

COMPUESTOS INMUNOMODULADORES DIMÉRICOS CONTRA MECANISMOS BASADOS EN CEREBLON

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/696,508 presentada el 11 de julio de 2018, la que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

ANTECEDENTES

En sus inicios figuraba como un teratógeno catastrófico, análogos derivados de la talidomida, conocidos como fármacos inmunomoduladores, ahora figuran rápidamente para el tratamiento del cáncer. Una de las características distintivas de la terapia inmunomoduladora es su asociación con la activación de los linfocitos T (McDaniel, JM et ál., *Adv. Hematol.* 2012:513702, 2012)). Uno de los mecanismos contra el cáncer propuestos para esta clase de fármacos es una respuesta inmunológica emergente contra los antígenos endógenos asociados a tumores que restablece la inmunovigilancia funcional contra las células tumorales. Numerosas barreras impiden la inmunidad antitumoral con una complejidad que ha evolucionado en gran medida para mantener bajo control el reconocimiento autoinmune. Mediante el uso de un modelo de pez cebra, se demostró que la talidomida modula la función de un receptor de sustrato de ubiquitina ligasa E3 conocido como cereblon, que posteriormente da como resultado un desarrollo anómalo de las extremidades (Ito, T. et ál., *Science* 327 (5971):1345, 2010). El cereblon se conserva en todas las especies de vertebrados. Se ha dicho que "las diferencias estructurales entre los análogos de fármacos IMiD influirán en la potencia y selectividad del reconocimiento y degradación del sustrato (Chamberlain, P. P., et ál., "Structure of the human cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals the molecular basis for responsiveness to thalidomide analogs". *Nat. Struct. Mol. Biol.* 21:803-9, 2014). El papel fisiológico de cereblon en la señalización y homeostasis de los linfocitos T se demostró utilizando genes inactivos de la línea germinal de *Crbn* homocigotos logrados mediante la escisión del exón 3 y 4 mediada por *flp* después del apareamiento con ratones transgénicos que expresan la recombinasa del promotor Cre del óvulo (Rajadhyaksha, A. M., et ál. *Behavioral Brain Res.* 226 (2):428, 2012). La inactivación elimina la expresión de *Crbn* en todos los tejidos, incluidos los de origen hematopoyético. La sangre periférica y los linfocitos esplénicos son similares en fenotipo y en número en ratones deficientes en comparación con las crías de la misma camada C57BL6 de tipo salvaje a los 3 meses de edad. Para explorar el umbral intrínseco para la activación de los linfocitos T de *Crbn*^{-/-}, se han llevado a cabo estudios in vitro y transferencias de células adoptivas en ratones congénicos alogénicos y ratones congénicos irradiados de forma

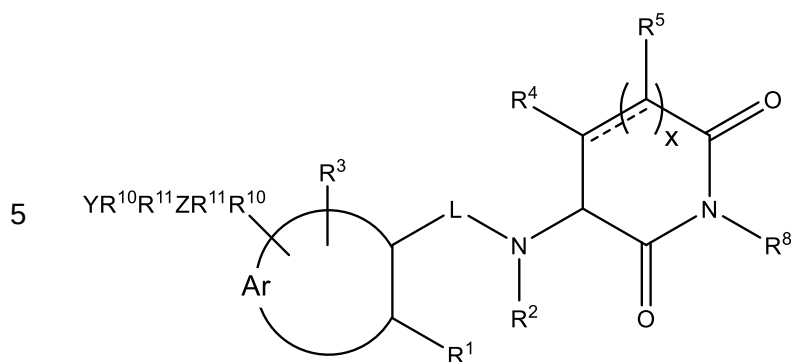
subletal apareados incorrectamente. Estos estudios muestran el papel del cereblon en la regulación de la activación de IL-2, IFN γ y el receptor de linfocitos T. Mediante el uso de melanoma B16, se ha demostrado que la ablación genética del cereblon conduce a un retraso significativo en el crecimiento del tumor.

Serían deseables nuevos desarrollos de terapia dirigida para mecanismos basados en cereblon para potenciar la inmunoterapia en enfermedades malignas. Muchas de las características asociadas con la deficiencia de *Crbn* son señaladas con la terapia IMiD (McDaniel, J. M., et ál. *Id.*; Luptakova, K.J., et ál., *Cancer immunology, immunotherapy: CII* 62 (1): 39, 2013; Zhou, Y., et ál., *Am. J. Hematol.* 83 (2), 144, 2008). Se confirmó que la lenalidomida, uno de los fármacos inmunomoduladores más inmunológicamente activos, se une al complejo CRBN-DDB1 mediante perlas y espectrometría de masas cuantitativa (MS) (Kronke, J., et ál., *Science* 343 (6168): 301, 2014). Sin embargo, numerosas barreras impiden la inmunidad antitumoral con una complejidad que ha evolucionado en gran medida para mantener bajo control el reconocimiento autoinmune. Las modalidades mejoradas que potencian la terapia de bloqueo de puntos de control expandirán el uso de inmunoterapias en pacientes con cáncer que tienen respuestas terapéuticas limitadas a los agentes actuales o desarrollan resistencia a los fármacos en la terapia. Por lo tanto, lo que se necesitan son nuevos compuestos que se dirijan a los mecanismos y métodos basados en cereblon para producir y hacer uso de los nuevos compuestos. Las composiciones y los métodos descritos en este documento abordan estas y otras necesidades.

COMPENDIO

De acuerdo con los propósitos de los materiales y métodos descritos, tal como se incorporan y se describen ampliamente en el presente documento, la materia descrita, en un aspecto, se refiere a compuestos, composiciones y métodos para producir y utilizar compuestos y composiciones. En ejemplos específicos, se describen dímeros de fármacos inmunomoduladores, por ejemplo, dímeros de ligandos de ligasa E3. Los dímeros descritos en este documento pueden ser dos de los mismos fármacos inmunomoduladores unidos entre sí o dos fármacos inmunomoduladores diferentes unidos entre sí.

En ciertas modalidades, los compuestos descritos pueden tener una estructura representada por la Fórmula I:



Fórmula I

10 en donde,

Ar es arilo o heteroarilo;

L está ausente (es decir, un enlace) o es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -SO₂, -SO₂R'; SO₂R'R'; -SO₂NR'R''; -SO₂NR''C (= O); -NR'SO₂R'; -R'SO₂NR'R''; -C (= O); -C (= O) R'; -OC (= O) R'; -C (= O) NR'R''; -NR'C (= O) R'; -NR'C (= O) R'C (= O); -OR'; -NR'R''; -SR'; -N₃-C (= O) OR'; -O (CR'R'')_rC (= O) R'; -O (CR'R'')_rNR''C (= O) R'; -O (CR'R'')_rNR''SO₂R'; -OC (= O) NR'R''; -NR'C (= O) OR''; y alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

15 en donde R', R'', and R''' se seleccionan individualmente de hidrógeno; alquilo sustituido o no sustituido; alquenilo sustituido o no sustituido; éter sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido o amina sustituida o no sustituida; y r es un número entero de 1 a 6;

20 R¹, R² y R³ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquileno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, y combinaciones de estos; o

30 R¹ y R² se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros; y cuando R¹ y R² se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, Ar opcionalmente no está fusionado

con el anillo heterocíclico de 5-7 miembros pero es un sustituyente del anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R^4 y R^5 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxilo, sulfhidrido, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo y combinaciones de estos;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos;

cada R^{10} se selecciona independientemente de O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $N(CH_3)$, $CH=CH$, $C\equiv C$, SO_2 , SO_2NH , C (O), C (O) O, C (O) NH, C (O) CH_2 , $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, $NH(CH_2)_3NH$ y $NHCH_2CF_2CH_2$;

cada R^{11} se selecciona independientemente de $(CR'R'')$, C (= O) NR' NR'C (O), C (= O), $-SO_2-$, SO_2R' SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C (= O)$; $-NR'SO_2R''$; $-R'SO_2NR'$; $-C (= O) R'$; $-OC (= O) R'$; $-C (= O) NR''$; $-NR'C (= O) R'$; $-NR'C (= O) R'C (= O)$; $-OR'$; $-NR'$; $-SR'$; donde r es de 1 a 6;

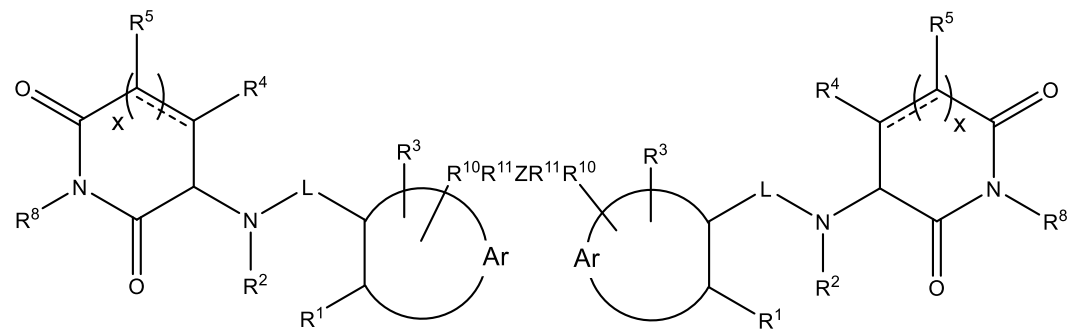
Z está ausente, es amino, alquilo C_1-C_{10} , polialcóxido C_{1-10} , cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Y es un ligando de ligasa E-3; y

X es 0, 1 o 2;

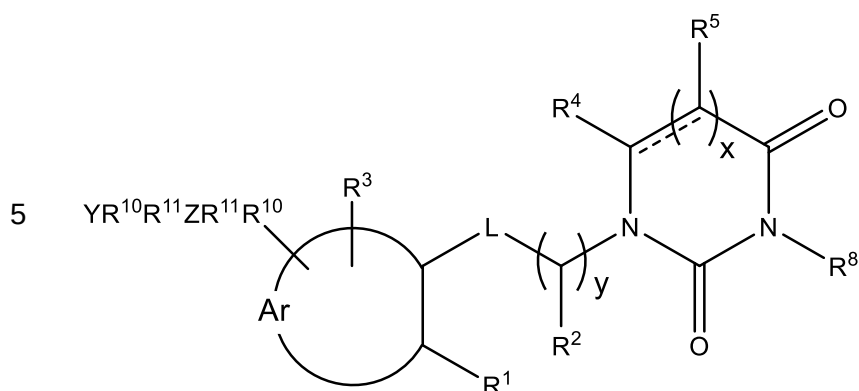
en donde el enlace --- está presente o ausente.

En un ejemplo específico de Fórmula I, los compuestos pueden tener una fórmula representada por la Fórmula I-A:



Fórmula I-A.

Los compuestos descritos pueden tener una estructura representada por la Fórmula II:



Fórmula II

en donde,

Ar es arilo o heteroarilo;

L está ausente o es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}'$; $\text{SO}_2\text{R}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{R}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{C}(=\text{O})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'\text{C}(=\text{O})$; $-\text{OR}'$; $-\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SR}'$; $-\text{N}_3-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$; y alquilo alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido;

en donde R' , R'' , and R''' se seleccionan individualmente de hidrógeno; alquilo sustituido o no sustituido; alqueno sustituido o no sustituido; éter sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido o amina sustituida o no sustituida; y r es un número entero de 1 a 6;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquileno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos o

R^1 y R^2 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros; y en donde, cuando R^1 y R^2

se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, Ar opcionalmente no está fusionado con el anillo heterocíclico de 5-7 miembros, pero es un sustituyente del anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R^4 y R^5 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxilo, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico y combinaciones de estos;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos;

cada R^{10} se selecciona independientemente de O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, N (CH_3), $CH = CH$, $C \equiv C$, SO_2 , SO_2NH , C (O), C (O) O, C (O) NH, C (O) CH_2 , $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, NH (CH_2)₃NH y $NHCH_2CF_2CH_2$;

cada R^{11} se selecciona independientemente de, (CR'R''), C (= O) NR' NR'C (O), C (= O), $-SO_2-$, SO_2R' , SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C (= O)$; $-NR'SO_2R'$; $-R'SO_2NR'$; $-C (= O) R'$; $-OC (= O) R'$; $-C (= O) NR''$; $-NR'C (= O) R''$; $-NR'C (= O) R'C (= O)$; $-OR'$; $-NR'$; $-SR'$; donde r es de 1 a 6;

Z está ausente, es amino, alquilo C₁-C₁₀, polialcóxido C₁-₁₀, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

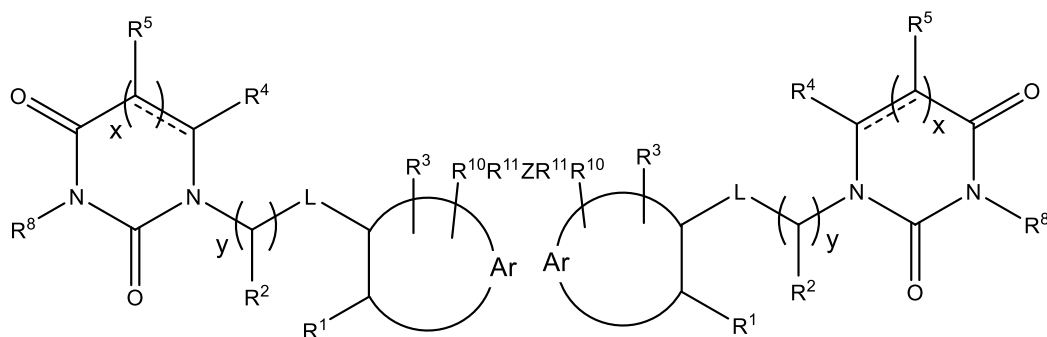
Y es un ligando de ligasa E-3; y

X es 0, 1 o 2;

y es de 1 a 6; y

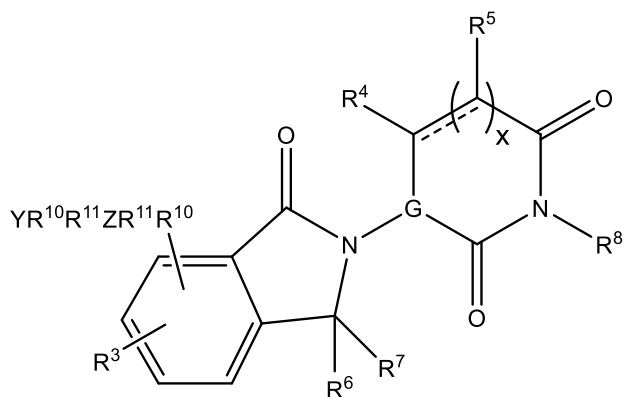
en donde el enlace --- está presente o ausente.

En un ejemplo específico de Fórmula II, los compuestos pueden tener una fórmula representada por la Fórmula II-A:



Fórmula II-A.

Los compuestos descritos pueden tener una estructura representada por la Fórmula III:



Fórmula III

en donde,

G es C, S, N, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, o combinaciones de estos;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos;

R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxilo, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos; y

R⁶ y R⁷ son individualmente hidrógeno o alquilo C₁-C₈, o R⁶ y R⁷ se combinan para formar = O;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de O, NH, CH₂, OCH₂, NHCH₂, N (CH₃), CH = CH, C≡C, SO₂, SO₂NH, C (O), C (O) O, C (O) NH, C (O) CH₂, NHSO₂, OCH₂O, NHCONH, NHCH₂CH₂O, NH (CH₂)₃NH y NHCH₂CF₂CH₂;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de (CR'R''), C (= O) NR'NR'C (O), C (= O), -SO₂-

$\text{SO}_2\text{R}'; \text{SO}_2\text{R}''$; $-\text{SO}_2\text{NR}'$; $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{R}'\text{SO}_2\text{NR}'$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'\text{C}(=\text{O})$; $-\text{OR}'$; $-\text{NR}'$; $-\text{SR}'$; donde r es de 1 a 6;

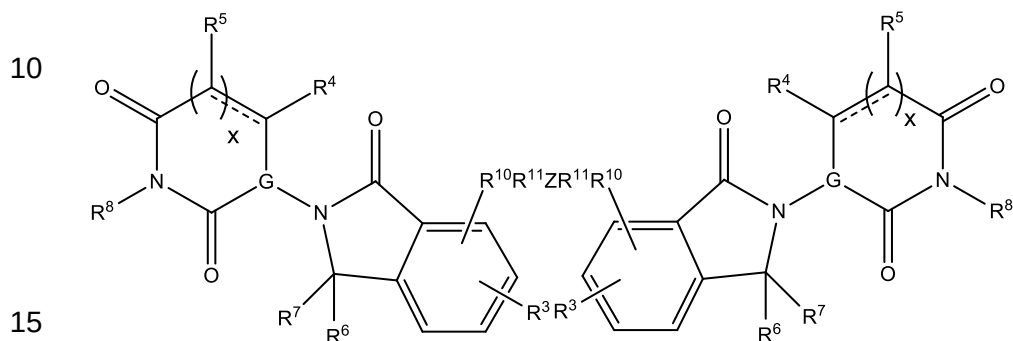
Z está ausente, es amino, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, polialcóxido $\text{C}_1\text{-}_{10}$, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Y es un ligando de ligasa E-3; y

5 x es 0, 1 o 2; y

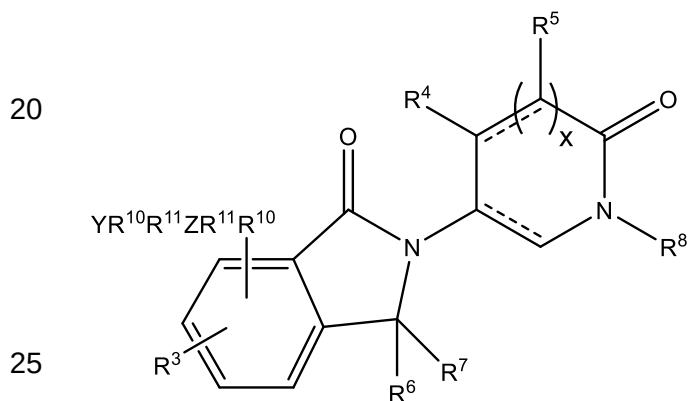
en donde el enlace --- está presente o ausente.

En un ejemplo específico de Fórmula III, los compuestos pueden tener una fórmula representada por la Fórmula III-A:



Fórmula III-A.

Los compuestos descritos pueden tener una estructura representada por la Fórmula IV:



Fórmula IV

en donde,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no

sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos;

R^4 , R^5 y R^8 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxilo, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos; y

R^6 y R^7 son individualmente = O, hidrógeno, alquilo C_1 - C_8 , o R^6 y R^7 se combinan para formar = O; cada R^{10} se selecciona independientemente de O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, N (CH_3), $CH = CH$, $C \equiv C$, SO_2 , SO_2NH , C (O), C (O) O, C (O) NH, C (O) CH_2 , $NHSO_2$, OCH_2O , $NHCONH$, $NHCH_2CH_2O$, NH (CH_2) $_3$ NH y $NHCH_2CF_2CH_2$;

cada R^{11} se selecciona independientemente de $(CR'R'')$, C (= O) NR' NR''C (O), C (= O), $-SO_2-$ SO_2R' ; SO_2R'' , $-SO_2NR'$; $-SO_2NR''C (= O)$; $-NR'SO_2R'$; $-R'SO_2NR''$; $-C (= O) R'$; $-OC (= O) R'$; $-C (= O) NR''$; $-NR'C (= O) R'$; $-NR'C (= O) R''C (= O)$; $-OR'$; $-NR'$; $-SR'$; donde r es de 1 a 6;

Z está ausente, es amino, alquilo C_1 - C_{10} , polialcóxido C_1 - $_{10}$, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Y es un ligando de ligasa E-3; y

x es 0, 1 o 2; y

en donde el enlace --- está presente o ausente.

En aspectos específicos, el tema descrito se refiere a métodos para reducir el riesgo de que un sujeto padezca una enfermedad o un trastorno autoinmune, prevenirlos o tratarlos. En otros aspectos específicos, la materia descrita se refiere a métodos para inducir la degradación de una proteína diana en una célula. En otros aspectos específicos, el tema descrito se refiere a métodos para reducir el riesgo, prevenir o tratar una enfermedad o afección en un paciente en donde dicha enfermedad o afección se debe a la actividad proteica desregulada. En otros aspectos específicos, el tema descrito se refiere a métodos para inhibir un resto de unión de ubiquitina ligasa de cereblon E3 (CLM), el que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En otros aspectos específicos, el tema descrito se refiere a métodos para reducir el riesgo de cáncer en un sujeto, prevenirlo o tratarlo. En otros aspectos específicos, el tema descrito se refiere a métodos para tratar una enfermedad o trastorno genético en un sujeto.

Las ventajas adicionales se establecerán en parte en la descripción que figura más adelante y en parte será evidente a partir de la descripción o se puede aprender con la práctica de los aspectos

descritos a continuación. Las ventajas descritas más adelante se realizarán y se obtendrán mediante los elementos y las combinaciones que se señalan particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Se ha de comprender que tanto la descripción general que antecede como la descripción detallada que sigue tienen únicamente fines ilustrativos y explicativos y no restrictivos.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras adjuntas, que se incorporan y forman parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos que se describen a continuación.

La Figura 1 muestra una clase general de fármacos *bis*-inmunomoduladores capaces de dirigir los mecanismos de degradación de proteínas cereblon.

10 **La Figura 2** muestra las estructuras de los fármacos *bis*-inmunomoduladores **SM2-048** y **SY2-060**.

La Figura 3 muestra otros ejemplos de fármacos *bis*-inmunomoduladores enlazados en O.

La Figura 4 muestra ejemplos de fármacos *bis*-inmunomoduladores enlazados en C.

15 **La Figura 5** muestra ejemplos de fármacos inmunomoduladores de Len vinculados a un ligando de ligasa VHL-E3.

La Figura 6 muestra ejemplos de fármacos inmunomoduladores de talidomida vinculados a un ligando de ligasa VHL-E3.

La Figura 7 muestra ejemplos de unidades enlazadoras alternativas.

20 **Las Figuras 8A-8C** muestran que la lenalidomida aumenta la producción de IL-2 en ausencia de coestimulación de CD28 en linfocitos T humanos pero no en los de ratón. Se estimularon linfocitos T purificados de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos en presencia de concentraciones crecientes de anticuerpo anti-CD3 ϵ en presencia de lenalidomida (Len) 10 μ M o control de vehículo (DMSO). Se midieron el ARNm de IL-2 (**Figura 8A**) y la secreción de proteínas (**Figura 8B**) en las células y el sobrenadante del cultivo, respectivamente. Los linfocitos T se estimularon con concentraciones crecientes de anti-CD3 α solo sin anticuerpo anti-CD28 para proporcionar coestimulación en presencia de DMSO (control de vehículo) o (A) lenalidomida (Len) 10 μ M o (**Figura 8B**) concentraciones crecientes de lenalidomida que varían de 0,1 a 100 μ M. Los niveles de citocinas se determinaron mediante ELISA. (**Figura 8C**) Análisis de transferencia Western de linfocitos T humanos y de ratón estimuladas con anti-CD3 ϵ 5 μ g/ml + 1 μ g/ml de anticuerpo anti-CD28 tratado durante 24 h con DMSO, lenalidomida o pomolidomida 10 y 20 μ M. Los resultados son representativos de tres experimentos independientes. WB muestra la expresión de IKZF1 (también conocido como Ikaros), CRBN y β -actina. El análisis estadístico se realizó con ANOVA, seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnett. * = p < 0,05, *** = p < 0,001

Las Figuras 9A-9C muestran que la estructura del cereblon se concentra en diferentes especies. La **Figura 9A** es una superposición de cintas de estructuras cristalinas de rayos X humanos (morado, PDB 4TZ4), de pollo (azul, PDB 4CI2) y estructura post-MD de cereblon de ratón (amarillo, PDB 4TZ4) con residuos His378, Trp380, Trp400, Tyr402 y los ligandos talidomida (amarillo), lenalidomida (verde) y pomalidomida (azul) se muestran como referencia. La **Figura 9B** es una superposición de poses de ligando de lenalidomida (verde) para los sistemas equilibrados post-MD del sitio de unión de talidomida de CRBN después del acoplamiento de ajuste inducido (IFD) para hCRBN (rojo), hmCRBN (verde), gCRBN (naranja), que se muestra con la estructura de proteína equilibrada post-MD de hCRBN (rojo) mostrada como referencia. La **Figura 9C** es una superposición de cereblon humanos y de ratón (Val380 e Ile391 para mCRBN; Glu377 y Val388 para hCRBN), están señalados como tubos delgados.

Las Figuras 10A-10I muestran la caracterización de ratones deficientes en CRBN. En la **Figura 10A**, la amplificación por PCR de ADN de ratones *C57BL/6 Crbn^{+/+}*, *Crbn^{+/-}* y *Crbn^{-/-}* (NT = control sin plantilla) con cebadores específicos de tipo salvaje (WT) y con inactivación de genes (KO) confirman la inactivación génica de la línea germinal de *Crbn* ($n = 2$). Se confirmó el genotipo en todos los ratones utilizados para la experimentación. La **Figura 10B** muestra qRT-PCR para el ARNm de cereblon específico del exón 3-4 en relación con la proteína de unión a la caja TATA (TBP) aislada de la médula ósea (BM), ganglios linfáticos (LN), sangre periférica (PB), timo (TH), bazo (SP), linfocitos B esplénicos (B), linfocitos T esplénicos (T), linfocitos T CD4 + y T CD8 +. En la **Figura 10C**, la expresión de la proteína cereblon por inmunotransferencia en linfocitos T esplénicos de *Crbn^{+/+}*, *Crbn^{+/-}* y *Crbn^{-/-}* inactivados demuestra deficiencia de cereblon. La producción de citocinas de linfocitos T CD3 + de *Crbn^{+/+}* y *Crbn^{-/-}* después de la estimulación anti-CD3 ϵ o anti-CD3 ϵ /anti-CD28. La **Figura 10D** muestra IL-2 después de 48 horas, (**Figura 10E**) interferón gamma (IFN γ) y (**Figura 10F**) TNF α después de 72 horas, citocinas de *Crbn^{-/-}* y *Crbn^{+/+}* suero de ratón ($n = 3$). Las **Figuras 10G-10I** muestran la proliferación *in vitro* usando tinción CellTrace Violet area (CTV-A) de linfocitos T de *Crbn^{+/+}* y *Crbn^{-/-}* inducida por anti-CD3 ϵ / anti-CD28 (**Figura 10G y 10I**) o anti-CD3 ϵ solo (**Figura 10H**) con el área total bajo la curva indicada. Los datos se analizaron mediante una prueba t de dos vías no apareada con datos significativos indicados * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$.

Las Figuras 11A-11H muestran que la deficiencia de cereblon promueve la inmunidad de linfocitos T antitumorales. En las **Figuras 11A y 11B**, se inyectaron tumores B16 por vía subcutánea en ratones *Crbn^{+/+}* ($n = 4$) o *Crbn^{-/-}* ($n = 5$) y se midió el volumen del tumor durante 18 días. En la **Figura 11C**, el crecimiento del tumor se muestra después de la inyección de 1×10^6 *CRBN^{+/+}* ($n = 9$) o *CRBN^{-/-}* ($n = 9$) ratones con 20 UI de IL-2 de ratón administrada en los días 3, 4 y 5 después de la

inyección del tumor. En la **Figura 11D**, los tumores se extrajeron el día 14 y se analizaron para detectar linfocitos T reactivos antitumorales. La citometría de flujo para la interacción del tetrámero CD44 y Trp2 mediante linfocitos T que se infiltran en el tumor. En la **Figura 11E**, la expresión de granzima B en TIL y (**Figura 11F**) la citotoxicidad de *Crbn*^{+/+} y *Crbn*^{-/-} los linfocitos T OT1 contra el melanoma B16 que expresan el ligando análogo ovoalbúmina que es reactivo al receptor de linfocitos T transgénicos expresado por los linfocitos T CD8 + OT1. La **Figura 11G** muestra la citometría de flujo para la expresión de 2-NBDG después de la activación de CD8+ TIL que expresa el marcador PD-1 supresor (**Figura 11H**).

La **Figura 12** muestra la actividad funcional de dBET1 en linfocitos T humanos y de ratón. A la derecha hay un diagrama esquemático de la función degradante de CRBN / DDB1 / CUL4A y ubiquitina. A la izquierda está la estructura de dBET1 y *N*-metil-dBET1. Los linfocitos T humanos purificados de PBMC y activados por anti-CD3ε / anti-CD28 y tratados con DMSO (control de vehículo), o tratados con DMSO (0,1%), 10 μM JQ1, dBET1 o un control inactivo de dBET1 (M-dBET1). La degradación del BRD4 objetivo JQ1 se muestra en las células tratadas con dBET1. La supresión de c-Myc es evidente con la supresión enzimática de JQ1 y dBET1 a través de la degradación. Se aislaron linfocitos T de ratón y se activaron con anti-CD3ε / anti-CD28 y se trataron con dBET1 1 μM durante 30 minutos o 2 horas. En estos experimentos se utilizó DMSO como control de vehículo. El tratamiento con Pomolidomida (Pom) (0,5 μM) no logró reducir la expresión de BRD4 pero revirtió la degradación observada a través de dBET1, lo que indica que Pom se une a CRBN y compite por la interacción con dBET1. Análisis de transferencia Western para la expresión de BRD4, c-Myc, CRBN y β-actina en linfocitos T humanos y de ratón tratados con vehículo (DMSO), JQ1 y dBET1 y M-dBET1 durante 48 h. Se muestra CRBN para linfocitos T humanos y se proporciona el control de carga de vinculina de linfocitos T humanos y de ratón. Se trató con vehículo (DMSO, 0,1%), JQ1, dBET1 (1 μM) mostrado para células de ratón. Los resultados mostrados son representativos de tres experimentos independientes.

Las **Figuras 13A** y **13B** ilustran el agotamiento de la proteína CRBN dirigida a través de la degradación seleccionada como diana. La **Figura 13A** muestra las estructuras de SY2-060 y SM2-048. La **Figura 13B** muestra el análisis de transferencia Western de linfocitos T humanos estimulados con anti-CD3 / anti-CD28 purificados de sangre periférica de un donante sano. La expresión de CRBN y vinculina después del tratamiento con DMSO (0,1%), pomalidomida (Pom 10 μM), CC122 (10 μM) y después de SY2-060 o SM2-048 0,1, 1 y 10 μM muestra una reducción significativa en la expresión de CRBN con SM2-048. Se muestran ejemplos de resultados de dos degradadores de CRBN bifuncionales.

Las Figuras 14A, 14Cy 14D muestran datos de ratón y la Figura 14B muestra datos de linfocitos T CD8 + humanos activados con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28. Los niveles de cereblon intracelular disminuyeron y luego aumentaron en momentos posteriores, lo que sugiere que puede desempeñar un papel en la resolución inmunitaria. En la Figura 14C, las células tratadas con rapamicina para bloquear la señalización de mTORC1 no lograron el aumento de cereblon. En la Figura 14D, los linfocitos T *Crbn*^{-/-} tienen un índice de proliferación más alto que es sensible al tratamiento con rapamicina. Los resultados indican que los niveles más altos de cereblon están relacionados con un bucle de retroalimentación negativa posterior a mTOR.

En la Figura 15A, los linfocitos T *Crbn*^{-/-} y *Crbn*^{+/+} CD8 + se activaron con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28. Los genes efectores aumentados (*Tbx21*, *Eomes*, *Gzmb* y *Prf1*) aumentaron significativamente en los linfocitos T CD8 + *Crbn*^{-/-}. En la Figura 15B, la transferencia adoptiva de linfocitos T *Crbn*^{-/-} a ratones con tumores de melanoma B16 retrasó significativamente el crecimiento tumoral, lo que es consistente con funciones efectoras mejoradas *in vivo*. En la Figura 15C, la eliminación de genes específicos de células de *Crbn* en linfocitos T con *Crbn*^{f/f}; Lck-Cre también resultó en un crecimiento tumoral reducido, lo que indica que los linfocitos T *Crbn*^{-/-} tienen una inmunidad antitumoral mejorada y funciones efectoras aumentadas que conducen a la hipótesis terapéutica que la reducción de los niveles de cereblon en los linfocitos T puede promover su potencial terapéutico contra el cáncer.

La Figura 16 contiene una transferencia Western que muestra niveles de cereblon intracelulares reducidos en linfocitos T humanos después de 24 horas de tratamiento con SM2-145. El agotamiento de cereblon con este tratamiento depende de la actividad del proteasoma de ubiquitina, ya que fue revertida por tres inhibidores de proteasoma diferentes. Se muestra especificidad para la degradación de CRBN sobre Ikaros (también conocido como IKZF1), que son los objetivos establecidos de los fármacos inmunomoduladores. Se muestra la concentración de SM2145 que conduce a una degradación del 50% del cereblon (DC₅₀) = 2,88 nM. Bortez = bortezomib; MG132 = inhibidor del proteasoma; MLN4924 = inhibidor de NEDD8.

La Figura 17 contiene una transferencia Western que muestra niveles reducidos de cereblon (CRBN) en linfocitos T CD8 + de ratón después de 24 horas de tratamiento con SM2145 (molécula destructora de cereblon, CDM) pero no lenalidomida (Len) o el conjugado enlazador-Len (SM3-095). Los datos indican que se pueden usar ratones para probar esta clase de compuestos que requiere una estructura dimérica para reducir los niveles de CRBN.

La Figura 18 es una representación gráfica de los resultados combinados de 70 compuestos seleccionados a 10 nM usando transferencia Western que muestra niveles reducidos de cereblon

(CRBN) en linfocitos T CD8 + humanos después de 24 horas de tratamiento con el fármaco. Se estableció la densidad relativa de CRBN/vinculina para SM2145 y otros compuestos. Los datos indican que varias moléculas pequeñas homodiméricas o heterodiméricas relacionadas reducen los niveles de CRBN por debajo de SM2-145 (las barras se muestran en 40, 44, 46, 47, 50, 52, 53 y 65-67). Este ensayo es un ensayo de transferencia Western estándar para la expresión de CRBN en relación con la vinculina. Cada compuesto se agregó durante 24 horas a una concentración de 10 nM respecto a linfocitos T humanos. Se usó 0,1 por ciento de DMSO como control de vehículo. Los resultados se expresaron en relación con las células tratadas con SM2-145 en la misma placa como una relación de CRBN/vinculina. Cada transferencia contenía un control tratado con SM2-145. Se llevó a cabo una densitometría y la proporción de cada compuesto se expresó en relación con la corrida de SM2-145 en la transferencia.

La Figura 19 muestra linfocitos T expandidos de pacientes con melanoma sometidos a análisis de citocinas y activación. Los ensayos de citocinas para la detección de interleucina-2 (IL-2) e interferón- γ (IFN- γ) después de la activación con una concentración creciente de anticuerpo anti-CD3 (OKT3) muestran un perfil diferente para SM2-145 (CDM) en comparación con CC122 (avadomide, Ava), lo que indica que estas moléculas pequeñas aumentan activamente la función de los linfocitos T pero a través de distintos mecanismos. Veh = células tratadas con vehículo DMSO 0,1%

La Figura 20 muestra las propiedades estructurales de los CDM que inducen diferentes especificidades de la diana. Se trataron linfocitos T CD8 + humanos aislados con dosis crecientes de EC1-168. Esta molécula tiene una DC_{50} para Ikaros a 10 pM y para CRBN a <1 pM. Se pueden proporcionar propiedades funcionales únicas a los compuestos CDM mediante un reclutamiento de proteínas distinto.

La Figura 21 muestra las propiedades estructurales de los CDM que inducen diferentes especificidades de diana. Se trataron linfocitos T CD8 + humanos aislados con dosis crecientes de EC2-134. Esta molécula tiene una DC_{50} para Ikaros a 10 nM y para CRBN a 100 pM. Se pueden proporcionar propiedades funcionales únicas a los compuestos CDM mediante un reclutamiento de proteínas distinto.

La Figura 22 es un esquema de una hipótesis para la selectividad de los CDM que primero inducen un homodímero CRBN:CRBN en dosis más bajas que conducen a la degradación dependiente del proteasoma. La saturación del ligando bloquea este complejo, lo que conduce a las funciones monoméricas del componente del fármaco inmunomodulador que luego degrada su molécula diana (como Ikaros). Se pueden proporcionar propiedades funcionales únicas a los compuestos CDM mediante un reclutamiento de proteínas distinto. Se supone que estos muestran

más actividad terapéutica que los fármacos inmunomoduladores tradicionales.

La Figura 23 es un gráfico que muestra los linfocitos T humanos activados con una serie de fármacos inmunomoduladores que conducen a niveles más altos de expresión del marcador de activación CD25 (receptor de IL-2 alfa) en comparación con las células no estimuladas y las células de control activadas. La molécula de CDM EC1-168 induce más potenciación inmune a 10 nM en este ensayo. Ctrl = células estimuladas con anti-CD3 / anti-CD28; Veh = vehículo, DMSO 0,1%; Len = lenalidomida; Pom = pomalidomida; CC-122 = avadomida.

La Figura 24 es un gráfico de resultados de transferencias Western de linfocitos T esplénicos purificados de ratones tratados por vía oral con una dosis única de 75 mg/kg de SM2-145. Se obtuvieron tres ratones de cada marca temporal (1, 6, 12 y 24 horas) después del tratamiento. Los resultados muestran una reducción parcial de los niveles de cereblon a las 6 horas. Se observó escasa estabilidad de este compuesto en estudios farmacocinéticos.

La Figura 25 contiene un análisis de transferencia Western de linfocitos T purificados de ratones tratados por vía oral con una dosis única de 75 mg/kg de EC2-035 y EC2-134. Los resultados muestran una reducción sostenida de los niveles de cereblon a las 6, 9 y 12 horas en linfocitos T esplénicos purificados.

La Figura 26 es un gráfico de los resultados del análisis de transferencia Western realizado y mostrado gráficamente a partir de linfocitos T purificados de linfocitos T *Crbn*^{-/-} (K/O), *linfocitos T Crbn*^{+/+} de tipo salvaje y de linfocitos T aislados de ratones tratados por vía oral con una dosis única de 12,5, 25 y 75 mg/kg de EC2-134. Los resultados muestran niveles de cereblon dependientes de la dosis inversa, lo que indica que hubo saturación del objetivo. Sin embargo, los niveles de cereblon se reducen significativamente alcanzando los de *los linfocitos T Crbn*^{-/-} a la dosis más baja.

La Figura 27 es un gráfico de los resultados del análisis de transferencia Western realizado en ratones que se muestran en la Figura 26 con evaluación de Ikaros. Los linfocitos T purificados de linfocitos T *Crbn*^{-/-} (K/O), *linfocitos T Crbn*^{+/+} de tipo salvaje y linfocitos T aislados de ratones tratados por vía oral con una dosis única de 12,5, 25 y 75 mg/kg de EC2-134 tienen niveles similares de Ikaros. Los resultados muestran un vínculo específico con el objetivo.

La Figura 28 es un gráfico de los resultados del análisis de transferencia Western realizado y mostrado gráficamente a partir de esplenocitos totales de *linfocitos T Crbn*^{-/-} (K/O), *linfocitos T Crbn*^{+/+} de tipo salvaje y linfocitos T aislados de ratones tratados por vía oral con una dosis única de 12,5, 25 y 75 mg/kg de EC2-134. Los resultados muestran niveles de cereblon dependientes de la dosis inversa en una población más compleja de células que incluyen linfocitos T.

La Figura 29 muestra un análisis de transferencia Western realizado en células HEK que

carecen de CRBN debido al agotamiento del gen inducido por CRISPR. Los resultados muestran una mayor escisión de PARP y muerte celular en respuesta a los agentes que dañan el ADN paclitaxel, etopósido y cisplatino. Los resultados apoyan la idea presentada en el manuscrito asociado de que cereblon controla la apoptosis inducida por daños en el ADN. La hipótesis terapéutica basada en este resultado es que las moléculas destructoras de cereblon (CDM) pueden aumentar la actividad antitumoral en combinación con la radioterapia y la quimioterapia que daña el ADN además de la potenciación de la inmunoterapia de linfocitos T.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los materiales, compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento pueden entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de aspectos específicos del tema descrito, las Figuras y los Ejemplos incluidos en ella.

Antes de que se divulguen y describan los presentes materiales, compuestos, composiciones y métodos, debe entenderse que los aspectos descritos a continuación no se limitan a métodos sintéticos específicos o reactivos específicos, ya que tales pueden, evidentemente, variar. Asimismo, se debe entender que la terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir aspectos particulares únicamente y no pretende ser limitante.

Además, a lo largo de esta memoria descriptiva, se hace referencia a diversas publicaciones. Las descripciones de dichas publicaciones se incorporan en su totalidad a la presente solicitud mediante esta referencia con el fin de describir más completamente el estado de la técnica a la que pertenece el tema divulgado. Las referencias descritas también se incorporan en el presente documento de forma individual y específica mediante referencia por el material contenido en ellas que se discute en el enunciado en el que se basa la referencia.

Definiciones generales

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos, los que se definirán con los siguientes significados:

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra "comprenden" y otras formas de la palabra, como "que comprende" y "comprende", significa que incluye, entre otros, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

Tal como se usan en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una composición" incluye mezclas de dos o más de tales composiciones, la referencia a "un inhibidor" incluye mezclas de dos o más de tales inhibidores y similares.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descritos posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o la circunstancia y casos en los que no.

5 A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de la divulgación son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene de forma inherente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba. Además, cuando aquí se establecen rangos numéricos de alcance variable, se contempla que sea posible usar cualquier combinación de estos valores, incluidos los
10 valores enumerados. Además, los rangos se pueden expresar en el presente documento como "alrededor de" un valor particular y/o "alrededor de" otro valor particular. Cuando se expresa tal rango, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "alrededor de", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los criterios de
15 valoración de cada uno de los rangos son significativos tanto en relación con el otro criterio de valoración como independientemente del otro criterio de valoración. A menos que se indique lo contrario, la expresión "alrededor de" significa dentro del 5 % (*por ejemplo*, dentro del 2 % o 1 %) del valor particular modificado por la expresión "alrededor de".

