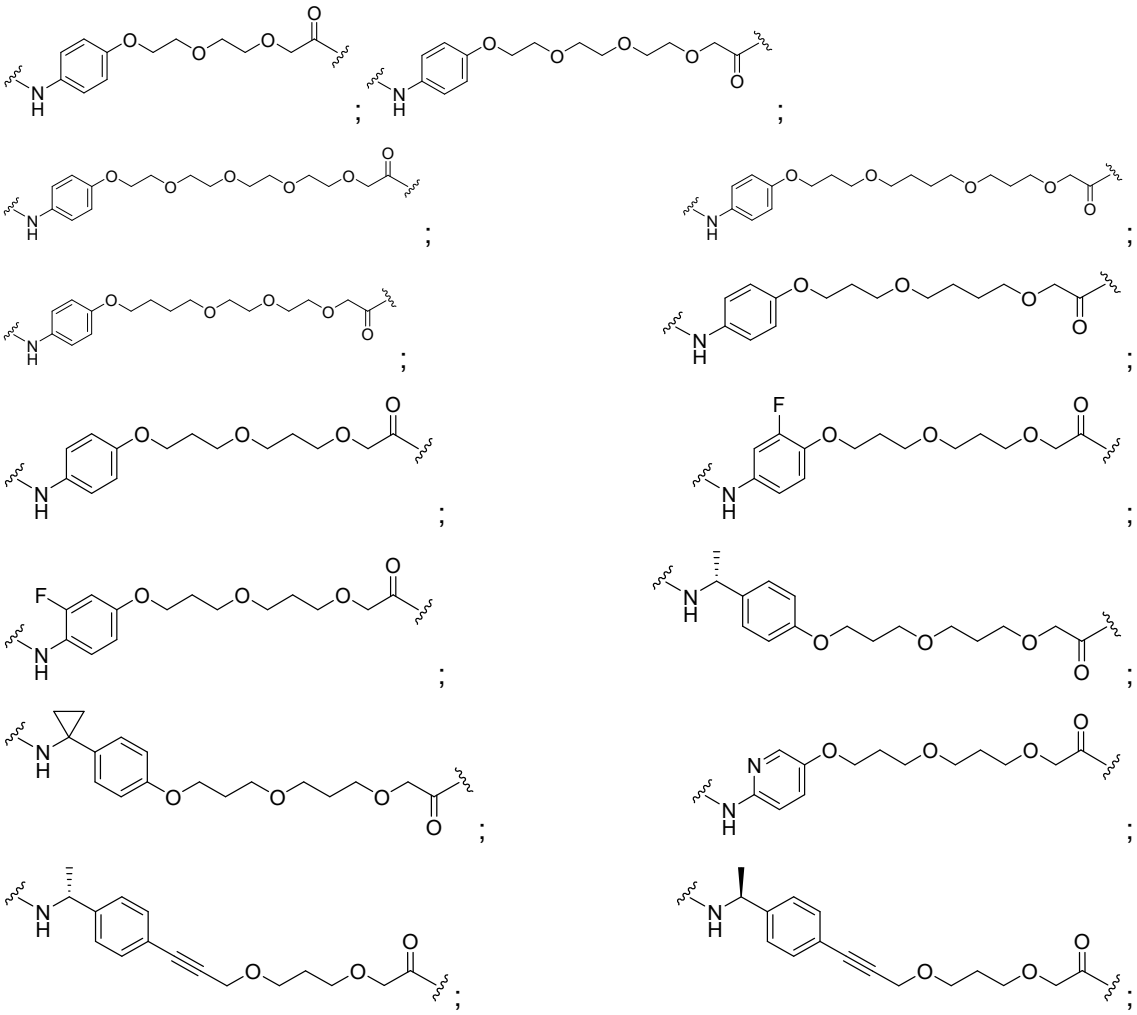
5

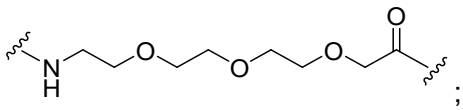
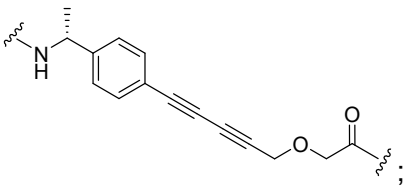
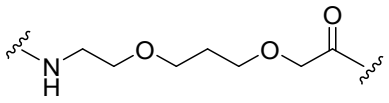
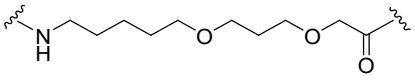
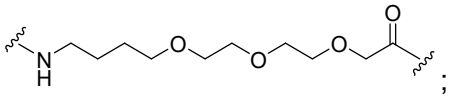
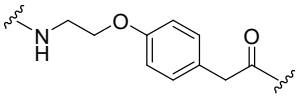
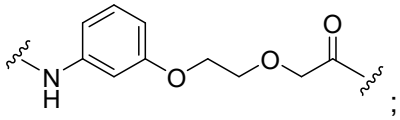
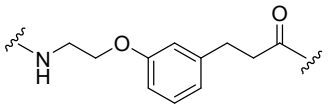
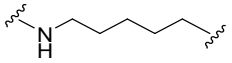
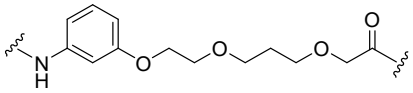
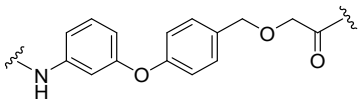
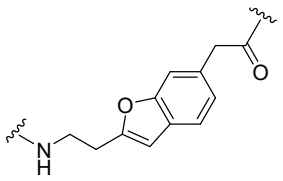
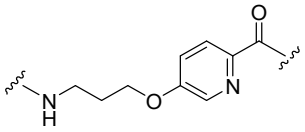
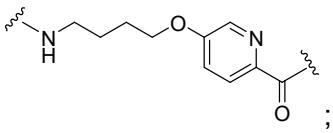
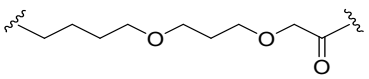
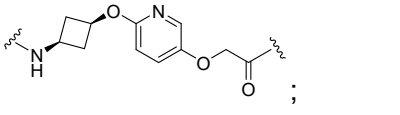
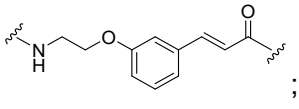
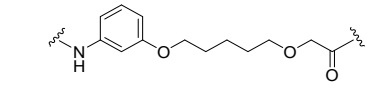
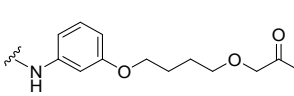
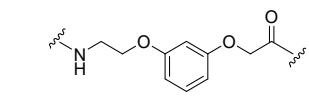
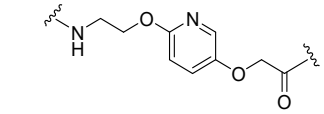