20 Por "reducir" u otras formas de la palabra, como "que reduce" o "reducción", se entiende la disminución de un evento o característica (*por ejemplo*, crecimiento tumoral, metástasis). Se entiende que esto es típicamente en relación con algún valor estándar o esperado, en otras palabras, es relativo, pero que no siempre es necesario que se haga referencia al valor estándar o relativo. Por ejemplo, "reduce el crecimiento tumoral" significa que disminuye la cantidad de células tumorales en relación con un estándar o un control.

25 Por "prevenir" u otras formas de la palabra, como "que previene" o "prevención", se entiende detener un evento o característica en particular, estabilizar o retrasar el desarrollo o progresión de un evento o característica en particular, o minimizar la posibilidades de que ocurra un evento o característica en particular. Prevenir no requiere comparación con un control, ya que normalmente es más absoluto que, por ejemplo, reducir. Como se usa en este documento, algo se podría reducir pero
30 no prevenirse, pero algo que se reduce también podría prevenirse. Asimismo, algo se podría prevenir pero no reducirse, pero algo que se previene también podría reducirse. Se entiende que cuando se usan reducir o prevenir, a menos que se indique específicamente lo contrario, el uso de la otra palabra también se describe expresamente.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" se refiere a la obtención de resultados clínicos beneficiosos o deseados. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, uno o más de: alivio de uno o más síntomas (como crecimiento tumoral o metástasis), disminución de la extensión del cáncer, estado estabilizado (*es decir*, sin empeoramiento) del cáncer, retraso de la propagación (*p. ej.*, metástasis) del cáncer, retraso de la aparición o recurrencia del cáncer, retraso o enlentecimiento de la progresión del cáncer, mejora del estado del cáncer y remisión (ya sea parcial o total).

El término "paciente" se refiere preferiblemente a un ser humano que necesita tratamiento con un agente contra el cáncer o un tratamiento con cualquier fin, y más preferiblemente a un ser humano que necesita dicho tratamiento para tratar el cáncer, o una afección o lesión precancerosa. Sin embargo, el término "paciente" también puede referirse a animales no humanos, preferiblemente mamíferos como perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas y primates no humanos, entre otros, que necesiten tratamiento con un agente o tratamiento contra el cáncer.

Se entiende que a lo largo de esta memoria descriptiva los identificadores "primero" y "segundo" se utilizan únicamente para ayudar a distinguir los diversos componentes y etapas del tema descrito. Los identificadores "primero" y "segundo" no pretenden implicar ningún orden, cantidad, preferencia o importancia particular de los componentes o etapas que estos términos modifican.

Definiciones químicas

Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las referencias en la memoria descriptiva y las reivindicaciones finales a partes en peso de un elemento o componente particular en una composición indican la relación de peso entre el elemento o componente y cualquier otro elemento o componente en la composición o artículo para el cual se expresa una parte en peso. Por tanto, en una mezcla que contiene 2 partes en peso del componente X y 5 partes en peso del componente Y, X e Y están presentes en una relación de peso de 2:5, y están presentes en dicha relación independientemente de si la mezcla contiene los componentes adicionales.

Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos

los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos y aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos a continuación. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta descripción, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en este documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta descripción no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Además, las expresiones "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, *p. ej.*, un compuesto que no sufre espontáneamente una transformación, como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc.

El término "alifático", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático e incluye grupos alquilo, alquenilo o alquinilo ramificados y no ramificados.

El término "alquilo", como se usa en este documento, es un grupo de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares. El grupo alquilo también puede estar sustituido o no sustituido. El grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol, como se describe a continuación.

Los símbolos Aⁿ se utilizan aquí como un sustituto genérico en las definiciones que siguen a continuación.

El término "alcoxi", como se usa en este documento, es un grupo alquilo unido a través de un enlace éter terminal único; es decir, un grupo "alcoxi" se puede definir como —OA¹ donde A¹ es alquilo como se definió anteriormente.

El término "alquenilo", como se usa en este documento, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Las estructuras asimétricas tales como (A¹A²) C=C (A³A⁴) pretenden incluir tanto los isómeros *E* como *Z*. Esto se puede suponer en las fórmulas estructurales de la presente en las que está presente un alqueno asimétrico, o se puede indicar explícitamente mediante el símbolo de enlace C=C.

El grupo alqueno puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol, como se describe a continuación.

5 El término "alquino", como se usa en este documento, es un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un enlace carbono-carbono triple. El grupo alquino puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol, como se describe a continuación.

10 "Arilo", como se usa en este documento, se refiere a anillos aromáticos de 5, 6 y 7 miembros. El anillo puede ser un sistema de anillo carbocíclico, heterocíclico, carbocíclico condensado, heterocíclico condensado, bicarbocíclico o biheterocíclico, opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para alquilo. En términos generales, "Ar", como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de anillo único de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos. Los ejemplos incluyen, entre otros, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también se pueden denominar "heteroarilo", "arilheterociclos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con los sustituyentes descritos anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, $-\text{CF}_3$, y $-\text{CN}$. El término "Ar" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "anillos fusionados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, *por ejemplo*, los demás anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclos, o ambos anillos son aromáticos.

25 "Alquilarilo" o "aril-alquilo", como se usan en este documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (*por ejemplo*, un grupo aromático o heteroaromático).

30 "Heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en este documento, se refiere a un radical cíclico unido mediante un carbono o nitrógeno del anillo de un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 3-10 átomos del anillo, y preferiblemente de 5-6 átomos del anillo, que contiene carbono y uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado entre oxígeno no peróxido, azufre y N (Y) en donde Y está

ausente o es H, O, alquilo (C₁₋₄), fenilo o bencilo, y opcionalmente contiene uno o más enlaces dobles o triples y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "heterociclo" también incluye anillos heteroarilo sustituidos y no sustituidos. Los ejemplos de anillo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, 5 benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*, 6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-*b*] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, 10 isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4- oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperaz inilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, 15 piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1, 2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo y xantenilo.

"Heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a un anillo aromático monocíclico que 20 contiene cinco o seis átomos de anillo que contienen carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado entre oxígeno no peróxido, azufre y N (Y) donde Y es está ausente o es H, O, alquilo (C₁-C₈), fenilo o bencilo. Los ejemplos no taxativos de grupos heteroarilo incluyen furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazoilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido), quinolilo (o 25 su N-óxido) y similares. El término "heteroarilo" puede incluir radicales de un heterociclo bicíclico orto fusionado de alrededor de ocho a diez átomos de anillo derivados de este, particularmente un derivado bencílico o uno derivado de la fusión de un diradical de propileno, trimetileno o tetrametileno. Ejemplos de heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazoilo, piraxolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo (o su N-óxido), tientilo, pirimidinilo (o 30 su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido), quinolilo (o su N-óxido) y similares.

El término "cicloalquilo" como se usa en este documento es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. El término

"heterocicloalquilo" es un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tales como, de modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol como se describe en este documento.

El término "cicloalquenilo" como se usa en este documento es un anillo basado en carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble, es decir, C=C. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares. El término "heterocicloalquenilo" es un tipo de grupo cicloalquenilo como se definió anteriormente en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, de modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol como se describe en este documento.

La expresión "grupo cíclico" se usa en el presente documento para hacer referencia a grupos arilo, grupos no arilo (es decir, grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) o ambos. Los grupos cíclicos tienen uno o más sistemas de anillos que pueden estar sustituidos o no sustituidos. Un grupo cíclico puede contener uno o más grupos arilo, uno o más grupos no arilo, o uno o más grupos arilo y uno o más grupos no arilo.

El término "aldehído" como se usa en este documento está representado por la fórmula —C(O)H. A lo largo de esta memoria descriptiva, "C(O)" es una notación abreviada para C=O.

Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" como se usan en este documento se refieren a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido a este. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" son dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que hace que ese alquilo sea un éter es un alcoxilo o se parece a este, tal como puede ser representado por uno de -O-alquilo, -O-alquenilo y -O-alquinilo. Aroxi puede estar representado por -O-arilo u O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo son como se definen a continuación. Los grupos alcoxi y aroxi pueden sustituirse como se describió anteriormente por alquilo.

Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas sustituidas como no sustituidas, *por ejemplo*, un resto que se puede representar por la fórmula general: -NA'A" o NA'A"A"', en donde A', A" y A"' representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-A'''$ o A" y A"' tomados junto con el átomo de N al cual están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; A"' representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En algunas modalidades, solo uno de R₉ o R₁₀ puede ser un carbonilo, *por ejemplo*, A', A" y el nitrógeno juntos no forman una imida. En algunas modalidades, el término "amina" no incluye amidas, *por ejemplo*, en las que uno de A' y A" representa un carbonilo. En algunas modalidades, A' y A" (y opcionalmente A"') representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo o cicloalquilo, un alquenilo o cicloalquenilo o alquinilo. Por tanto, el término "alquilamina" como se usa en este documento significa un grupo amina, como se definió anteriormente, que tiene un alquilo sustituido (como se describió anteriormente para alquilo) o no sustituido unido a este, *es decir*, al menos uno de A' y A" es un grupo alquilo.

El término "amido" se reconoce en la técnica como un carbonilo sustituido con amino e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general -CONA'A" en la que A' y A" son como se definieron anteriormente.

"Halógeno", como se usa en este documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "ácido carboxílico", como se usa en este documento, está representado por la fórmula -C(O)OH. Un "carboxilato" como se usa en este documento está representado por la fórmula $-C(O)O^-$.

El término "éster" como se usa en este documento está representado por la fórmula $-OC(O)A^1$ o $-C(O)OA^1$, donde A¹ puede ser un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo descrito anteriormente.

El término "éter" como se usa en este documento está representado por la fórmula A¹OA², donde A¹ y A² pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo descrito anteriormente.

El término "cetona", como se usa en este documento, está representado por la fórmula A¹C(O)A², donde A¹ y A² pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo descrito anteriormente.

El término "haluro", como se usa en este documento, se refiere a los halógenos flúor, cloro,

bromo y yodo.

El término "hidroxilo", como se usa en este documento, está representado por la fórmula —OH.

El término "nitro", como se usa en este documento, está representado por la fórmula —NO₂.

El término "ciano" como se usa en este documento está representado por la fórmula —CN.

5 El término "azido" como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -N₃.

El término "sulfonilo" se usa aquí para referirse al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula --S(O)₂A¹, donde A¹ puede ser hidrógeno, un grupo alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo descrito anteriormente.

10 El término "sulfonilamino" o "sulfonamida" como se usa en este documento está representado por la fórmula -S(O)₂NH₂.

El término "tiol", como se usa en este documento, está representado por la fórmula --SH.

El término "sustituido" como se usa en este documento, se refiere a todos los sustituyentes permisibles de los compuestos descritos en este documento. En el sentido más amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, de modo no taxativo, halógenos, grupos hidroxilo o cualquier otro grupo orgánico que contenga cualquier número de átomos de carbono, preferiblemente 1-14 átomos de carbono, y opcionalmente incluyen uno o más heteroátomos como oxígeno, azufre o nitrógeno. en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos. Los sustituyentes representativos incluyen grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, fenoxi, fenoxi sustituido, ariloxi, sustituido ariloxi, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, ciano, isociano, isociano sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido ácido, fosforilo, fosforilo, fosfonilo, fosfonilo sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C₃-C₂₀, cíclico C₃-C₂₀ sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácidos, péptidos y polipéptidos.

25 Se entiende que "sustitución" o "sustituido" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, es *decir*, un compuesto que no experimenta transformación espontáneamente como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc.

30 Debe entenderse que los compuestos proporcionados en este documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden ser de configuración (R-) o (S-). Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros o mezclas

diastereoméricas o enantioméricas. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden experimentar epimerización *in vivo*. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*-) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (*S*-).

Como se usa en este documento, sustancialmente puro significa suficientemente homogéneo para parecer libre de impurezas fácilmente detectables según lo determinado por métodos estándares de análisis, como cromatografía en capa fina (TLC), resonancia magnética nuclear (RMN), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (MS), espectrometría de masas por cromatografía de gases (GC-MS) y similares, utilizados por los expertos en la técnica para evaluar dicha pureza, o suficientemente puro para que una purificación adicional no altere de forma detectable las propiedades físicas y químicas, como las actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Los expertos en la técnica conocen tanto métodos tradicionales como modernos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente puros a nivel químico. Sin embargo, un compuesto sustancialmente puro a nivel químico puede ser una mezcla de estereoisómeros.

A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos que se muestran solo como líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, *por ejemplo*, cada enantiómero, diastereoisómero y mesocompuesto, y una mezcla de isómeros, como una mezcla racémica o escalémica.

Un componente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable y tiene las propiedades farmacológicas deseadas. Tales sales incluyen aquellas que se pueden formar donde los protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con los metales alcalinos, *por ejemplo*, sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen las formadas con bases orgánicas tales como bases amínicas, *por ejemplo*, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Dichas sales también incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (*p. ej.*, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (*p. ej.*, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico y los ácidos alcanosulfónico y arenosulfónico como el ácido metanosulfónico y el ácido bencenosulfónico). Cuando

están presentes dos grupos ácidos, una sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal monoácida-monosódica o una di-sal; de manera similar, cuando hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos estos grupos pueden convertirse en sales.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que es convencionalmente útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y deseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Dichos excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos o, en el caso de una composición en aerosol, gaseosos.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" es un portador, tal como un disolvente, agente de suspensión o vehículo, para administrar al paciente los compuestos descritos. El portador puede ser líquido o sólido y se selecciona teniendo en cuenta la forma de administración planificada. Los liposomas también son un portador farmacéutico. Como se usa en este documento, "portador" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, vehículos, revestimientos, diluyentes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, soluciones amortiguadoras, soluciones portadoras, suspensiones, coloides y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro personal clínico. En referencia a cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se encoja y/o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (como para suprimir el crecimiento del tumor) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada. En algunas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas modalidades, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más dosis. En el caso del cáncer, la cantidad eficaz de fármaco o composición puede (i) reducir la cantidad de células cancerosas, (ii) reducir el tamaño del tumor, (iii) inhibir, retrasar, enlentecer en cierta medida y, preferentemente, detener la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos, (iv) inhibir (es decir, enlentecer en cierta medida y, preferentemente, detener) la metástasis del tumor, (v) inhibir el crecimiento tumoral, (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia del tumor y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o más de los

síntomas asociados al cáncer.

Las cantidades eficaces de un compuesto o composición descritos en el presente documento para tratar a un sujeto mamífero pueden incluir de alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto/día, tal como de alrededor de 1 a alrededor de 100 mg/kg/día, especialmente de
5 alrededor de 10 a alrededor de 100 mg/kg/día. Las dosis pueden ser agudas o crónicas. Se cree que una amplia gama de dosis de las composiciones descritas son seguras y eficaces.

A continuación se hará referencia en detalle a aspectos específicos de los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos descritos, cuyos ejemplos se ilustran en los Ejemplos y Figuras adjuntos.

10 **Compuestos**

Cereblon actúa como el componente receptor de sustrato de ubiquitina ligasa (Ubl) E3 de la proteína de unión al daño del ADN 1 (DDB1), culina-4 (CUL4A y B) y complejo ROC1 (Anger, AM *et ál.* "Structures of the human and Drosophila 80S ribosome". *Nature* 497, 80-85, 2013). El dominio de unión a la talidomida (TBD) de CRBN interactúa con la talidomida y otros fármacos
15 inmunomoduladores de esta clase, como lenalidomida, pomalidomida y CC122, y recluta nuevas proteínas para la degradación o previene la degradación o regulación de otras proteínas unidas a CRBN (Ito, T. *et ál.* "Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity". *Science* 327: 1345-1350, 2010; Kronke, J. *et ál.* "Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells". *Science* 343: 301-305, 2014; Bjorklund, C. C. *et ál.* La tasa de degradación del sustrato CRL4 (CRBN) Ikaros y Aiolos subyace en la actividad diferencial de lenalidomida y
20 pomalidomida en células de mieloma múltiple mediante la regulación de c-Myc e IRF4. *Blood Cancer J* 5, e354, 2015). IKZF1 (ikaros) e IKZF3 (aiolos) son proteínas diana inducidas por fármacos reconocidos (Kronke, J. *et ál.* "Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS". *Nature* 523:183-188, 2015). Según los datos actuales, una reducción en la expresión de estas proteínas parece ser suficiente para aumentar la producción de IL-2 por los linfocitos T (Shannon, EJ & Sandoval, F., "Thalidomide increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with Concanavalin-A, Staphylococcal enterotoxin A, and purified protein derivative". *Immunopharmacology* 31: 109-116, 1995) en ausencia y presencia de coestimulación de anti-CD28. Otahal, P. *et ál.* "Lenalidomide enhances antitumor functions of chimeric antigen receptor modified T cells". *Oncoinmunology* 5, e1115940, 2016; Gandhi, A. K. *et ál.* Los agentes
30 inmunomoduladores lenalidomida y pomalidomida coestimulan los linfocitos T al inducir la degradación de los represores de linfocitos T Ikaros y Aiolos mediante la modulación del complejo de ubiquitina ligasa E3 CRL4 (CRBN). *Br. J. Haematol.* 164: 811-821, 2014; McDaniel, J. M. *et ál.* "Reversal of T cell

tolerance in myelodysplastic syndrome through lenalidomide immune modulation". *Leukemia* 26:1425-1429, 2012), que es el sello distintivo de la clase de fármacos inmunomoduladores. En linfocitos T humanos tratados con lenalidomida estimulados con anticuerpo anti-CD3 ϵ para retrocruzar el receptor de linfocitos T (TCR) e inducir la transducción de señales intracelulares, los niveles de *ARN* de IL2 (**Figura 8A**) y secreción de proteínas (**Figura 8B**) aumentaron significativamente con respecto a las células tratadas con DMSO (vehículo). IKZF1 también disminuyó después del tratamiento con lenalidomida (Len) y pomolidomida (Pom) en células de mieloma múltiple y linfocitos T, como se mostró anteriormente (**Figura 8C**) (Kronke, J. *et ál.* "Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS". *Nature* 523: 183-188, 2015; Petzold, G., *et ál.*, "Structural basis of lenalidomide-induced CK1alpha degradation by the CRL4 ubiquitin ligase". *Nature*, doi:10.1038/nature16979, 2016).

El dominio de unión a talidomida (TBD) de cereblon tiene un motivo de unión de compuesto inmunomodulador conservado. Según las estructuras cristalinas, los compuestos inmunomoduladores se unen a un bolsillo conservado dentro del dominio de unión a la talidomida (TBD) ubicado en el extremo C de cereblon (**Figura 9A**) (Chamberlain, P. P., *et ál.* La estructura del complejo cereblon-DDB1-lenalidomida humano revela la base de la capacidad de respuesta a los análogos de la talidomida. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 21:803-809, 2014; Fischer, E. S., *et ál.* "Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide". *Nature* 512: 49-53, 2014). Estas interacciones se rigen por enlaces de hidrógeno, cuadrupolo aromático e interacciones de Van der Waals (VDW). El análisis de las estructuras cristalinas de rayos X de cereblon [humano (hCRBN), de ratón (mCRBN) y de pollo (gCRBN)] en complejo con talidomida, lenalidomida y pomalidomida, respectivamente (**Figura 9A**) muestra variaciones insignificantes de la desviación cuadrática media (RMSD) entre las poses del inhibidor. Por lo tanto, se llevó a cabo una investigación teórica en profundidad de la mecánica de unión molecular de compuestos inmunomoduladores en complejo con cereblon para explorar posibles diferencias en las interacciones farmacológicas entre cereblon de ratón y humano causadas por ajuste inducido, flexibilidad de proteínas o artefactos de cristal. Estos resultados revelan poca o ninguna diferencia entre la estructura de la proteína cereblon de ratón y humana entre especies. Sin embargo, existen pequeñas diferencias de aminoácidos específicas a la especie en CRBN-TBD de ratón en Val380 (equivalente a Glu377) e Ile391 (equivalente a Val388) (**Figuras 9B y 9C**) que parecen no tener relevancia en la estructura o la interacción de unión del fármaco inmunomodulador correspondiente.

Dado que las funciones del cereblon en fisiología no están definidas y la proteína se conserva estructural y funcionalmente, utilizamos ratones genéticamente deficientes para explorar su participación en la regulación inmunitaria. Como se demostró anteriormente, la deficiencia de la línea

germinal se confirmó con cebadores específicos de WT y KO (**Figura 10A-10C**) (Rajadhyaksha, A. M., et ál. "Behavioral characterization of cereblon forebrain-specific conditional null mice: a model for human non-syndromic intellectual disability". *Behavioral Brain Res.* 226:428-434, 2012). La RT-PCR cuantitativa definió la expresión de *Crbn* en células de origen hematopoyético en ratones C57BL/6 WT y confirmó la deficiencia de *ARNm* de *Crbn* en estos tejidos y células en ratones con el gen inactivado. Aunque los niveles séricos de referencia de IL-2, IFN- γ y TNF α son normales en ratones *Crbn*^{-/-}, las células T purificadas de ratones *Crbn*^{-/-} tenían niveles detectables más altos de estas citocinas de tipo T_H-1 después de la estimulación (**Figura 10D**). En los ensayos de proliferación, los linfocitos T de *Crbn*^{-/-} mostraron una probabilidad significativamente mayor de progresar más allá de la generación 0 (**Figura 10A-10D**) en comparación con los linfocitos T WT; también se observó una diferencia después de anti-CD3 y anti-CD3 más anti-CD28. Nuestros datos sugieren que la deficiencia o pérdida de función de *Crbn* es responsable de la modulación inmunológica.

La regulación de la fosforilación de proteínas rige el potencial de activación celular de los linfocitos T empezando por el reclutamiento de tirosina quinasas citosólicas que fosforilan intermedios de señalización proximales. Estos eventos de activación son contrarrestados por fosfatasas y degradación mediada por ubiquitina. Varias familias de ligasas E3-Ub participan en el establecimiento del umbral para la estimulación contextual de los linfocitos T. La ablación genética del linfoma b de linaje B de Casitas (*Cbl-b*) (Bachmaier, K., et ál. "Negative regulation of lymphocyte activation and autoimmunity by the molecular adaptor Cbl-b". *Nature* 403:211-216, 2000; Chiang, Y. J. et ál. "Cbl-b regulates the CD28 dependence of T cell activation". *Nature* 403:216-220, 2000), su miembro de la familia relacionado C-*Cbl* (Ota, Y., et ál., "The product of the proto-oncogene c-cbl: a negative regulator of the Syk tyrosine kinase". *Science* 276:418-420, 1997), *picor* (Melino, G., et ál. "Itch: a HECT-type E3 ligase regulating immunity, skin and cancer". *Cell death and differentiation* 15:1103-1112, 2008) y gen relacionado con la anergia en linfocitos (GRAIL) (Seroogy, C. M., et ál. "The gene related to anergy in lymphocytes, an E3 ubiquitin ligase, is necessary for anergy induction in CD4 T cells". *J Immunol* 173:79-85, 2004) reduce el umbral para la activación de los linfocitos y provoca la activación espontánea de los linfocitos T. Hasta ahora, estas moléculas no han sido dirigidas con éxito por moléculas pequeñas, pero dan como resultado respuestas inmunes antitumorales superiores cuando se eliminan genéticamente en los linfocitos T. La inyección subcutánea de tumores de melanoma B16 en ratones *Crbn*^{+/+} contra *Crbn*^{-/-} dio como resultado diferencias significativas en el crecimiento tumoral (**Figuras 11A-11B**). La transferencia adoptiva de linfocitos T de *Crbn*^{-/-} a ratones portadores de tumores B16 ralentiza significativamente el crecimiento del melanoma en comparación con los linfocitos T de *Crbn*^{+/+} (**Figura 11C**), lo que sugiere que el crecimiento tumoral reducido puede estar

relacionado con los linfocitos T antitumorales intrínsecos. En este experimento, se añadió IL-2 de forma exógena dos veces al día durante tres días para asegurar la supervivencia de los linfocitos T y mejorar la expansión de los linfocitos T. De acuerdo con una respuesta mejorada de los linfocitos T al tumor, se evaluaron un antígeno de activación (CD44) y una respuesta antigénica tumoral (tinción con tetrámero para linfocitos T reactivos anti-Trp2) en los linfocitos infiltrantes del tumor. **La Figura 11D** muestra que los linfocitos T *Crbn*^{-/-} tienen una reactividad superior a la media tumoral del 48,1 % frente al 20,4 %. La expresión de los gránulos citolíticos y la citotoxicidad de los linfocitos T específicos al antígeno aumentaron en los linfocitos T *Crbn*^{-/-}, lo que sugiere que los linfocitos T tienen una función superior. En las **Figuras 11G y 11H**, los resultados muestran que los linfocitos T positivos para PD-1 tienen una función aumentada, como lo indica un aumento en la absorción de un análogo de glucosa fluorescente (2-NBDG). Estos resultados demuestran que CRBN aprovecha los linfocitos T reactivos antitumorales y sugieren que la supresión o eliminación farmacológica promovería la inmunidad antitumoral. En conjunto, los mecanismos basados en cereblon regulan cuatro funciones principales de los linfocitos T que son importantes para la inmunidad antitumoral: 1) proliferación, 2) producción de citocinas, 3) citotoxicidad y 4) metabolismo. Muchas de las características asociadas con la deficiencia de cereblon, pero no todas, se pueden indicar con terapia inmunomoduladora.

Basado en la función del cereblon como proteína de unión a sustrato, recientemente se ha desarrollado una nueva clase de degradadores de proteínas intracelulares con componentes bifuncionales complementarios que: 1) interactúan con sustratos de proteínas específicos; y 2) activan una ligasa E3 que conduce a la poliubiquitinación y degradación específica de la diana por parte del proteasoma 26S. Esta tecnología, denominada quimera dirigida a la proteólisis (PROTAC) (Sakamoto, K. M., et ál. "Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation". *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 8554-8559, 2001) tiene un potencial terapéutico significativo (Sakamoto, K. M., et ál. "Development of Protacs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation". *Mol Cell Proteomics* 2:1350-1358, 2003; Sakamoto, K. M. "Protacs for treatment of cancer". *Pediatr Res* 67:505-508, 2010) donde las proteínas oncogénicas pueden ser difíciles de seleccionar como diana con moléculas pequeñas. Tres grupos de investigación (Zengerle, M., et ál., "Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4". *ACS Chem. Biol.* 10:1770-1777, 2015; Winter, G. E., et ál., "Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation". *Science* 348:1376-1381, 2015; Lu, J., et ál., "Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4". *Chem. Biol.* 22:755-763, 2015) recientemente seleccionaron BRD4 como proteína diana para PROTAC, ya que este regulador epigenético cumple funciones esenciales en la regulación transcripcional de varios oncogenes, incluido

c-MYC. Tanto los laboratorios Bradner como Crews conjugaron JQ1, un inhibidor establecido de los miembros de la familia de los dominios bromodominio y extraterminal (BET), con un análogo de talidomida para promover la degradación de BRD4 a través de un mecanismo dependiente del cereblon (CRBN). **La Figura 12** muestra que dBET1 degrada BRD4 de una manera dependiente de CRBN tanto en células humanas como de ratón.

Basándose en la inmunidad antitumoral superior de los *linfocitos T de Crbn^{-/-en}* relación con las células tratadas con fármacos inmunomoduladores, en el presente documento se describe una clase de degradadores de cereblon bifuncionales. Los compuestos se pueden usar para: 1) la regulación inmunológica, 2) la citotoxicidad antitumoral, 3) la modificación de respuestas terapéuticas anti-PD1, 4) el análisis bioquímico de mecanismos basados en cereblon importantes para la respuesta inmunomoduladora de fármacos y 5) una ayuda en el análisis de nuevas regiones importantes para la regulación metabólica de CRBN. **En las Figuras 13A y 13B** se muestran ejemplos de resultados de dos degradadores de CRBN bifuncionales.

En el presente documento se describen compuestos que comprenden dímeros de fármacos inmunomoduladores (fármacos bis-inmunomoduladores), por ejemplo, dímeros de ligandos de ligasa E3. Los dímeros descritos en este documento pueden ser dos de los mismos fármacos inmunomoduladores unidos entre sí o dos fármacos inmunomoduladores diferentes unidos entre sí. En ejemplos específicos, los ligandos de ligasa E3 son ligandos de unión a cereblon.

Los compuestos descritos son capaces de degradar el cereblon mediante la formación de un IMiD dimérico (Winter, G. E.; et ál. Drug Development. La conjugación de ftalimidas como estrategia para la degradación de proteínas diana in vivo. *Science* 348:1376-81, 2015). Un ligando de unión al cereblon (p. ej., talidomida, lenalidomida, pomalidomida, CC-122) (Fischer, E. S.; et ál. "Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide". *Nature* 512: 49-53, 2014; Kronke, J. ; et ál., "Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1alpha in del(5q) MDS". *Nature* 523: 183-8, 2015) está unido a otro ligando de unión a cereblon, a través de una cadena de enlace flexible de longitud y composición variables para proporcionar una clase de compuesto general **1** como se muestra en la **Figura 1**. El ligando de unión a cereblon en el bis-IMiD puede ser diferente, como se muestra en la clase 2. En el ejemplo que se muestra en la **Figura 1**, el compuesto 2 incorpora tanto un ligando de talidomida y lenalidomida

Los dos primeros derivados de *bis*-IMiD **SM2-048** y **SY2-060** preparados se muestran en la **Figura 2**. Estos se prepararon mediante alquilación de 4-hidroxitimidomida (**SM1-176**) con una *bis*-bromoacetamida (de tipo **SY2-057** y **SY2-058**, ver sección de ejemplos y la **Figura 2**). Partiendo de una *bis*-amina, se puede incorporar un enlazador en el *bis*-IMiD con diferente longitud de cadena y

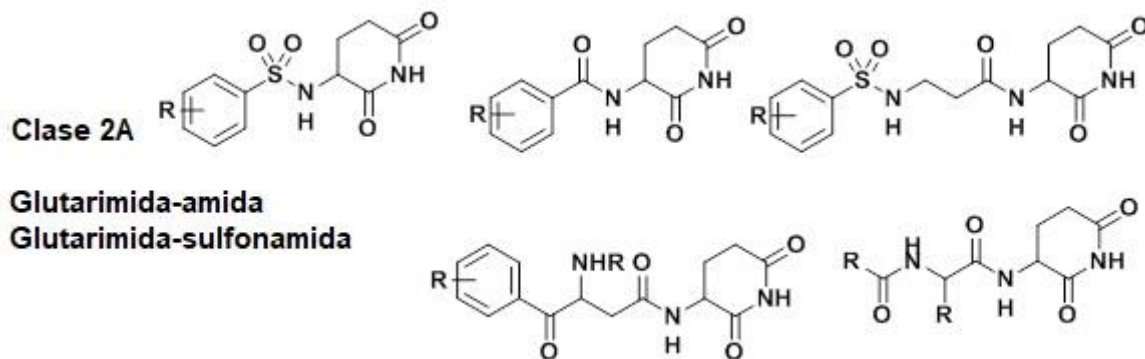
composición, lo que afectará la afinidad y la degradación de cereblon de ligasa E3 diana. En la Figura 3 se muestran más ejemplos de fármacos bisinmunomoduladores enlazados a **O 3-8** con enlazadores variables.

Se prepararon ejemplos de fármacos bisinmunomoduladores mediante el acoplamiento de Sonogashira de un *bis*-alquino de tipo **9** con un fármaco inmunomodulador de yodo o bromo, como se muestra en la **Figura 4**. La reducción de los fármacos *bis*-inmunomoduladores proporciona los fármacos *bis*-inmunomoduladores enlazados a **C 10**.

El ligando de cereblon se puede unir a un ligando que selecciona como diana a una ligasa E3 diferente. En general, esto genera un agente degradante de cereblon. Por ejemplo, enlazar un ligando similar a lenalidomida a un ligando de la VHL de la ligasa E3 (Gadd, M. S.; et ál., "Structural basis of PROTAC cooperative recognition for selective protein degradation". *Nat. Chem. Biol.* 13:514-521, 2017; Galdeano, C.; et ál., "Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities". *J. Med. Chem.* 57:8657-63, 2014), proporciona un potencial degradador de **cereblon SR3-078** como se muestra en la **Figura 5**. Alternativamente, la ruta a los conjugados **14** y **15** de ligando de VHL de talidomida se muestra en la **Figura 6**.

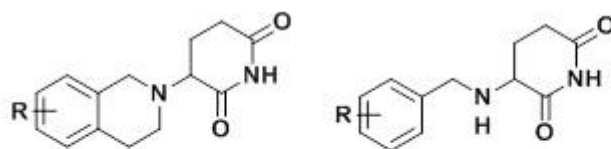
El enlazador utilizado para unir el IMiD a otro ligando de ligasa E3 también puede incorporar un anillo heterocíclico para restringir de forma conformacional el conjugado general, o contener sustituyentes amina para modular la afinidad y solubilidad, como se muestra en la **Figura 7**. El punto de unión al ligando IMiD puede ser a través de NH, O, CH₂ o un alquino como se muestra en la **Figura 7**.

Cada uno de los ligandos de los dímeros descritos se puede agrupar en varias clases. Por ejemplo, los ligandos pueden pertenecer a una de las siguientes clases:

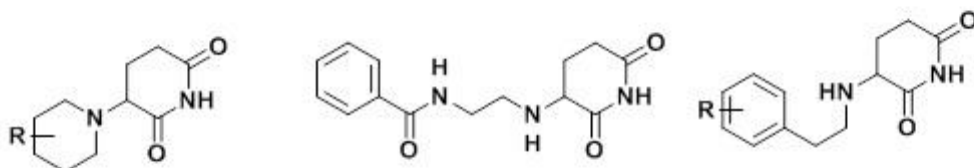


Clase 2B

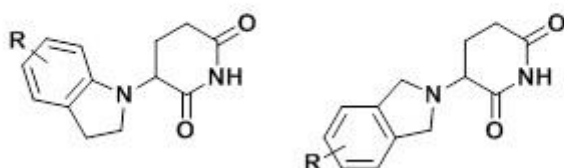
Glutarimida-amina



5

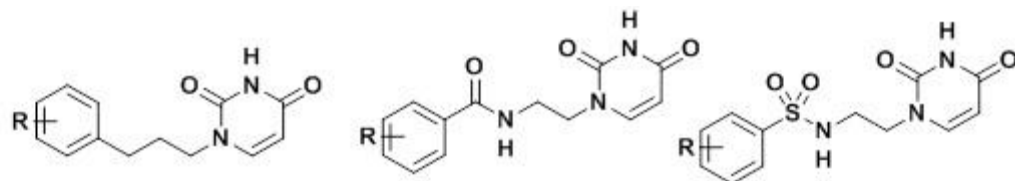


10



Clase 3

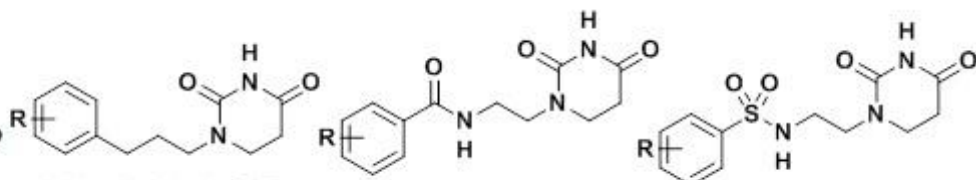
Uracilo



15

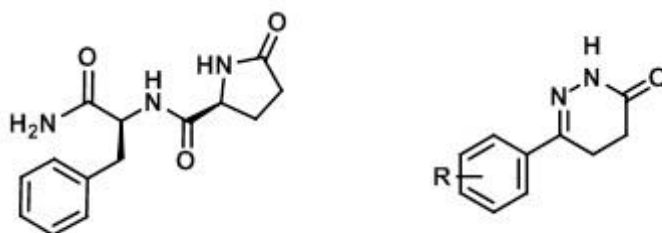
Clase 4

Dihidrouracilo



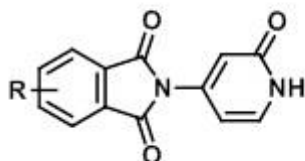
20

Clase 5 Otro

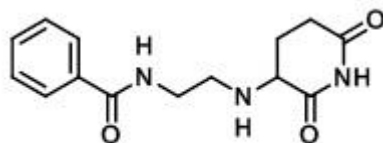
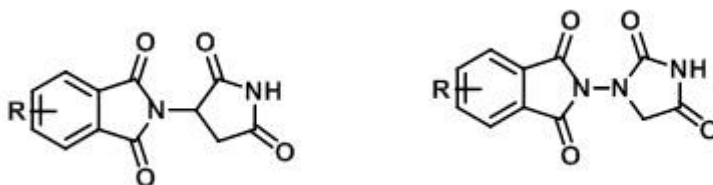
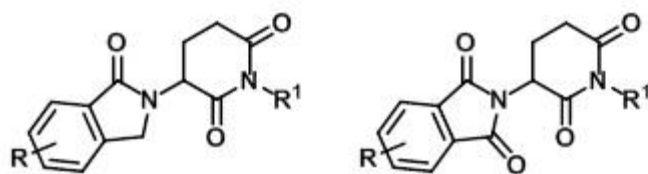
Piroglutaramida
Piridinona

25

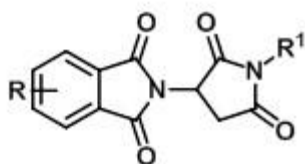
30



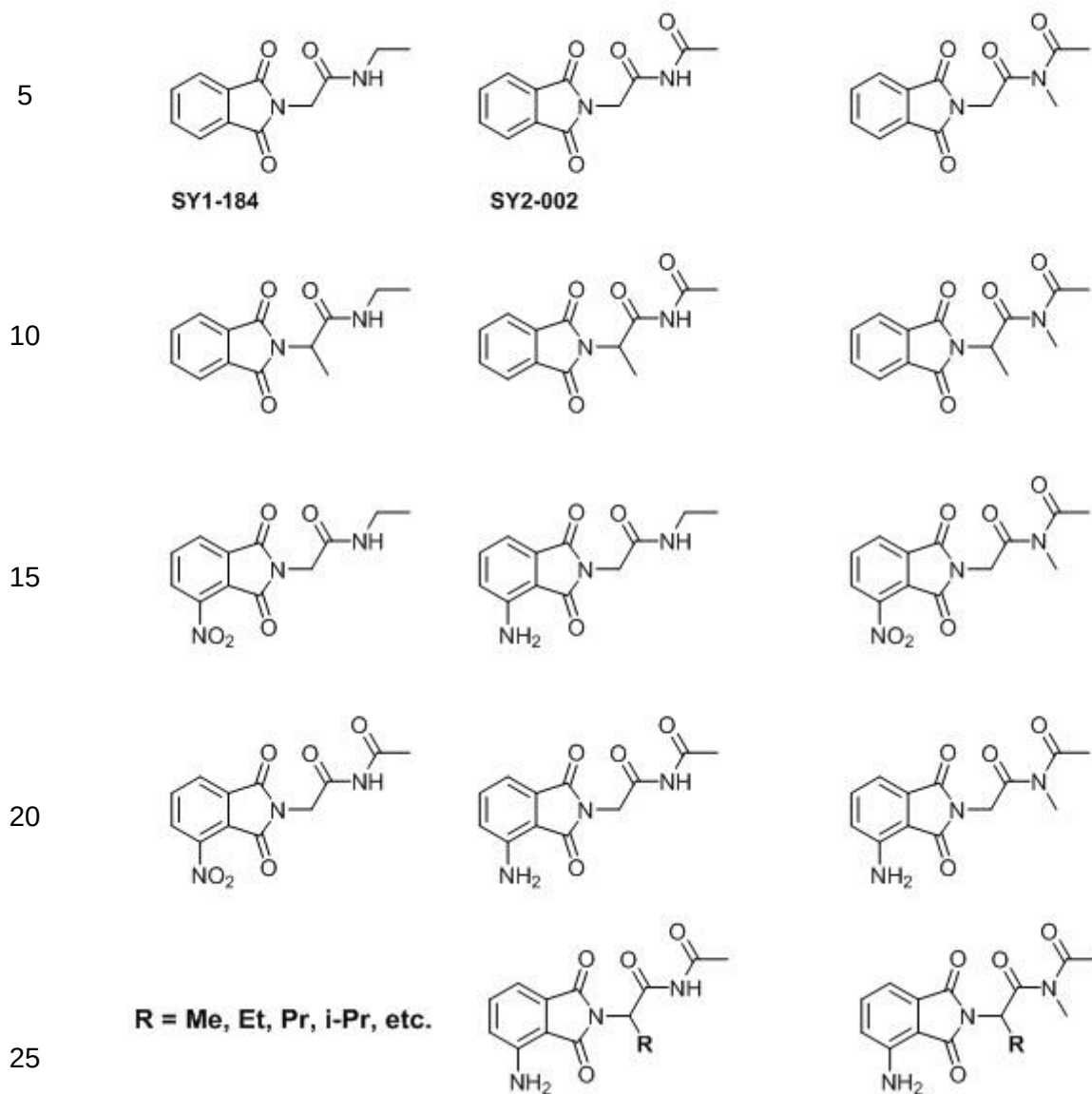
35

Clase 6**Succinimidas
hidantoínas****Clase 7****N-alquilimididas**

$R^1 = \text{alquilo, alquilarilo}$

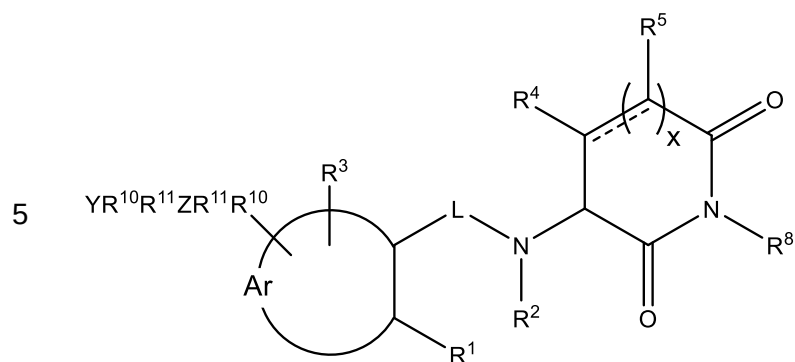


Imidas/amidas acíclicas



Cualquier miembro de estas clases puede acoplarse a cualquier otro miembro de estas clases para formar un dímero, por ejemplo, usando el enlazador L como se describe en el presente documento. El enlace se puede lograr mediante los métodos descritos en el presente documento y se puede producir en el resto arilo de los ligandos descritos.

En algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento se pueden representar mediante la Fórmula I:



Fórmula I

10 en donde,

Ar es arilo o heteroarilo;

L está ausente o es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}'$; $\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$; $-\text{R}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{C}(=\text{O})$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''\text{C}(=\text{O})$; $-\text{OR}'$; $-\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{SR}'$; $-\text{N}_3-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{R}'$; $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_r\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}''$; y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido;

en donde R' , R'' , and R''' se seleccionan individualmente de hidrógeno; alquilo sustituido o no sustituido; alquenilo sustituido o no sustituido; éter sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido o amina sustituida o no sustituida; y r es un número entero de 1 a 6;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquileno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, y combinaciones de estos; o

R^1 y R^2 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros; y cuando R^1 y R^2 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, Ar opcionalmente no está fusionado

con el anillo heterocíclico de 5-7 miembros pero es un sustituyente del anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R^4 y R^5 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxilo, sulfhidrido, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo y combinaciones de estos;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre nulo, O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $CH=CH$ y $C=C$;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre nulo, un enlace, $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$; donde r es de 1 a 6, en donde R' y R'' son H o alquilo C_1-C_6 ;

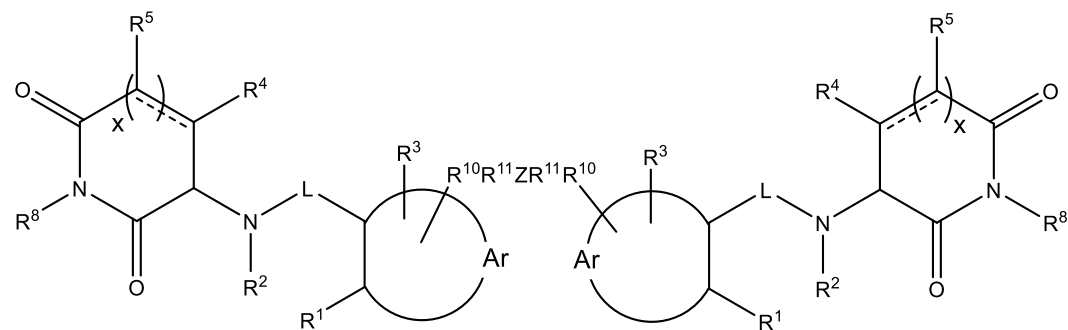
Z está ausente, es amino, alquilo C_1-C_{12} , polialcóxido C_1-C_{12} , cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Y es un ligando de ligasa E-3; y

X es 0, 1 o 2;

en donde el enlace --- está presente o ausente.

En un ejemplo específico de Fórmula I, los compuestos pueden tener una fórmula representada por la Fórmula I-A:



Fórmula I-A.

En algunos ejemplos de Fórmula I y IA, Ar puede incluir un grupo aromático tal como fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o pirimidinilo, furilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo,

isotiazoilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido), quinolilo (o su N-óxido), isoquinolinilo, quinolinilo, piperidina, piperazina, pirimidina, tiano, tiopirano, morfolina, oxazina, tetrahidropirano, pirolidina, pirolina, imidazolina, pirazolina, indolina, benzofurano, indolina o indol. En ciertos ejemplos específicos, Ar incluye fenilo.

El grupo Ar puede estar sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el sustituyente en Ar se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicilo y combinaciones de estos; En ciertas modalidades, el sustituyente en Ar se puede seleccionar entre H, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂NH₂, CO₂NHR⁵, CO₂R⁵, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵ y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, carboxílico ácido, éster, éter, haluro, hidroxi, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol.

En ciertos ejemplos específicos, Ar está sustituido con NO₂, NH₂, OH, alquilo, arilo, halógeno, amida, éter o una combinación de estos.

En los compuestos descritos de Fórmula I o IA, puede haber de 1 a 5 sustituyentes R³ diferentes, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R³. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En ejemplos específicos, R³ es SO₂NH₂, SO₂NHR', o NHSO₂R', en donde R' es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo o haluro. En otros ejemplos, R³ es NHC(O)R', en donde R' es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo o haluro. En otros ejemplos, R³ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆. En otros ejemplos, R³ es alcoxilo C₁-C₆. En otros ejemplos, R³ es haluro. En otros ejemplos, n es 2 y cada R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haluro, SO₂NH₂, SO₂NHR' y NHSO₂R', en donde R' es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo o haluro. En otros ejemplos, R³ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o combinaciones de estos. En los ejemplos preferidos, R³ es hidrógeno. En otros ejemplos, R³ es OH, Cl, F, Br, CN, CF₃, NO₂, alquilo C₁₋₆, OCH₃, OEt, C(O)OH, NH₂, NCH₃, NHSO₂, NHC(O), heteroalquilo, arilo, heteroarilo, SO₂CH₃ o NHSO₂-R', donde R' es alquilo C₁₋₆ o NHC(O)NH.

En algunos ejemplos de Fórmula I o IA, L está ausente (es decir, un enlace). En otros ejemplos de Fórmula I o IA, L es un enlazador. Cuando L está presente, L puede ser SO_2 , $-\text{SO}_2 \text{R}'$; $-\text{SO}_2 \text{R}' \text{R}''$, $-\text{SO}_2 \text{NR}' \text{R}''$; $-\text{SO}_2 \text{NR}' \text{R}'' \text{C}(=\text{O})$; $-\text{NR}' \text{SO}_2 \text{R}''$; $\text{R}' \text{SO}_2 \text{NR}' \text{R}''$; $\text{C}(=\text{O})$; $\text{C}(=\text{O}) \text{R}'$; $-\text{OC}(=\text{O}) \text{R}'$; $-\text{C}(=\text{O}) \text{NR}' \text{R}''$; $-\text{NR}' \text{C}(=\text{O}) \text{R}''$; $-\text{NR}' \text{C}(=\text{O}) \text{R}'' \text{C}(=\text{O})$; alquilo alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que R' , R'' y R''' se seleccionan individualmente entre hidrógeno; alquilo sustituido o no sustituido; alquenilo sustituido o no sustituido; éter sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido, o amina sustituida o no sustituida; y r es un número entero de 1 a 6.

En algunos ejemplos específicos de Fórmula I o IA, R' , R'' y R''' pueden seleccionarse individualmente entre hidrógeno; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido; éter $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido; o amina sustituida o no sustituida. En los ejemplos específicos, R' , R'' y R''' son todos hidrógeno.

En algunas modalidades de Fórmula I o IA, R^1 puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos. Por ejemplo, R^1 se puede seleccionar entre H, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2NH_2 , CO_2NHR^5 , CO_2R^5 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol.

En ciertos ejemplos específicos, R^1 puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, y combinaciones de estos.

En otros ejemplos específicos, R^1 se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, amina sustituida o no sustituida, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido y combinaciones de estos.

En algunas modalidades de Fórmula I o IA, R^2 puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, alquilo

sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos. Por ejemplo, R^2 se puede seleccionar de entre H y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol.

En algunas modalidades de Fórmula I o IA, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros. Cuando R^1 y R^2 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, L puede estar ausente o presente.

En algunas modalidades de Fórmula I o IA, R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxi, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos.

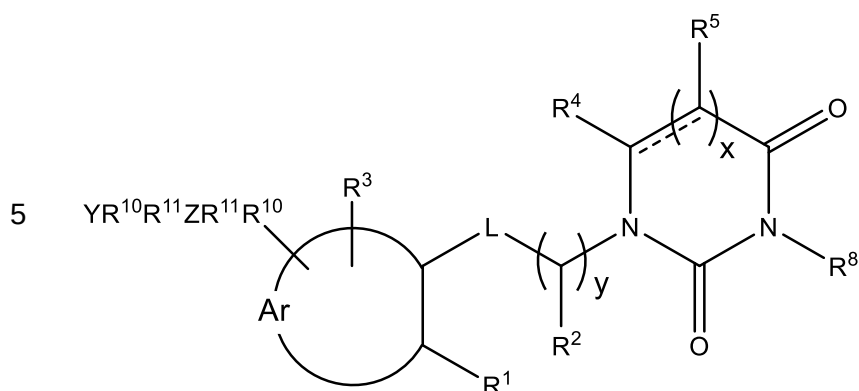
En algunas modalidades de Fórmula I o IA, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxi, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos.

En modalidades específicas de Fórmula I o IA, R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En algunas modalidades de Fórmula I o IA, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno.

En ciertos ejemplos específicos, x es 0.

En ciertos ejemplos específicos, x es 1.

En algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento pueden representarse mediante la Fórmula II:



Fórmula II

en donde,

Ar es arilo o heteroarilo;

L está ausente o es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{R}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''\text{C}(=\text{O})$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{R}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(=\text{O})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'\text{C}(=\text{O})$, $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{N}_3-\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$, $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $-\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$; y alquilo alifático $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido;

en donde R' , R'' , and R''' se seleccionan individualmente de hidrógeno; alquilo sustituido o no sustituido; alqueno sustituido o no sustituido; éter sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido o amina sustituida o no sustituida; y r es un número entero de 1 a 6;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquileno sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos o

R^1 y R^2 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros; y en donde, cuando R^1 y R^2

se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, Ar opcionalmente no está fusionado con el anillo heterocíclico de 5-7 miembros, pero es un sustituyente del anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R^4 y R^5 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxilo, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre nulo, O, NH, CH_2 , OCH_2 , $NHCH_2$, $CH=CH$ y $C=C$;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre nulo, un enlace, $(CR'R'')_r$, $C(=O)NR'$, $NR'C(O)$, $C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$, SO_2R'' , $-SO_2NR'$, $-SO_2NR''C(=O)$, $-NR'SO_2R''$, $-R'SO_2NR'$, $-C(=O)R'$, $-OC(=O)R'$, $-C(=O)NR''$, $-NR'C(=O)R''$, $-NR'C(=O)R''C(=O)$, $-OR'$, $-NR'$, $-SR'$; donde r es de 1 a 6, en donde R' y R'' son H o alquilo C_1-C_6 ;

Z está ausente, es amino, alquilo C_1-C_{12} , polialcóxido C_1-C_{12} , cicloalquilo o heterocicloalquilo;

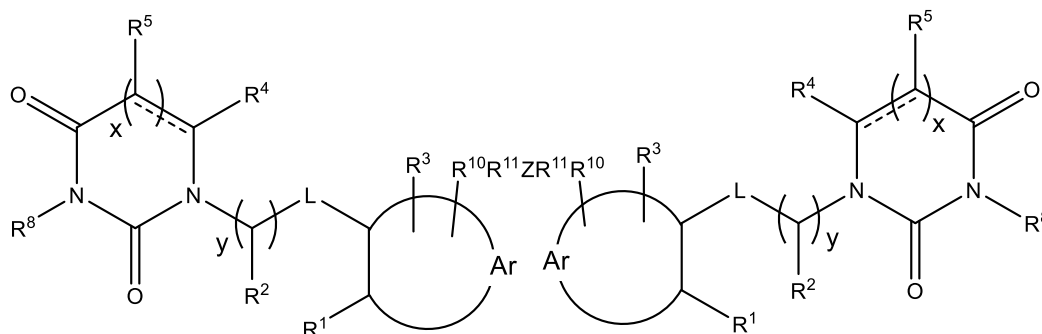
Y es un ligando de ligasa E-3; y

X es 0, 1 o 2;

y es de 1 a 6; y

en donde el enlace --- está presente o ausente.

En un ejemplo específico de Fórmula II, los compuestos pueden tener una fórmula representada por la Fórmula II-A:



Fórmula II-A.

En algunos ejemplos de Fórmula II o II-A, Ar es como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, Ar puede ser fenilo. El grupo Ar puede estar sustituido o no sustituido como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el grupo Ar se puede seleccionar entre H, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂NH₂, CO₂NHR⁵, CO₂R⁵, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵ y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol. En los compuestos descritos de Fórmula II o II-A, puede haber de 1 a 5 sustituyentes R³ diferentes, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R³.

En algunos ejemplos de Fórmula II o II-A, L está ausente. En otros ejemplos de Fórmula II o II-A, L es un enlazador. Cuando L está presente, L puede ser SO₂, -SO₂R', -SO₂R'R'', -SO₂NR'R''; -SO₂NR'R''C(=O); -NR'SO₂R''; R'SO₂NR'R''; C(=O); C(=O)R'; -OC(=O)R'; -C(=O)NR'R''; -NR'C(=O)R''; -NR'C(=O)R''C(=O); alquilo alifático C₁-C₆, en el que R', R'' y R''' se seleccionan individualmente entre hidrógeno; alquilo sustituido o no sustituido; alquenilo sustituido o no sustituido; éter sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido, o amina sustituida o no sustituida; y r es un número entero de 1 a 6.

En algunos ejemplos específicos de Fórmula II o IIA, R', R'' y R''' pueden seleccionarse individualmente entre hidrógeno; alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido; éter C₁-C₈ sustituido o no sustituido; o amina sustituida o no sustituida.

En algunas modalidades de Fórmula II o II-A, R¹ puede ser como se describe en el presente documento. Por ejemplo, R¹ puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxi, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos. Por ejemplo, R¹ se puede seleccionar entre H, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂NH₂, CO₂NHR⁵, CO₂R⁵, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵ y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol.

En algunas modalidades de Fórmula II o IIA, R² puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxi, sulfhidrilo, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona

, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos. Por ejemplo, R^2 se puede seleccionar de entre H y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, nitro, sililo, sulfo-oxo, sulfonilo, sulfona, sulfóxido o tiol.

En algunas modalidades de Fórmula II o IIA, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros. Cuando R^1 y R^2 se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, L puede estar ausente o presente.

En algunas modalidades de Fórmula II o IIA, R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxi, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos.

En algunas modalidades de Fórmula II o IIA, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxi, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos.

En modalidades específicas de Fórmula II o IIA, R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En algunas modalidades de Fórmula II, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno.

En ciertos ejemplos específicos de Fórmula II o II-A, x es 0.

En ciertos ejemplos específicos de Fórmula II o II-A, x es 1.

En algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento pueden representarse mediante la Fórmula III:



en donde,

15

20

25

30

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre nulo, un enlace, (CR'R')_r, C(=O)NR', NR'C(O), C(=O), -SO₂, -SO₂R'; SO₂R'', -SO₂NR'; -SO₂NR''C(=O); -NR'SO₂R''; -R'SO₂NR'; -C(=O)R'; -OC(=O)R';

$-C(=O)NR''$; $-NR'C(=O)R''$; $-NR'C(=O)R''C(=O)$; $-OR'$; $-NR'$; $-SR'$; donde r es de 1 a 6, en donde R' y R'' son H o alquilo C_1-C_6 ;

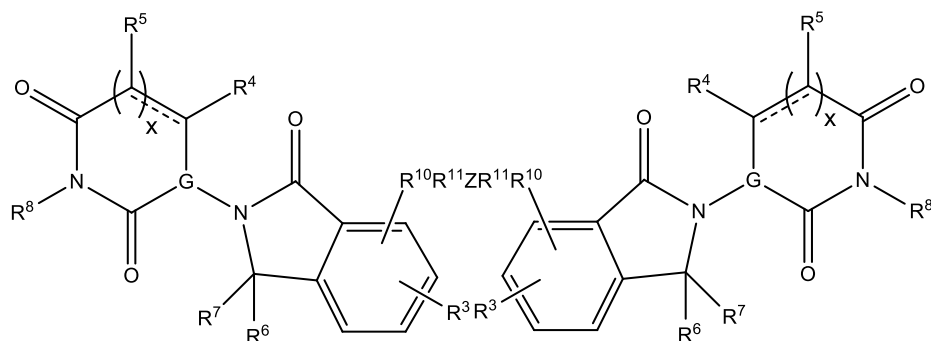
Z está ausente, es amino, alquilo C_1-C_{12} , polialcóxido C_1-C_{12} , cicloalquilo o heterocicloalquilo;

Y es un ligando de ligasa E-3; y

x es 0, 1 o 2; y

en donde el enlace --- está presente o ausente.

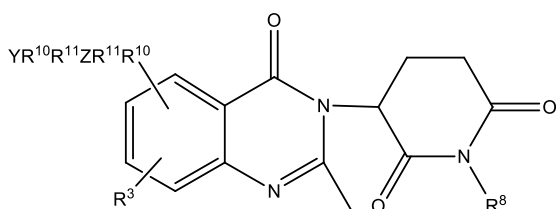
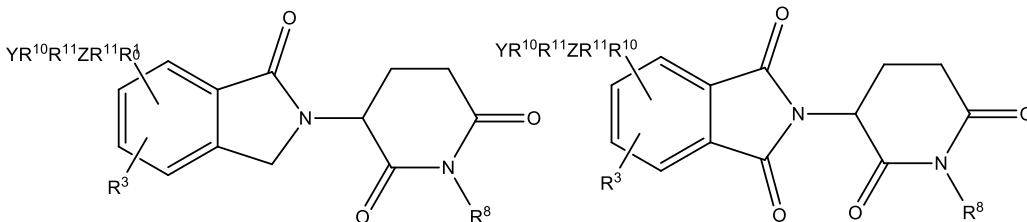
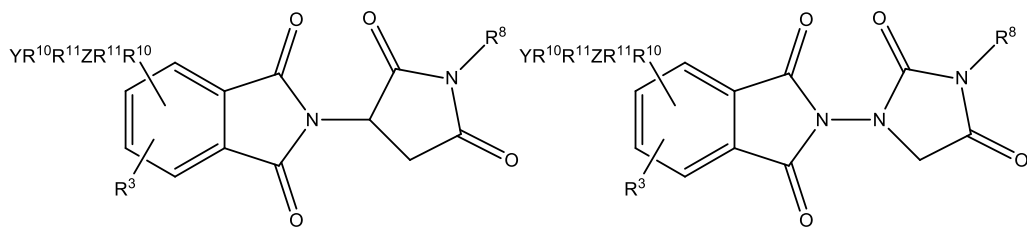
En un ejemplo específico de Fórmula III, los compuestos pueden tener una fórmula representada por la Fórmula III-A:



Fórmula III-A.

En algunos ejemplos de Fórmula III o III-A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se describen en el presente documento. En algunos ejemplos de Fórmula III o III-A, R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos.

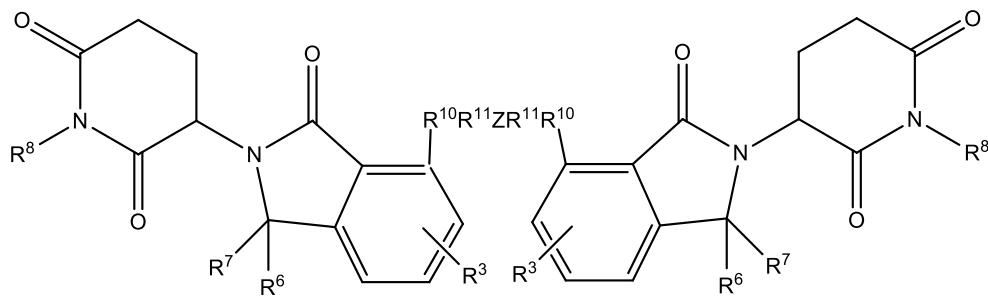
En algunas modalidades de Fórmula III, el compuesto puede tener una estructura como se representa a continuación.



. En ciertos ejemplos,

R^8 es H o alquilo C_1 - C_6 .

En un ejemplo específico de Fórmula III, los compuestos pueden tener una fórmula representada por la Fórmula III-B:

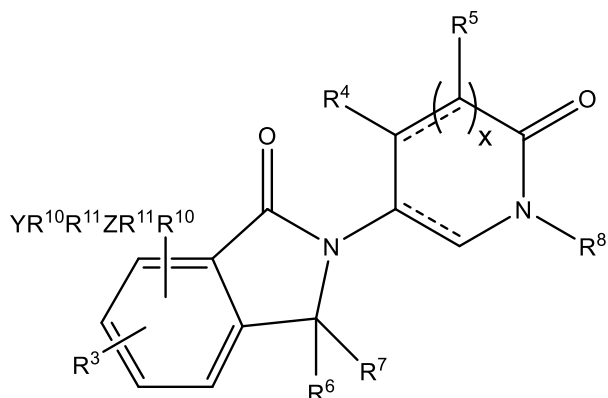


Fórmula III-B.

En algunos ejemplos de Fórmula III-B, R^3 , R^6 , R^7 y R^8 son como se describen en el presente documento. En algunos ejemplos de Fórmula III-B, R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos. En ejemplos específicos, R^8 es H. En otros ejemplos, R^6 y R^7 son ambos H. En otros ejemplos, R^6 y R^7 juntos forman $=O$. En ejemplos concretos, cada R^3 es OH, Cl, F, Br, CN, CF_3 , NO_2 , alquilo C_{1-6} , OCH_3 , OEt , $C(O)OH$, NH_2 , NCH_3 , $NHSO_2$, $NHC(O)$, heteroalquilo,

arilo, heteroarilo, SO_2CH_3 o $\text{NHSO}_2\text{-R}'$, donde R' es alquilo C_{1-6} o NHC(O)NH .

En algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento pueden tener una estructura representada por la Fórmula IV:



Fórmula IV

en donde,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos;

R^4 , R^5 y R^8 se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, éter, alcoxilo, sulfhidrilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo y combinaciones de estos; y

R^6 y R^7 son individualmente = O, hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, o R^6 y R^7 se combinan para formar = O; cada R^{10} se selecciona independientemente de nulo, O, NH, CH_2 , OCH_2 , NHCH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, SO_2 , SO_2NH , C(O), C(O)O, C(O)NH, C(O) CH_2 , NHSO_2 , OCH_2O , NHCONH , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ y $\text{NHCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2$;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre nulo, un enlace, $(\text{CR}'\text{R}'')_r$, $\text{C(=O)NR}'$, $\text{NR}'\text{C(O)}$,

$C(=O)$, $-SO_2$, $-SO_2R'$; SO_2R'' , $-SO_2NR'$; $-SO_2NR''C(=O)$; $-NR'SO_2R''$; $-R'SO_2NR'$; $-C(=O)R'$; $-OC(=O)R'$; $-C(=O)NR''$; $-NR'C(=O)R''$; $-NR'C(=O)R''C(=O)$; $-OR'$; $-NR'$; $-SR'$; donde r es de 1 a 6, en donde R' y R'' son H o alquilo C_1-C_6 ;

Z está ausente, es amino, alquilo C_1-C_{12} , polialcóxido C_1-C_{12} , cicloalquilo o heterocicloalquilo;

5 Y es un ligando de ligasa E-3; y

x es 0, 1 o 2; y

en donde el enlace --- está presente o ausente.

En ejemplos específicos de Fórmula I a III, R^3 puede ser OH, Cl, F, Br, CN, CF_3 , NO_2 , alquilo C_{1-6} , OCH_3 , OEt, $C(O)OH$, NH_2 , NCH_3 , $NHSO_2$, $NHC(O)$, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, SO_2CH_3 , $NHSO_2-R'$, donde R' es alquilo C_{1-6} o $NHC(O)NH$.

En cualquiera de las Fórmulas IV a III, el resto $R^{10}R^{11}ZR^{11}R^{10}$ puede ser un enlazador del ligando Y de ligasa E-3. En muchos casos, Z puede ser un alquilo C_1-C_{12} , un heteroalquilo C_1-C_{12} , heteroalquilheterocicloalquilo C_{1-12} . En muchos casos, este resto puede ser un polialquilóxido. Los ejemplos adicionales se muestran en la Figura 7. En ejemplos adicionales, este resto se puede

15 representar como $C(O)ZC(O)$, $C(O)OZOC(O)$, $C(O)ZNH$, $C(O)OZNH$, $NHZNH$ o $C(O)NHZNH C(O)$, $C(S)OZOC(S)$; en donde Z es alquilo C_1-C_{10} ; heteroalquilo C_1-C_{10} ; alquilamino C_1-C_{10} ; alcoxilo C_1-C_{10} ; alcanoiloxilo C_1-C_{10} ; o alquilamido C_1-C_{10} , cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes que incluyen halógeno, alcoxilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, amina, ciano, nitro, hidroxilo, carbonilo, acilo, ácido

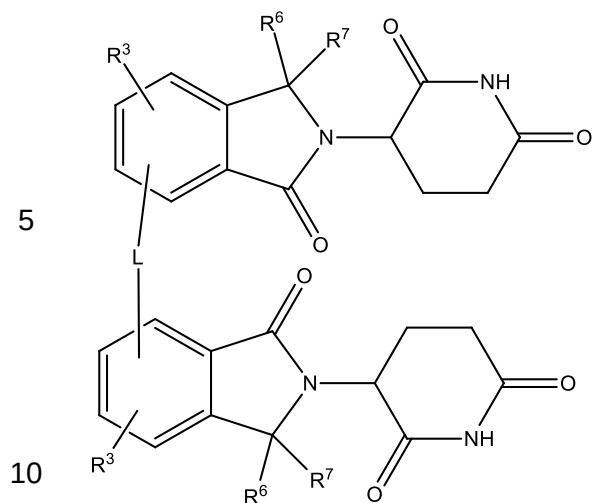
20 carboxílico ($-COOH$), $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, carboxilato ($-COO^-$), amida primaria (por ejemplo, $-CONH_2$), amida secundaria (por ejemplo, $-CONHR^{12}$), $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SR^{12}$ y $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$, grupo sulfinilo (por ejemplo, $-SOR^{12}$) y grupo sulfonilo (por ejemplo, $-SOOR^{12}$); en donde R^{12} y R^{13} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

25 carbonilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxilo, ariloxilo, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo.

En otros ejemplos, los compuestos descritos pueden tener la fórmula V:

30

35



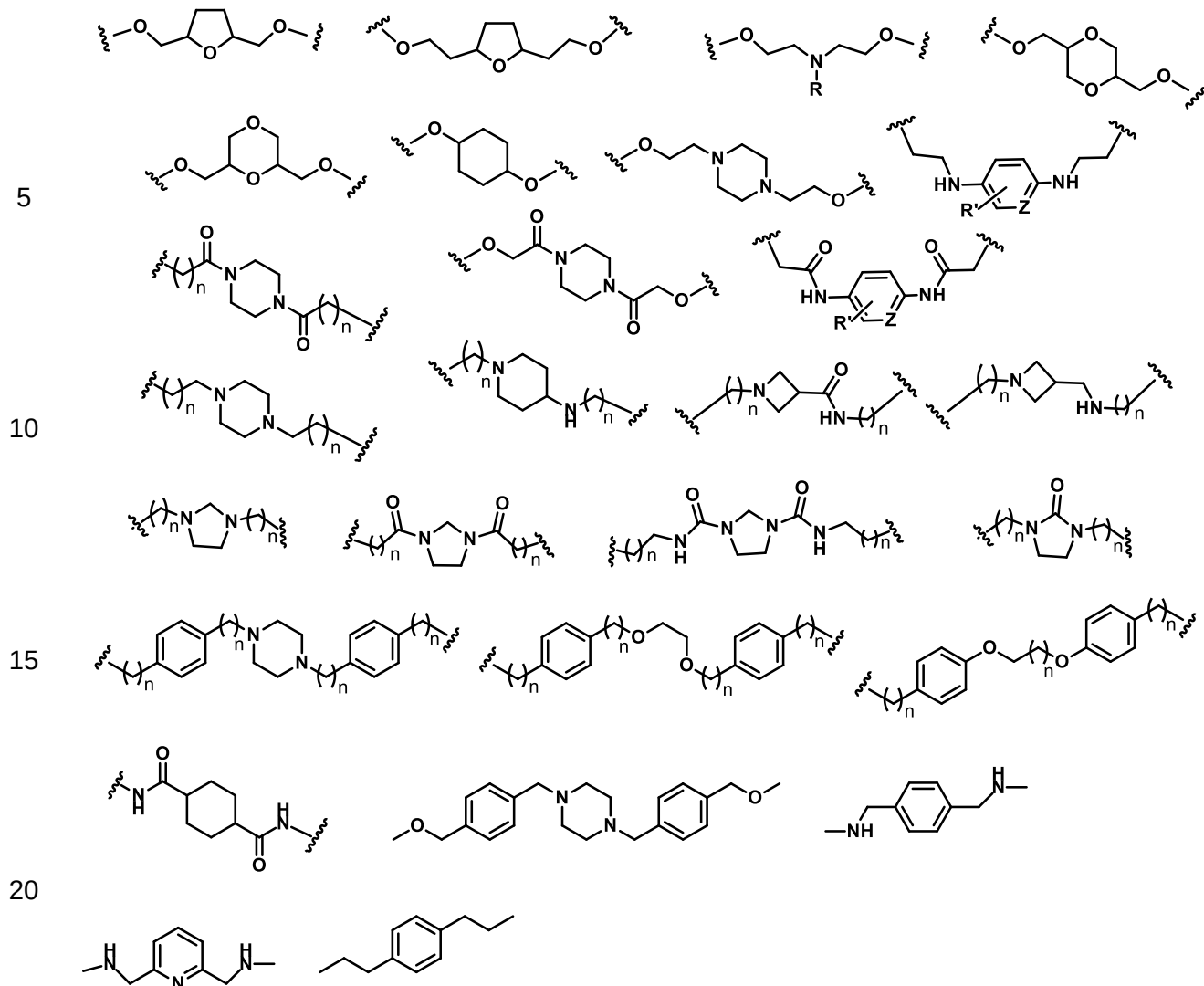
V

en donde

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, azida, alcoxilo, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, ciano, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, amina sustituida o no sustituida, amida sustituida o no sustituida, nitro, éster, morfolino, dioxolano, alquilo sustituido o no sustituido, haluro de alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; heterociclilo sustituido o no sustituido; cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y combinaciones de estos;

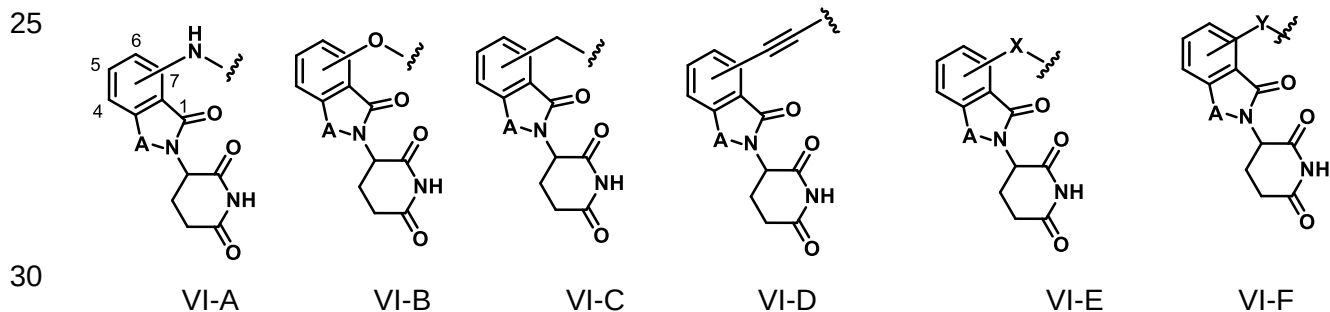
R⁶ y R⁷ son individualmente =O, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, o R⁶ y R⁷ se combinan para formar =O; y

L es un enlazador de 1 a 20 átomos de longitud, por ejemplo, NH, O, S, (CH₂O)₁₋₁₀, (CH₂CH₂O)₁₋₆, (CH₂)₁₋₂₀, C≡C, C=C, C(O)NH, NHC(O), SO₂NH, NHSO₂, SO₂, NHC(O)NH, C(O), C(O)O, o



en donde n es 1-6, Z es CH o N; R' es halógeno, OH, NHR; y R es alifático, arilo o NO₂.

En otros ejemplos específicos, los compuestos pueden tener la fórmula VI-A a VI-F:

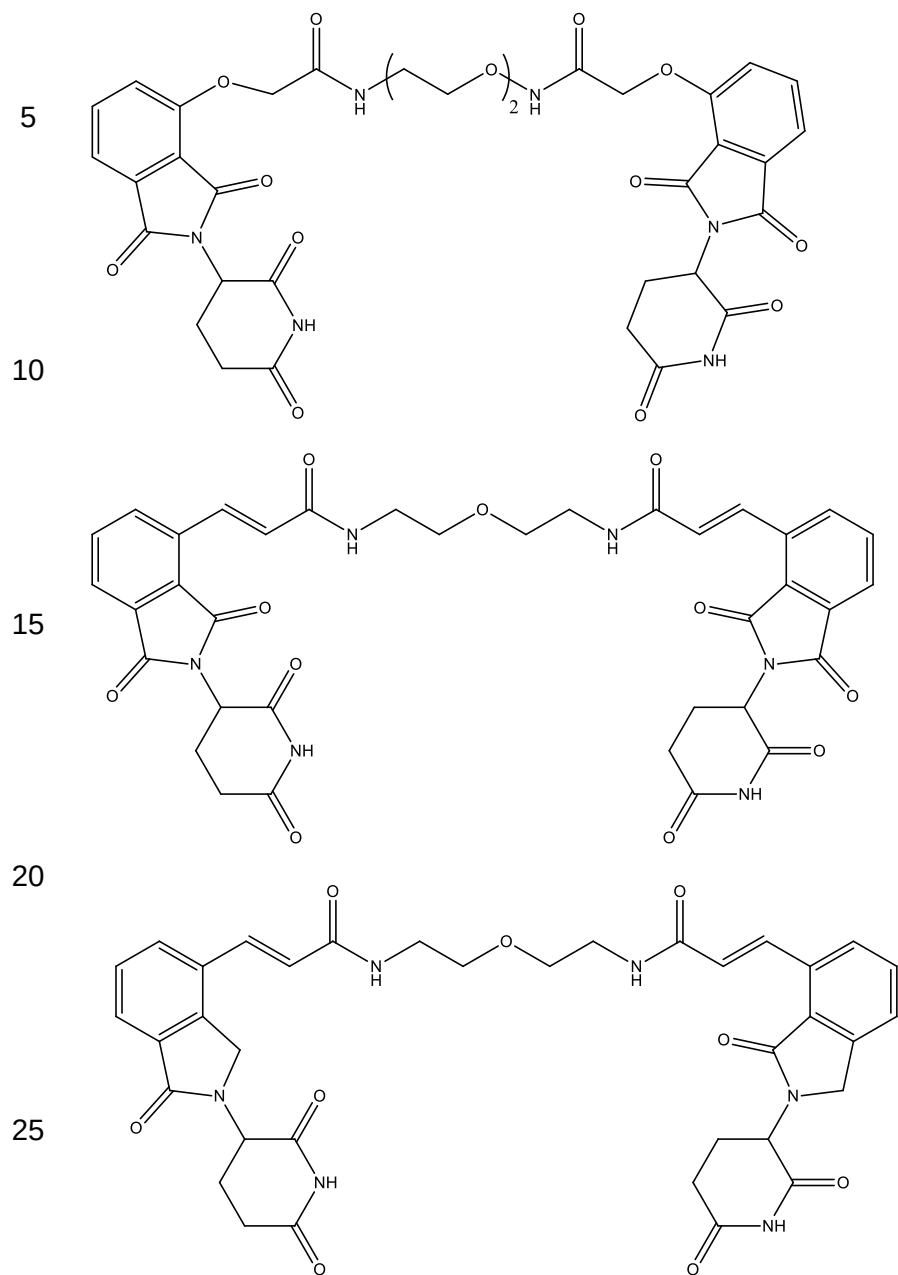


En donde A es CH₂ o C=O; X es C(O)NH, NHC(O), SO₂NH, o NHSO₂; Y es SO₂, NHC(O)NH, C(O) o C(O)O. En cada fórmula, el enlazador se puede unir en la posición 4, 5, 6 o 7.

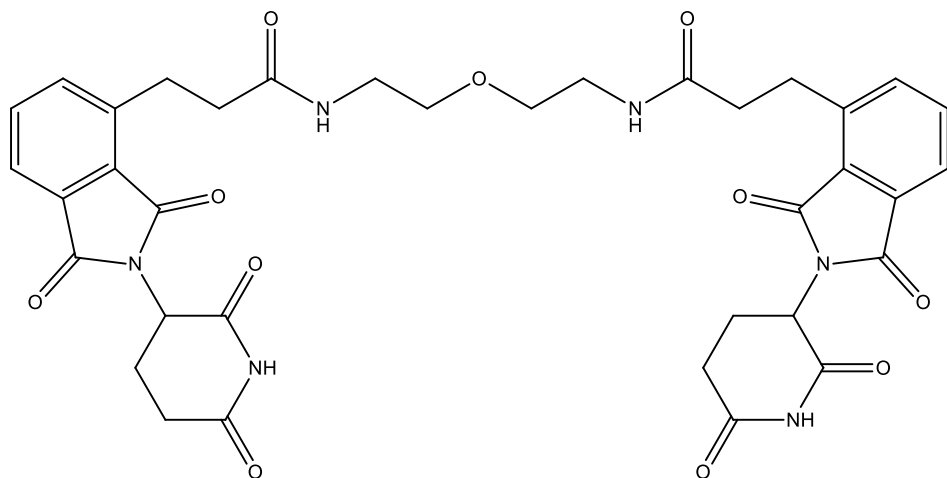
En ejemplos específicos de Fórmula I-IV, R¹⁰R¹¹ZR¹¹R¹⁰ juntos pueden dar como resultado un

alquilo C₂₋₁₆.