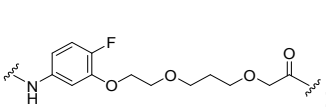
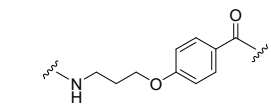
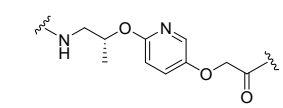
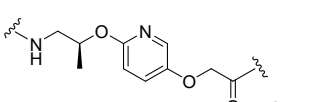
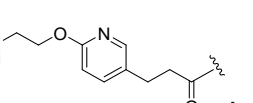
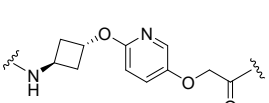
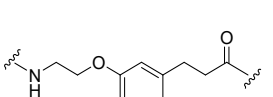
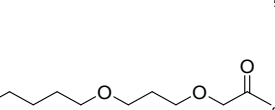
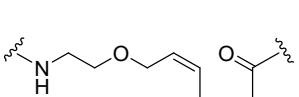




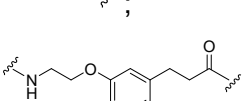
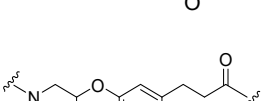
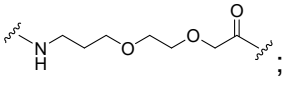
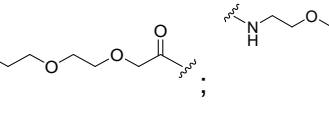
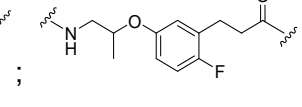
en las que n y m son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, y X es H o F.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el elemento de unión (L) se selecciona del grupo que consiste en:




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

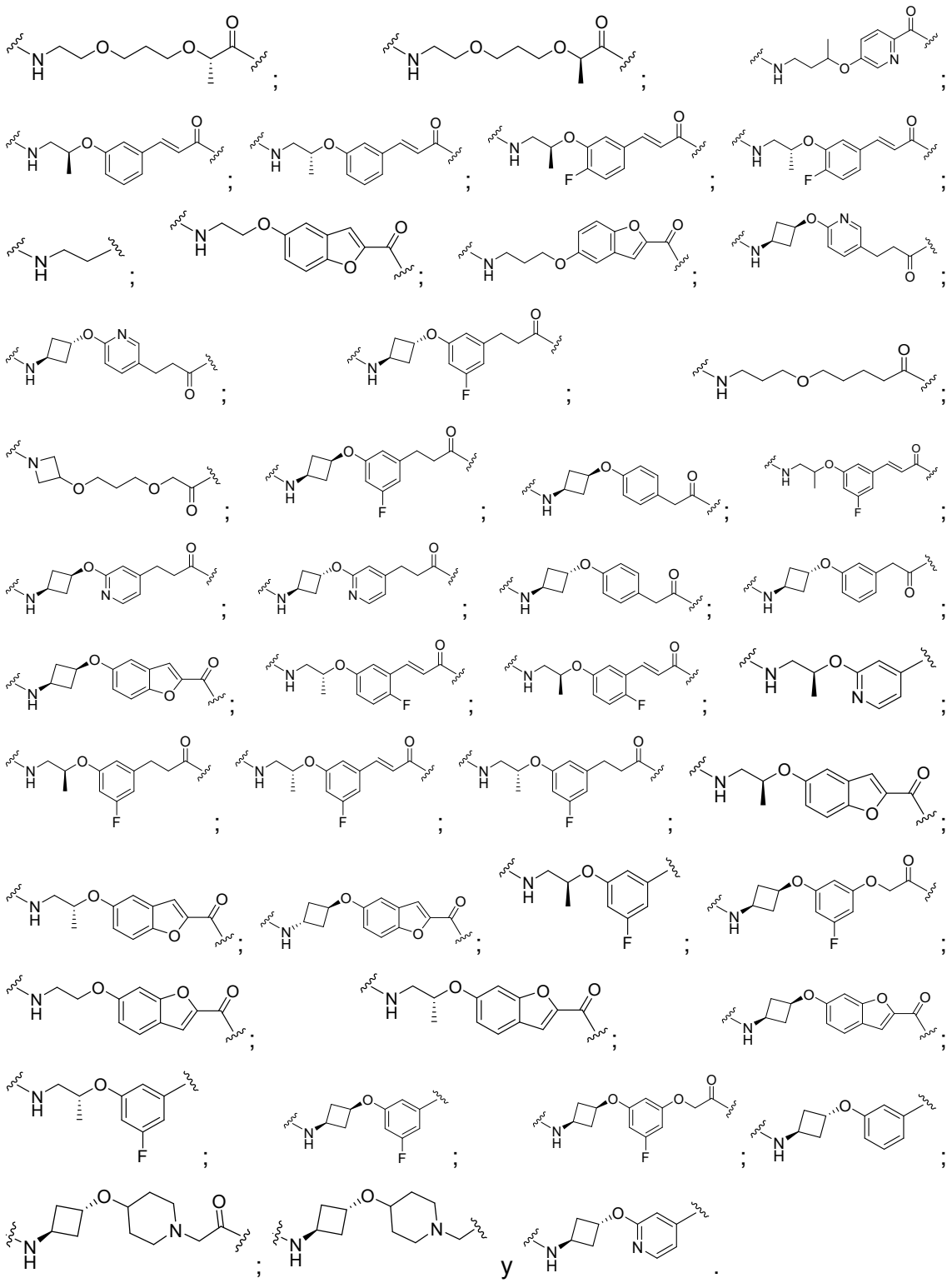
;

;

;

;

;



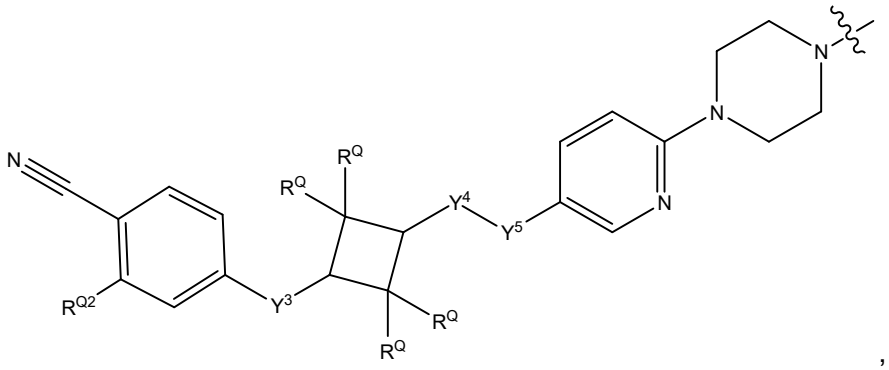
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, L es un grupo polietileno opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende desde 1 hasta 10 unidades de etilenglicol.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el compuesto comprende múltiples LCM, múltiples ABM, múltiples elementos de unión o cualquier combinación de los mismos.

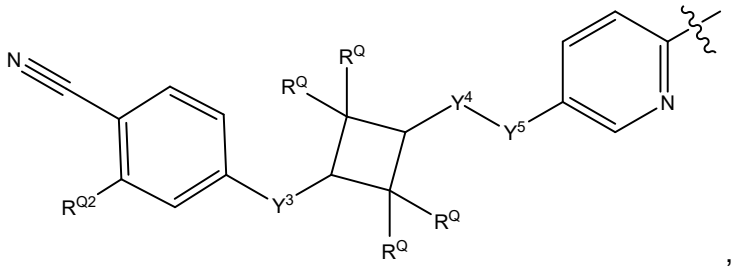
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el compuesto es un miembro seleccionado del grupo que consiste en los ejemplos 1-452 y 528-625 (por ejemplo, un compuesto de las tablas 2-7), una sal, un polimorfo, derivado isotópico, y un profármaco del mismo.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el compuesto se selecciona de las tablas 2-7 (es decir, compuestos ejemplares 1-452 y 528-625).

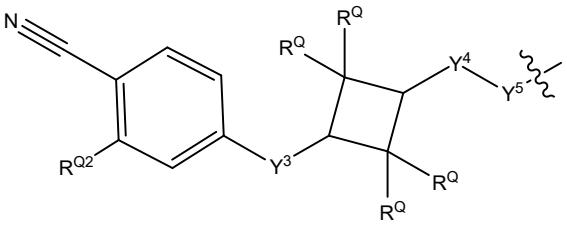
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el ABM se selecciona del grupo que consiste en:



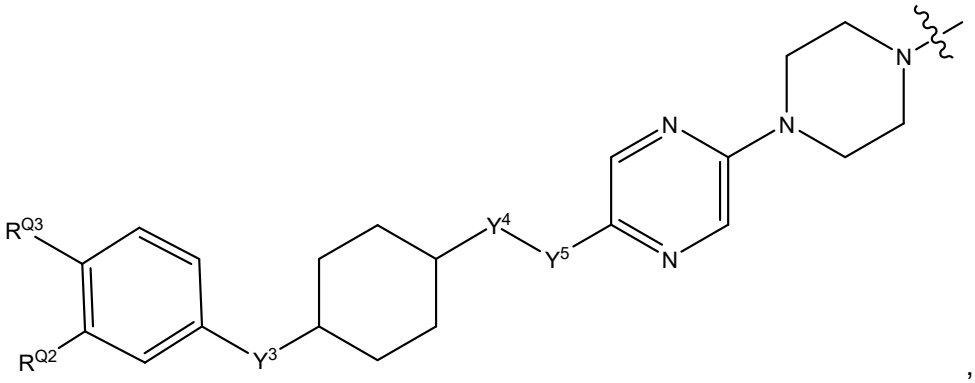
,



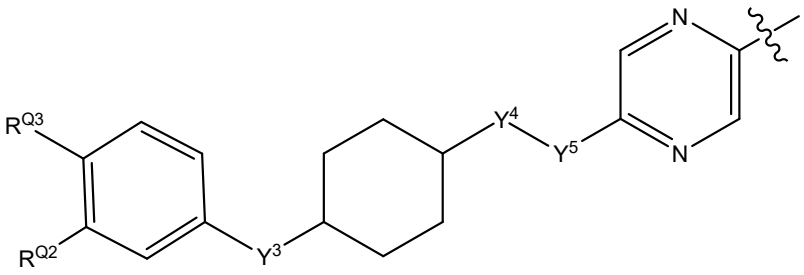
,



,

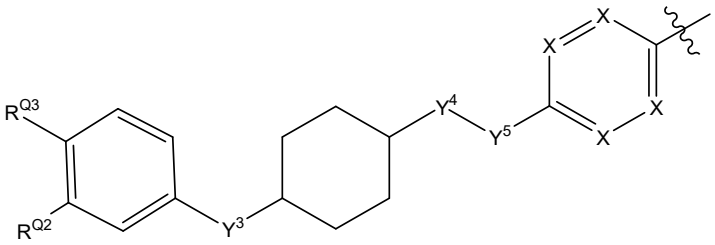


,

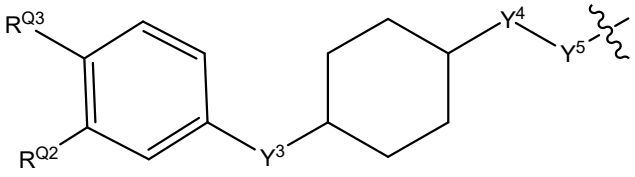


,

5



, y



,

en los que:

R^{Q2} es un H, halógeno, CH_3 o CF_3;

RQ3 es un H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, alquilo C1-6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C1-6), alcoxilo C1-6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C2-6, alquinilo C2-6 o CF_3;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, heteroarilo o arilo;

R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}, cíclico o heterocíclico);

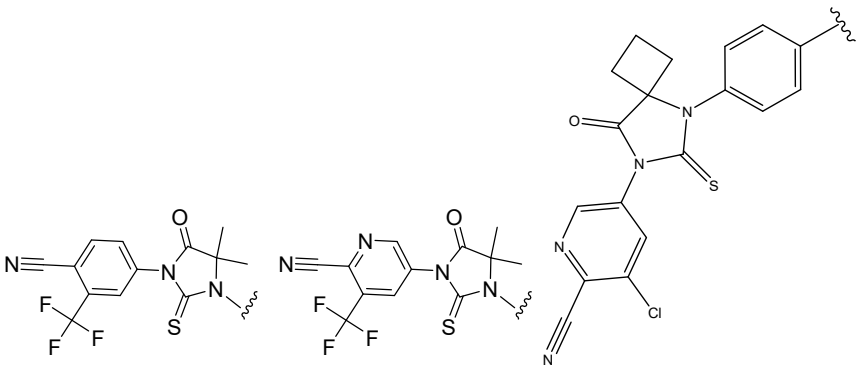
R^Q cada uno independientemente es H, alquilo C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o alcoxilo C_{1-6}), o dos R^Q junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos; y

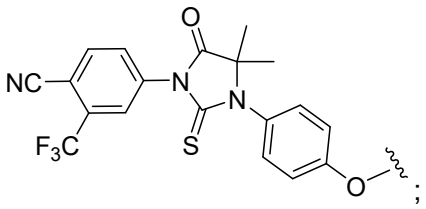
X es N o C.

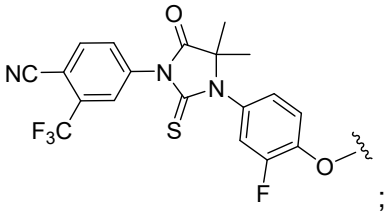
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, cada R^Q es independientemente H o CH_3.

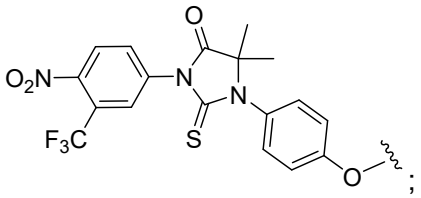
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, R^{Q3} es CN;

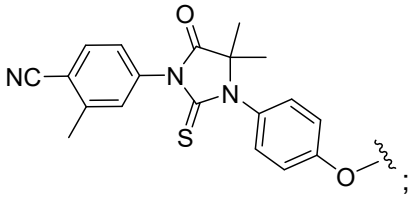
En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el ABM se selecciona del grupo que consiste en:

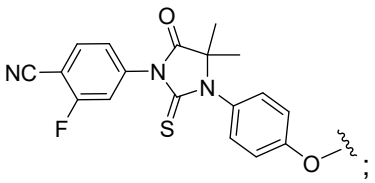


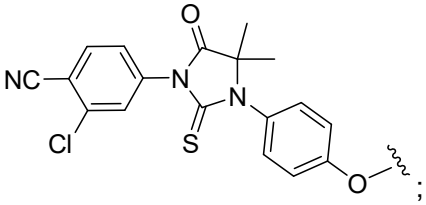


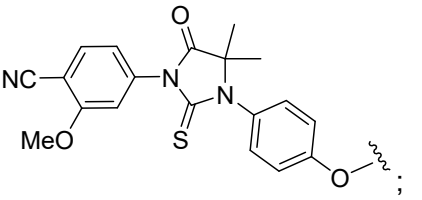


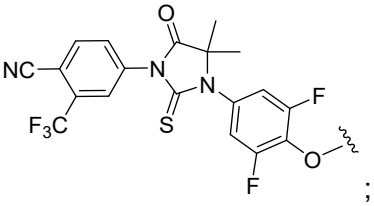


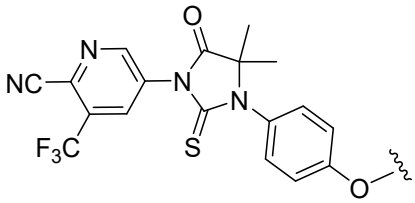


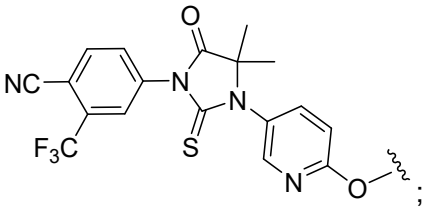


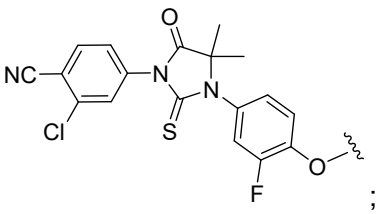


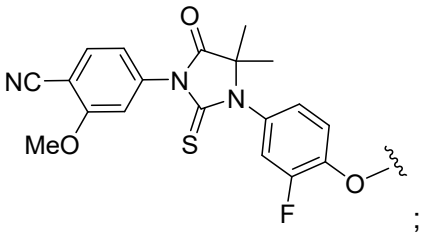


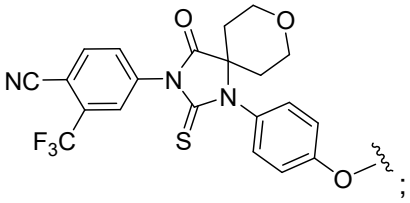


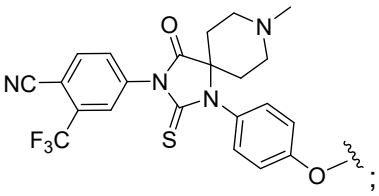


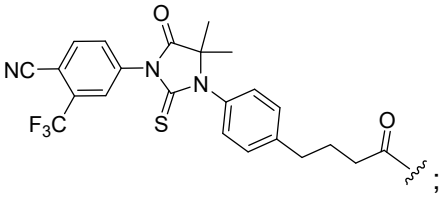


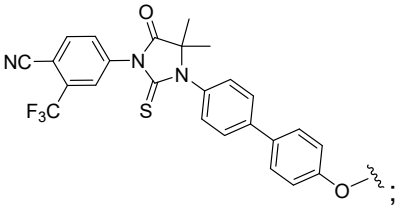

;

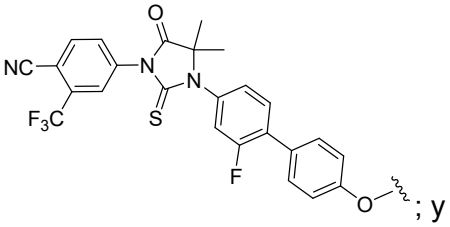

;

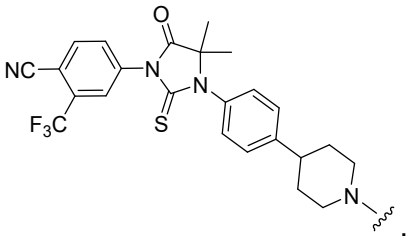

;


;

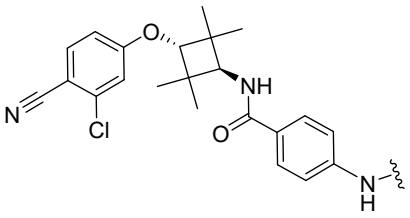

;

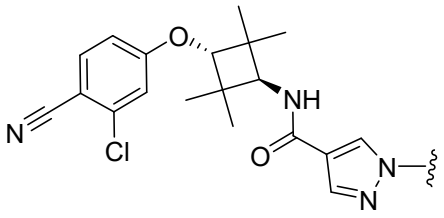

;

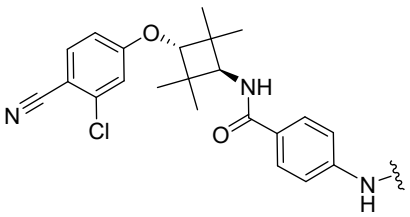

; y

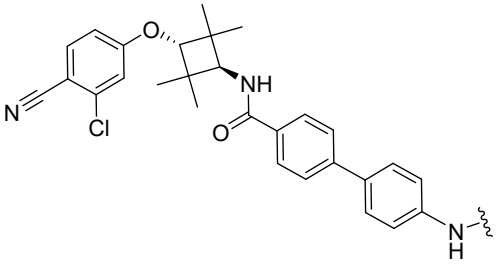

.