Algunos compuestos específicos que se describen en este documento son:

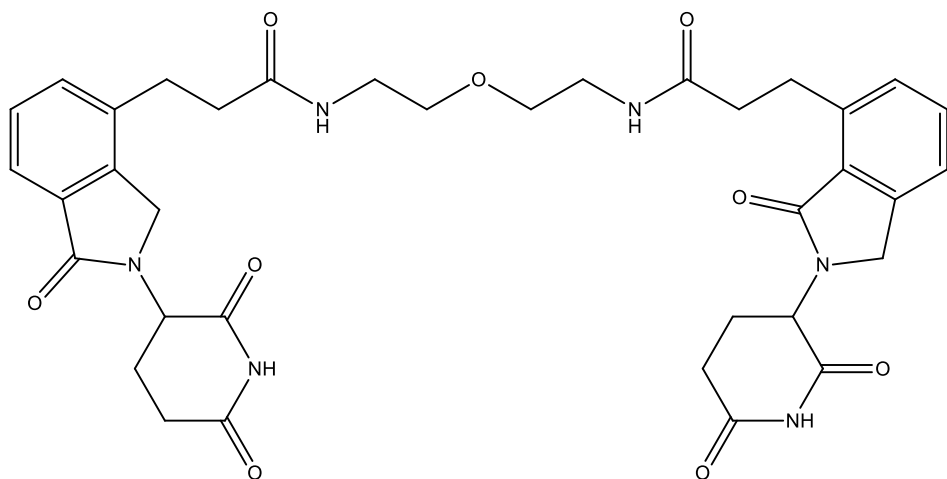


53



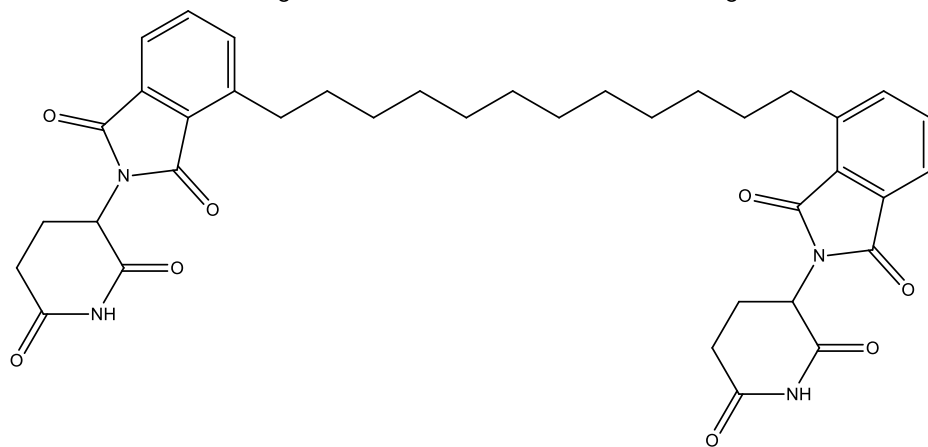
5

10



15

20

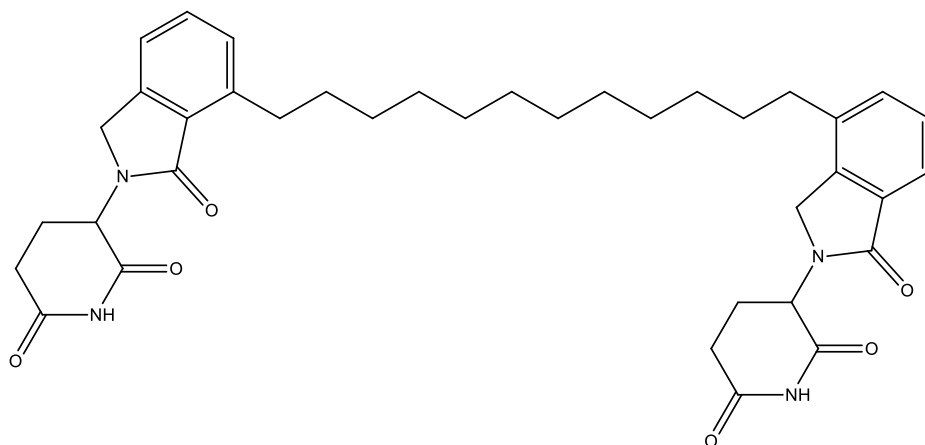


25

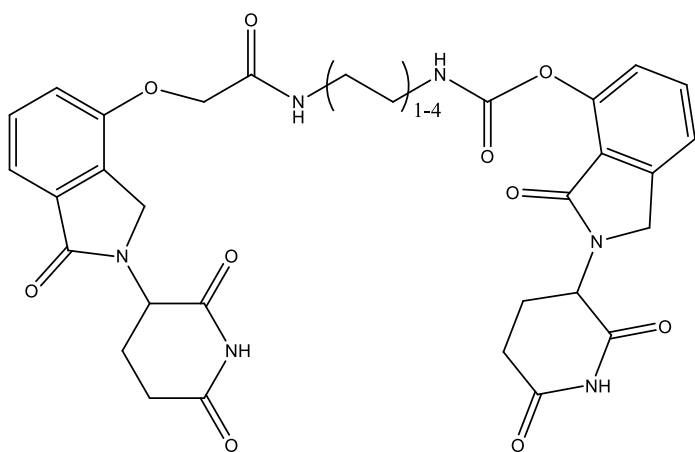
30

35

5



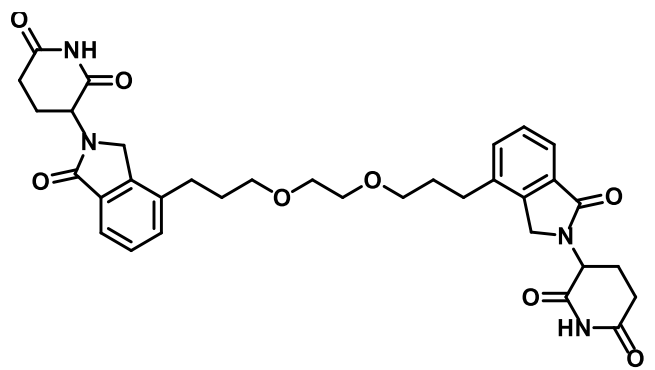
10



15

y

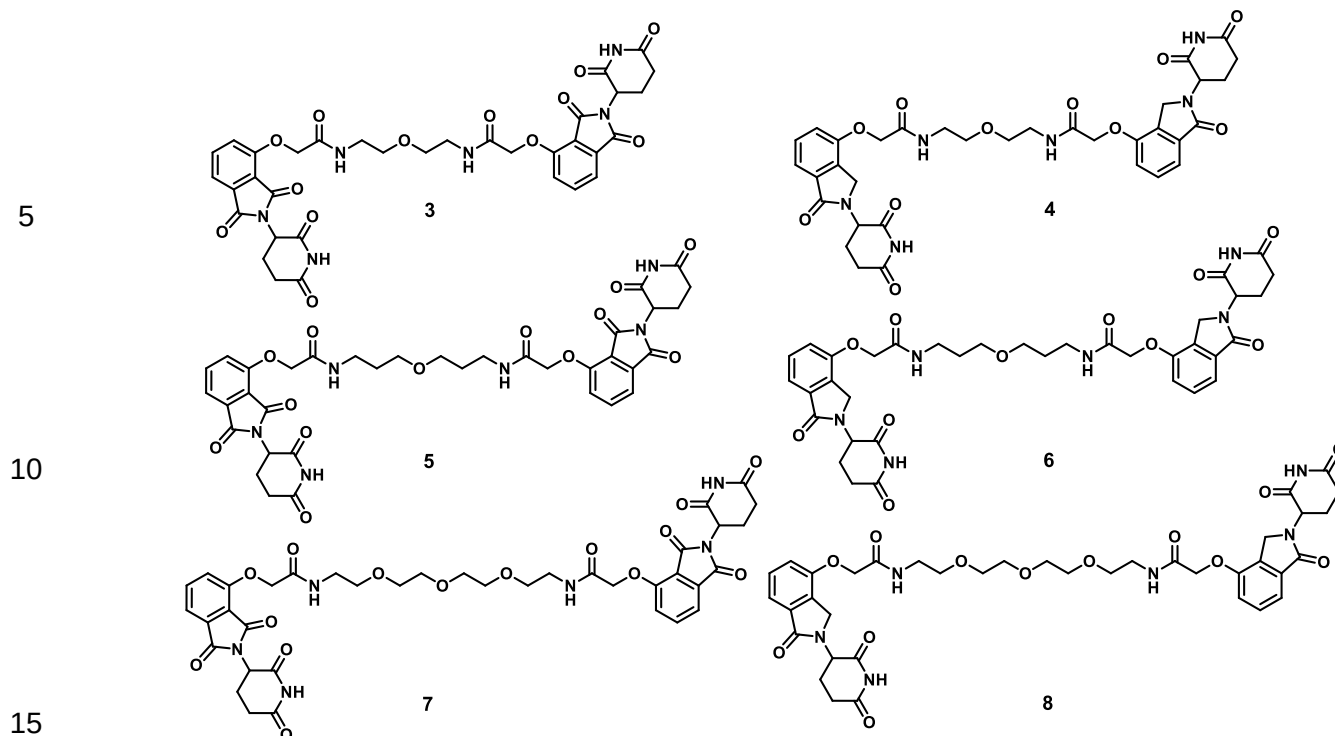
20



25

30

35



A continuación, en la sección de ejemplos, se muestran ejemplos adicionales.

Método:

En el presente documento se dan a conocer métodos para el tratamiento de un estado de enfermedad o afección en un paciente en el que la actividad de proteínas mal regulada es responsable de dicho estado de enfermedad o afección. Como se describe en el presente documento, los compuestos descritos comprenden un resto de unión de ubiquitina ligasa E3 (ULM) que es un resto de unión de ubiquitina ligasa E3 de cereblon (CLM). Cereblon suprimió la expresión de isoformas de menor peso molecular de Ikaros y aiolos (codificadas por el gen *IKZF1* e *IKZF3* respectivamente) de una manera regulada temporalmente durante la activación de los linfocitos T. Esta regulación de IKZF en linfocitos T de *Crbn*^{-/-} después de la activación indica que el cereblon puede estar involucrado en su regulación y que es un sustrato nativo del complejo de CRBN/Cul4A/ubiquitina ligasa E3 Rbx1. Estos datos sugieren que los sustratos de cereblon pueden tener un resultado no canónico. Los compuestos descritos en este documento tienen un potencial terapéutico significativo en cánceres, tales como tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre; enfermedad cardíaca, como insuficiencia cardíaca congestiva; y enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes.

En este documento se proporcionan métodos para reducir el riesgo de que un sujeto padezca una enfermedad o trastorno autoinmune, prevenirlo o tratarlo. En ejemplos específicos, se proporcionan métodos para reducir el riesgo de desarrollar, prevenir o tratar la enfermedad de injerto

contra huésped (GVHD) en un sujeto. La GVHD puede deberse a un procedimiento de trasplante que implica la implantación de tejido inmunogénico que incluye, entre otros, trasplantes de órganos sólidos (como corazón, riñón e hígado), injertos de tejido (como piel, intestino, páncreas, córnea, gónada, hueso y cartílago) y trasplantes celulares (como células de páncreas, cerebro y tejido nervioso, músculo, piel, hueso, cartílago e hígado). En tales procedimientos, el rechazo de órganos es un obstáculo para la recuperación completa. El sistema inmunológico del individuo reconoce los antígenos (HLA o antígenos H menores) del tejido implantado como extraños y genera una respuesta inmunitaria contra él, lo que daña y destruye el tejido implantado. El método puede incluir administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se describe en el presente documento. Los métodos pueden incluir además la administración de un segundo compuesto o composición, tal como, por ejemplo, un inmunosupresor.

Las enfermedades autoinmunes pueden incluir, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de inicio juvenil, lupus eritematoso sistémico, uveorretinitis autoinmune, vasculitis autoinmune, penfigoide ampolloso, miastenia gravis, tiroiditis autoinmune o enfermedad de Hashimoto, síndrome de Sjogren, orquitis granulomatosa, ooforitis autoinmune, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, carditis reumática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Grave y púrpura trombocitopénica autoinmune.

En una modalidad, se administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos o composiciones que se describen en el presente documento a un paciente con riesgo de desarrollar o tener una enfermedad o trastorno autoinmune y que necesita su tratamiento. El paciente puede ser un ser humano u otro mamífero, como un primate (mono, chimpancé, simio, etc.), perro, gato, vaca, cerdo o caballo, u otros animales con riesgo de desarrollar o tener una enfermedad o trastorno autoinmune.

En este documento también se proporcionan métodos para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, los que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se describe en el presente documento. Los métodos pueden comprender además administrar un segundo compuesto o composición, tal como, por ejemplo, agentes contra el cáncer o antiinflamatorios. Además, el método puede comprender además administrar una cantidad eficaz de radiación ionizante al sujeto.

En el presente también se proporcionan métodos para destruir una célula tumoral. Los métodos comprenden poner en contacto una célula tumoral con una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se describe en el presente documento. Los métodos pueden incluir además administrar un segundo compuesto o composición (*por ejemplo*, un agente contra el cáncer o un agente antiinflamatorio) o administrar una cantidad eficaz de radiación ionizante al sujeto.

En este documento también se proporcionan métodos de radioterapia de tumores, los que comprenden poner en contacto el tumor con una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se describe en este documento e irradiar el tumor con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

5 También se describen métodos para tratar trastornos oncológicos en un paciente. En una modalidad, se administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos o composiciones descritos en este documento a un paciente que tiene un trastorno oncológico y que necesita su tratamiento. Los métodos descritos pueden incluir opcionalmente la identificación de un paciente que necesita o puede necesitar el tratamiento de un trastorno oncológico. El paciente puede ser un ser humano u otro mamífero, como un primate (mono, chimpancé, simio, *etc.*), perro, gato, vaca, cerdo o caballo, u otros
10 animales que tengan un trastorno oncológico. Los trastornos oncológicos incluyen, de modo no taxativo, cáncer y/o tumores del ano, conducto biliar, vejiga, hueso, médula ósea, intestino (incluyendo colon y recto), mama, ojo, vesícula biliar, riñón, boca, laringe, esófago, estómago, testículos, cuello uterino, cabeza, cuello, ovario, pulmón, mesotelioma, neuroendocrino, pene, piel, médula espinal, tiroides, vagina, vulva, útero, hígado, músculo, páncreas, próstata, células sanguíneas (incluidos
15 linfocitos y otras células del sistema inmunológico) y cerebro. Los cánceres específicos contemplados para el tratamiento incluyen carcinomas, sarcoma de Kaposi, melanoma, mesotelioma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, leucemia (linfoblástica aguda, mieloide aguda, linfocítica crónica, mieloide crónica y otros) y linfoma (hodgkiniano y no hodgkiniano) y mieloma múltiple.

20 En el presente documento también se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno genético en un sujeto, los que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se describe en el presente documento. Los métodos pueden comprender además administrar un segundo compuesto o composición.

El “trastorno genético” puede ser causado por cambios en uno o más genes que se heredan de
25 al menos uno de los padres y/o basarse en ellos. Los ejemplos incluyen trastornos del ciclo de la urea, talasemia, pero también las modalidades de enfermedades o síntomas tales como varicosis, vaginitis, depresión o síndrome de muerte súbita del lactante, *etc.*, que se basan en estos cambios o son causados por ellos. El trastorno genético puede ser epigenético, que se define como un cambio hereditario en el fenotipo o la expresión génica que no es causado por cambios en la secuencia del
30 gen, sino que es causado por otros mecanismos/factores no genéticos.

El trastorno genético que se trata usando los compuestos descritos en este documento puede incluir trastornos que se manifiestan en síntomas o enfermedades seleccionados de trastornos del ciclo de la urea, talasemia, fibrosis quística, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, uveítis, varicosis,

polimiositis y dermatomiositis, arteriosclerosis, esclerosis lateral amiotrófica, asocialidad, trastornos afectivos, lupus eritematoso sistémico. También se encuentra en enfermedades cardiovasculares y neurológicas, diabetes tipo II, enfermedades neurodegenerativas, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Rett, ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, depresión.

5 También puede incluir mucositis, picazón en la piel/mucosas, enfermedades degenerativas del ojo, trastornos alimenticios y obesidad, aumento de peso inducido por fármacos, prurito, alcoholismo, canas, caída del cabello, lesión cardíaca, falta de crecimiento neuronal, osteoporosis, enfermedades de huesos y articulaciones, daño epitelial, desmosis, enfermedad de Parkinson, síndrome mielodisplásico, enfermedades pulmonares fibróticas, encefalopatías hepáticas, infecciones por virus

10 del papiloma humano (VPH) o enfermedades autoinmunes o también vaginitis o síndrome de muerte infantil súbita. En general, como ya se indicó en la definición de "trastorno genético", el uso se refiere únicamente a las enfermedades o los síntomas enumerados en este párrafo en la medida en que su causa se encuentre en un trastorno genético, especialmente en un trastorno epigenético.

Los trastornos genéticos en general incluyen el síndrome de eliminación 22q11.2, síndrome de

15 Angelman, enfermedad de Canavan, enfermedad celíaca, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, daltonismo, Cri du chat, síndrome de Down, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, fenilcetonuria, síndrome de Prader-Willi, drepanocitosis, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Turner, etc.

En algunas modalidades, la composición puede usarse para tratar un trastorno genético que se

20 selecciona de síntomas o enfermedades o se manifiesta en estos seleccionados de trastornos del ciclo de la urea, talasemia, fibrosis quística, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, uveítis, polimiositis y dermatomiositis, arteriosclerosis, esclerosis lateral amiotrófica, asocialidad, trastornos afectivos, lupus eritematoso sistémico, respuesta inmune, varicosis, vaginitis, incluida la vaginitis por hongos recurrente crónica, depresión o síndrome de muerte súbita infantil, preferiblemente seleccionados de depresión,

25 varicosis o síndrome de muerte súbita infantil.

También se proporcionan métodos para inducir la degradación de una proteína diana en una célula. Los métodos comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se describe en el presente documento.

También se proporcionan métodos para inhibir un resto de unión de ubiquitina ligasa E3 (CLM)

30 de cereblon. Los métodos comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se describe en el presente documento.

También se proporcionan métodos para reducir el riesgo de otras enfermedades o afecciones en un paciente, prevenirlas o tratarlas. En algunas modalidades de los métodos descritos en este

documento, el estado de la enfermedad o afección puede incluir asma, esclerosis múltiple, ciliopatías, paladar hendido, diabetes, enfermedad cardíaca, 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, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), anorexia nerviosa, trastorno de ansiedad, aterosclerosis, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo, trastorno bipolar, síndrome de fatiga crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, enfermedad coronaria, demencia, depresión, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, epilepsia, síndrome de Guillain-Barré, síndrome del intestino irritable, lupus, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, infarto de miocardio, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, esquizofrenia, accidente cerebrovascular, tromboangeitis obliterante, síndrome de Tourette, vasculitis.

La actividad de los compuestos para reducir el riesgo de padecer, tratar, prevenir o inhibir una enfermedad se puede determinar usando simulación de dinámica molecular. En particular, se pueden realizar simulaciones de dinámica molecular utilizando las estructuras cristalinas conocidas de CRBN en varias especies. Hay varias bibliotecas disponibles para la detección de inhibidores.

Los compuestos se pueden someter a ensayo usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el ensayo biológico puede incluir la sobreexpresión de CRBN humano en linfocitos T de ratón *Crbn* ^{-/-} para determinar la capacidad de cada aminoácido único para contribuir a las interacciones de proteínas con Myc, Ikaros e identificar nuevos sustratos implicados en la regulación de metabolitos. El ensayo Ub in vitro de CRBN-Cul4 se puede desarrollar mediante el uso recombinante. El análisis basado en células se puede usar para evaluar la expresión de Myc y se usará Ikaros con fines de detección en células tratadas. La expresión de Myc e Ikaros se visualizará usando ensayos de expresión basados en luciferasa como se describió anteriormente. Desarrollo de la reducción dirigida al sustrato en la expresión de luciferasa usando compuestos y construcciones IMiD. Los resultados muestran la capacidad del compuesto químico de prueba "HITS" para bloquear la ubiquitinación de los sustratos diana mediada por CRBN-Cul4 utilizando ensayos de ubiquitinación in vitro y construcciones de luciferasa.

Administración

Los compuestos descritos se pueden administrar secuencial o simultáneamente en

formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Cuando uno o más de los compuestos descritos se usan en combinación con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede ser igual o diferente de la que se usa cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente las dosis apropiadas.

5 El término "administración" y variantes de este (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o un profármaco del este se proporciona en combinación con uno o más de otros agentes activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se entiende que la "administración" y sus variantes incluyen la
10 introducción simultánea y secuencial del compuesto o profármaco de este y otros agentes.

La aplicación in vivo de los compuestos descritos, y las composiciones que los contienen, puede lograrse mediante cualquier método y técnica adecuados conocidos por los expertos en la técnica en la actualidad o en el futuro. Por ejemplo, los compuestos descritos pueden formularse en una forma fisiológica o farmacéuticamente aceptable y administrarse por cualquier vía adecuada
15 conocida en la técnica incluyendo, por ejemplo, vías de administración oral, nasal, rectal, tópica y parenteral. Como se usa en este documento, el término parenteral incluye administración subcutánea, intradérmica, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal e intraesternal, tal como por inyección. La administración de los compuestos o composiciones descritos puede ser una única administración, o en intervalos continuos o distintos, como puede determinarlo fácilmente un experto en la técnica.

20 Los compuestos descritos en este documento, y las composiciones que los comprenden, también se pueden administrar utilizando tecnología de liposomas, cápsulas de liberación lenta, bombas implantables y recipientes biodegradables. Estos métodos de administración pueden, ventajosamente, proporcionar una dosis uniforme durante un período de tiempo prolongado. Los compuestos también se pueden administrar en sus formas derivadas de sal o formas cristalinas.

25 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones se describen en detalle en una serie de fuentes que son conocidas y están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Science* de E. W. Martin (1995) describe formulaciones que se pueden usar en conexión con los métodos descritos. En general, los
30 compuestos descritos en el presente documento se pueden formular de manera que se combine una cantidad eficaz del compuesto con un portador adecuado para facilitar la administración eficaz del compuesto. Las composiciones utilizadas también pueden presentarse en diversas formas. Estos incluyen, por ejemplo, formas de dosificación sólidas, semisólidas y líquidas, tales como comprimidos,

píldoras, polvos, soluciones o suspensiones líquidas, supositorios, soluciones inyectables e infusibles y aerosoles. La forma preferida depende del modo de administración y aplicación terapéutica previstos. Las composiciones también incluyen preferiblemente portadores y diluyentes convencionales farmacéuticamente aceptables que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de portadores o diluyentes para su uso con los compuestos incluyen etanol, dimetilsulfóxido, glicerol, alúmina, almidón, solución salina y portadores y diluyentes equivalentes. Para proporcionar la administración de tales dosis para el tratamiento terapéutico deseado, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender ventajosamente entre alrededor de 0,1 % y 99 %, y especialmente, 1 y 15% en peso del total de uno o más de los compuestos objeto basados en el peso de la composición total, incluido el portador o diluyente.

Las formulaciones adecuadas para la administración incluyen, por ejemplo, soluciones inyectables estériles acuosas que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos que convierten a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado congelado en seco (liofilizado) que requiera solo el estado del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos, comprimidos estériles, etc. Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones descritas en este documento pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión.

Los compuestos descritos en el presente documento, y las composiciones que los comprenden, pueden administrarse a una célula a través del contacto directo con la célula o a través de un medio portador. Los medios portadores para administrar compuestos y composiciones a las células son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, encapsular la composición en un resto de liposoma. Otro medio para la administración de compuestos y composiciones descritos en el presente documento a una célula comprende la unión de los compuestos a una proteína o ácido nucleico que se selecciona como diana para la administración a la célula diana. La patente estadounidense n.º 6,960,648 y las publicaciones de solicitudes estadounidenses n.º 20030032594 y 20020120100 describen secuencias de aminoácidos que pueden acoplarse a otra composición y hacen posible que la composición se trasloque a través de membranas biológicas. La publicación de la solicitud estadounidense n.º 20020035243 también describe composiciones para transportar restos biológicos a

través de las membranas celulares para la administración intracelular. Los compuestos también se pueden incorporar en polímeros, ejemplos de los cuales incluyen polímero de poli (D-L-lactida-co-glicólido) para tumores intracraneales; poli[bis(p-carboxifenoxi)propano:ácido sebácico] en una relación molar de 20:80 (como se usa en GLIADEL); condroitina; quitina; y quitosano.

5 Para el tratamiento de trastornos oncológicos, los compuestos descritos en este documento se pueden administrar a un paciente que necesite tratamiento en combinación con otras sustancias antitumorales o contra el cáncer y/o con radiación y/o terapia fotodinámica y/o con tratamiento quirúrgico para extirpar un tumor. Estas otras sustancias o tratamientos pueden administrarse al mismo tiempo que los compuestos descritos en este documento o en momentos diferentes. Por ejemplo, los
10 compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con inhibidores mitóticos como taxol o vinblastina, agentes alquilantes como ciclofosamida o ifosfamida, antimetabolitos como 5-fluorouracilo o hidroxiaurea, intercaladores de ADN como adriamicina o bleomicina, inhibidores de topoisomerasa como etopósido o camptotecina, agentes antiangiogénicos como la angiostatina, antiestrógenos como el tamoxifeno y/u otros fármacos o anticuerpos contra el cáncer como, por
15 ejemplo, GLEEVEC (Novartis Pharmaceuticals Corporation) y HERCEPTIN (Genentech, Inc.), respectivamente.

 Muchos tumores y cánceres tienen un genoma viral presente en el tumor o en las células cancerosas. Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr (EBV) está asociado con varias neoplasias malignas de mamíferos. Los compuestos descritos en este documento también se pueden usar solos o en
20 combinación con agentes contra el cáncer o antivirales, como ganciclovir, azidotimidina (AZT), lamivudina (3TC), etc., para tratar pacientes infectados con un virus que puede causar transformación celular y/o para tratar a pacientes que tienen un tumor o cáncer asociado con la presencia del genoma viral en las células. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en combinación con tratamientos de enfermedades oncológicas basados en virus. Por ejemplo, los
25 compuestos se pueden usar con el virus del herpes simple mutante en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (Toyoizumi, *et ál.*, "Combined therapy with chemotherapeutic agents and herpes simplex virus type IICP34.5 mutant (HSV-1716) in human non-small cell lung cancer", *Human Gene Therapy*, 1999, 10 (18): 17).

 La aplicación terapéutica de compuestos y/o composiciones que los contienen puede lograrse
30 mediante cualquier método y técnica terapéutica adecuada conocidos por los expertos en la técnica actualmente o en el futuro. Además, los compuestos y composiciones descritos en este documento tienen uso como materiales de partida o intermedios para la preparación de otros compuestos y composiciones útiles.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden administrar localmente en uno o más sitios anatómicos, como sitios de crecimiento celular no deseado (como un sitio de tumor o crecimiento de piel benigno, *por ejemplo*, inyectados o aplicados tópicamente al tumor o crecimiento de piel), opcionalmente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte. Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden administrar sistémicamente, como por vía intravenosa u oral, opcionalmente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable como un diluyente inerte, o un portador comestible asimilable para la administración oral. Pueden contenerse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente con la comida de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, aerosoles y similares.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante como estearato de magnesio; y se puede agregar un agente edulcorante como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes varios materiales distintos como recubrimiento o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante como un sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento, que incluyen sales, hidratos o análogos de estos farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por vía intravenosa, intramuscular o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del agente activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y

mezclas de estos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para su inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo, los que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. La forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de producción y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de estos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. Opcionalmente, la prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos distintos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, soluciones amortiguadoras o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto y/o agente descrito en este documento en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios ingredientes distintos enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo además de cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones previamente esterilizadas filtradas.

Para la administración tópica, los compuestos y agentes descritos en este documento se pueden aplicar en forma líquida o sólida. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos tópicamente a la piel como composiciones, en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser sólido o líquido. Los compuestos y agentes y composiciones descritos en este documento se pueden aplicar tópicamente a la piel de un sujeto para reducir el tamaño (y pueden incluir la eliminación completa) de crecimientos malignos o benignos, o para tratar un sitio de infección. Los compuestos y agentes descritos en este documento pueden aplicarse directamente al sitio de crecimiento o infección. Preferiblemente, los compuestos y agentes se aplican al sitio de crecimiento o

infección en una formulación tal como un ungüento, crema, loción, solución, tintura o similar. También se pueden usar sistemas de administración de fármacos para la administración de sustancias farmacológicas a lesiones dérmicas, como el descrito en la patente estadounidense n.º 5,167,649.

5 Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes, glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las que los compuestos se pueden disolver o dispersar a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse a partir de
10 almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendas y otros apósitos, o rociarse sobre el área afectada usando, por ejemplo, rociadores de aerosol o tipo bomba.

También se pueden emplear espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con portadores líquidos para formar pastas, geles, ungüentos, jabones y similares que se
15 pueden untar, para su aplicación directamente a la piel del usuario. Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para administrar un compuesto a la piel se describen en la patente estadounidense n.º 4,608,392; la patente estadounidense n.º 4,992,478; la patente estadounidense n.º 4,559,157; y la patente estadounidense n.º 4,820,508.

Las dosis útiles de los compuestos y agentes y composiciones farmacéuticas descritas en este
20 documento se pueden determinar comparando su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. En la técnica se conocen métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales a seres humanos; por ejemplo, ver la patente de estadounidense n.º 4,938,949.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Las
25 composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración oral, tópica o parenteral, que comprenden una cantidad de un compuesto, constituyen un aspecto preferido. La dosis administrada a un paciente, particularmente a un ser humano, debería ser suficiente para lograr una respuesta terapéutica en el paciente durante un período de tiempo razonable, sin toxicidad letal, y preferiblemente no causando más que un nivel aceptable de efectos secundarios o morbilidad. Un
30 experto en la técnica reconocerá que la dosis dependerá de una variedad de factores que incluyen el estado (salud) del sujeto, el peso corporal del sujeto, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, la frecuencia del tratamiento, la proporción terapéutica, así como como la gravedad y el estadio de la afección patológica.

Para el tratamiento de trastornos oncológicos, los compuestos y agentes y composiciones descritos en este documento se pueden administrar a un paciente que necesite tratamiento antes, después o en combinación con otros agentes o sustancias antitumorales o contra el cáncer (*por ejemplo*, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes radioterapéuticos, agentes citotóxicos, *etc.*) y/o con radioterapia y/o con tratamiento quirúrgico para extirpar un tumor. Por ejemplo, los compuestos y agentes y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar en métodos de tratamiento del cáncer en los que el paciente ha de ser tratado, es o ha sido tratado con inhibidores mitóticos como taxol o vinblastina, agentes alquilantes como ciclofosamida o ifosfamida, antimetabolitos como como 5-fluorouracilo o hidroxiaurea, intercaladores de ADN como adriamicina o bleomicina, inhibidores de topoisomerasa como etopósido o camptotecina, agentes antiangiogénicos como angiostatina, antiestrógenos como tamoxifeno, y/u otros fármacos o anticuerpos contra el cáncer, como por ejemplo , GLEEVEC (Novartis Pharmaceuticals Corporation) y HERCEPTIN (Genentech, Inc.), respectivamente. Estas sustancias o tratamientos de radiación distintos pueden administrarse al mismo tiempo que los compuestos descritos en este documento o en momentos diferentes. Los ejemplos de otros agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen, de modo no taxativo, altretamina, bleomicina, bortezomib (VELCADE), busulfano, folinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarubicina, dacaromicina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo, gefitinib (IRESSA), gemcitabina, hidroxiaurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib (GLEEVEC), irinotecán, doxorubicina liposomal, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pentostatina, procarbazona, raltitrexed, estreptozocina, tegafur-uracilo, temozolomida, tiotepa, tioguanina/tioguanina, topotecán, treosulfán, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina. En un ejemplo de modalidad, el agente quimioterapéutico es melfalán. Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos adecuados incluyen, de modo taxativo, alemtuzumab, cetuximab (ERBITUX), gemtuzumab, yodo 131 tositumomab, rituximab, trastuzumab (HERCEPTIN). Los agentes citotóxicos incluyen, por ejemplo, isótopos radiactivos (*p. ej.*, I^{131} , I^{125} , Y^{90} , P^{32} , *etc.*) y toxinas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal (*p. ej.*, ricina, toxina botulínica, toxina del ántrax , aflatoxina, veneno de medusa (*p. ej.*, medusa de caja), *etc.*) También se describen métodos para tratar un trastorno oncológico que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto y/o agente descrito en este documento antes, después y/o en combinación con la administración de un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico o radioterapia.

Kits

Se proporcionan además kits para poner en práctica los métodos de la invención. Por "kit" se entiende cualquier producto (p. ej., un paquete o un recipiente) que comprende al menos un reactivo, p. ej., cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1. El kit puede promocionarse, distribuirse o venderse como una unidad para llevar a cabo los métodos de la presente invención. Además, los kits pueden contener un prospecto que describe el kit y los métodos para su uso. Cualquiera o todos los reactivos del kit se pueden proporcionar dentro de recipientes que los protegen del entorno externo, como en recipientes o bolsas sellados.

Para proporcionar la administración de tales dosis para el tratamiento terapéutico deseado, en algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender entre alrededor de 0,1 % y 45 %, y especialmente, 1 y 15 % en peso del total de uno o más de los compuestos con base en el peso de la composición total, lo que incluye portador o diluyentes. De manera ilustrativa, los niveles de dosificación de los ingredientes activos administrados pueden ser: por vía intravenosa, de 0,01 a alrededor de 20 mg/kg; intraperitoneal, de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg; subcutánea, de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg; intramuscular, de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg; por vía oral de 0,01 a alrededor de 200 mg/kg, y preferiblemente de alrededor de 1 a 100 mg/kg; mediante instilación intranasal, de 0,01 a alrededor de 20 mg/kg; y aerosol, de 0,01 a alrededor de 20 mg/kg de peso (corporal) del animal.

También se describen kits que comprenden una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento en uno o más recipientes. Los kits descritos pueden incluir opcionalmente portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, un kit incluye uno o más componentes, complementos o adyuvantes distintos como se describe en este documento. En otra modalidad, un kit incluye uno o más agentes contra el cáncer, como los agentes descritos en este documento. En una modalidad, un kit incluye instrucciones o materiales de empaque que describen cómo administrar un compuesto o composición del kit. Los recipientes del kit pueden ser de cualquier material adecuado, *por ejemplo*, vidrio, plástico, metal, *etc.*, y de cualquier tamaño, forma o configuración adecuados. En una modalidad, un compuesto y/o agente descrito en este documento se proporciona en el kit como un sólido, tal como un comprimido, una píldora o en forma de polvo. En otra modalidad, un compuesto y/o agente descrito en este documento se proporciona en el kit como un líquido o una solución. En una modalidad, el kit comprende una ampolla o jeringa que contiene un compuesto y/o agente descrito en este documento en forma líquida o en solución.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen a continuación para ilustrar los métodos y resultados de acuerdo con el tema descrito. Estos ejemplos no pretenden incluir todos los aspectos del tema descrito

en este documento, sino más bien ilustrar métodos, composiciones y resultados representativos. Estos ejemplos no pretenden excluir equivalentes y variaciones de la presente invención, que son evidentes para un experto en la técnica.

Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o está a temperatura ambiente, y la presión está en atmosférica o casi atmosférica. Existen numerosas variaciones y combinaciones de condiciones de reacción, por ejemplo, concentraciones de componentes, temperaturas, presiones y otros intervalos y condiciones de reacción que pueden usarse para optimizar la pureza y el rendimiento del producto obtenido del proceso descrito. Solo se requerirá una experimentación razonable y habitual para optimizar tales condiciones del proceso.

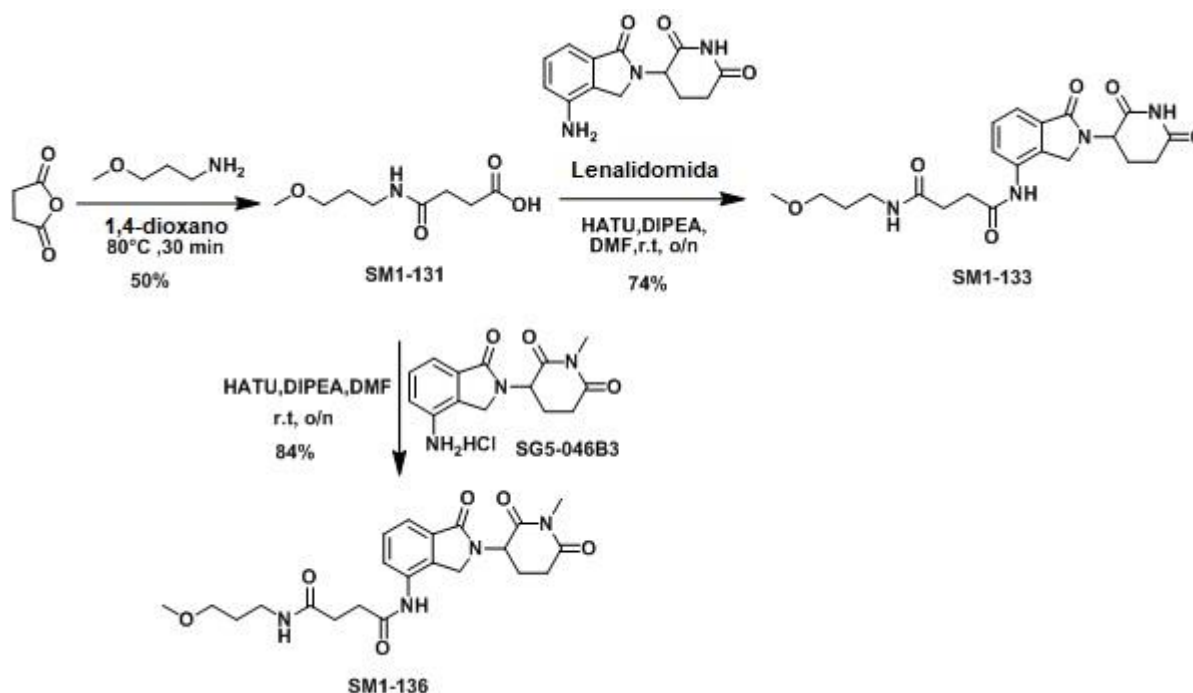
Todos los reactivos se compraron a proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional (excepto donde se indica lo contrario). Se registraron los espectros de ^1H NMR en un espectrómetro Agilent-Varian Mercury 400 MHz con DMSO- d_6 como disolvente. Todas las constantes de acoplamiento se miden en hercios, y los cambios químicos (δH) se expresan en partes por millón en relación con TMS (δ 0), que se utilizó como estándar interno. La espectroscopia de masas de alta resolución se llevó a cabo en un sistema Agilent 6210 LC-MS (ESI-TOF). El análisis de HPLC se realizó utilizando un sistema JASCO HPLC equipado con una bomba de gradiente cuaternario PU-2089 Plus y un detector UV-Vis UV-2075 Plus, utilizando una columna Alltech Kromasil C-18 (150 $\times$ 4,6 mm, 5 μm) y una columna Agilent Eclipse XDB-C18 (150 $\times$ 4,6 mm, 5 μm). Las purezas de los compuestos finales usados para los estudios bioquímicos y funcionales fueron $> 95\%$ según lo medido por HPLC. Los puntos de fusión se registraron en un sistema de punto de fusión automatizado Optimelt (Stanford Research Systems). La cromatografía en capa fina se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 F254 (Fisher Scientific), con observación bajo UV cuando era necesario. Se utilizó dimetilformamida anhidra adquirida de Sigma Aldrich. Los disolventes de grado HPLC de Burdick y Jackson se adquirieron de VWR para HPLC, HPLC-MS y análisis de masas de alta resolución. A continuación se proporcionan cálculos teóricos detallados y síntesis de *N*-metil-lenalidomida y *N*-metil-dBET1.

Método general A: una mezcla de ácido (1,2-1,5 equiv.), HATU (2,0 equiv.), DIPEA (4,0 equiv.) en DMF (0,3-1 M) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó la amina (1,0 equiv.) a la mezcla ácida y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se agregó agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo resultante se purificó

mediante cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (0-8 % de MeOH, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título.

Método general B: una mezcla de amina **SG5-046B3** (1 equiv.) y Et₃N (3,0 equiv.) en THF (0,5 ml) se enfrió a 0 °C. Se agregó el correspondiente cloruro de ácido (1,5 equiv.). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta completar la reacción. Se agregó agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (MeOH 0-10 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título.

Esquema sintético 1:



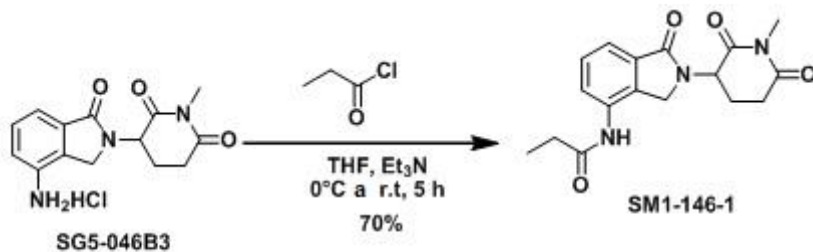
Ácido 4-[(3-metoxipropil)amino]-4-oxobutanoico (SM1-131): Al anhídrido succínico (2,47 g, 24,68 mmol) en dioxano (10 mL) se le agregó lentamente 3-metoxipropil-1-amina (2,29 mL, 22,44 mmol) en 10 mL de dioxano (10 mL). La solución obtenida se calentó a 80 °C y se agitó durante 30 min y luego se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales blancos obtenidos se filtraron, se secaron y se recrystalizaron a partir de dioxano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2,13 g, 50%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (s, 1 H), 7,81 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 3,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 3,06 (td, *J* = 5,6, 7,0 Hz, 2 H), 2,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,28 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 1,62 - 1,57 (m, 2 H). HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 190,2 [100%, (M+H)⁺].

***N*¹-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-*N*⁴-(3-metoxipropil)succinamida (SM1-133)**: sintetizado a partir de **lenalidomida** (100 mg, 0.385 mmol), **SM1-131** (87,6 mg, 0,463 mmol), HATU (293,3 mg, 0,771 mmol), DIPEA (0,269 ml, 1,54 mmol) en DMF (1 ml) usando el método general A. El compuesto del título se aisló como un blanco sólido (123 mg, 74 %). HPLC: 99 % [*t_R* = 6,9 min, Grad MeOH 5-95 % de agua (con 0,1 % de TFA), flujo: 1,0 mL/min, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 8,03–7,75 (m, 2 H), 7,61–7,31 (m, 2 H), 5,15 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,35 (q, *J* = 17,5 Hz, 2 H), 3,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,23–3,16 (m, 3 H), 3,07 (q, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,92 (ddd, *J* = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66–2,54 (m, 3H), 2,46–2,23 (m, 3H), 2,10–1,98 (m, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 2 H). HPLC–MS (ESI⁺): *m/z* 861,4 [20 %, (2M+H)⁺], 431,2 [40 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₁₃H₁₄N₂O₃ (M+Na)⁺ 453,1745, observado 453,1762.

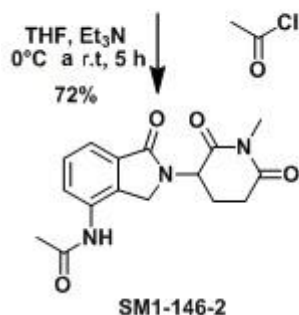
***N*¹-(3-metoxipropil)-*N*⁴-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)succinamida (SM1-136)**: sintetizado a partir de **SG5- 046B2** (50 mg, 0,161 mmol), **SM1-131** (45,8 mg, 0,242 mmol), HATU (122,8 mg, 0,323 mmol), DIPEA (0,112 ml, 0,646 mmol) en DMF (0,5 ml) utilizando el método general A. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (60 mg, 84 %). HPLC: 98 % [*t_R* = 6,9 min, Grad MeOH 5-95 % de agua (con 0,1 % de TFA), flujo: 1,0 ml / min, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1 H), 7,87 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,49 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 5,22 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,42–4,27 (m, 2 H), 3,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,18 (d, *J* = 11,1 Hz, 3 H), 3,06 (dt, *J* = 12,7, 6,2 Hz, 2 H), 3,03–2,95 (m, 3 H), 2,77 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H), 2,65–2,56 (m, 2 H), 2,46–2,23 (m, 4 H), 2,08-2,00 (m, 1 H), 1,63 - 1,57 (m, 2 H). HPLC–MS (ESI⁺): *m/z* 911,4 [35 %, (2M+Na)⁺], 467,1 [50 %, (M+Na)⁺], 445,2 [100 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₁₃H₁₄N₂O₃ (M+Na)⁺ 467,1901, observado 467,1919.

Esquema sintético 2:

5



10



15

***N*-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)propionamida (SM1-146-1):**

sintetizado a partir de **SG5-046B3** (40 mg, 0,129 mmol) , cloruro de propionilo (0,017 ml, 0,194 mmol), Et₃N (0,054 ml, 0,387 mmol) en DMF (0,5 ml) usando el método general B. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (29 mg, 70 %). HPLC: 99 % [*t_R* = 11,5 min, Grad MeOH 5-95 % de agua (con 0,1 % de ácido fórmico), flujo: 1,0 mL/min, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (s, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1 H), 7,55–7,46 (m, 2 H), 5,22 (dd, *J* = 13,5 , 5,1 Hz, 1 H), 4,44–4,29 (m, 2 H), 3,02 (s, 4 H), 2,77 (m, 1 H), 2,42-2,32 (m, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 1,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H). HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 681,3 [100 %, (2M+Na)⁺], 330,2 [70 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₁₇H₁₉N₃O₄ (M+H)⁺ 330,1448, observado 330,1446.

20

***N*-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)acetamida (SM1-146-2):**

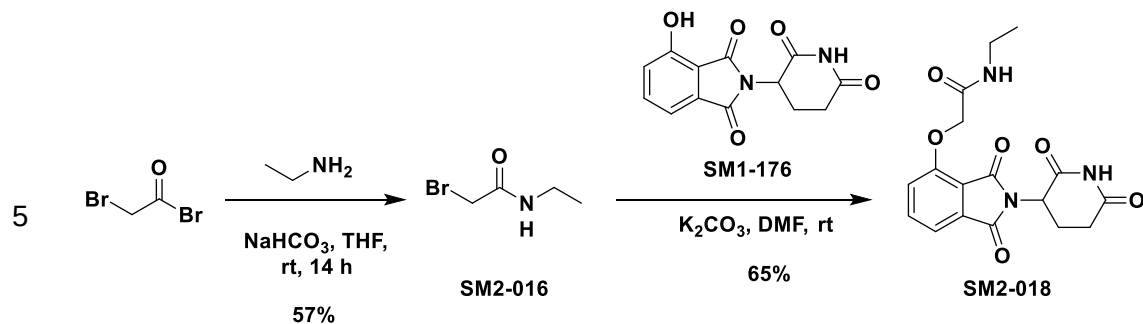
sintetizado a partir de **SG5-046B3** (40 mg, 0,129 mmol) , cloruro de acetilo (0,014 ml, 0,194 mmol), Et₃N (0,054 ml, 0,387 mmol) en DMF (0,5 ml) usando el método general B. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 72 %). HPLC: 98 % [*t_R* = 10,5 min, Grad MeOH 5-95 % de agua (con 0,1 % de ácido fórmico), flujo: 1,0 mL/min, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1 H), 7,84 a 7,76 (m, 1 H), 7,56 a 7,43 (m, 2 H), 5,22 (dd, *J* = 13,5, 5,1 Hz, 1 H), 4,43–4,28 (m, 2H), 3,07–2,89 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,36 (qd, *J* = 13,4, 4,5 Hz, 1H), 2,13–1,94 (m, 4H). HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 653,3 [100 %, (2M+Na)⁺], 316,2 [70 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₁₆H₁₇N₃O₄ (M + H)⁺ 346,1292, observado 346,1292.

25

30

Esquema sintético 3:

35



2-bromo-N-etilacetamida (SM2-016): este compuesto se preparó usando un procedimiento informado (Shaw, SJ; et ál., "Structure-activity relationships of 9-substituted-9-dihydroerythromycin-based motilin agonists: optimizing for potency and safety". Journal of medicinal chemistry 2009, 52, 6851-9). A una mezcla de bromuro de bromoacetilo (0,645 ml, 7,43 mmol) y bicarbonato de sodio (1,25 g, 14,86 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C se le agregó etilamina (2M en THF, 5,58 ml, 11,15 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 14 h y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,72 g, 57 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,46 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,34 (qd, J = 5,6, 7,3 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)oxi)-N-etilacetamida (SM2-018): el **SM1-176** (80,0 mg, 0,292 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se agregó carbonato potásico (60,5 mg, 0,438 mmol), seguido de **SM2-016** (72,7 mg, 0,438 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó usando un evaporador BIOTAGE™ V-10. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (0-10 % de MeOH, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (68,1 mg, 65 %). HPLC: 99 % [*t_R* = 9,41 min, 35 % CH₃OH en 0,1 % TFA/agua, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1 H), 7,95 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 7,3, 8,5 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,13 (dd, J = 5,4, 12,8 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,21 - 3,15 (m, 2 H), 2,90 (ddd, J = 5,5, 13,8, 16,9 Hz, 1 H), 2,65 - 2,52 (m, 2 H), 2,05 (dtd, J = 2,1, 5,2, 12,9 Hz, 1 H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,24, 170,34, 167,19, 166,96, 165,97, 155,53, 137,42, 133,49, 120,93, 117,30, 116,53, 68,17, 49,27, 33,76, 31,41, 22,46, 15,11. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 360,2 [100 %, (M + H)⁺], 741,2 [70 %, (2M+Na)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₁₇H₁₇N₃O₆ (M + Na)⁺ 382,1010, observado 382,1016.

20

25

30

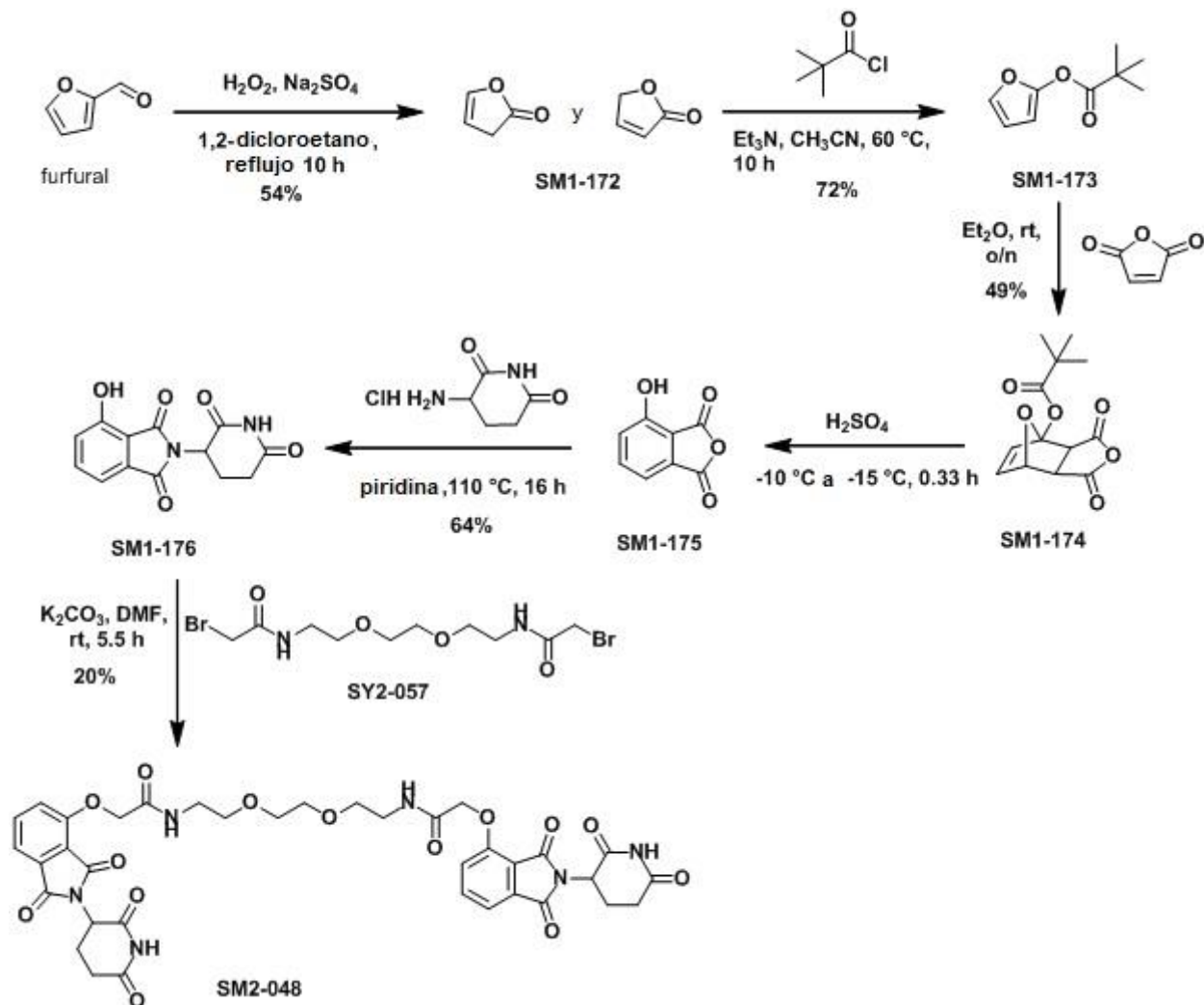
Esquema sintético 4:

5

10

15

20



25

30

Furan-2(3H)-ona y furan-2(5H)-ona (SM1-172): las furanonas **SM1-172** se prepararon usando un procedimiento informado (Cao, R.; et ál., "A convenient synthesis of 2(5H)-Furanone". *Organic Preparations and Procedures International* 1996, 28, 215-216). A un matraz de 250 mL equipado con una barra de agitación se le agregó furfural (14,40 g, 149,87 mmol), DCM (30 ml) y sulfato de sodio (18,09 g, 127,39 mmol) a temperatura ambiente. Luego, se agregó gota a gota peróxido de hidrógeno al 35 % (33 mL, 383,66 mmol) con agitación a $60 \sim 70^\circ\text{C}$ durante 2 h. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron para obtener **SM1-172** (6,88 g, 54 %) como un líquido rojo. Este se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Anhídrido 3-hidroxfáltico (SM1-175): este compuesto se preparó usando un procedimiento informado (Näsman, J.-A. H. "A Versatile Synthetic Route to 3-Hydroxyphthalic Anhydride". *Synthesis*

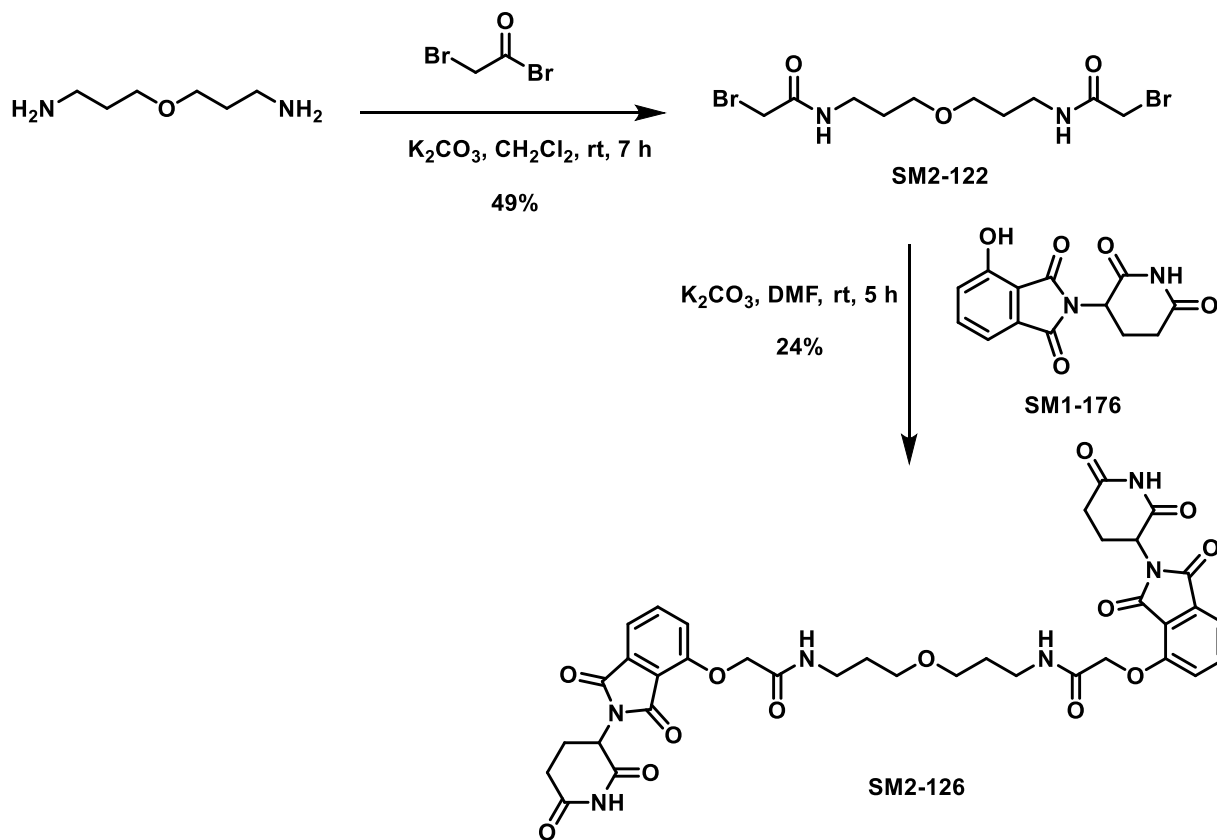
35

1985, 1985, 788-789) de **SM1-172**. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,72 (s, 1 H), 7,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-hidroxiisoindolina-1,3-diona (SM1-176) (WO2017024317 (A2)): se disolvió anhídrido 3-hidroxi-ftálico (SM1-175) (2,00 g, 12,19 mmol) e hidrocloreto de 3-aminopiperidin-2,6-diona (2,01 g, 12,19 mmol) en piridina (19 ml) y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con MeOH al 5 % en DCM seguido de trituración a partir de MeOH para obtener el compuesto del título **SM1-175** como un sólido blanquecino (2,15 g, 64 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,18 (s, 1 H), 11,09 (s, 1 H), 7,68 - 7,62 (m, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,07 (dd, $J = 5,4, 12,8$ Hz, 1 H), 2,88 (ddd, $J = 5,4, 13,8, 16,9$ Hz, 1 H), 2,63 - 2,51 (m, 2 H), 2,00 - 2,03 (m, $J = 3,2, 10,5$ Hz, 1 H). HPLC-MS (ESI⁺): m/z 571,1 [100%, (2M+Na)⁺], 297,1 [50%, (M+Na)⁺], 275,2 [30%, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ (M-H)⁻ 273.0517, observado 273.0516.

N, N'-((etano-1,2-diilbis (oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)acetamida (SM2-048): a una mezcla de **SM1-176** (73,8 mg, 0,269 mmol) y K_2CO_3 (44,3 mg, 0,320 mmol) en DMF (0,5 ml) se agregó **SY2-057** (50,0 mg, 0,128 mmol). La mezcla se agitó durante 5,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO_2 eluyendo con MeOH en DCM (0-10 % de MeOH, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (20,0 mg, 20 %). HPLC: 99 % [$t_R = 5,52$ min, CH_3OH en 0,1% TFA/agua, 20 min]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,12 (s, 2 H), 7,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 7,80 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,11 (dd, $J = 12,8, 5,4$ Hz, 2 H), 4,78 (s, 4 H), 3,52 (s, 4 H), 3,45 (t, $J = 5,7$ Hz, 4 H), 3,31 (d, $J = 5,8$ Hz, 4 H), 2,89 (ddd, $J = 16,8, 13,8, 5,4$ Hz, 2 H), 2,64 - 2,51 (m, 4 H), 2,04 (dtd, $J = 12,9, 5,2, 2,1$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,23, 170,33, 167,36, 167,18, 165,90, 155,42, 137,39, 133,49, 120,80, 117,21, 116,51, 70,05, 69,30, 67,96, 49,27, 38,86, 31,41, 22,46. HPLC - MS (ESI⁺): m/z 799,3 [100 %, (M+Na)⁺], 777,2 [50 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M+Na)⁺ 799,2182, observado 799,2178.

Esquema sintético 5:

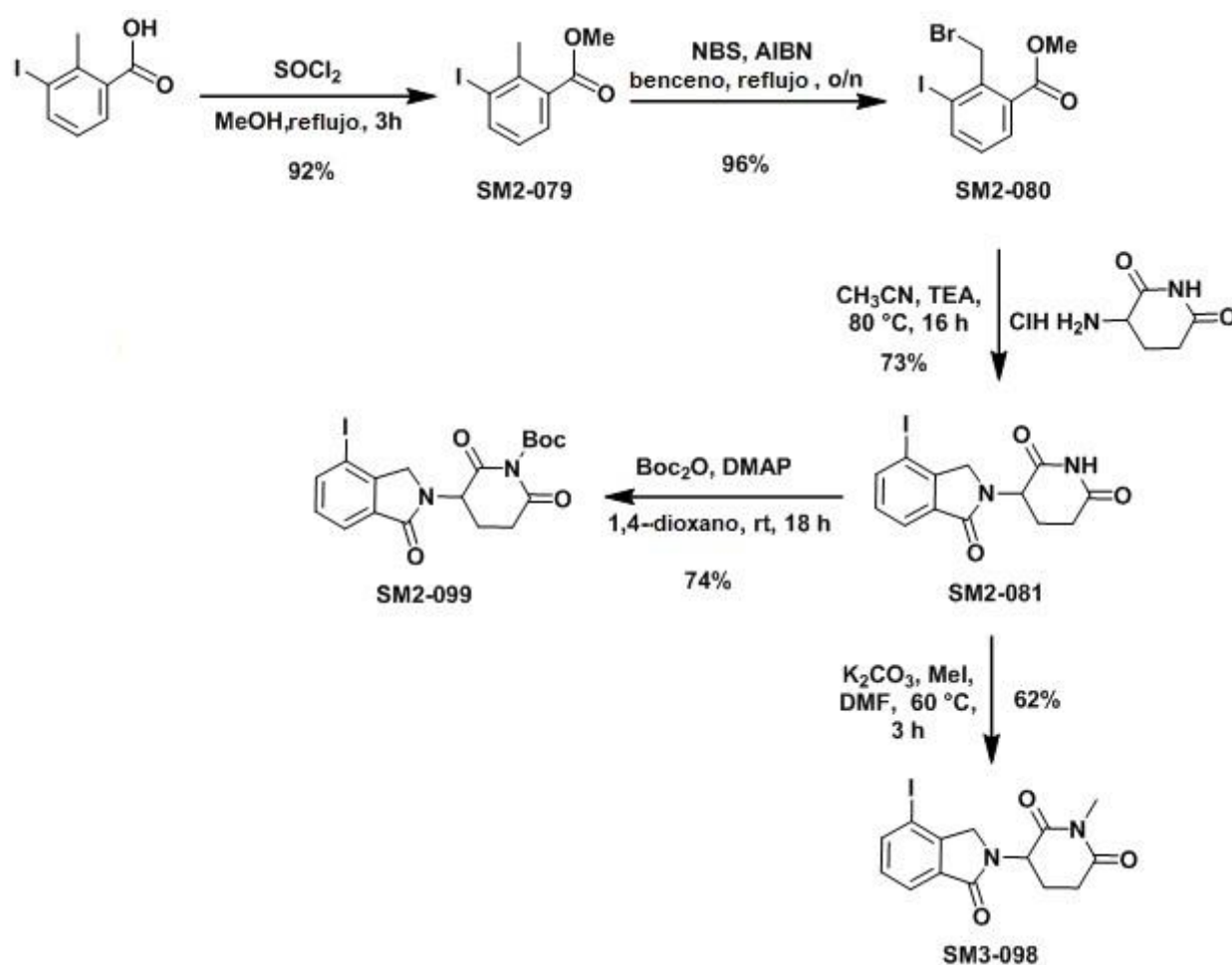


***N, N'*-(oxibis(propano-3,1-diil))bis(2-bromoacetamida (SM2-122))**: se disolvió la 3,3'-oxibis (propan-1-amina) (0,20 g, 1,51 mmol) en DCM (2 ml), se agregó K_2CO_3 (0,52 g, 3,78 mmol) y bromuro de bromoacetilo (0,76 g, 3,78 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 7 h. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con DCM (3×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de SiO_2 eluyendo con MeOH en DCM (0-8 % de MeOH, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (275,0 mg, 49 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (s, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,53 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 3,44 (q, J = 6,0 Hz, 4H), 1,87 - 1,80 (m, 4 H). HPLC-MS (ESI⁺): m/z 397,0 [100 %, (M+Na)⁺], 375,1 [84 %, (M+H)⁺].

***N, N'*-(oxibis(propano-3,1-diil))bis(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) -1,3-dioxoisindolin-4-il)oxi) acetamida (SM2-126))**: a una mezcla de SM1-176 (77,0 mg, 0,281 mmol) y K_2CO_3 (46,2 mg, 0,334 mmol) en DMF (0,5 ml) se agregó SM2-122 (50,0 mg, 0,134 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en SiO_2 eluyendo con MeOH en DCM (0-8 % de MeOH, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (24,0 mg, 24 %). HPLC: 95 %/ t_R = 9,63 min, gradiente de MeOH/agua 20-95 % (con 0,1 % de TFA), 20 min]. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 11,11 (s, 2 H), 7,95 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 7,80 (dd, $J = 7,3, 8,5$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,11 (dd, $J = 5,5, 12,8$ Hz, 2H), 4,76 (s, 4H), 3,36 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H), 3,20 (q, $J = 6,7$ Hz, 4H), 2,89 (ddd, $J = 5,5, 13,8, 16,9$ Hz, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 4H), 2,03 (dtd, $J = 2,1, 5,3, 12,9$ Hz, 2 H), 1,65 (p, $J = 6,5$ Hz, 4 H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,23, 170,33, 167,19, 165,93, 155,50, 137,39, 133,49, 120,84, 117,26, 116,51, 68,09, 68,05, 55,38, 49,27, 36,20, 31,41, 29,69, 22,46. HPLC-MS (ESI^+): m/z 783,3 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$], 761,3 [90%, $(\text{M}+\text{H})^+$]. HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_{13}$ $(\text{M}+\text{Na})^+$ 783,2233, observado 783,2230.

Esquema sintético 6:



3-yodo-2-metilbenzoato de metilo (SM2-079) (WO2006117669 (A1)): a una solución de ácido 3-yodo-2-metilbenzoico (5,00 g, 19,08 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó gota a gota una solución de SOCl_2 (4,16 ml, 57,24 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se purificó usando cromatografía de SiO_2 eluyendo con EtOAc en hexanos (0-15 % de EtOAc, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título

5 como un aceite marrón (4,00 g, 75 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1 H), 7,76 (dd, $J = 1,3, 7,7$ Hz, 1 H), 6,95 (td, $J = 0,7, 7,8$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H). HPLC–MS (ESI +): m/z 276,9 [100 %, (M+H)+], 761,3 [72 %, (M+Na)+].

5 **2-(bromometil)-3-yodobenzoato de metilo (SM2-080)**: a una solución de **SM2-079** (4,00 g, 14,49 mmol) en benceno (66 ml) (PRECAUCIÓN) a temperatura ambiente se agregaron *N*-bromosuccinimida (NBS) (3,09 g, 17,39 mmol) y AIBN (237,9 mg, 1,45 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO_2 con EtOAc/hexano (0% a 10% de EtOAc, elución en gradiente) para obtener el compuesto del título⁶ (4,95 g, 96 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 1,4, 7,8$ Hz, 1 H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H).

15 **3-(4-yodo-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (SM2-081)**: se agitó una mezcla de **SM2-080** (3,50 g, 9,86 mmol), clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (2,43 g, 14,79 mmol) y trietilamina (2,27 mL, 16,27 mmol) en CH_3CN (20 mL) a 80 °C durante 16 h. La solución se evaporó para eliminar la mayor parte del disolvente. Se agregaron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y EtOAc para producir el compuesto del título (WO2018052949 (A1)) como un sólido morado (2,68 g, 73 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (s, 1 H), 8,04 (dd, $J = 0,9, 7,8$ Hz, 1 H), 7,77 (dd, $J = 0,9, 7,5$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 5,15 (dd, $J = 5,2, 13,3$ Hz, 1 H), 4,29 (d, $J = 17,4$ Hz, 1 H), 4,14 (d, $J = 17,5$ Hz, 1 H), 2,91 (ddd, $J = 5,4, 13,7, 17,3$ Hz, 1H), 2,59 (ddd, $J = 2,3, 4,5, 17,3$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J = 4,6, 13,3$ Hz, 1H), 2,02 (dtd, $J = 2,2, 5,3, 12,7$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,83, 170,88, 167,63, 146,37, 140,49, 133,28, 130,23, 122,90, 91,64, 51,69, 51,11, 31,19, 22,27. HPLC–MS (ESI⁺): m/z 762,9 [100 %, (M+Na)⁺], 371,0 [50 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_3$ (M+H)⁺ 370,9887, observado 370,9891.

25 **Terc-butil-3- (4-yodo-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (SM2-099)**: a una suspensión agitada de **SM2-081** (2,00 g, 5,40 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,77 g, 8,10 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se agregó *N,N*-dimetilaminopiridina (66,0 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y el residuo se trituró en EtOAc/hexano seguido de MeOH para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,85 g, 74 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (dd, $J = 0,9, 7,8$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J = 0,9, 7,6$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 5,1, 13,4$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H),

4.17 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.79 (ddd, $J = 2,3, 4,5, 17,6$ Hz, 1 H), 2.59 (td, $J = 4,6, 13,2$ Hz, 1 H), 2.08 (dtd, $J = 2,2, 5,3, 15,1$ Hz, 1 H), 1.49 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168,99, 168,70, 167,49, 148,02, 146,28, 141,14, 133,20, 130,26, 124,03, 90,59, 87,23, 51,85, 51,10, 31,83, 27,56, 22,81. HPLC-MS (ESI^+): m/z 963,0 [100 %, $(2\text{M}+\text{Na})^+$], 493,1 [50 %, $(\text{M}+\text{Na})^+$]. HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{Na})^+$ 493,0231, observado 493,0233.

3-(4-yodo-1-oxoisindolin-2-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona (SM3-098): se agregaron el K_2CO_3 (448,1 mg, 3,24 mmol) y MeI (0,25 ml, 4,05 mmol) a una solución de **SM2-081** (1,00 g, 2,70 mmol) en DMF (8,0 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×20 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El compuesto del título se obtuvo mediante la trituración de EtOAc/hexano y MeOH como un sólido blanco (0,65 g, 62 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (dd, $J = 0,9, 7,8$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J = 0,9, 7,6$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,22 (dd, $J = 5,1, 13,5$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 4H), 2,78 - 2,73 (m, 1 H), 2,48 - 2,41 (m, 1 H), 2,00 - 2,05 (m, 1 H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 171,20, 169,99, 168,97, 146,28, 140,99, 133,52, 130,23, 124,00, 90,57, 52,65, 51,36, 32,16, 27,35, 22,88. HPLC-MS (ESI^+): m/z 791,0 [100 %, $(2\text{M}+\text{Na})^+$], 385,0 [50 %, $(\text{M}+\text{H})^+$]. HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H})^+$ 385.0044, observado 385.0039.

Método general C:

Como describen Jervis et ál. (Jervis, P. J.; et ál., "Towards multivalent CD1d ligands: synthesis and biological activity of homodimeric alpha-galactosyl ceramide analogues". *Carbohydrate research* 2012, 356, 152-62), se agregó hidruro de sodio (60 por ciento p/p en aceite mineral, 3 equiv.) a una solución de diol apropiada (1 equiv.) en THF anhidro (0,2 M) a 0 °C en argón. Se agregó secuencialmente una cantidad catalítica de Bu_4NI (0,05 equiv.) y bromuro de propargilo (3 o 4 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante la noche y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en SiO_2 proporcionó el diino requerido.

Método general D:

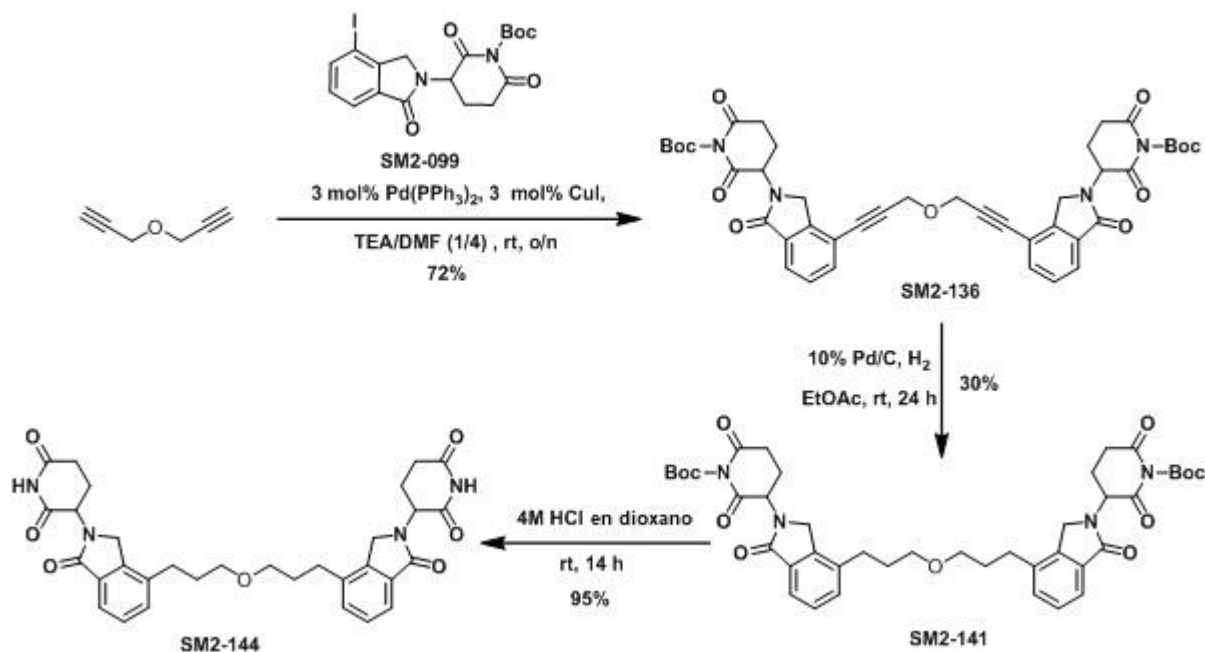
A una solución del diino (1,0 equiv.) y **SM2-099B2** (2,1 equiv.) en DMF (0,2 M) se agregaron Pd (PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (0,03 equiv.) y CuI (0,03 equiv.) en argón. La mezcla se desgasificó y se purgó con argón durante 10 minutos. Se agregó la trietilamina (1/4 de DMF) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc en hexano (elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título.

Método general E:

A una mezcla de Pd/C al 10 % (0,2 equiv.) en EtOAc (0,1 M) se desoxigenó usando gas argón durante 15 min, y se le agregó el alquino apropiado (1,0 equiv.) en argón. El matraz se evacuó y se purgó con argón (tres veces). Se evacuó el gas argón y un globo de hidrógeno se adhirió al sistema. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró usando un tapón corto de celite, se lavó con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título.

Método general F:

Los fármacos *bis*-inmunomoduladores protegidos por Boc (1 equiv.) se trataron con HCl 4 N en dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La solución obtenida se concentró para producir el compuesto deseado.

Esquema sintético 7:

3,3'-((oxibis(prop-1-in-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) de di-terc-butilo (**SM2-136**): sintetizado a partir de 3-(prop-2-in-1-ilo)prop-1-ino (50,0 mg, 0,53 mmol), **SM2-099B2** (524,6 mg, 1,12 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (11,2 mg, 15,94 μmol), CuI (3,04 mg, 15,94 μmol) y trimetilamina (0,8 ml) en DMF (3,2 ml), usando el método general D. El compuesto del título **SM2-136** se obtuvo como un sólido blanquecino (298,0 mg, 72 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 7,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 5,37 (dd, *J* =

4,9, 13,3 Hz, 2H), 4,62 (s, 4H), 4,54 (dd, $J = 4,9, 17,9$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J = 17,8$ Hz, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2 H), 2,78 (ddt, $J = 2,3, 4,5, 17,6$ Hz, 2 H), 2,61 - 2,52 (m, 2 H), 2,09 - 2,03 (m, 2 H), 1,48 (s, 18 H). HPLC – MS (ESI⁺): m/z 801,3 [100 %, (M+Na)⁺].

5 3,3'-((oxibis(propano-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) de **di-terc-butilo (SM2 -141)**: sintetizado a partir de **SM2-136** (270,0 mg, 0,346 mmol) y Pd/C al 10 % (73,8 mg, 0,069 mmol) usando el método general E y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (20-65 % de EtOAc, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (81,8 mg, 30 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (dd, $J = 3,5, 5,2$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 5,2$ Hz, 4H), 5,35 (dd, $J = 5,1, 13,3$ Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 17,0$ Hz, 2H), 4,33 (d, $J = 17,0$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 2 H), 2,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 4 H), 2,55 - 2,52 (m, 1 H), 2,55 - 2,45 (m, 2 H), 2,09 - 2,03 (m, 2 H), 1,89 - 1,81 (m, 4 H), 1,47 (s, 18 H). HPLC – MS (ESI⁺): m/z 809,4 [100 %, (M+Na)⁺].

10 **3,3'-((oxibis(propano-3,1-diil))bis (1-oxoisindolina-4,2-diil))bis (piperidina-2,6-diona) (SM2-144)**: sintetizado a partir de **SM2 -141** (60,0 mg, 0,076 mmol) y HCl 4 N en dioxano (2,0 ml) usando el método general F para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (42,4 mg, 95 %). HPLC: 99 %/ $t_R = 12,39$ min, gradiente de MeOH/agua al 45-85 % (con 0,1% de ácido fórmico), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 2 H), 7,53 - 7,47 (m, 2 H), 7,39 (d, $J = 4,3$ Hz, 4 H), 5,07 (dd, $J = 5,0, 13,3$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 4,24 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 2,57 - 2,48 (m, 2H), 2,35 - 2,29 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,78 (dt, $J = 8,2, 13,5$ Hz, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,34, 171,52, 168,82, 141,11, 137,47, 132,01, 131,97, 128,77, 121,15, 69,65, 52,00, 46,66, 31,66, 29,77, 28,30, 22,99. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 609,3 [100 %, (M+Na)⁺], 587,3 [60 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₂H₃₄N₄O₇ (M+Na)⁺ 609,2320, observado 609,2319.

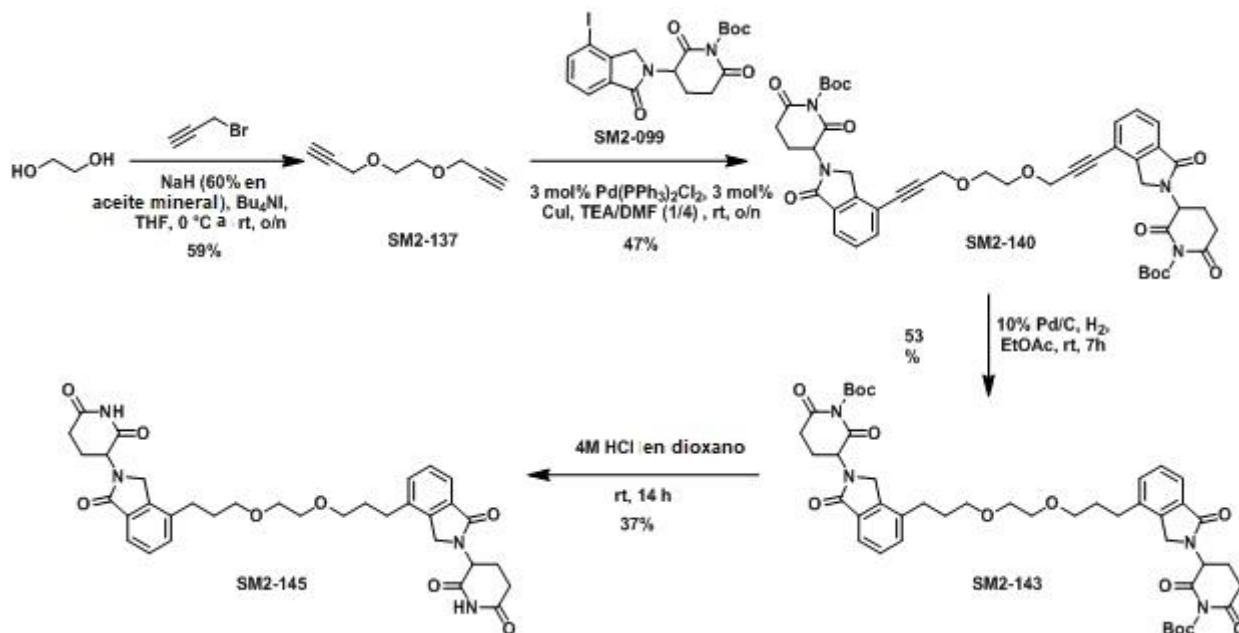
25 **Esquema sintético 8:**

30

35

5

10



15

20

1,2-bis(prop-2-ino-1-iloxi)etano (SM2-137): sintetizado a partir de etilenglicol (1,00 g, 16,11 mmol), bromuro de propargilo (5,75 g, 48,33 mmol), NaH (60 % p/p en aceite mineral, 1,16 g, 48,33 mmol) y Bu₄NI (297,7 mg, 0,806 mmol) usando el método general C y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (0-5 % de EtOAc, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (1,32 g, 59 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 4H), 3,71 (s, 4H), 2,43 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 79,59, 74,76, 68,93, 58,51. HPLC–MS (ESI⁺): *m/z* 139,1 [70 %, (M+H)⁺].

25

30

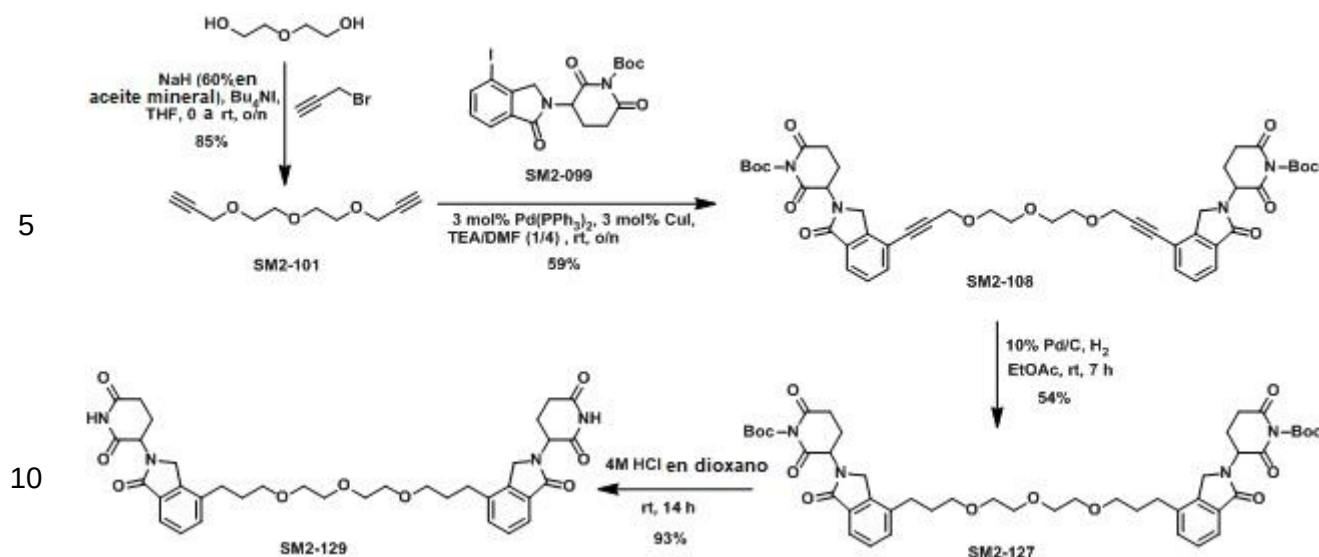
Di-terc-3,3'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(prop-1-ino-3,1-diil))bis(1-oxoisindolino-4,2-diilo))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (SM2-140): sintetizado a partir de SM2-137 (30,0 mg, 0,217 mmol), SM2-099B2 (214,4 mg, 0,456 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (4,6 mg, 6,51 μmol), CuI (1,24 mg, 6,51 μmol), trietilamina (0,25 mL) y DMF (1,0 mL) usando el método general D y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (EtOAc al 20-60 %, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (84,0 mg, 47 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,72 (dt, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 2H), 7,55 (td, *J* = 1,0, 7,6 Hz, 2H), 5,37 (dd, *J* = 5.1, 13.3 Hz, 2H), 4,52 (dd, *J* = 2.9, 17.6 Hz, 2H), 4,48 (s, 4H), 4,36 (d, *J* = 17.7 Hz, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,08 - 2,05 (m, 2H), 1,47 (s, 18H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,06, 168,53, 167,56, 148,44, 144,00, 134,51, 131,82, 128,77, 123,55, 117,50, 91,33, 85,85, 81,34, 68,59, 58,12, 51,62, 47,08, 30,88, 27,04, 21,35. HPLC–MS (ESI⁺): *m/z* 845,3 [100 %, (M+Na)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₄₄H₄₆N₄O₁₂ (M+Na)⁺ 845,3004, observado 845,2998.

35

3,3'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(propano-3,1-diil))bis(1-oxoisoindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) de **di-terc-butilo (SM2-143)**: sintetizado a partir de **SM2-140** (84,0 mg, 0,102 mmol) y Pd/C al 10 % (21,7 mg, 0,0204 mmol) utilizando el método general E y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (80 %). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (45,0 mg, 53 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (dd, *J* = 2,1, 6,5 Hz, 2 H), 7,49 - 7,41 (m, 4 H), 5,35 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 2 H), 4,48 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 16,9 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H), 3,43 - 3,36 (m, 4H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 2,81 - 2,75 (m, 2 H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 4 H), 2,54 - 2,44 (m, 2 H), 2,08 - 2,03 (m, 2 H), 1,87 - 1,81 (m, 4 H), 1,47 (s, 18H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,10, 168,63, 168,43, 148,48, 140,68, 136,99, 131,68, 131,27, 128,35, 120,74, 85,83, 69,51, 69,37, 51,51, 46,33, 30,89, 29,22, 27,65, 27,04, 21,55. HPLC – MS (ESI⁺): *m/z* 853,4 [100 %, (M+Na)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₄₄H₅₄N₄O₁₂ (M+Na)⁺ 853,3630, observado 853,3635.