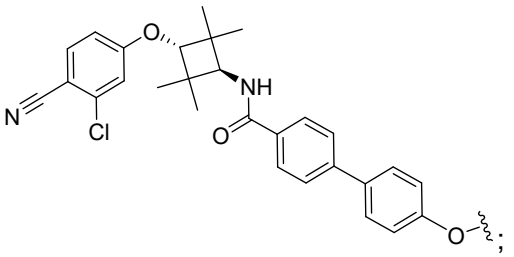
5

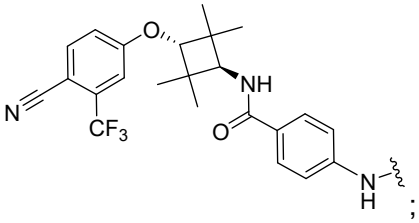


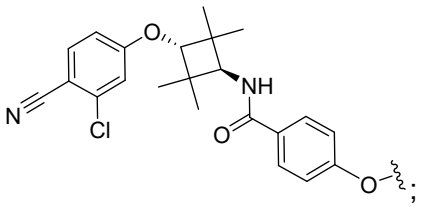


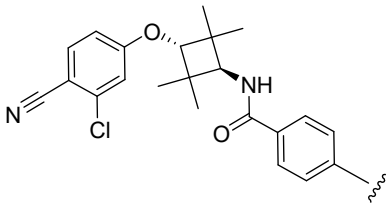


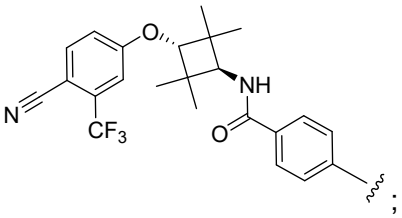


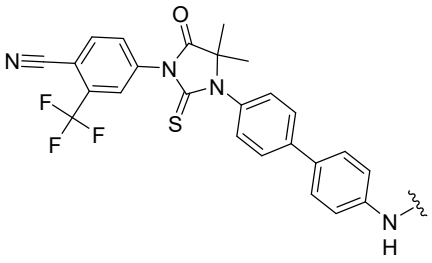

;

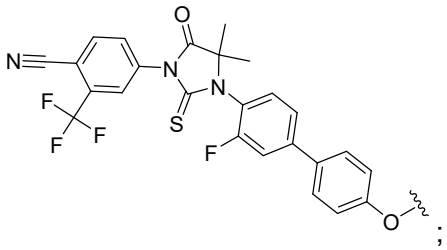

;

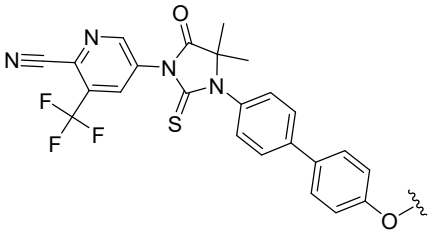
 ;

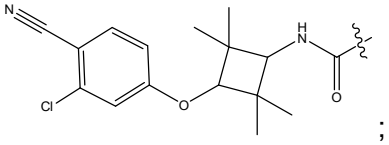


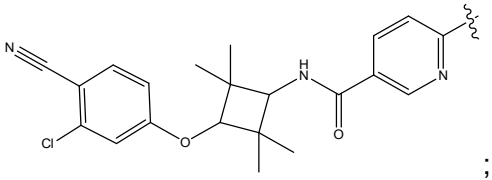
 ;

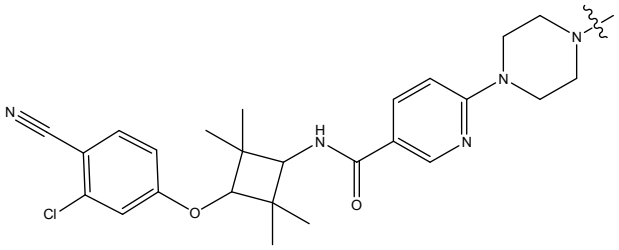
 ;

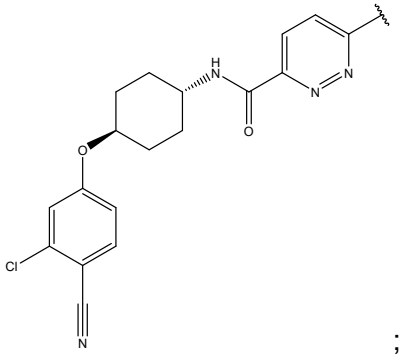
 ;

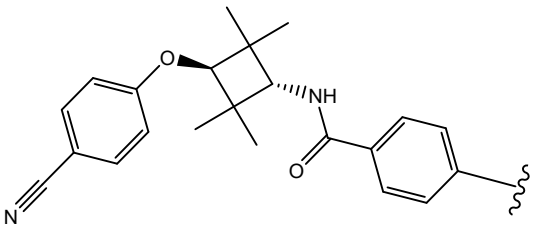
 ;

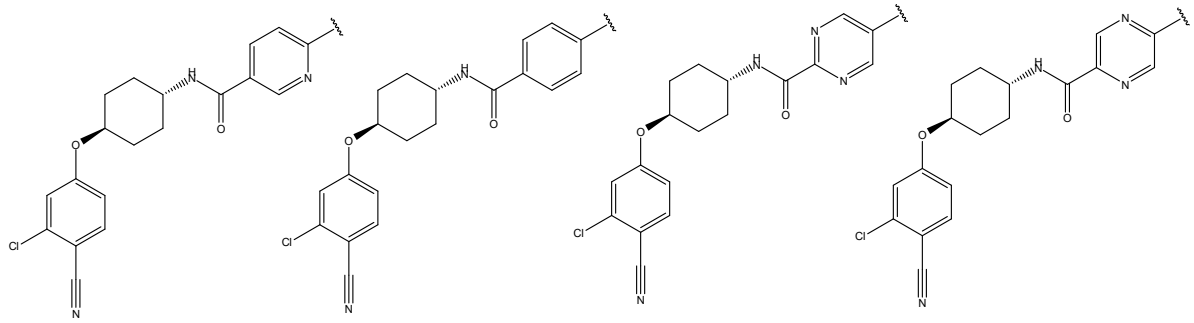
 ;