3,3'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(propano-3,1-diil))bis(1-oxoisoindolina-4,2-diil))bis(piperidina-2,6 -diona) (SM2-145): sintetizado a partir de **SM2-143** (40,0 mg, 0,048 mmol) y HCl 4 N en dioxano (2,0 ml) usando el método general F. La purificación mediante HPLC preparativa usando gradiente de MeOH/agua al 45-85 % (ácido fórmico al 0,1 %, 20 min.) proporcionó el producto puro como un sólido blanco (11,0 mg, 37 %). HPLC: 99 % [*t*_R = 12,91 min, gradiente de MeOH/agua al 45-85 % (con 0,1 % de ácido fórmico), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 2 H), 7,56 (dd, *J* = 2,6, 6,0 Hz, 2 H), 7,49 - 7,40 (m, 4 H), 5,12 (dd, *J* = 4,8, 13,3 Hz, 2 H), 4,45 (d, *J* = 17,1 Hz, 2 H), 4,29 (d, *J* = 16,9 Hz, 2 H), 3,49 (s, 4 H), 3,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 2,95 - 2,88 (m, 2 H), 2,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 4 H), 2,62 - 2,54 (m, 2 H), 2,46 - 2,33 (m, 2 H), 2,03 - 1,97 (m, 2 H), 1,86 - 1,78 (m, 4 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,35, 171,52, 168,80, 141,11, 137,39, 132,01, 128,75, 121,16, 69,99, 69,85, 51,99, 46,64, 31,66, 29,71, 28,15, 22,99. HPLC – MS (ESI⁺): *m/z* 653,3 [100 %, (M+Na)⁺], 631,3 [60 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₄H₃₈N₄O₈ (M+H)⁺ 631,2762, observado 631,2759.

Esquema sintético 9:



15 **3-(2-(2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi)etoxi)prop-1-ino (SM2-101)**: sintetizado a partir de dietilenglicol (5,00 g, 47,12 mmol), bromuro de propargilo (16,81 g, 141,35 mmol), hidruro de sodio (60 % p/p en aceite mineral, 5,65 g, 141,35 mmol) y Bu₄NI (870,2 mg, 2,36 mmol) usando el método general C y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (5 % a 15 % de EtOAc). El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido (7,31 g, 85 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 4H), 3,72 - 3,65 (m, 8H), 2,42 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 79,64, 74,52, 70,44, 69,11, 58,41.

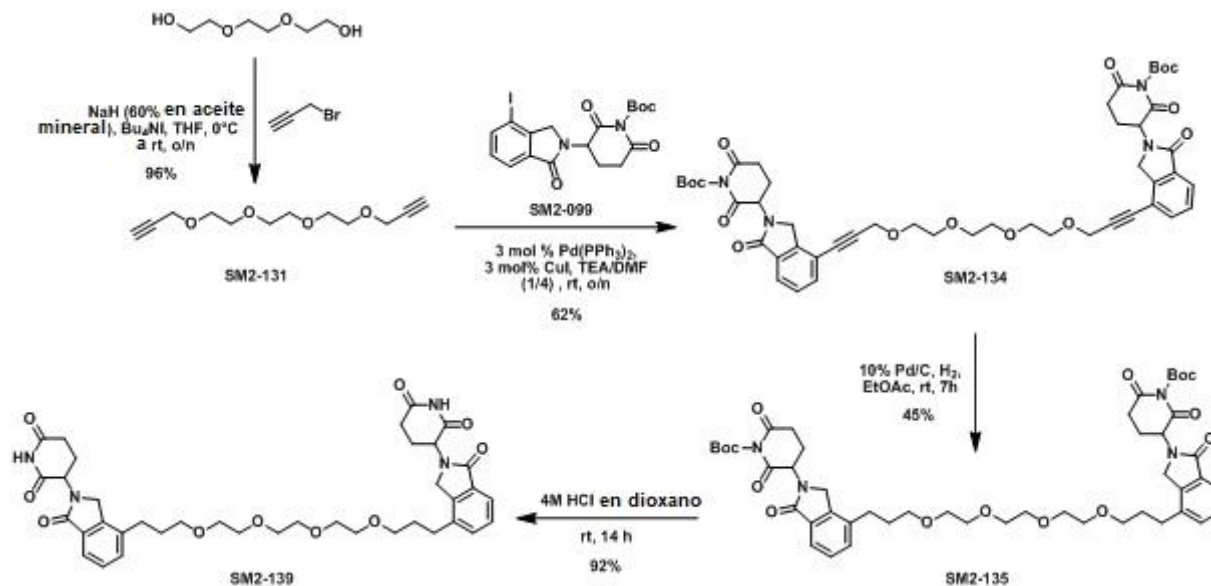
20 3,3'-((((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(prop-1-in-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina -4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) de **di-*tert*-butilo (SM2-108)**: sintetizado a partir de **SM2-101** (30,0 mg, 0,165 mmol), **SM2-099B2** (170,3 mg, 0,363 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (3,5 mg, 4,95 μmol), CuI (0,941 mg, 4,95 μmol), trietilamina (0,20 ml) en DMF (0,8 ml) usando el método general D y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (EtOAc al 30-80 %, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (83,0 mg, 58 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (dd, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 2 H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 5,37 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Hz, 2H), 4,52 (dd, *J* = 2,1, 17,7 Hz, 2H), 4,46 (s, 4H), 4,36 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,47 (s, 18 H). HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 889,3 [100 %, (M+Na)⁺], HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₄H₃₈N₄O₈ (M+Na)⁺ 889,3267, observado 889,3262.

30 3,3'-((((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(prop-1-in-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina-4,2 -diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) de **di-*tert*-butilo (SM2-127)**: sintetizado a partir de **SM2-108** (70,0 mg, 0,081 mmol) y Pd/C al 10 % (17,2 mg, 0,01615 mmol) utilizando el método general E y se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (40% -100% de EtOAc, elución en

gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (38,0 mg, 54 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,57 (dd, $J = 5,2, 3,4$ Hz, 2 H), 7,45 (dd, $J = 4,3, 1,3$ Hz, 4 H), 5,36 (dd, $J = 13,4, 5,1$ Hz, 2H), 4,48 (dd, $J = 17,1, 2,1$ Hz, 2H), 4,31 (d, $J = 17,0$ Hz, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 4H), 3,48-3,46 (m, 4H), 3,40 -3,36 (m, 4 H), 3,17 - 3,10 (m, 2 H), 2,79 (ddd, $J = 17,6, 4,6, 2,3$ Hz, 2 H), 2,68 (t, $J = 7,7$ Hz, 4 H), 2,55 - 2,51 (m, 2 H), 2,08 - 2,04 (m, 2 H), 1,87 - 1,79 (m, 4 H), 1,47 (s, 18 H). HPLC – MS (ESI^+): m/z 897,4 [100 %, ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$].

3,3'-((((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(propano-3,1-diil))bis (1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (SM2-129): sintetizado a partir de **SM2-127** (30,0 mg, 0,034 mmol) y HCl 4 N en dioxano (2,0 ml) usando el método general F. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (21,5 mg, 93 %). HPLC: 93 % [$t_R = 14,81$ min, 30 % CH_3OH en 0,1% de TFA/agua, 20 min]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (s, 2 H), 7,56 (t, $J = 4,3$ Hz, 2 H), 7,48 - 7,39 (m, 4 H), 5,13 (dd, $J = 5,1, 13,3$ Hz, 2H), 4,45 (dd, $J = 2,1, 17,1$ Hz, 2H), 4,29 (d, $J = 17,0$ Hz, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 4H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 2,92 (ddd, $J = 5,4, 13,7, 17,3$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 4H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,03-1,98 (m 2H), 1,86 - 1,78 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,35, 171,51, 168,81, 141,11, 137,39, 132,00, 128,75, 121,15, 70,30, 69,98, 69,82, 51,99, 46,64, 31,67, 29,71, 28,15, 22,98. HPLC-MS (ESI^+): m/z 697,3 [100 %, ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$], 675,4 [50 %, ($\text{M} + \text{H}$) $^+$], HRMS (ESI^+): m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_9$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 675,3025, observado 675,3023

Esquema sintético 10:



4,7,10,13-tetraoxahexadeca-1,15-diino (SM2-131): sintetizado a partir de trietilenglicol (1,00 g, 6,66 mmol), bromuro de propargilo (solución al 80% en peso en tolueno, 3,96 g, 26,64 mmol), NaH (60 % p/p en aceite mineral, 0,799 g, 19,98 mmol) y Bu_4NI (123,0 mg, 0,333 mmol) usando el método

general C y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (5 % -15 % de EtOAc, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido (1,45 g, 96 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,05 (dd, *J* = 1,1, 2,5 Hz, 4H), 3,57 - 3,52 (m, 8H), 3,51 (d, *J* = 1,1 Hz, 4H), 2,27 (t, *J* = 2,4 Hz, 2 H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 79,68, 74,49, 70,62, 70,43, 69,12, 58,41. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 249,2 [100 %, (M+Na)⁺], 227,2 [40 %, (M+H)⁺].

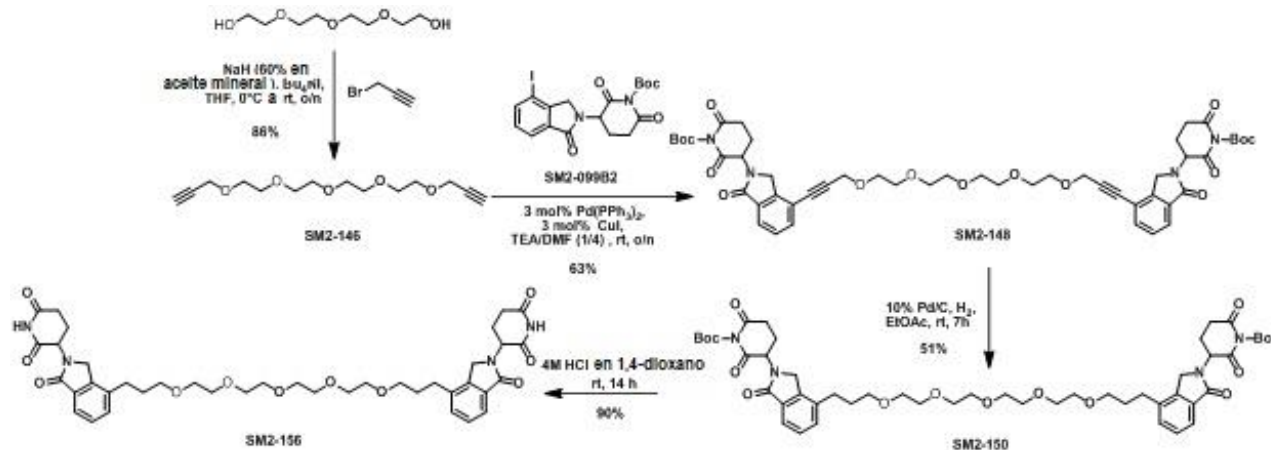
Di-terc-3,3'- ((4,7,10,13-tetraoxahexadeca-1,15-diino-1,16-diil))bis(1-oxoisoindolino-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (SM2-134): sintetizado a partir de **SM2-131** (50,0 mg, 0,221 mmol), **SM2-099B2** (228,6 mg, 0,486 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (4,7 mg, 6,66 μmol), CuI (1,26 mg, 6,66 μmol), trietilamina (0,28 ml) en DMF (1,12 ml) usando el método general D y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (30-80 % de EtOAc, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (125,0 mg, 62 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 2 H), 7,71 (dd, *J* = 1,0, 7,7 Hz, 2 H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,36 (dd, *J* = 5,1, 13,4 Hz, 2H), 4,52 (dd, *J* = 1,7, 17,6 Hz, 2H), 4,45 (s, 4H), 4,36 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 3,68 - 3,62 (m, 4H), 3,61 - 3,56 (m, 4H), 3,54 (s, 4H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 2 H), 1,48 (s, 18 H). HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 933,3 [100 %, (M+Na)⁺].

Di-terc-3,3'- ((4,7,10,13-tetraoxahexadecano-1,16-diil))bis(1-oxoisoindolino-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (SM2-135): sintetizado a partir de **SM2-134** (115,0 mg, 0,126 mmol) y Pd/C al 10% (26,9 mg, 0,0252 mmol) usando el método general E y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (EtOAc al 30% -80%, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (52,0 mg, 45%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (dd, *J* = 3,4, 5,1 Hz, 2 H), 7,48 - 7,42 (m, 4 H), 5,36 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Hz, 2 H), 4,48 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 3,52-3,50 (m, 8H), 3,48 - 3,43 (m, 4H), 3,37 (td, *J* = 3,2, 6,3 Hz, 4 H), 3,18 - 3,10 (m, 2 H), 2,82-2,77 (m, 2 H), 2,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 4 H), 2,55 - 2,51 (m, 2 H), 2,10 - 2,04 (m, 2 H), 1,85 - 1,78 (m, 4 H), 1,47 (s, 18 H). HPLC – MS (ESI⁺): *m/z* 941,4 [100 %, (M+Na)⁺].

3,3'-((4,7,10,13-tetraoxahexadecano-1,16-diil))bis(1-oxoisoindolin-4,2-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (SM2-139): sintetizado a partir de **SM2-135** (50,0 mg, 0,054 mmol) y HCl 4 N en dioxano (2,0 ml) usando el método general F para producir el compuesto del título como un sólido blanco (36,0 mg, 92 %). HPLC: 96 % [*t*_R = 10,85 min, gradiente de MeOH/agua al 35-85 % (con 0,1 % de TFA), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 2 H), 7,56 (t, *J* = 4,3 Hz, 2 H), 7,44 (d, *J* = 4,2 Hz, 4 H), 5,13 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 4,29 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 3,52 - 3,50 (m, 8H), 3,47 - 3,45 (m, 4H), 3,37 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 4H). HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 741,4 [100 %, (M+Na)⁺].

(M + Na)⁺, 719,4 [70 %, (M + H)⁺], HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₈H₄₆N₄O₁₀ (M+Na)⁺ 741,3106, observado 741,3101.

Esquema sintético 11:



4,7,10,13,16-pentaoxanonadeca-1,18-diino (SM2-146): sintetizado a partir de tetraetilenglicol

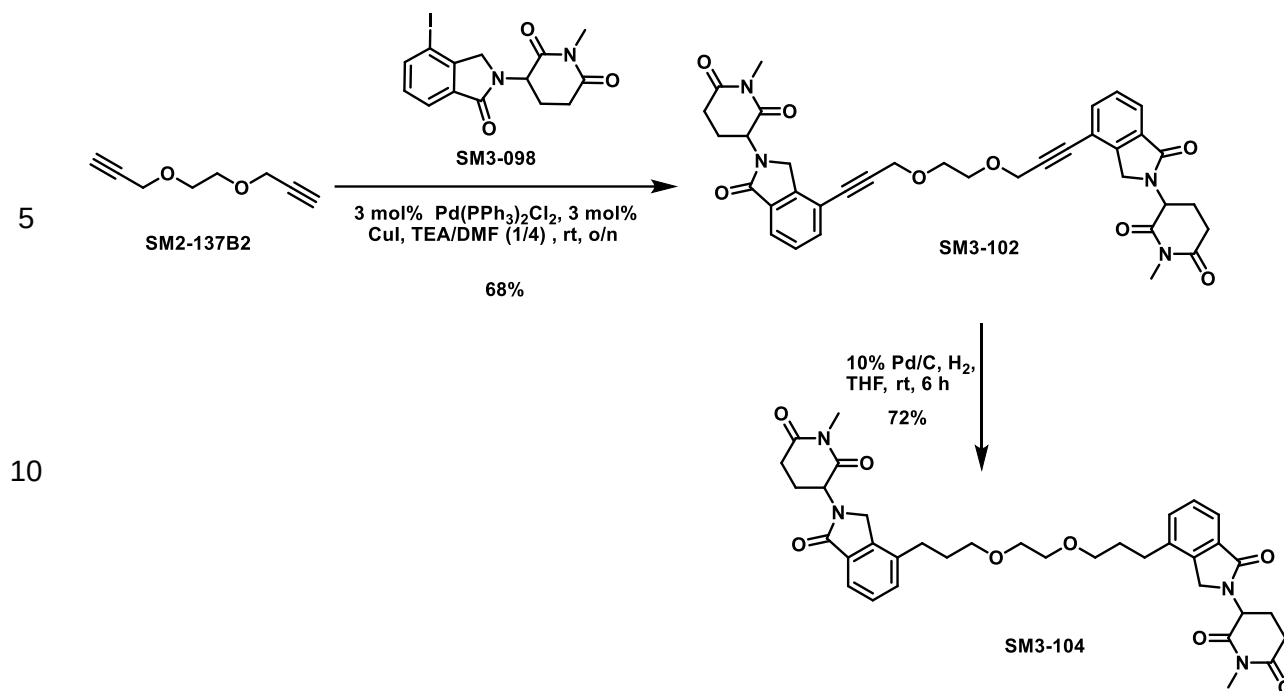
(1,00 g, 5,15 mmol), bromuro de propargilo (solución al 80 % en peso en tolueno, 3,06 g, 20,59 mmol), hidruro de sodio (60% p/p en aceite mineral, 0,618 g, 15,45 mmol) y Bu₄NI (95,7 mg, 0,257 mmol) usando el método general C y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (0 % -20 % de EtOAc, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido (1,24 g, 85 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 4 H), 3,57 - 3,53 (m, 8 H), 3,52 (s, 8 H), 3,42 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 80,80, 77,55, 70,23, 69,96, 68,98, 57,95. HPLC – MS (ESI⁺): *m/z* 293,2 [100 %, (M+Na)⁺].

3,3'-((4,7,10,13,16-pentaoxanonadeca-1,18-diin-1,19-diil)bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) de **di-terc-butilo** (SM2-148): sintetizado a partir de SM2-146 (60,0 mg, 0,222 mmol), SM2-099B2 (219,2 mg, 0,466 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (4,7 mg, 6,67 μmol), Cul (1,27 mg, 6,67 μmol), trimetilamina (0,28 ml) en DMF (1,12 ml) usando el método general D y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (elución en gradiente de EtOAc al 30-80 %). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (133,0 mg, 63 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 5,37 (dd, *J* = 5,1, 13,4 Hz, 2 H), 4,52 (d, *J* = 17,6 Hz, 2 H), 4,45 (s, 4 H), 4,36 (d, *J* = 17,7 Hz, 2 H), 3,65 (dd, *J* = 3,5, 5,9 Hz, 4 H), 3,57 (dd, *J* = 3,5, 5,8 Hz, 4 H), 3,51 (s, 8 H), 3,16 - 3,09 (m, 2 H), 2,81 - 2,76 (m, 2 H), 2,60 - 2,53 (m, 2 H), 2,09 - 2,04 (m, 2 H), 1,48 (s, 18 H). HPLC – MS (ESI⁺): *m/z* 977,4 [100 %, (M+Na)⁺].

Di-terc-3,3'-((4,7,10,13,16-pentaoxanonadecano-1,19-diil)bis(1-oxoisoindolino-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (SM2-150): sintetizado a partir de **SM2-146** (118,0 mg, 0,123 mmol) y Pd/C al 10 % (26,3 mg, 0,025 mmol) usando el método general E y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (EtOAc al 50 % -100 %, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (69,0 mg, 51 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (dd, *J* = 2,9, 5,7 Hz, 2 H), 7,47 (q, *J* = 3,0, 3,9 Hz, 4 H), 5,36 (dd, *J* = 5,1, 13,4 Hz, 2H), 4,49 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 4,33 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 16H), 3,40 - 3,35 (m, 4H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,56 - 2,46 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,83 (ddt, *J* = 4,9, 9,5, 13,7 Hz, 4 H), 1,48 (s, 18 H). HPLC – MS (ESI⁺): *m/z* 985,4 [100 %, (M+Na)⁺].

3,3'-((4,7,10,13,16-pentaoxanonadecano-1,19-diil)bis(1-oxoisoindolina-4,2-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (SM2 -156): sintetizado a partir de **SM2-150** (60,0 mg, 0,062 mmol) y HCl 4 N en dioxano (2,0 ml) usando el método general F para producir el compuesto del título como un sólido blanco (39,0 mg, 83 %). HPLC: 96 % [*t*_R = 6,17 min, 55 % CH₃OH en TFA/agua al 0,1 %, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 2 H), 7,59 - 7,54 (m, 2 H), 7,45 - 7,44 (m, 4 H), 5,13 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Hz, 2 H), 4,45 (d, *J* = 17,1 Hz, 2 H), 4,30 (d, *J* = 17,1 Hz, 2 H), 3,53 - 3,44 (m, 16 H), 3,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 4 H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,80 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,35, 171,51, 168,81, 141,12, 137,40, 132,01, 128,75, 121,15, 70,30, 70,27, 70,24, 69,95, 69,81, 52,00, 46,65, 31,67, 29,71, 28,15, 22,99. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 785,3 [100 %, (M+Na)⁺], 763,4 [40 %, (M+H)⁺], HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₄₀H₅₀N₄O₁₁ (M+H)⁺ 763,3549, observado 741,3544.

Esquema sintético 12:

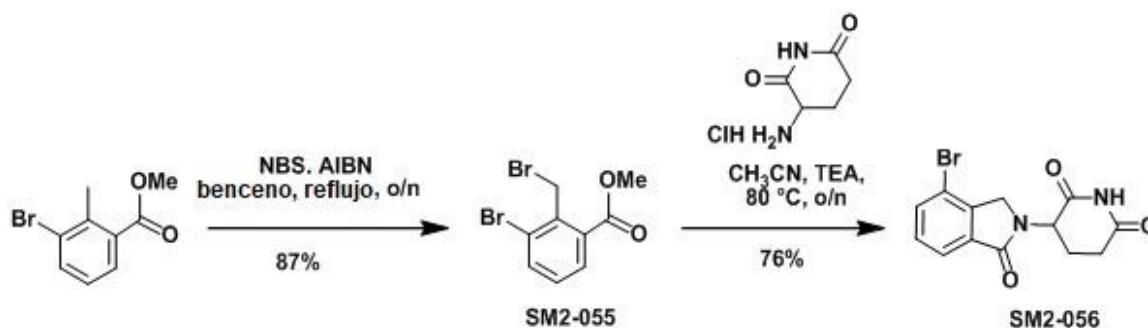


3,3'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(prop-1-in-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(1-metilpiperidina-2,6-diona) (SM3-102): sintetizado a partir de **SM2-137B2** (80,0 mg, 0,579 mmol), **SM3-098** (467,1 mg, 1,22 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (12,2 mg, 0,017 mmol), CuI (3,3 mg, 0,017 mmol), trietilamina (0,72 mL) en DMF (2,88 mL) usando el método general D y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (0-6 % de MeOH, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (255,0 mg, 68 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (dt, *J* = 1,3, 7,6 Hz, 2H), 7,72 (dt, *J* = 1,2, 7,7 Hz, 2H), 7,56 (td, *J* = 1,5, 7,7 Hz, 2H), 5,22 (dd, *J* = 5,1, 13,4 Hz, 2H), 4,53 - 4,44 (m, 6H), 4,34 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,06 - 2,92 (m, 8 H), 2,77 - 2,71 (m, 2 H), 2,46 - 2,37 (m, 2 H), 2,04 - 2,00 (m, 2 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,33, 171,02, 167,96, 144,44, 134,88, 132,53, 129,18, 124,02, 117,92, 91,69, 81,87, 69,06, 58,59, 52,57, 47,34, 31,80, 27,04, 22,10. *m/z* 673,2 [60 %, (M+Na)⁺].

3,3'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(propano-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(1-metilpiperidina-2,6-diona) (SM3-104): a una mezcla de Pd/C al 10 % (35,98 mg, 0,034 mmol) en THF (3,0 mL, desoxigenado con gas argón durante 15 min) se agregó **SM3-102** (110,0 mg, 0,169 mmol) en argón. El matraz se evacuó y se purgó con argón (tres veces). Se evacuó el gas argón y un globo de hidrógeno se adhirió al sistema. El matraz se evacuó y se purgó con H₂ (tres veces). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de celite, se lavó con THF y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (MeOH al 0-4 %, elución en gradiente) para proporcionar el

compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 72 %). HPLC: 96 % [t_R = 6,17 min, 50 % CH₃OH en TFA/agua al 0,1 %, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (dd, J = 2,8, 5,9 Hz, 2 H), 7,49 - 7,41 (m, 4 H), 5,20 (dd, J = 5,0, 13,9 Hz, 2 H), 4,44 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H), 3,39 (td, J = 2,3, 6,3 Hz, 4H), 3,05 - 2,93 (m, 8H), 2,77 - 2,71 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,36, 171,14, 168,81, 141,12, 137,37, 132,04, 131,99, 128,77, 121,21, 69,98, 69,83, 52,47, 46,58, 31,81, 29,72, 28,16, 27,02, 22,26. HPLC – MS (ESI⁺): m/z 681,3 [60 %, (M+Na)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₆H₄₂N₄O₈ (M+Na)⁺ 681,2895, observado 681,2887.

Esquema sintético 13:

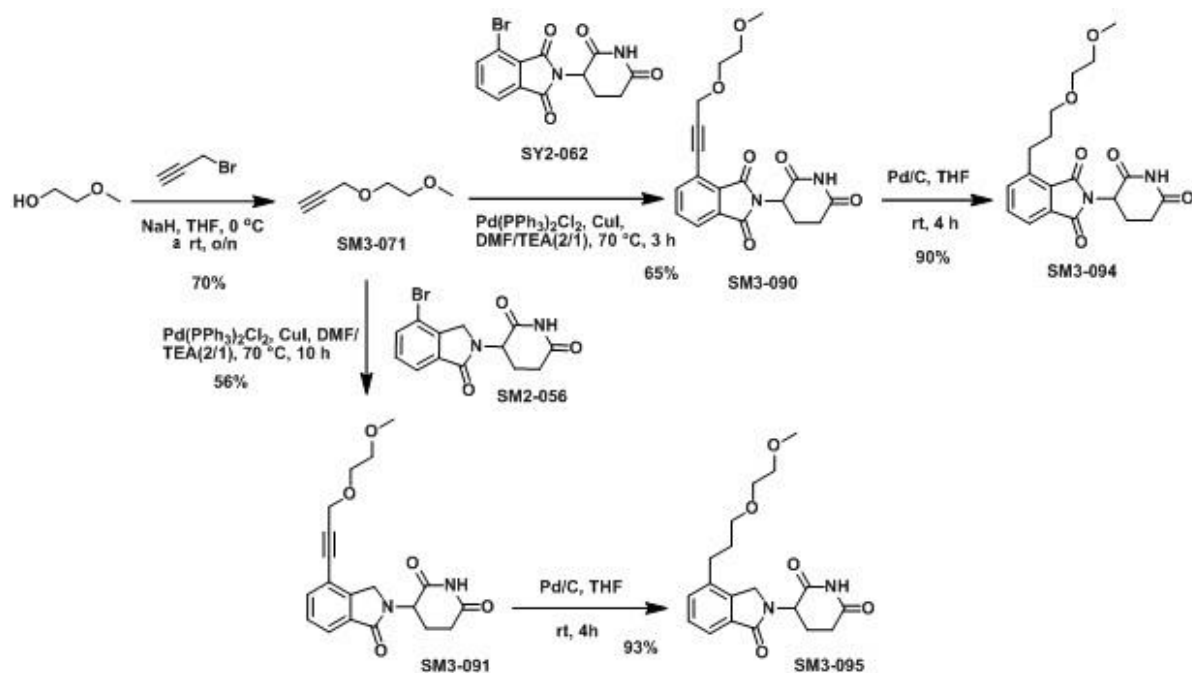


3-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (SM2-055) (Zhou, B.; et ál., "Discovery of a Small-Molecule Degradator of Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins with Picomolar Cellular Potencies and Capable of Achieving Tumor Regression". *Journal of medicinal chemistry* 2018, 61, 462-481): una solución de 3-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3,00 g, 13,10 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,80 g, 15,72 mmol) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (215,1 mg, 1,31 mmol) en benceno (60 ml) (PRECAUCIÓN) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (EtOAc al 0-10 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,51 g, 85 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H).

3- (4-bromo-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (SM2-056) (Zhou, B.; et ál., "Discovery of a Small-Molecule Degradator of Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins with Picomolar Cellular Potencies and Capable of Achieving Tumor Regression". *Journal of medicinal chemistry* 2018, 61, 462-481): el clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1,96 g, 11,88 mmol) y TEA (1,81 ml, 12,96

mmol) se agregaron a una solución agitada de **SM2-055** (3,00 g, 9,74 mmol) en MeCN (20 mL). La solución se agitó a 80 °C durante 12 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se agregaron EtOAc (30 ml) y H₂O (30 ml) al residuo y el sólido obtenido se filtró para producir el compuesto del título como un sólido morado (2,41 g, 76 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 5,15 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Hz, 1 H), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1 H), 2,47 - 2,43 (m, 1 H), 2,04 - 1,99 (m, 1 H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,83, 170,84, 167,20, 142,10, 134,62, 133,92, 130,50, 122,48, 117,31, 51,73, 47,98, 31,18, 22,27. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 669,1 [100 %, (M+Na)⁺], 323,0 [80 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₁₃H₁₁BrN₂O₃ (M+H)⁺ 323,0026, observado 323,0032.

Esquema sintético 14:



3-(2-metoxietoxi)prop-1-ino (SM3-071) (Y., N.; et ál., "Investigation of catalyst-transfer condensation polymerization for the synthesis of n-type π -conjugated polymer, poly(2-dioxaalkylpyridine-3,6-diyl)". *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2012, 50, 3628-3640): a una solución de 2-metoxietanol (4,00 g, 52,57 mmol) en THF seco (80 ml) se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 2,52 g, 63,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h en una atmósfera de argón. A continuación, se agregó el bromuro de propargilo (8,98 g, 60,45 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 17 h a t. a. La reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM (3 $\times$ 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ y se

concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con EtOAc en hexano (EtOAc al 0-5 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,20 g, 70 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,21 (dd, *J* = 0,8, 2,4 Hz, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 0,8 Hz, 3 H), 2,43 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H).

2- (2,6-dioxopiperidin-3-il)-4- (3-(2-metoxietoxi)prop-1-in-1-il)isoindolina-1,3-diona (SM3-090): en un vial apto para microondas de 20 mL, **SY2-062** (400,0 mg, 1,19 mmol) y **SM3-071** (270,9 mg, 2,37 mmol) se agregaron a una mezcla de CuI (45,2 mg, 0,237 mmol) y Pd (PPh₃)₂Cl₂ (83,3 mg, 0,119 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se purgó y se volvió a llenar con argón tres veces. Luego se agregó trietilamina (3,0 mL). La solución se purgó y se volvió a llenar con argón. El vial se selló y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h en argón. Se agregó agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (MeOH al 0-4 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (285,6 mg, 65 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1 H), 7,96 - 7,83 (m, 3 H), 5,15 (dd, *J* = 5,4, 12,9 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 2,04 (m, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,75, 169,79, 166,19, 165,60, 138,26, 134,81, 132,07, 130,40, 123,41, 118,49, 93,45, 80,94, 70,98, 68,47, 58,05, 58,03, 49,00, 30,92, 21,90. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 393,1 [100 %, (M+Na)⁺], 763,2 [50 %, (2M+Na)⁺].

3-(4-(3-(2-metoxietoxi)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (SM3-091): sintetizado a partir de **SM2-056** (400,0 mg, 1,24 mmol), **SM3-071** (282,6 mg, 2,48 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (86,9 mg, 0,124 mmol), CuI (47,2 mg, 0,248 mmol), trietilamina (3 ml) en DMF (6 mL) utilizando el método descrito para la síntesis de **SM3-090**. El tiempo de reacción fue de 10 h y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (247,0 mg, 56 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 23,8 Hz, 2 H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,15 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J* = 17,7 Hz, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,34 (d, *J* = 17,7 Hz, 1 H), 3,69 - 3,63 (m, 2 H), 3,51 - 3,49 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,95 - 2,88 (m, 1 H), 2,62 - 2,57 (m, 1 H), 2,47 - 2,41 (m, 1 H), 2,04 - 1,99 (m, 1 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,84, 170,94, 167,46, 143,98, 134,34, 132,09, 128,73, 123,48, 117,50, 91,36, 81,30, 71,02, 68,56, 58,08, 58,05, 51,63, 46,91, 31,18, 22,35. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 735,3 [100 %, (M+Na)⁺], 357,2 [50 %, (M+H)⁺].

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(3-(2-metoxietoxi)propil)isoindolina-1,3-diona (SM3-094): a una mezcla de Pd/C al 10 % (57,5 mg, 0,054 mmol) en THF (4,0 mL, desoxigenado con gas argón durante 15 min) se agregó **SM3-090** (100,0 mg, 0,270 mmol) en argón. El matraz se evacuó y se purgó

5

10

15

20

25

30

35

con argón (tres veces). Se evacuó el gas argón y un globo de hidrógeno se adhirió al sistema. El matraz se evacuó y se purgó con H₂ (tres veces). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla se filtró a través de un tapón corto de celite, se lavó con THF y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (MeOH al 0-5 %, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (91 mg, 90 %). HPLC: 96 % [*t_R* = 5,00 min, 50 % CH₃OH en TFA/agua al 0,1 %, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1 H), 7,79 - 7,74 (m, 2 H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,13 (dd, *J* = 5,4, 12,7 Hz, 1 H), 3,49 - 3,47 (m, 2 H), 3,45 - 3,38 (m, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 3,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,93 - 2,85 (m, 1 H), 2,66 - 2,53 (m, 2 H), 2,08 - 2,03 (m, 1 H), 1,87 - 1,82 (m, 2 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,24, 170,36, 168,08, 167,49, 142,48, 136,57, 134,95, 132,32, 128,12, 121,71, 71,74, 70,04, 69,72, 58,56, 49,27, 31,41, 30,53, 27,79, 22,47. HPLC – MS (ESI⁺): *m/z* 397,2 [100 %, (M+Na)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₁₉H₂₂N₂O₆ (M+Na)⁺ 397,1370, observado 397,1366.

3-(4-(3-(2-metoxietoxi)propil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (SM3-095):

sintetizado a partir de **SM2-091** (100,0 mg, 0,281 mmol), Pd/C al 10 % (59,8 mg, 0,056 mmol) en THF (6,0 ml) utilizando el método descrito para la síntesis de **SM3-094**. El tiempo de reacción fue de 10 h. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (94,0 mg, 93 %). HPLC: > 99 % [*t_R* = 3,95 min, 50 % CH₃OH en TFA/agua al 0,1 %, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 3,3, 5,3 Hz, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 2 H), 5,13 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Hz, 1 H), 4,46 (d, *J* = 17,2 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 3,50 - 3,45 (m, 2 H), 3,45 - 3,41 (m, 2 H), 3,38 (td, *J* = 2,7, 6,3 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,92 (ddd, *J* = 5,4, 13,7, 17,3 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1 H), 2,46 - 2,37 (m, 1 H), 2,04 - 1,99 (m, 1 H), 1,90 - 1,79 (m, 2 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,36, 171,51, 168,82, 141,17, 137,40, 132,01, 128,77, 121,15, 71,77, 69,78, 69,77, 58,59, 52,00, 46,64, 31,67, 29,76, 28,13, 22,99. HPLC – MS (ESI⁺): *m/z* 383,2 [100 %, (M+Na)⁺], 361,2 [60 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₁₉H₂₄N₂O₅ (M+Na)⁺ 383,1577, observado 383,1579.

Método general G: (Y., K .; Y et ál., "Polyacrylamide pseudo crown ethers via hydrogen bond-assisted cyclopolymerization". *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2016, 54, 3294-3302):

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se agregó gota a gota cloruro de acrililoilo (2,5 equiv.) a la solución de bis-amina (1,0 equiv.) y trietilamina (2,5 equiv.) o solución de NaOH 6N en agua (2,5 equiv.) en diclorometano (0,3-0,5 M) a 0 °C en argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró el sólido obtenido. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se

purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en EtOAc (elución en gradiente) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

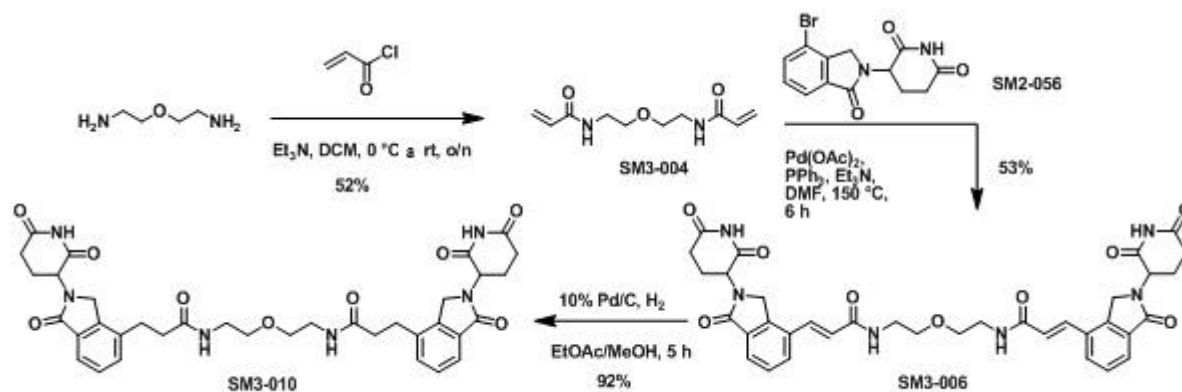
Método general H: Síntesis de productos de acoplamiento cruzado de Heck

En un vial de microondas de 5 mL, se agregó trietilamina (2,5 equiv.) a una mezcla de diacrilamida (1,0 equiv.), **SM2-056** (2,02 equiv.), Pd (OAc)₂ (5,0 % en moles) y PPh₃ (10 % en moles) en DMF (0,156 M). El vial se evacuó y se purgó con argón (tres veces), se selló y se calentó a 150 °C durante 5 h o 6 h. El disolvente se eliminó usando un evaporador BIOTAGE™ V-10. El residuo se purificó con cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (MeOH al 0-10 %, elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado.

Método general I:

A una mezcla de Pd/C al 10 % (0,2 equiv.) en EtOAc/MeOH (v/v = 1/1, 0,02 M o 0,004 M, desoxigenado usando gas argón durante 15 min) se agregó **SM3-003** o **SM3-006** o **SM3-009** (1 equiv.) en argón. El matraz se evacuó y se purgó con argón (tres veces). Se evacuó el gas argón y un globo de hidrógeno se adhirió al sistema. El matraz se evacuó y se purgó con H₂ (tres veces) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se filtró a través de un tapón corto de celite, se lavó con EtOAc/MeOH y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado.

Esquema sintético 15:



N,N'-(oxibis (etano-2,1-diil))diacrilamida (SM3-004**):** sintetizado a partir de 2,2'-oxibis(etano-1-amina) (200,0 mg, 1,92 mmol), cloruro de acrililo (0,391 ml, 4,80 mmol), trietilamina (0,669 ml, 4,80 mmol) en DCM (5,0 ml) usando el procedimiento general G y se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en EtOAc (MeOH al 0-20 %, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (255,0 mg, 52 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 6,25 (dd, *J* = 10,2, 17,1 Hz, 2 H), 6,08 (dd, *J* = 2,2, 17,1 Hz, 2 H), 5,57 (dd, *J* = 2,2, 10,2 Hz, 2

H), 3,45 (t, $J = 5,8$ Hz, 4 H), 3,29 (q, $J = 5,7$ Hz, 4 H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165,16, 132,16, 125,55, 69,25, 38,99. HPLC–MS (ESI⁺): m/z 213,2 [100 %, (M+H)⁺], 235,2 [30 %, (M+Na)⁺].

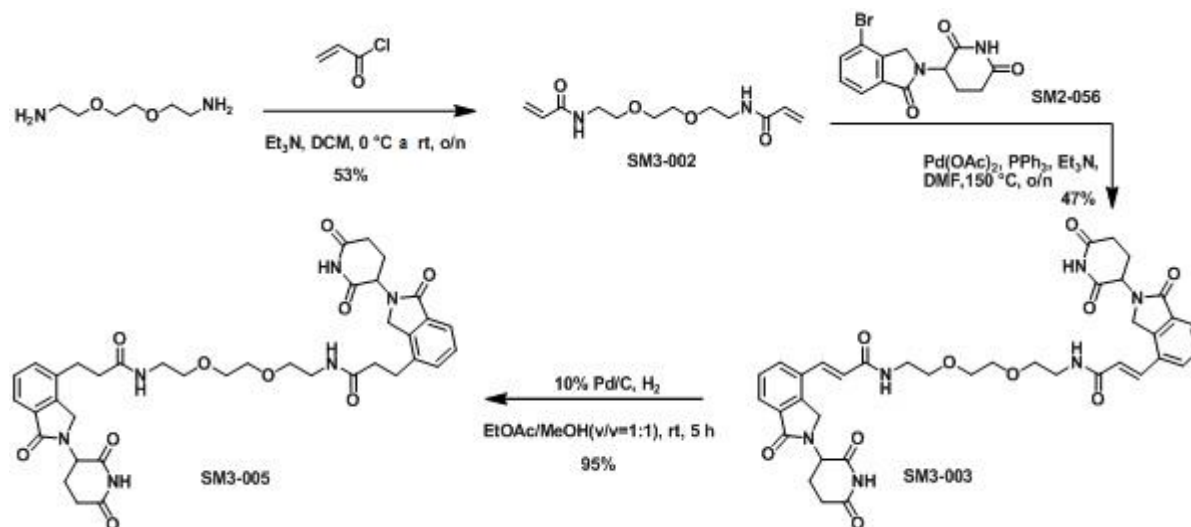
(2*E*,2'*E*)-*N,N'*-(oxibis(etano-2,1-diil))bis(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)acrilamida) (SM3-006): sintetizado a partir de **SM3-004** (60,0 mg, 0,282 mmol), **SM2-056** (184,5 mg, 0,571 mmol), Pd (OAc)₂ (3,17 mg, 0,014 mmol), PPh₃ (7,41 mg, 0,028 mmol), Et₃N (0,099 ml, 0,706 mmol) en DMF (1,8 ml) usando el método general H y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (MeOH al 0-25 %, elución en gradiente). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (104,4 mg, 53 %). HPLC: 99 % [$t_R = 5,73$ min, 40 % CH₃OH en TFA/agua al 0,1 %, 20 min]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,03 (s, 2 H), 8,26 - 8,19 (m, 2 H), 7,84 - 7,76 (m, 2 H), 7,72 (dt, $J = 1,2$, 7,6 Hz, 2 H), 7,55 (td, $J = 1,6$, 7,6 Hz, 2H), 7,48 (dd, $J = 1,5$, 16,0 Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 1,9$, 15,9 Hz, 2H), 5,18 (dd, $J = 5,2$, 13,3 Hz, 2 H), 4,62 (dd, $J = 3,8$, 17,6 Hz, 2 H), 4,44 (dd, $J = 1,7$, 17,5 Hz, 2 H), 3,52 (t, $J = 5,7$ Hz, 4 H), 3,39 (q, $J = 5,7$ Hz, 4 H), 2,98 - 2,91 (m, 2 H), 2,66 - 2,59 (m, 2 H), 2,47 - 2,38 (m, 2 H), 2,07 - 2,01 (m, 2 H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,86, 170,98, 167,64, 164,74, 140,39, 134,50, 132,39, 130,87, 130,34, 128,80, 125,14, 123,77, 68,87, 51,52, 47,11, 38,73, 31,16, 22,55. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 719,3 [100 %, (M+Na)⁺], 697,2 [90 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₆H₃₆N₆O₉ (M+Na)⁺ 719,2436, observado 719,2431.