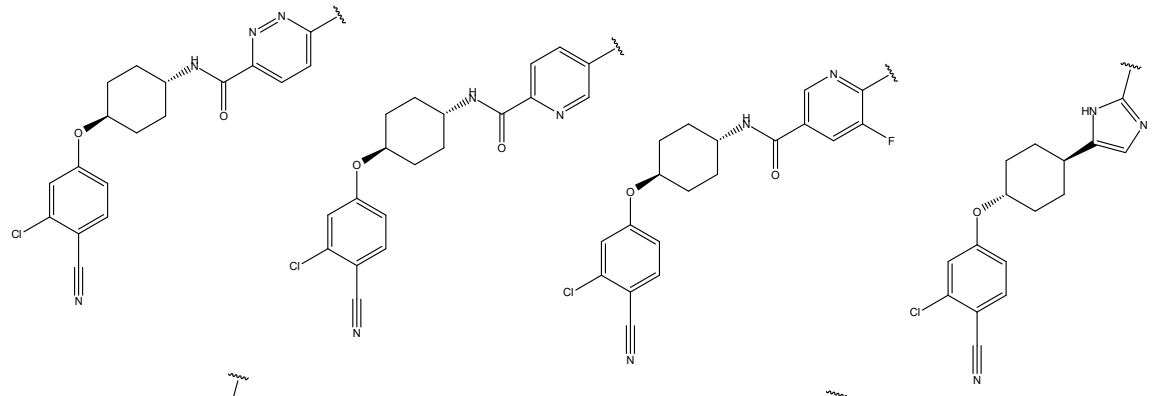
 ;

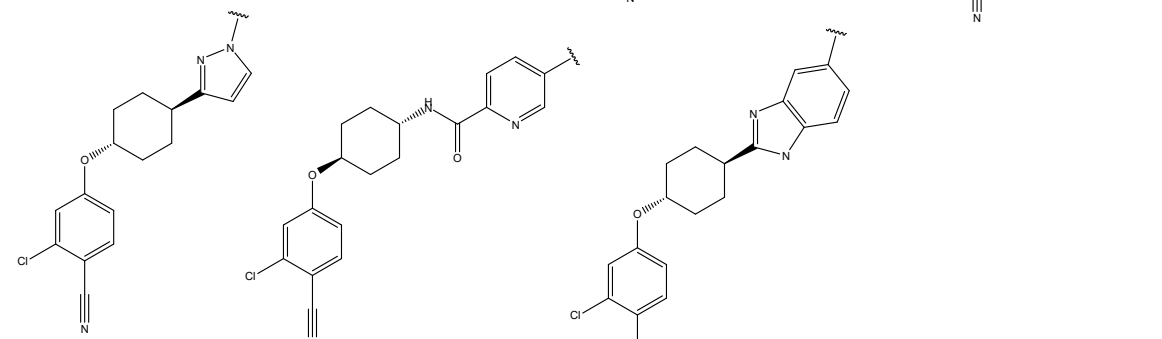
 ;

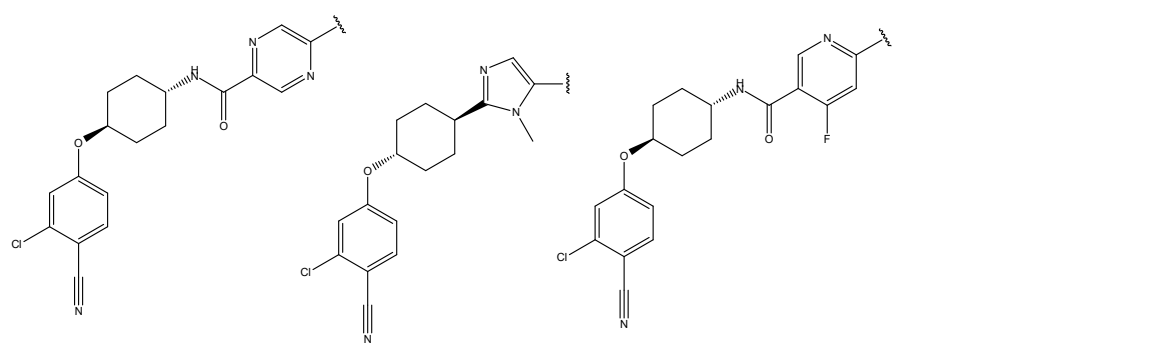
 ;