***N,N'*-(oxibis(etano-2,1-diil))bis(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)propanamida) (SM3-010):** sintetizado a partir de **SM3-006** (50,0 mg, 0,072 mmol), Pd/C al 10 % (15,3 mg, 0,0144 mmol) y EtOAc/MeOH (20,0 ml) usando el método general I. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (46,3 mg, 92 %). HPLC: 98 % [$t_R = 4,91$ min, 40 % CH₃OH en TFA/agua al 0,1 %, 20 min]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 2 H), 7,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 7,56 (dd, $J = 3,4$, 5,2 Hz, 2 H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 5,13 (dd, $J = 5,2$, 13,3 Hz, 2H), 4,48 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 3,31 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H), 3,16 (q, $J = 5,8$ Hz, 4H), 2,97 - 2,83 (m, 6H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 6H), 12,02 - 1,97 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172,85, 171,19, 170,98, 168,27, 140,62, 136,52, 131,51, 131,29, 128,24, 120,78, 68,84, 51,53, 46,21, 38,41, 35,12, 31,19, 27,05, 22,54. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 723,3 [100 %, (M+Na)⁺], 701,3 [40 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₆H₄₀N₆O₉ (M+Na)⁺ 723,2749, observado 723,2748.

Esquema sintético 16:

5

10



20

***N,N'*-((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))diacrilamida (SM3-002):** sintetizado a partir de 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-1-amina) (500,0 mg, 3,37 mmol), cloruro de acrililo (0,685 ml, 8,43 mmol), trietilamina (1,180 ml, 8,43 mmol) y DCM (10,0 ml) usando el método general G y se purificó mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en EtOAc (MeOH al 0-30 %, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (460,0 mg, 53 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 6,24 (dd, *J* = 10,1, 17,1 Hz, 2 H), 6,07 (dd, *J* = 2,3, 17,1 Hz, 2 H), 5,57 (dd, *J* = 2,3, 10,2 Hz, 2 H), 3,52 (s, 4 H), 3,44 (t, *J* = 5,8 Hz, 4 H), 3,28 (q, *J* = 5,8 Hz, 4 H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165,81, 130,96, 126,60, 70,40, 69,87, 39,42. HPLC–MS (ESI⁺): *m/z* 257,2 [100 %, (M+H)⁺], 279,2 [40 %, (M+Na)⁺].

25

30

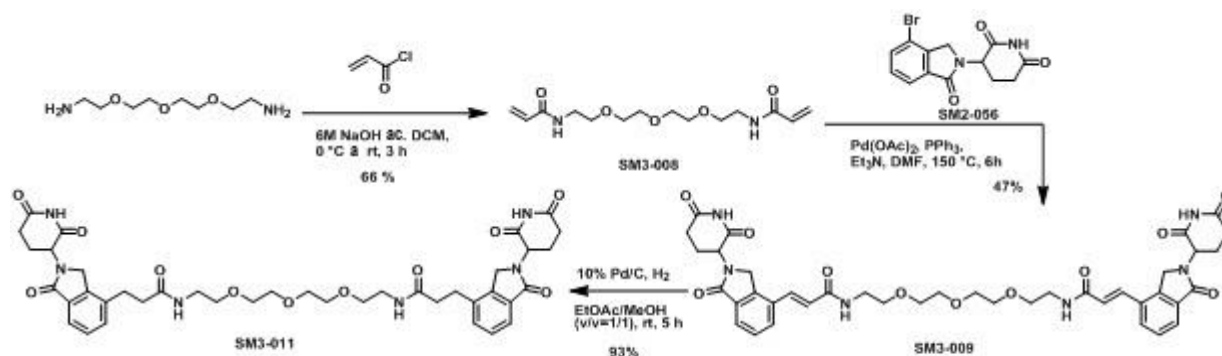
(2*E*,2'*E*)-*N,N'*-((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) -1-oxoisindolin-4-il)acrilamida) (SM3-003): sintetizado a partir de SM3-002 (60,0 mg, 0,234 mmol), SM2-056 (152,8 mg, 0,473 mmol), Pd (OAc)₂ (2,63 mg, 0,012 mmol), PPh₃ (6,14 mg, 0,023 mmol), trietilamina (0,082 ml, 0,585 mmol) en DMF (1,5 ml) utilizando el método general H y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (MeOH al 0-10%, elución en gradiente). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (82,0 mg, 47 %). HPLC: 98 % [*t*_R = 6,96 min, HPLC: 98 % [*t*_R = 6,96 min, gradiente de MeOH/agua al 40-95 % (con 0,1 % de ácido fórmico), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 2 H), 8,23 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,74 (dd, *J* = 1,0, 7,6 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 5,18 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Hz, 2 H), 4,63 (d, *J* = 17,5 Hz, 2 H), 4,44 (d, *J* = 17,4 Hz, 2 H), 3,56 (s, 4 H), 3,50 (t, *J* = 5,7 Hz, 4 H), 3,36 (q, *J* = 5,6 Hz, 4 H), 2,99 - 2,90 (m, 2 H), 2,66 - 2,60 (m, 2 H), 2,46 - 2,38 (m, 2 H), 2,08 - 2,02 (m, 2 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,83, 170,95, 167,63, 164,70, 140,37, 134,53, 132,39, 131,00, 130,36, 128,80, 125,16, 123,76, 69,56, 69,15, 51,52, 47,14, 38,81, 31,15,

35

22,54. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 763,3 [100 %, (M+Na)⁺], 741,3 [70 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₈H₄₀N₆O₁₀ (M+Na)⁺ 763,2698, observado 763,2704.

***N,N'*-((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)propanamida (SM3-005)**: sintetizado a partir de **SM3-003** (60,0 mg, 0,081 mmol), Pd/C al 10 % (17,2 mg, 0,0162 mmol) y EtOAc/MeOH (5,0 ml) usando el método general I. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (57,0 mg, 95 %). HPLC: 99 % [t_R = 5,80 min, 40 % CH₃OH en TFA/agua al 0,1 %, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 2 H), 7,90 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 7,60 - 7,52 (m, 2 H), 7,48 - 7,41 (m, 4 H), 5,13 (dd, J = 5,2, 13,3 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 4H), 3,33 (t, J = 5,9 Hz, 4 H), 3,17 (dd, J = 3,4, 5,5 Hz, 4 H), 2,96 - 2,88 (m, 2 H), 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 4 H), 2,64 - 2,58 (m, 2 H), 2,44 (t, J = 7,5 Hz, 4 H), 2,42 - 2,34 (m, 2 H), 2,04 - 1,97 (m, 2 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,84, 171,17, 170,97, 168,27, 140,63, 136,52, 131,51, 131,34, 128,24, 120,78, 69,46, 69,09, 51,52, 46,20, 38,51, 35,13, 31,18, 27,08, 22,54. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 767,3 [100 %, (M+Na)⁺], 745,4 [40 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₈H₄₄N₆O₁₀ (M+Na)⁺ 767,3011, observado 767,3009.

Esquema sintético 17:

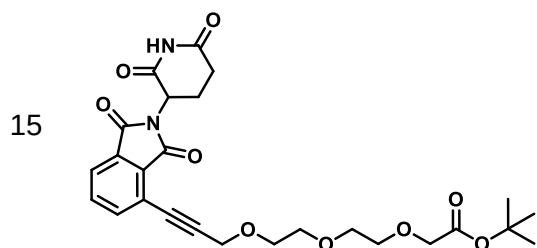
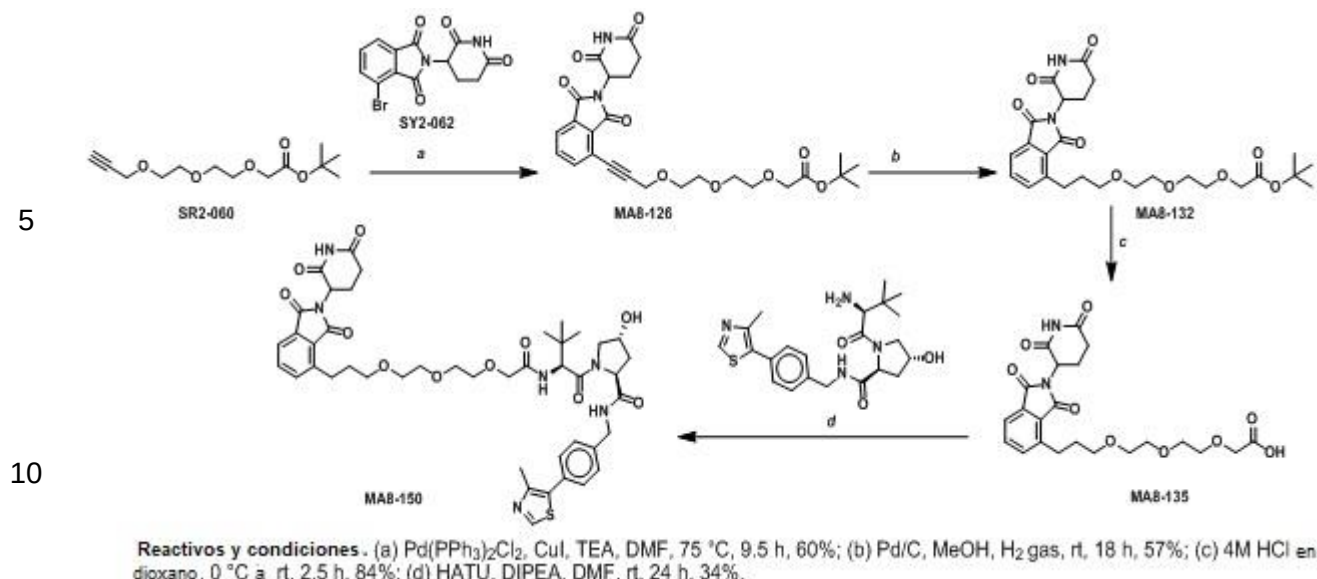


***N,N'*-(((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis (etano-2,1-diil))diacrilamida (SM3-008)**: sintetizado a partir de 2,2'-((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etan-1-amina) (150,0 mg, 0,780 mmol), cloruro de acrililo (0,159 ml, 1,95 mmol), solución de NaOH 6 N en agua (0,325 mL, 1,95 mmol) en DCM (1,0 mL) usando el método general G y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en EtOAc (MeOH al 0-10 %, elución en gradiente). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (156,0 mg, 66 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,24 (dd, J = 10,1, 17,1 Hz, 2H), 6,07 (dd, J = 2,3, 17,1 Hz, 2 H), 5,57 (dd, J = 2,3, 10,2 Hz, 2 H), 3,51 (s, 8 H), 3,44 (t, J = 5,8 Hz, 4 H), 3,28 (q, J = 5,8 Hz, 4 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,62, 131,71, 125,00, 69,69, 69,56, 69,01, 38,59. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 301,2 [100 %, (M+H)⁺], 323,2 [80 %, (M+Na)⁺].

(2*E*,2'*E*)-*N,N'*-(((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)acrilamida) (SM3-009): sintetizado a partir de **SM3-008** (80,0 mg, 0,266 mmol), **SM2-056** (173,9 mg, 0,538 mmol), Pd (OAc)₂ (2,99 mg, 0,013 mmol), PPh₃ (6,99 mg, 0,027 mmol), Et₃N (0,093 mL, 0,665 mmol) en DMF (1,7 mL) usando el método general H y purificado mediante cromatografía de SiO₂ eluyendo con MeOH en DCM (MeOH al 0-10 %, elución en gradiente). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (98,0 mg, 47 %). HPLC: 98 % [*t*_R = 6,96 min, HPLC: 98 % [*t*_R = 11,64 min, gradiente de MeOH/agua al 30-95 % (con 0,1% de TFA), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 2 H), 8,22 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 16,0 Hz, 2 H), 6,67 (d, *J* = 16,0 Hz, 2 H), 5,18 (dd, *J* = 5,1, 13,3 Hz, 2 H), 4,63 (d, *J* = 17,5 Hz, 2 H), 4,44 (d, *J* = 17,5 Hz, 2 H), 3,54 (s, 8 H), 3,48 (t, *J* = 5,7 Hz, 4 H), 3,35 (q, *J* = 5,7 Hz, 4 H), 2,99 - 2,91 (m, 2 H), 2,66 - 2,60 (m, 2 H), 2,47 - 2,38 (m, 2 H), 2,08 - 2,02 (m, 2 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,84, 170,95, 167,63, 164,67, 140,38, 134,50, 132,40, 130,99, 130,37, 128,81, 125,18, 123,76, 69,72, 69,59, 69,13, 51,52, 47,14, 38,82, 31,15, 22,55. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 807,3 [100 %, (M+Na)⁺], 785,4 [30 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₄₀H₄₄N₆O₁₁ (M+Na)⁺ 807,2960, observado 807,2954.

***N,N'*-(((oxbis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)propanamida) (SM3-011):** sintetizado a partir de **SM3-009** (60,0 mg, 0,076 mmol), Pd/C al 10 % (16,3 mg, 0,0152 mmol) y EtOAc/MeOH (5,0 mL) usando el método general I. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (56,0 mg, 93 %). HPLC: 99 % [*t*_R = 6,69 min, 40 % CH₃OH en 0,1% de ácido fórmico/agua, 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 2 H), 7,90 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 7,56 (dd, *J* = 3,5, 5,2 Hz, 2 H), 7,49 - 7,40 (m, 4H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 2H), 4,48 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 8H), 3,34 (t, *J* = 5,9 Hz, 4 H), 3,17 (q, 4 H), 2,97 - 2,89 (m, 2 H), 2,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 4 H), 2,64 - 2,58 (m, 2 H), 2,46 - 2,38 (m, 6H), 2,03 - 1,98 (m, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,86, 171,16, 170,99, 168,27, 140,63, 136,52, 131,51, 131,33, 128,24, 120,77, 69,66, 69,52, 69,10, 51,52, 46,20, 38,52, 35,12, 31,19, 27,08, 22,55. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 811,3 [100 %, (M+Na)⁺], 789,4 [30 %, (M+H)⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₄₀H₄₈N₆O₁₁ (M+Na)⁺ 811,3273, observado 811,3261.

Esquema sintético 18: Síntesis de sondas VHL-IMID

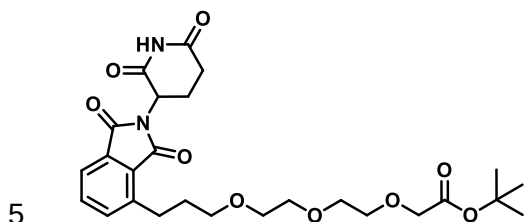


20

terc-butil-2-(2-(2-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)prop-2-in-1-ilo)oxi)etoxi)etoxi)acetato (MA8-126): en un matraz de fondo redondo secado al horno (50 ml), se disolvieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (104,1 mg, 0,15 mmol) y CuI (56,4 mg, 0,30 mmol) en DMF seca (19 ml) y se burbujó argón a través de la mezcla durante ~10 minutos. **Se agregaron SY2-062** (500 mg, 1,48 mmol) y **SR2-060B2** (574,7 mg, 2,22 mmol) en argón seguido de la adición de TEA (3,10 mL, 22,2 mmol). La reacción se agitó a 75 °C (temperatura del baño de aceite) durante 9,5 h momento en el que HPLC-MS y TLC mostraron el consumo completo del material de partida. Se evaporó DMF a presión reducida, se diluyó el producto bruto con EtOAc (~100 mL) y se filtró a través de un tapón corto de celite. El disolvente se evaporó y la mezcla bruta se purificó usando cromatografía de SiO_2 en un sistema de purificación Isolera mientras se eluía con un gradiente de EtOAc-hexano (EtOAc al 0 a 50 %) para proporcionar **MA8-126** como un aceite incoloro (459 mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,13 (s, 1 H), 7,97 - 7,83 (m, 3 H), 5,15 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,98 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 5,5, 4.0 Hz, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 6H), 2,89 (ddd, J = 16,9, 13,9, 5,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 2 H), 2,12 - 2,03 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H). HPLC-MS (ESI +): m/z 537,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

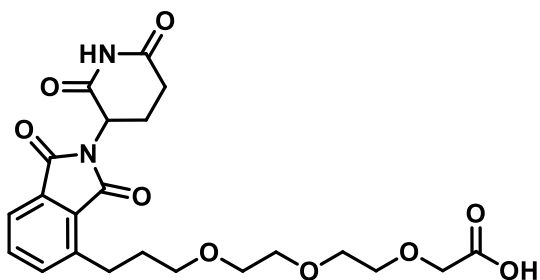
25

30



terc-butil-2-(2-(2-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-

il)propoxi)etoxi)etoxi)acetato (MA8- 132): se evacuó un matraz de fondo redondo de dos bocas (25 mL) y se rellenó con argón (dos veces) seguido de la adición de Pd/C al 10 % (62 mg, 0,058 mmol). Se usó EtOAc (~2 mL) para lavar el Pd/C residual del cuello del matraz. Se agregó MeOH (5 mL) al matraz y se burbujeó argón a través de la mezcla durante ~15 minutos. Después de unir un septo al matraz, se evacuó y se rellenó con argón (dos veces). Por último, la línea de argón se reemplazó con un globo de hidrógeno; el matraz se evacuó una vez más y se llenó cuidadosamente con hidrógeno. Se **agregó MA8-126** (300 mg, 0,58 mmol, disuelto en 5 mL de MeOH) al matraz mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se pasó a través de un tapón corto de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó usando una columna de SiO₂ en el sistema de purificación Biotage Isolera mientras se eluía con un gradiente de EtOAc-hexano (0 a 100 % de EtOAc). El compuesto del título se obtuvo en forma parcialmente pura como un aceite incoloro (172 mg, 57 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 541,1 (M+Na)⁺.

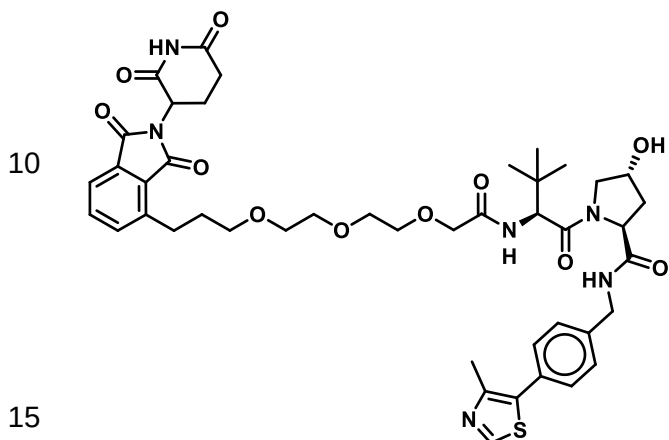


Ácido

2-(2-(2-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-

il)propoxi)etoxi)etoxi)acético (MA8-135): se disolvió un vial de centelleo (20 mL), **MA8-132** (166 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano seco (3 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y, usando una jeringa, se agregó gota a gota HCl 4 M (en 1,4-dioxano, 3,2 ml) (~durante 3 minutos). Después de ~30 minutos, se retiró el baño de agua helada y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 4 h más. HPLC-MS indicó la finalización de la reacción. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida, se agregó DCM (5 ml × 2) y la mezcla bruta se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un

aceite amarillo (124 mg, 84 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,56 (s, 1 H), 11,11 (s, 1 H), 7,79 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1 H), 5,12 (dd, J = 12,7, 5,5 Hz, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,59 - 3,54 (m, 2 H), 3,55 - 3,50 (m, 4 H), 3,49 - 3,46 (m, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 8,5, 6,8 Hz, 2H), 2,89 (ddd, J = 16,8, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H). HPLC-MS (ESI +): m/z 485,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 463,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-butyl)-15- (2- (2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-ilo)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azapentadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida (MA8-150): se agregó COMU (66,2 mg, 0,15 mmol) a **MA8-135** (65 mg, 0,14 mmol) en

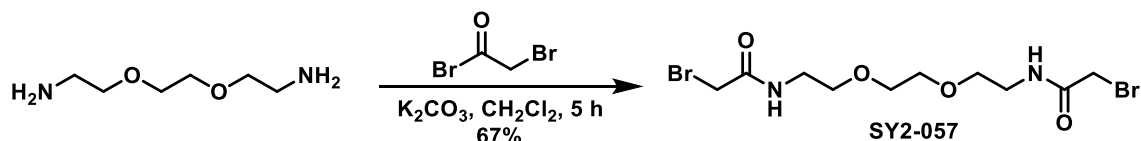
DMF seca (1 ml) y DIPEA (76 μL , 0,43 mmol), en un vial de reacción de microondas de 10 mL en argón. Después de ~5 minutos de agitación a temperatura ambiente, se agregó (2S, 4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il) bencil)pirrolidina-2-carboxamida (Galdeano, C.; et ál., "Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities". *Journal of medicinal chemistry* 2014, 57, 8657-63)

a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto bruto se cargó directamente en una columna de SiO_2 usando un Biotage Isolera como sistema de purificación. El producto se eluyó con un gradiente de DCM-MeOH (0 a 15 % de MeOH). El material semipuro de la cromatografía se trituró adicionalmente usando EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 34 %). Pf: 288 $^{\circ}\text{C}$ (desc.). HPLC: 99 % [t_R = 15,2 min, gradiente de MeOH-agua (con 0,1% de TFA), 5-95 % durante 20 min.]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,11 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,82 - 7,73 (m, 2 H), 7,73 - 7,63 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 5H), 5,20 - 5,07 (m, 2H), 4,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 3H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,70 - 3,46 (m, 12H), 3,44 - 3,36 (m, 3H), 3,10 - 3,00

(m, 2H), 2,88 (ddd, $J = 16,7, 13,7, 5,4$ Hz, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,90 (ddd, $J = 13,0, 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 1,82 (h, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 0,93 (s, 9 H). HPLC-MS (ESI+): m/z 897,3 ($M+Na$)⁺, 875,4 ($M+H$)⁺, 438,2 ($M+2H$)²⁺. HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{44}H_{54}N_6O_{11}SNa$ ($M+Na$)⁺ 897,3463, observado 897,3460.

5

Esquema sintético 19: Síntesis de enlazadores



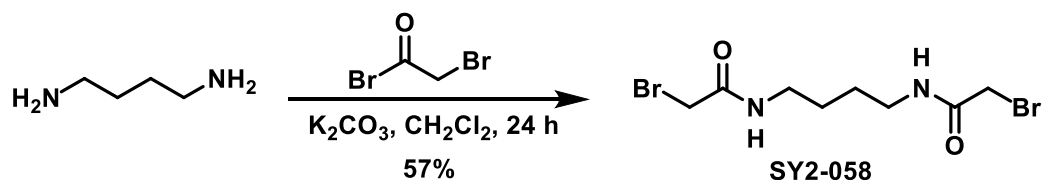
10

N,N'-((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(2-bromoacetamida) (SY2-057):

2,2'-(etilendioxi)bis(etilamina) (0,2 g, 1,35 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregó K_2CO_3 (0,47 g, 3,4 mmol) y bromuro de bromoacetilo (0,681 g, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3). Los extractos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en EtOH a $-20^\circ C$ para producir el compuesto del título (350 mg, 67 %). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,89 (br s, 2H), 3,89 (s, 4 H), 3,65 (s, 4H), 3,60 (t, $J = 5$ Hz, 4H), 3,51 (q, $J = 5$ Hz, 4H). ^{13}C RMN (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ 165,69, 70,54, 69,58, 40,08, 29,36.

15

Esquema sintético 20: Síntesis de enlazadores



20

N,N'-(butano-1,4-diil)bis(2-bromoacetamida) (SY2-058):

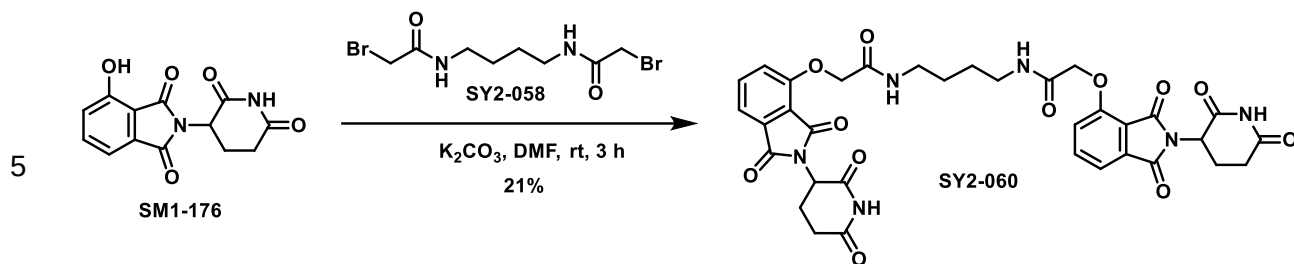
se disolvió el 1,4-diaminobutano (0,2 g, 2,27 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agregó una solución acuosa de K_2CO_3 (0,78 g en 5 mL de H_2O). La mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 5 min y luego se agregó bromuro de bromoacetilo (1,14 g, 5,65 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3). Los extractos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,43 g, 57 %). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,61 (br s, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,33 (q, $J = 3,5$ Hz, 4H), 1,60 (pent, $J = 3,5$ Hz, 4 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ 165,67, 39,85, 29,41, 26,78.

25

30

35

Esquema sintético 21: Síntesis de enlazadores



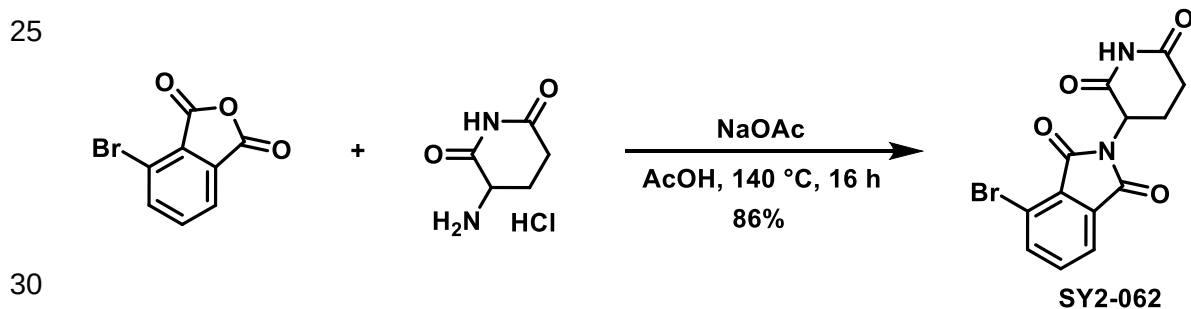
N,N'-(butano-1,4-diil)bis(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)oxi)acetamida) (SY2 -060): el fenol **SM1-176** (0,087 g, 0,317 mmol) se disolvió en 5 mL de DMF. Se agregaron secuencialmente K₂CO₃ (0,052 g, 0,376 mmol) y **SY2-058** (0,050 g, 0,152 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó usando un evaporador BIOTAGE™ V-10. El producto bruto se sometió a cromatografía en SiO₂ (elución con gradiente al 0-10 %, MeOH/CH₂Cl₂) para obtener un sólido amarillo. Este compuesto se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa [elución en gradiente 35-95, MeOH/H₂O (con ácido fórmico al 0,1%)] para obtener el compuesto analíticamente puro como un sólido blanco (23 mg, 21 %). HPLC: 98,9 % [*t_R* = 4,87 min, 50 % MeOH, 50 % de agua (con 0,1 % de TFA), 20 min, 254 nm]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 2H), 7,98 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 5,12 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 2H), 4,77 (s, 4 H), 3,16 (pent, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,90 (ddd, *J* = 16,8, 13,8, 5,4 Hz, 4H), 2,66 - 2,52 (m, 4H), 2,04 (ddd, *J* = 10,4, 5,4, 3,0 Hz, 2H), 1,45 (pent, *J* = 3,3 Hz, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,76, 169,86, 166,72, 166,69, 165,48, 155,06, 136,93, 133,02, 120,38, 116,79, 116,04, 67,63, 48,80, 38,01, 30,94, 26,40, 21,98. HPLC-MS (ESI +): *m/z* 739,2 (M+Na)⁺, 717,3 (M + H)⁺.

10

15

20

Esquema sintético 22:

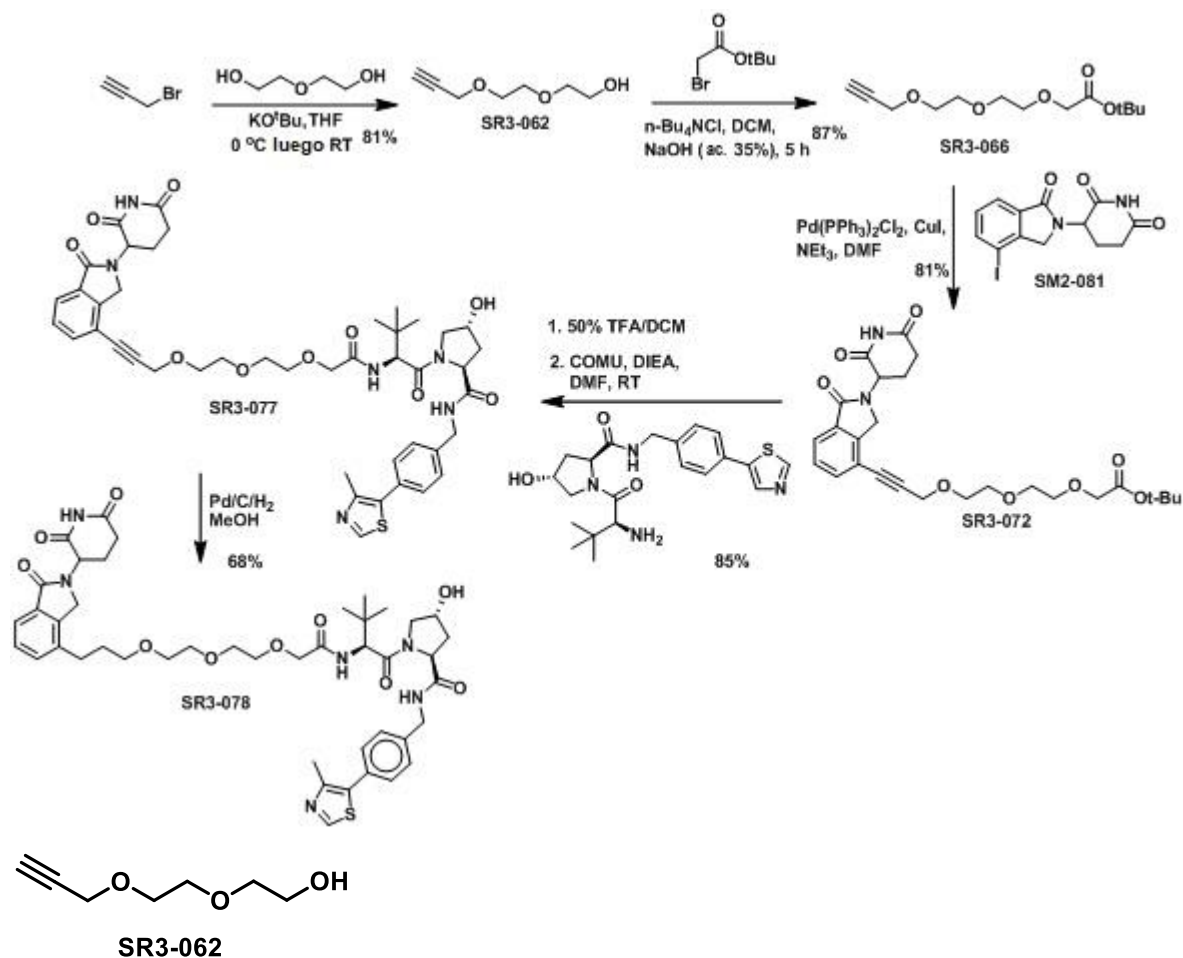


4-bromo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (SY2-062): se agregó anhídrido 3-bromofatálico (4,54 g, 0,02 mol), clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (3,62 g, 0,021 mol) y NaOAc (1,96 g, 0,023 mol) a un matraz de fondo redondo en ácido acético (30 mL). La mezcla se

35

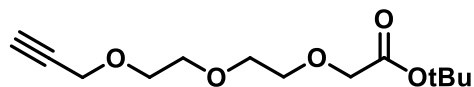
calentó a 140 °C durante 12 h. El ácido acético se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂(elución en gradiente al 0-10 %, MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,6 g, 87 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7,79 (dd, 8.1, 7.4 Hz, 1H), 5,18 (dd, 12.9, 5.5 Hz, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 17.2, 14.0, 5.4 Hz, 1H) , 2,68 - 2,48 (m, 4 H), 2,08 (ddd, *J* = 9,8, 5,5, 2,7 Hz, 1 H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆)δ173,21, 170,18, 166,07, 165,65, 139,66, 136,74, 134,15, 129,2, 123,31, 118,10, 49,63, 31,38, 22,29. HPLC-MS (ESI+): *m/z* 697,0 (2M+Na)⁺, 337,1 (M+H)⁺.

Esquema sintético 23:

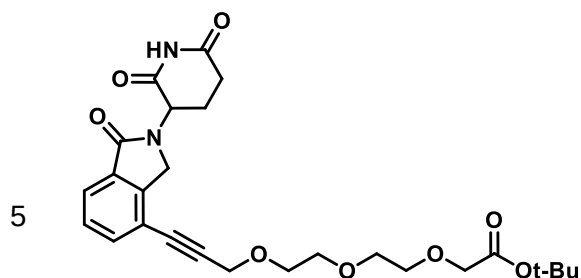


2-(2-(prop-2-in-1-iloxy)etoxy)etan-1-ol (SR3-062) (Percec, V.; et ál., " Modular synthesis of amphiphilic Janus glycodendrimers and their self-assembly into glycodendrimersomes and other complex architectures with bioactivity to biomedically relevant lectins". *Journal of the American Chemical Society* 2013, 135, 9055-77): Se agregó dietilenglicol (8,00 ml, 84,06 mmol) a una

suspensión de *terc*-butóxido de potasio (5,19 g, 46,23 mmol) en THF seco (40 mL) a 0 °C en argón. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se agregó una solución de bromuro de propargilo (5,00 g, 46,03 mmol) en THF seco (45 ml) a la mezcla, que luego se agitó durante 18 h y luego se filtró a través de Celite. El disolvente se evaporó del filtrado para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (30-100%) como eluyente, para producir **SR3-062** como un aceite amarillo pálido (4,90 g, 81 %). ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 3,76–3,67 (m, 6 H), 3,61 (m, 2 H), 2,44 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 2,24–2,12 (m, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 79,58, 74,84, 72,62, 70,36, 69,28, 61,89, 58,6. HRMS (ESI +): *m/z* calculado para C₇H₁₃O₃ (M+H)⁺ 145,0859, observado 145,0864, *m/z* calculado para C₇H₁₂O₃Na (M+Na)⁺ 167,0679, observado 167,0684. HPLC–MS (ESI+): *m/z* 145,2 [100 %, (M+H)⁺], 167,2 [100 %, (M+Na)⁺].

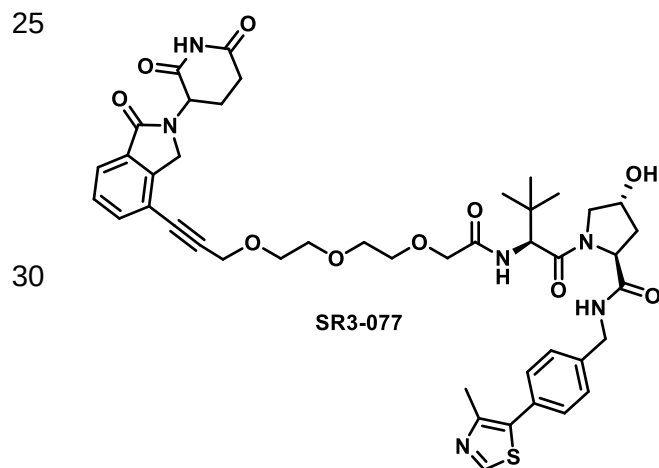
**SR3-066**

2-(2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethoxy)ethoxy)acetato de *terc*-butilo (**SR3-066**) (Wurz, R. P.; et ál., "Click Chemistry Platform" for the Rapid Synthesis of Bispecific Molecules for Inducing Protein Degradation. *Journal of medicinal chemistry* 2018, 61, 453-461). Para preparar este compuesto se utilizó el método descrito por Oberborsch (WO2009124746 A1). A una solución del alcohol **SR3-062** (3,00 g, 20,81 mmol) y *n*-Bu₄NCl (1,908 g, 6,867 mmol) en DCM (102 mL) a 0 °C se le agregó NaOH (102 mL, ac. 35 %) y bromoacetato de *terc*-butilo (9,225 ml, 62,427 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se diluyó con DCM (25 mL) y agua (25 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 × 20 mL), salmuera (1 × 20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc:hexano (5-50 %) como eluyente proporcionó **SR3-066** (Wurz, R. P.; et ál., "Click Chemistry Platform" for the Rapid Synthesis of Bispecific Molecules for Inducing Protein Degradation. *Journal of medicinal chemistry* 2018, 61, 453-461) como un aceite amarillo pálido (4,724 g, 87 %). ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,79–3,65 (m, 8 H), 2,45 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 1,50 (s, 9 H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169,7, 81,5, 79,7, 74,5, 70,7, 70,6, 70,4, 69,1, 69,1, 58,4, 28,1. HRMS (ESI+): *m/z* calculado para C₁₃H₂₃O₅ (M+H)⁺ 259,1540, observado 259,1547, *m/z* calculado para C₁₃H₂₂O₅Na (M+Na)⁺ 281,1359, observado 281,1365. HPLC–MS (ESI+): *m/z* 281,2 [100 %, (M+Na)⁺].



SR3-072

2-(2-(2-((3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)etoxi)acetato de **terc-butilo (SR3-072): se agregaron SM2-081** (0,050 g, 0,135 mmol) y el alquino **SR3-066** (0,042 g, 0,162 mmol) a una solución de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,009 g, 0,014 mmol) y CuI (0,005 g, 0,027 mmol) en DMF (1,75 mL) en Ar. La mezcla se calentó a 75 °C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. El lecho de Celite se enjuagó con EtOAc (20 mL). El filtrado y el lavado con acetato de etilo se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:DCM (0-10 %) como eluyente para producir **SR3-072 en** como un sólido blanquecino (0,055 g, 81 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (s, 1 H), 7,77 (dd, $J = 7,6$, 1,1 Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 7,6$, 1,0 Hz, 1 H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,15 (dd, $J = 13,3$, 5,1 Hz, 1 H), 4,50 (d, $J = 17,7$ Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,35 (d, $J = 17,7$ Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,68–3,64 (m, 2 H), 3,61–3,46 (m, 6 H), 2,91 (ddd, $J = 17,2$, 13,6, 5,4 Hz, 1 H), 2,65–2,55 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,01 (ddd, $J = 9,5$, 5,4, 2,7 Hz, 1 H), 1,41 (s, 9 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172,8, 170,9, 169,3, 167,5, 143,9, 134,4, 132,1, 128,7, 123,5, 117,5, 91,3, 81,3, 80,6, 72,3, 69,8, 69,7, 69,5, 68,8, 68,1, 60,2, 58,1, 51,6, 46,9, 31,2, 27,7, 22,3. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 501,2231, observado 501,2240, m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 523,2051, observado 523,2069. HPLC–MS (ESI⁺): m/z 523,2 [100 %, ($\text{M}+\text{Na}$)⁺]. HPLC–MS (ESI⁻): m/z 499,3 [40 %, MH^-].



(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-15-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-4-oxo-5,9,12-trioxa-3-azapentadec-14-inoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (SR3-077): el éster *terc-butílico* **SR3-072** (0,050 g, 0,099 mmol) se disolvió en TFA al 50 % en DCM (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó adicionalmente a alto vacío para producir **SR3-075** como una espuma blanca. HPLC–MS (ESI+): m/z 445,2 [50 %, (M+H)⁺], 467,2 [90 %, (M+Na)⁺]. HPLC-MS (ESI-): m/z 443,2 [10 %, MH⁻]. Sin purificación adicional, el ácido carboxílico **SR3-075** se disolvió en DMF seco (1,5 ml) y hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidennaminooxi)dimetilamino-morfolinocarbenio (COMU) (0,047 g, 0,109 mmol) y se agregó DIPEA (0,053 ml, 0,299 mmol). Después de 3 min de agitación a temperatura ambiente en argón, el ligando de VHL (Galdeano, C.; et ál., "Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities". *Journal of medicinal chemistry* 2014, 57, 8657-63), se agregó (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(tiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida (0,051 g, 0,109 mmol) a la mezcla que se agitó durante 20 h más. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:DCM (0-15 %) como eluyente para producir **SR3-077** como una espuma blanca (0,073 g, 85 %). HPLC: > 99 % [t_R = 6,1 min, 60 % MeOH, 40 % de agua (con 0,1% de TFA), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,59 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46–7,35 (m, 4H), 5,15 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,52–4,39 (m, 5H), 4,41–4,30 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 15,8, 5,6 Hz, 1H) , 3,97 (s, 2 H), 3,72-3,56 (m, 11 H), 2,91 (ddd, J = 18,1, 13,6, 5,4 Hz, 1 H), 2,66-2,55 (m, 1 H), 2,48-2,39 (m, 4 H) , 2,09–1,96 (m, 2H), 1,90 (ddd, J = 13,0, 8,9, 4,5 Hz, 1H), 0,97–0,92 (m, 9H). HRMS (ESI +): m/z calculado para C₄₄H₅₃N₆O₁₀S (M + H)⁺ 857,3538, encontrado 857,3536, m/z calculado para C₄₄H₅₂N₆O₁₀Na (M + Na)⁺ 879,3358, encontrado 879,3369. HPLC–MS (ESI+): m/z 857,4 [60 %, (M+H)⁺], 879,0 [50 %, (M+Na)⁺].