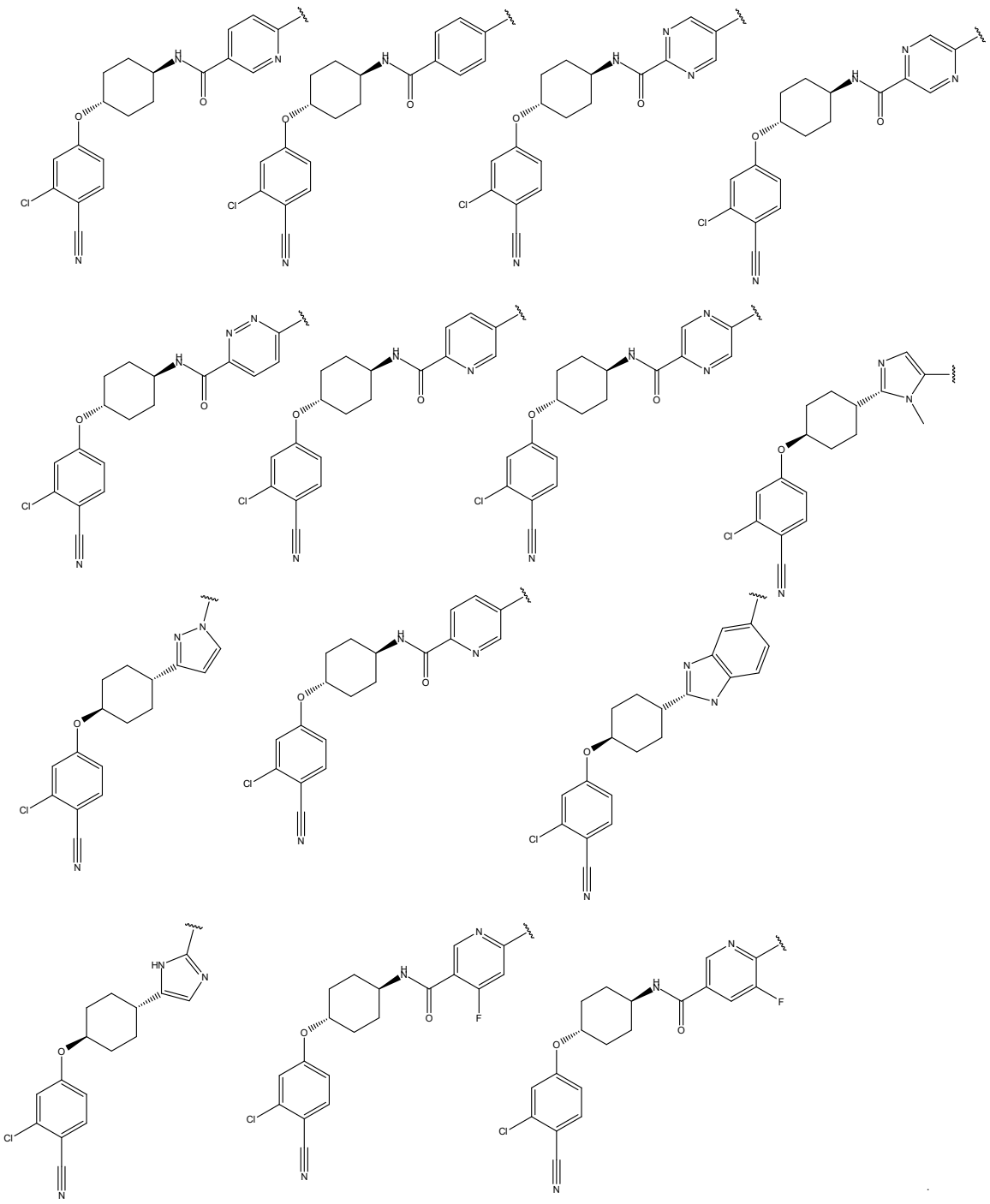












Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o compuesto bifuncional de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, la composición comprende además al menos un agente bioactivo adicional.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, el agente bioactivo es un agente anticanceroso.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona una composición terapéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos dos compuestos diferentes tal como se describen en cualquiera de las reivindicaciones 1-25.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto que comprende las etapas de administrar una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto o compuesto bifuncional tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-25 a un sujeto que lo necesita, en el que el compuesto es eficaz en el tratamiento o la mejora de al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, la enfermedad o trastorno es cáncer o enfermedad de Kennedy o ambos.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, es cáncer es cáncer de próstata.

En cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento, la composición comprende además una cantidad eficaz de al menos un agente anticanceroso adicional.

El contenido de todas las referencias, patentes, solicitudes de patente pendientes y patentes publicadas, citadas a lo largo de toda esta solicitud se incorpora por la presente expresamente por referencia. Excepto en los ejemplos, o cuando se indique explícitamente otra cosa, todas las cantidades numéricas en esta descripción que especifican cantidades de materiales, y similares, han de entenderse como modificadas por la palabra “aproximadamente”. Ha de entenderse que la cantidad superior e inferior, el intervalo y los límites de razones expuestas en el presente documento pueden combinarse independientemente. De manera similar, los intervalos y cantidades para cada elemento de la divulgación pueden usarse junto con intervalos

o cantidades para cualquiera de los otros elementos.

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas y métodos descritos en el presente documento. Se pretende que tales equivalentes se abarquen mediante el alcance de las siguientes reivindicaciones.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones detallados descritos en el presente documento se facilitan a modo de ejemplo para fines ilustrativos sólo, y no se considera de ningún modo que sean limitativos para la divulgación. Diversas modificaciones o cambios en vista de los mismos se les ocurrirán a los expertos en la técnica y se incluyen dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y se consideran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, las cantidades relativas de los componentes pueden variarse para optimizar los efectos deseados, pueden añadirse componentes adicionales y/o uno o más de los componentes descritos pueden sustituirse por componentes similares. Características y funcionalidades ventajosas adicionales asociadas con los sistemas, métodos y procedimientos de la presente divulgación resultarán evidentes a partir de las reivindicaciones adjuntas. Además, los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la divulgación descrita en el presente documento. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por las siguientes reivindicaciones.