5

10

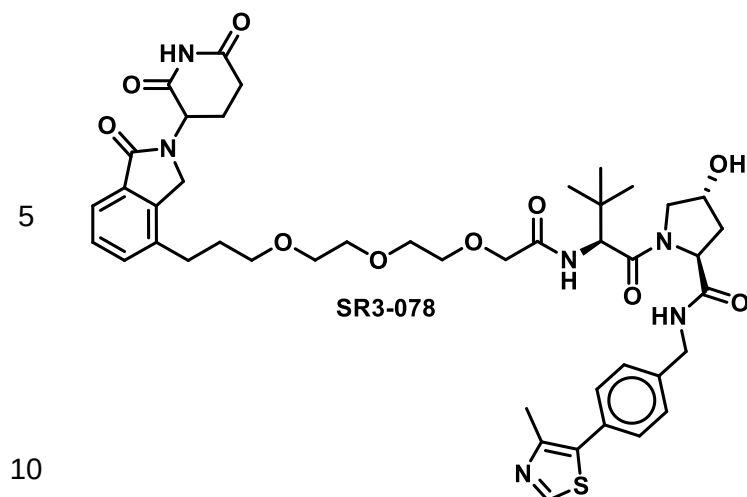
15

20

25

30

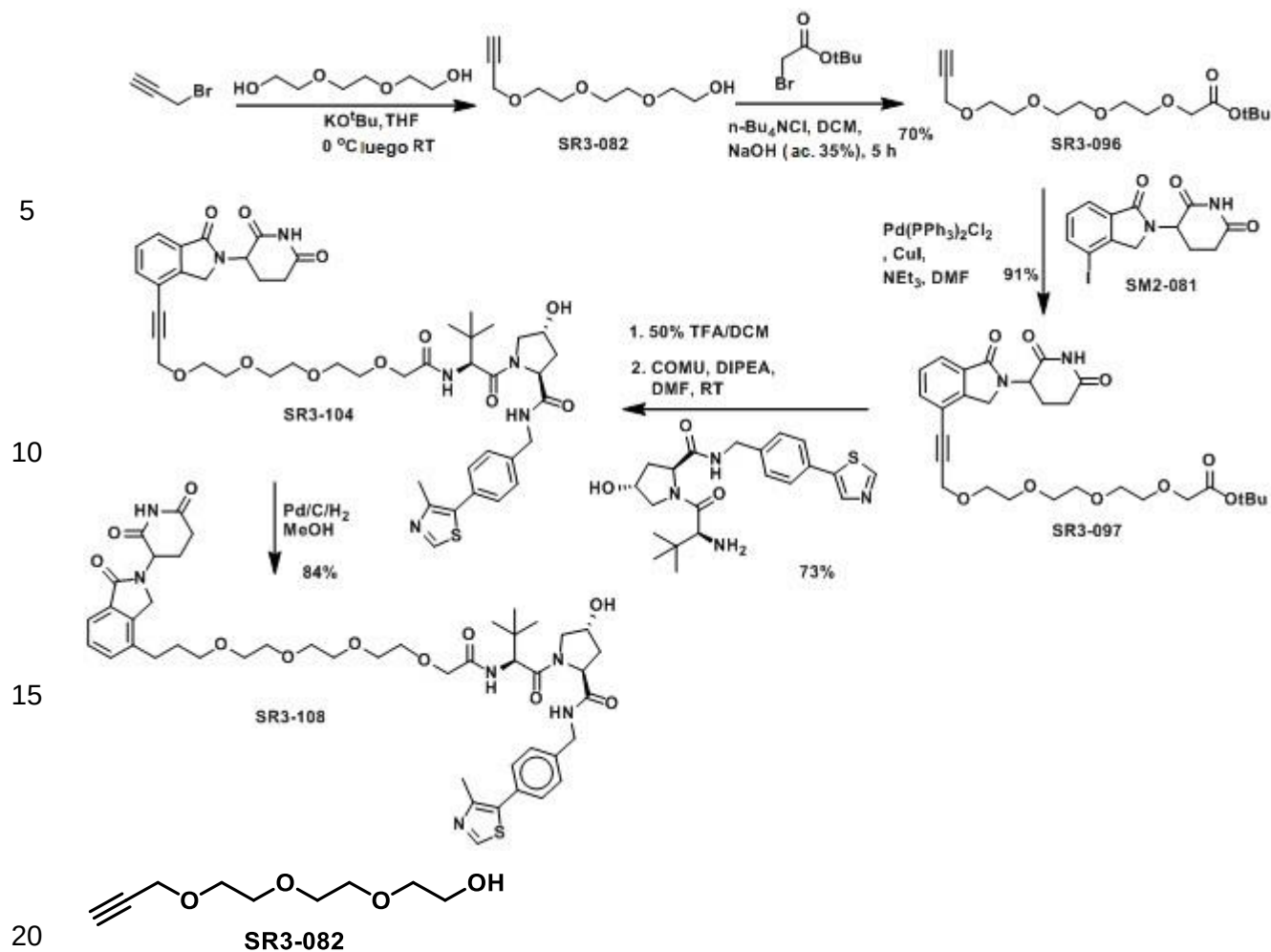
35



(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butyl)-15-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azapentadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)encil)pirrolidin-2-

carboxamida (SR3-078): se purgó un vial de 20 mL con Ar y se cargó con Pd/C (10 %, 0,003 g). Se agregó MeOH (1 mL) al vial y se purgó con H₂ (globo) durante 3 min. Luego se agregó el alquino **SR3-077** (0,025 g, 0,029 mmol) en MeOH (0,5 ml) a la mezcla que se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h en H₂ (globo). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando MeOH:DCM (0-10 %) como eluyente proporcionó **SR3-078** como un aceite amarillo pálido (17 mg, 68 %). HPLC: > 98 % [*t_R* = 7,5 min, 60 % de MeOH, 40 % de agua (con 0,1 % de TFA), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,52 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 5,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,41–7,29 (m, 7 H), 5,08 (m, 1 H), 5,05 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,42–4,29 (m, 3 H), 4,29–4,12 (m, 3 H), 3,90 (s, 2 H), 3,62–3,37 (m, 10 H), 3,30 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,91–2,79 (m, 1 H), 2,65–2,49 (m, 3 H), 2,40–2,25 (m, 4 H), 2,07–1,89 (m, 2 H), 1,84 (m, 1 H), 1,79–1,69 (m, 2 H), 0,87 (s, 9 H). HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₄₄H₅₇N₆O₁₀S (M+H)⁺ 861,3851, observado 861,3840, *m/z* calculado para C₄₄H₅₆N₆O₁₀Na (M+Na)⁺ 883,3671, observado 883,3683. HPLC–MS (ESI⁺): *m/z* 861,0 [70 %, (M+H)⁺], 883,1 [90 %, (M+Na)⁺]. HPLC–MS (ESI⁻): *m/z* 859,0 [20 %, MH⁻].

Esquema sintético 24:



2-(2-(2-(prop-2-yn-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethan-1-ol (**SR3-082**). El alcohol **SR3-082** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (2,49 g, 79 %) utilizando trietilenglicol (4,49 ml, 33,62 mmol) siguiendo el mismo método utilizado para preparar **SR3-062**. ^1H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,22 (d, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,77–3,66 (m, 10 H), 3,63 (m, 2 H), 2,45 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 2,38 (sa, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 79,6, 74,6, 72,5, 70,6, 70,4, 70,3, 69,1, 61,7, 58,4. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 189,1121, observado 189,1126, m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 211,0941, observado 211,0944. HPLC–MS (ESI+): m/z 189,2 [60 %, ($\text{M}+\text{H}$) $^+$], 211,2 [70 %, ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$].

25

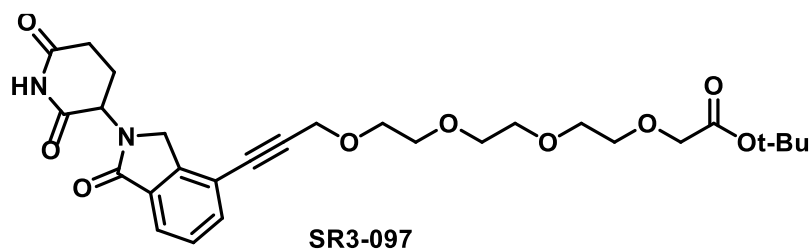
30

SR3-096

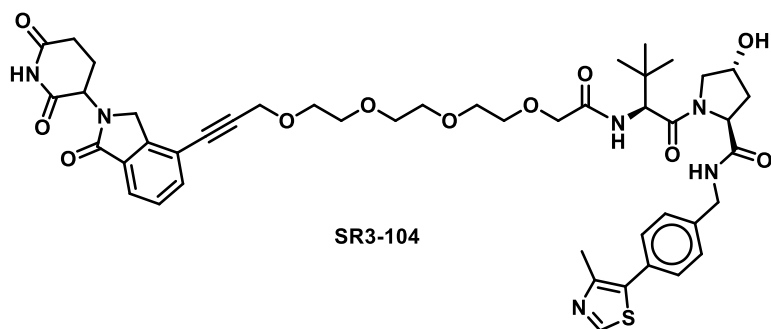
3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inoato de *terc*-butilo (**SR3-096**): El *terc*-butiléster **SR3-096** se obtuvo como un aceite incoloro (0,606 g, 70 %) siguiendo el mismo método utilizado para preparar **SR3-066**. ^1H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,21 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,79–3,60 (m, 12 H), 2,44 (t,

35

$J = 2,5$ Hz, 1 H), 1,48 (s, 9 H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169,8, 81,6, 79,8, 74,6, 70,8, 70,7, 70,5, 69,2, 69,2, 58,5, 28,2. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 303,1802, observado 303,1808, m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 325,1622, observado 325,1628. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 325,2 [100%, ($\text{M}+\text{Na}$)⁺].

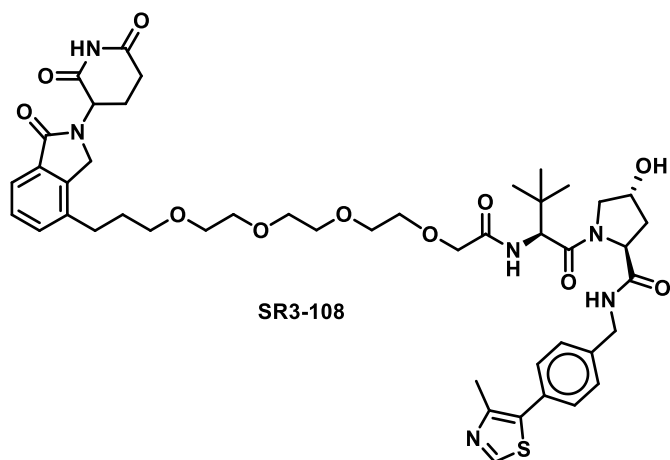


15-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inoato **terc-butilo** (SR3-097): el éster **SR3-097** se obtuvo como un sólido blanquecino (0,134 g, 61 %) usando trietilenalquino **SR3-096** (0,123 g, 0,405 mmol) y derivado de yodo-lenalidomida **SM2-081** (0,100 g, 0,270 mmol) siguiendo el método utilizado para preparar **SR3-072**. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (s, 1 H), 7,78 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1 H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,15 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 1 H), 4,50 (d, $J = 17,7$ Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,35 (d, $J = 17,7$ Hz, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,66 (m, 1 H), 3,62-3,44 (m, 11 H), 2,92 (ddd, $J = 17,3, 13,7, 5,5$ Hz, 1 H), 2,68-2,54 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173,3, 171,4, 167,9, 144,4, 134,9, 132,6, 129,2, 123,9, 117,9, 91,8, 81,8, 81,1, 72,8, 70,3, 70,2, 70,1, 70,0, 69,2, 68,6, 60,7, 58,6, 52,1, 47,4, 31,7, 28,2, 22,8. HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 545,2494, observado 545,2482, m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 567,2313, observado 567,2318. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 567,3 [100 %, ($\text{M}+\text{Na}$)⁺]. HPLC-MS (ESI⁻): m/z 543,3 [100 %, MH^-].



(2*S*,4*R*)-1-((2*S*)-2-(*terc*-butil)-18-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadec-17-inoil)-4-hidroxi-*N*-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (**SR3-104**): El alquino **SR3-104** se obtuvo como una espuma blanca (0,121 g, 73 %)

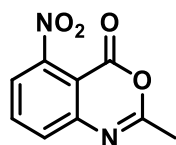
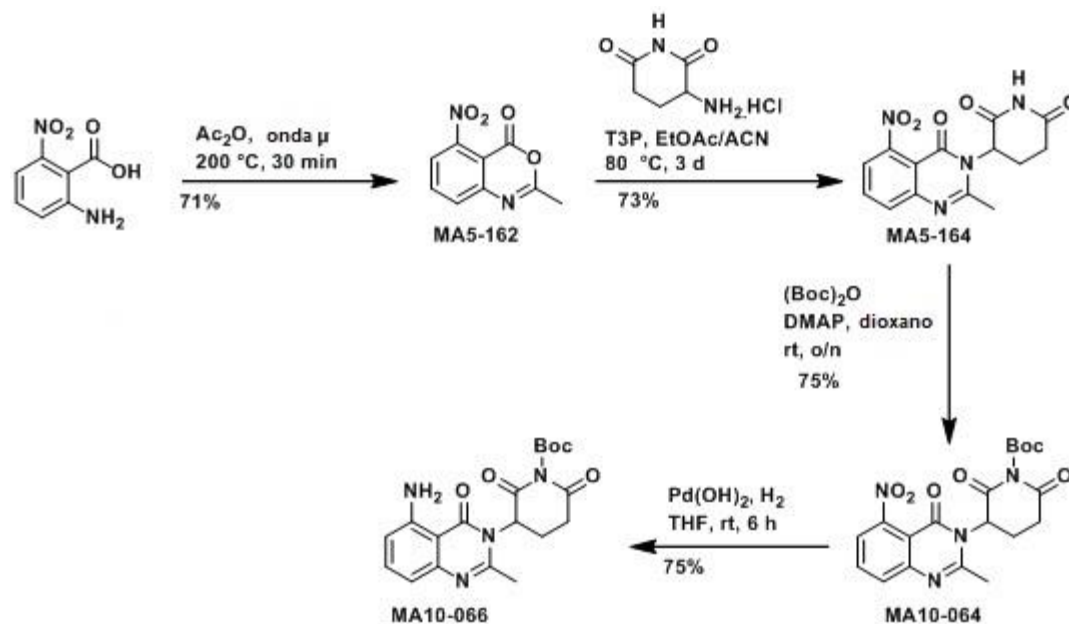
usando *terc*-butil éster **SR3-097** (0,100 g, 0,184 mmol) siguiendo el mismo método de dos etapas utilizado para preparar el alquino **SR3-077**. Datos analíticos para el intermedio **SR3-102**: HPLC-MS (ESI+): m/z 489,2 [40 %, (M+H)⁺], 511,2 [100 %, (M+Na)⁺]. HPLC-MS (ESI-): m/z 487,2 [20 %, MH⁻]. Los datos analíticos para **SR3-104**: HPLC: > 99 % [t_R = 3,0 min, 70 % de MeOH, 30 % de agua (con 0,1 % de TFA), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,59 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47–7,34 (m, 4H), 5,20–5,11 (m, 2H), 4,56 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,53–4,40 (m, 4 H), 4,40–4,30 (m, 2 H), 4,25 (dd, J = 15,8, 5,6 Hz, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,72–3,50 (m, 16 H), 3,16 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1 H), 2,68–2,55 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,09–1,96 (m, 2 H), 1,96–1,85 (m, 1 H), 0,94 (s, 9 H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173,3, 172,2, 171,4, 169,6, 169,0, 167,9, 151,9, 148,2, 144,4, 139,9, 134,9, 132,5, 131,6, 130,1, 129,1, 127,9, 123,9, 117,9, 91,8, 81,7, 70,9, 70,3, 70,2, 70,1, 70,0, 69,3, 69,2, 66,8, 59,2, 58,5, 57,0, 56,1, 55,4, 54,1, 52,1, 47,4, 42,1, 38,4, 36,2, 31,7, 26,6, 22,8, 16,4. HRMS (ESI+): m/z calculado para C₄₆H₅₇N₆O₁₁S (M+H)⁺ 901,3801, observado 901,3806, m/z calculado para C₄₆H₅₆N₆O₁₁SNa (M+Na)⁺ 923,3620, observado 923,3618. HPLC-MS (ESI+): m/z 901,4 [80 %, (M+H)⁺], 923,4 [90 %, (M+Na)⁺]. HPLC-MS (ESI-): m/z 899,3 [100 %, MH⁻].



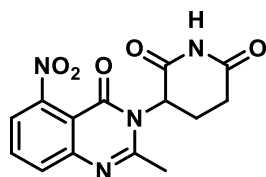
(2S,4R)-1-((2S)-2-(*terc*-butil)-18-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)encil)pirrolidin-2-carboxamida (SR3-108**):** la imida **SR3-108** se obtuvo como un sólido amarillo (0,076 g, 85 %) utilizando el precursor de alquino **SR3-104** (0,090 g, 0,099 mmol) siguiendo el mismo método utilizado para preparar **SR3-078**. HPLC: > 97 % [t_R = 3,2 min, 70 % de MeOH, 30 % de agua (con 0,1 % de TFA), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,51–7,34 (m, 7H), 5,15 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,50–4,33 (m, 4H), 4,33–4,21 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,71–3,41 (m, 14H), 3,41–3,34 (m,

2H), 2,93 (ddd, $J = 18,0, 13,5, 5,4$ Hz, 1 H), 2,71–2,58 (m, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,42–2,34 (m, 1 H), 2,14–1,95 (m, 2 H), 1,95–1,87 (m, 1 H), 1,87–1,74 (m, 2 H), 0,94 (s, 9 H). HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $C_{46}H_{61}N_6O_{11}S$ (M+H)⁺ 905,4114, observado 905,4116, m/z calculado para $C_{46}H_{60}N_6O_{11}SNa$ (M+Na)⁺ 927,3933, observado 927,3923. HPLC-MS (ESI⁺): m/z 905,4 [40 %, (M+H)⁺], 927,4 [100 %, (M+Na)⁺].
 5 HPLC-MS (ESI⁻): m/z 903,4 [100 %, MH⁻].

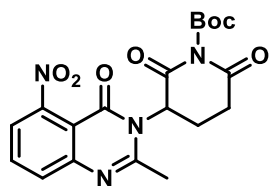
Esquema sintético 25:



25 **2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (MA5-162):** en un vial de reacción de microondas (10 mL), se calentaron ácido 2-amino-6-nitrobenzoico (500 mg, 2,75 mmol) y anhídrido acético (5 mL) en un reactor de microondas Biotage Initiator a 200 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, se evaporó el exceso de anhídrido acético para proporcionar un sólido marrón oscuro (~550 mg) que se disolvió en EtOAc (~5 mL). Tras la adición de hexano (~10 mL) y la sonicación, precipitó un sólido marrón claro. La suspensión se mantuvo a 4 °C durante 1 h y se filtró. El sólido obtenido se lavó con hexano (~20 mL) y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (402 mg, 71 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,93 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1 H), 7,79 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H). HPLC–MS (ESI⁺): m/z 229,1 (M+Na)⁺.
 30
 35

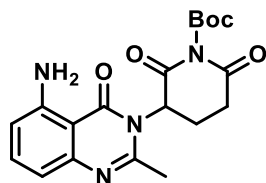


3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-2,6-diona (MA5-164): se disolvieron la oxazinona **MA5-162** (4,30 g, 20,86 mmol) e hidrocloreuro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (3,78 g, 22,94 mmol) en acetonitrilo anhidro (23 mL) en un vial a presión seguido de la adición de una solución al 50 % de anhídrido de ácido propanofosfónico (solución T₃P) en EtOAc (26,55 g) en argón. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 3 días. Después de completar la reacción (como se monitorea mediante TLC), la temperatura se redujo a 55 °C y se agregó agua (30 mL) cuidadosamente (se observó burbujeo). La reacción se agitó a 55 °C durante 30 minutos y a ta durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con una mezcla de ACN:agua (1:1, 30 mL × 2). El precipitado se secó durante la noche a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (4,83 g, 73 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,06 (s, 1 H), 7,98 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,0, 5,5 Hz, 1H), 2,82 (ddd, *J* = 17,8, 13,2, 3,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,63– 2,53 (m, 2 H), 2,24-2,12 (m, 1 H); HPLC–MS (ESI+): *m/z* 317,2 (M+H)⁺.

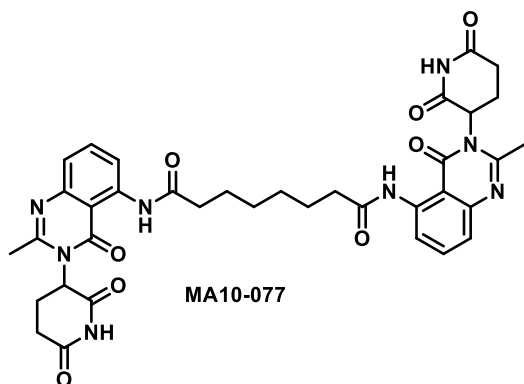


3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (MA10-064): La glutarimida **MA5-164** (2,0 g, 6,32 mmol) se suspendió en dioxano anhidro (25 mL) y se agregaron (Boc)₂O (2,76 g, 12,65 mmol) y DMAP (92,1 mg, 0,76 mmol) en argón. Después de 20 h de agitación a t. a., la HPLC-MS mostró ~30 % de material de partida sin reaccionar. Se agregaron más (Boc)₂O (1,38 g, 6,32 mmol) y DMAP (92,1 g, 0,76 mmol) y la reacción se agitó durante 4 horas (la TLC mostró ahora solo trazas de material de partida sin reaccionar). La mezcla de reacción bruta se dividió en EtOAc (150 mL × 2) y agua (~100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (~50 mL) y se evaporó. El sólido bruto obtenido se trituró usando EtOAc/hexano para proporcionar el producto del título (1,92 g, 73 %) (90 % puro mediante HPLC-MS) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,92 (dd, *J* = 8,3, 7,7 Hz, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1 H), 5,53 (dd, *J* = 11,9, 5,6 Hz, 1 H), 2,94 (ddd, *J* = 17,2, 14,0,

5,7 Hz, 1 H), 2,77–2,68 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,58–2,44 (m, 1 H), 2,16 (dtd, $J = 12,8, 5,6, 2,4$ Hz, 1 H), 1,41 (s, 9 H). HPLC–MS (ESI+): m/z 417,2 ($M+H$)⁺, 833,3 ($2M+H$)⁺.

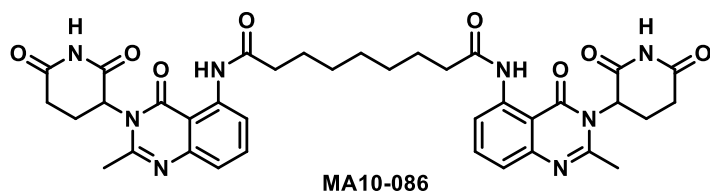


3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de **terc-butilo** (**MA10-066**): el nitroareno **MA10-064** (1,45 g, 3,48 mmol) se disolvió en THF seco (20 mL) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (usando un globo de hidrogenación estándar) en presencia de Pd(OH)₂ (20 % sobre carbono, 244,5 mg, 0,35 mmol) durante 4 h. La evaporación del disolvente y la trituración a partir de EtOAc/hexano proporcionaron el producto puro **MA10-066** como un sólido beige (1,01 g, 75 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,99 (dd, $J = 8,3, 7,6$ Hz, 1 H), 7,88 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1 H), 7,87 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 2 H), 7,83 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 2 H), 5,60 (dd, $J = 11,9, 5,6$ Hz, 1 H), 3,01 (ddd, $J = 17,2, 14,0, 5,7$ Hz, 1 H), 2,79 (ddd, $J = 17,1, 4,5, 2,4$ Hz, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,65–2,53 (m, 1 H), 2,27–2,18 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H). HPLC–MS (ESI+): m/z 387,2 ($M+H$)⁺.



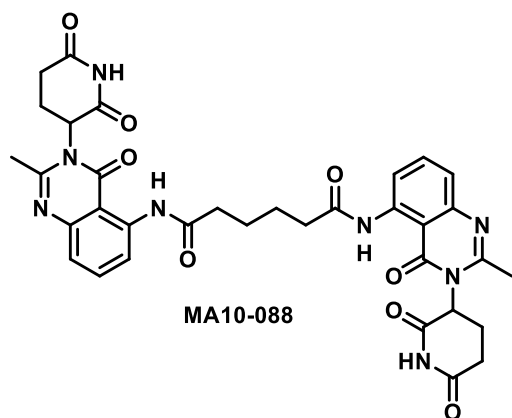
N1,N8-bis(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)octanodiamida (MA10-077): en un vial de reacción secado en horno, se disolvió anilina **MA10-066** en DCM seco (0,4 ml) y se agregó DIPEA (0,165 ml, 4,0 equiv.) a t. a. Después de 10 minutos de agitación a t. a., se agregó (gota a gota, ~50 minutos) cloruro de suberoilo (solución madre 0,25 M en DCM, 0,948 μ L, 2,20 equiv.) y la reacción se agitó a t. a. durante 4,5 h. El análisis de HPLC-MS y TLC mostró trazas del material de partida que quedaba. La evaporación de los elementos volátiles y la cromatografía en columna de SiO₂ (gradiente DCM-MeOH como eluyente) dieron como resultado fracciones mixtas de productos mono-deboc y bis-deboc. Todas las fracciones se combinaron y,

después de la evaporación, se trataron con una mezcla 1:1 de TFA:DCM (6 mL) durante 2 h. Después de completar la desprotección del grupo Boc (como se indica mediante TLC), los elementos volátiles se evaporaron y el producto bruto se sometió directamente a cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH/TEA aunque no se observó ninguna separación. El producto bruto se purificó por tanto usando HPLC preparativa eluyendo con MeOH-H₂O, TFA al 0,1 % para obtener el compuesto del título **MA10-077** como sólido amarillo claro (51 mg, 30 %). Nota: Mientras que ¹H-NMR y ¹³C-NMR mostraron un solo producto, la HPLC-MS y HPLC indicaron una mezcla de diastereómeros. Método 1 de HPLC: 96 % [*t_R* = 16,3 min, gra diente de MeOH y agua al 5-95 % (con TFA al 0,1 %), 20 min], Método 2 de HPLC: 99 % [*t_{R1}* = 7,9 min, *t_{R2}* = 8,8 min, MeOH al 60 %, agua al 40 % (con TFA al 0,1%), 20 min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,72 (s, 2H), 11,07 (s, 2H), 8,54 (dd, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 7,75 (td, *J* = 8,2, 2,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,9, 3,0 Hz, 2H), 5,31 (dd, *J* = 11,7, 5,7 Hz, 2H), 2,85 (ddd, *J* = 16,4, 13,5, 5,6 Hz, 2H), 2,76-2,58 (m, 8H), 2,46-2,35 (m, 4H), 2,19 (ddd, *J* = 11,4, 6,5, 4,1 Hz, 2H), 1,70-1,47 (m, 5H), 1,40-1,23 (m, 5H). HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 711,3 [(M+H)⁺], 356,2 [(M+2H)²⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₆H₃₉N₈O₈ (M+H)⁺ 711,2885, observado 711,2875.



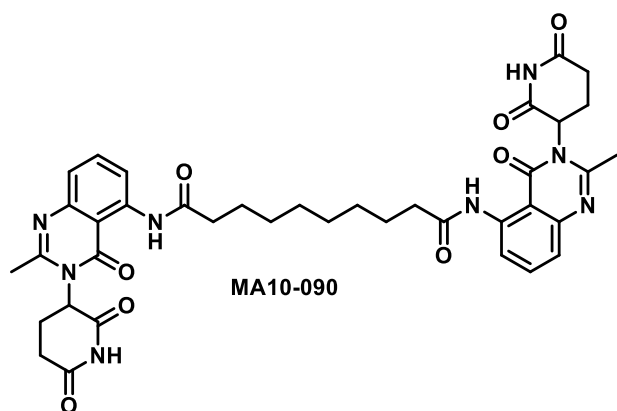
N1,N9-bis(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)nonanadiamida (MA10-086):

este compuesto fue obtenido mediante reacción de cloruro de azelaoílo (0,25 M en DCM, 0,942 mL) y **MA10-066** (200 mg, 2,2 equiv.) usando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **MA10-077**. El intermedio crudo protegido con Boc obtenido se sometió directamente a desprotección (se agitó con 8 mL de una mezcla 1:1 de TFA:DCM a temperatura ambiente durante 3 h). Después de la evaporación de los elementos volátiles, el producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con gradiente de DCM-MeOH. El compuesto del título **MA10-086** se obtuvo como un sólido beige (31 mg, 18 %). HPLC: 97 % [*t_R* = 16,9 min, gradiente de MeOH y agua al 5-95 % (con TFA al 0,1 %), 20min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,74 (s, 2H), 11,07 (s, 2H), 8,56 (ddd, *J* = 8,3, 2,4, 1,1 Hz, 2H), 7,76 (td, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 3H), 7,27 (ddd, *J* = 8,1, 2,2, 1,1 Hz, 2H), 5,32 (dd, *J* = 11,7, 5,7 Hz, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 9H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 5H), 1,35-1,22 (m, 6H). HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 725,3 [(M+Na)⁺], 747,3 [(M+H)⁺], 363,2 [(M+2H)²⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₇H₄₀N₈O₈Na (M+Na)⁺ 747,2861, observado 747,2850.



N1,N6-bis(3-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)adipamida

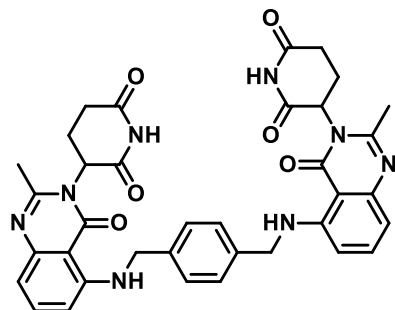
(MA10-088): se obtuvo mediante la reacción de cloruro de adipóilo (0,25 M en DCM, 0,940 mL) y **MA10-066** (200 mg, 2,2 equiv.) usando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **MA10-077**. El intermedio crudo protegido con Boc se sometió directamente a desprotección (se agitó con 10 mL de una mezcla 1:1 de TFA:DCM a t. a. durante 3 h). Después de la evaporación de los elementos volátiles, el producto bruto se purificó usando purificación prep. eluyendo con MeOH-H₂O, TFA al 0,1 % para proporcionar el compuesto del título **MA10-088** como un sólido beige (51 mg, 30 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 2 H), 11,07 (s, 2 H), 8,55 (q, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 7,74 (q, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,32–7,20 (m, 2 H), 5,32 (dd, *J* = 11,7, 5,6 Hz, 2 H), 2,92–2,82 (m, 2 H), 2,76–2,58 (m, 9 H), 2,47–2,42 (m, 3 H), 2,26–2,13 (m, 3 H), 1,73–1,49 (m, 5 H). Nota: diastereómeros que muestran picos dobletes/duplicados. HPLC–MS (ESI⁺): *m/z* 683,3 [(M+H)⁺], 342,3 [(M+2H)²⁺]. HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₄H₃₄N₈O₈Na (M+Na)⁺ 705,2392, observado 705,2390.



N1,N10-bis(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)decanodiamida

(MA10-090): este compuesto fue obtenido mediante reacción de cloruro de

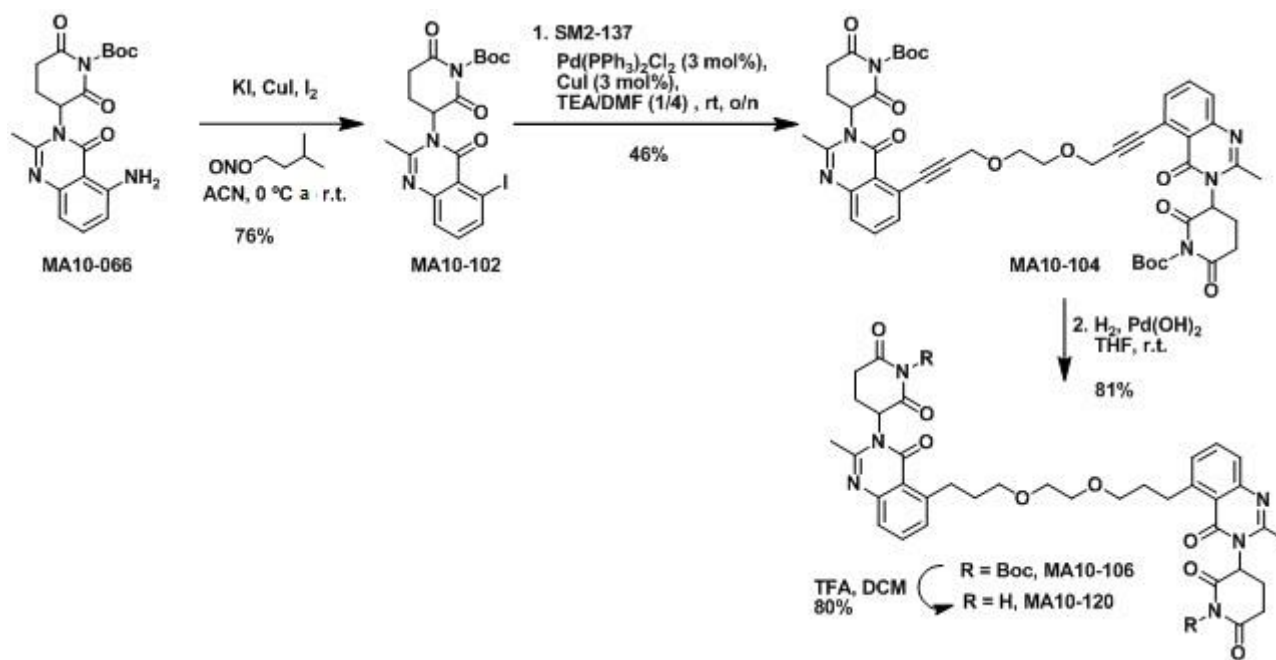
sebacoilo (0,25 M en DCM, 0,937 mL) y **MA10-066** (200 mg, 2,2 equiv.) usando el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **MA10-077**. El intermedio bruto protegido con Boc se sometió directamente a desprotección (es decir, se agitó con 10 mL de una mezcla 1:1 de TFA:DCM a t. a. durante 3 h). Después de la evaporación de los elementos volátiles, el producto bruto se purificó usando cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con gradiente de DCM-MeOH. El compuesto del título **MA10-090** se obtuvo como un sólido blanquecino (43 mg, 25 %). HPLC: 95 % [*t_R* = 17,5 min, gradiente de MeOH y agua al 5-95 % (con TFA al 0,1 %), 20min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,76 (s, 2 H), 11,03 (s, 1 H), 8,65–8,49 (m, 2 H), 7,75 (td, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 2,85–2,78 (m, 2 H), 2,75–2,66 (m, 2 H), 2,63 (s, 6 H), 2,61–2,57 (m, 2 H), 2,41–2,34 (m, 4H), 2,23–2,11 (m, 2H), 1,67–1,55 (m, 4H), 1,33–1,23 (m, 9H). HPLC–MS (ESI+): *m/z* 739,4 [(*M*+*H*)⁺], 370,2 [(*M*+2*H*)²⁺]. HRMS (ESI+): *m/z* calculado para C₃₈H₄₂N₈O₈Na (*M*+Na)⁺ 761,3018, observado 761,3013.



MA10-112

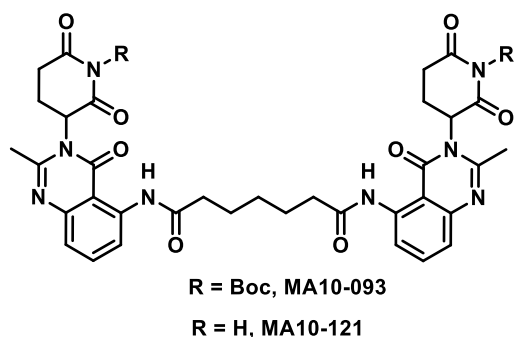
3,3'-(((1,4-fenilenbis(metileno)))bis(azanediil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (MA10-112): a 1,4-bis(bromometil)benceno (20 mg, 1 equiv.) y **MA10-066** (64,4 mg, 2,2 equiv.) en acetonitrilo seco (0,6 ml) se le agregó yoduro de potasio (5 mg, 0,4 equiv.) en argón. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 2 h seguido de calentamiento a 100 °C durante 1 hora adicional. Después de no poder purificar el producto deseado usando cromatografía en columna de SiO₂, el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa (eluyente: MeOH, agua, ácido fórmico al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título **MA10-112** como un sólido blanquecino (14 mg, 27 %). HPLC: 96 % [*t_R* = 17,3 min, gradiente MeOH y agua al 5-95 % (con TFA al 0,1 %), 20min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s, 2 H), 8,75 (dt, *J* = 6,7, 3,2 Hz, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (brs, 4H), 6,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,18 (dd, *J* = 11,5, 5,8 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 5,8 Hz, 4 H), 2,82 (ddd, *J* = 16,2, 13,4, 5,4 Hz, 2 H), 2,70–2,57 (m, 4 H), 2,56 (s, 6 H), 2,20–2,11 (m, 2 H). HPLC–MS (ESI+): *m/z* 675,3 [(*M*+*H*)⁺], 338,2 [(*M*+2*H*)²⁺]. HRMS (ESI+): *m/z* calculado para C₃₆H₃₅N₈O₆ (*M*+*H*) + 675,2674, observado 675,2658.

Esquema sintético 26:



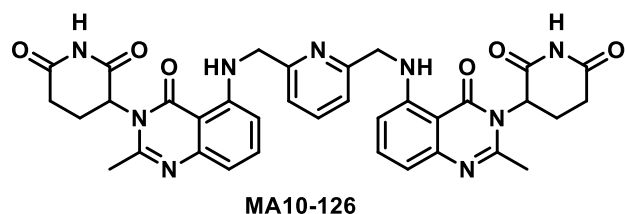
3,3'-(((etano-1,2-diilbis (oxi))bis(propano-3,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3(4H)-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (MA10-120): El yodoareno **MA10-102** se sintetizó a partir de **MA10-066** (Esquema 25). La glutarimida **MA10-066** protegida con Boc (0,129 mmol, 50,00 mg) se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml) y se agregaron yoduro de potasio (26,00 mg, 0,155 mmol), yoduro de cobre(I) (29,6 mg, 0,155 mmol) y yodo (39,4 mg, 0,155 mmol) a 0 °C. Luego se agregó isoamilnitrito gota a gota durante 20 min a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se calentó a t. a. La reacción se completó alrededor de 2 h (según se monitoreó mediante TLC). Se agregó NH₄Cl saturado (10 ml) a la mezcla, que luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El sólido obtenido se trituró con DCM para obtener **MA10-102** (49 mg, 76 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **MA10-102** HPLC–MS (ESI+): *m/z* 498 [(M+H)⁺]. El *bis*-alquino **MA10-104** se sintetizó mediante el acoplamiento mediado por Pd de **MA10-102** y **SM2-137** usando el procedimiento utilizado para preparar el precursor de **SM2-143**. El *bis*-alquino **MA10-104** (48 mg, 46 %) se obtuvo como un sólido blanquecino. HPLC–MS (ESI+): *m/z* 877 [(M+H)⁺]. La hidrogenación del *bis*-alquino **MA10-104** usando hidróxido de paladio (20 % sobre carbono) en un globo de hidrógeno a t. a. proporcionó el derivado de *bis*-Boc **MA10-106** como un sólido blanquecino (36 mg, 81 %). **MA10-106** HPLC–MS (ESI+): *m/z* 885 [(M+H)⁺]. El derivado de *bis*-Boc **MA10-106** se disolvió en DCM seco (1 mL) y se agregó TFA (1 mL) a la solución. La reacción se agitó a t. a. durante 2 h. HPLC-MS confirmó el consumo completo del material de partida. Se evaporaron el disolvente y el TFA. La mezcla bruta se purificó usando HPLC preparativa (eluyente: MeOH, agua, ácido fórmico al 0,1 %) para

proporcionar el compuesto del título **MA10-120** como un sólido blanquecino (21 mg, 80 %). HPLC: 98 % [t_R = 16,5 min, gradiente de MeOH y agua al 5-95 % (con TFA al 0,1 %), 20min]. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,01 (s, 2H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,21 (dd, J = 11,6, 5,7 Hz, 2H), 3,51–3,46 (m, 5 H), 3,42–3,33 (m, 5 H), 3,21–3,12 (m, 4 H), 2,89–2,79 (m, 2 H), 2,68–2,63 (m, 1 H), 2,62 (s, 6 H), 2,57–2,52 (m, 1 H), 2,18–2,11 (m, 2 H), 1,78–1,67 (m, 4 H). HPLC–MS (ESI+): m/z 685,3 [(M+H) $^+$], 343,2 [(M+2H) $^{2+}$]. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_8$ (M+Na) $^+$ 707,2800, observado 707,2785.



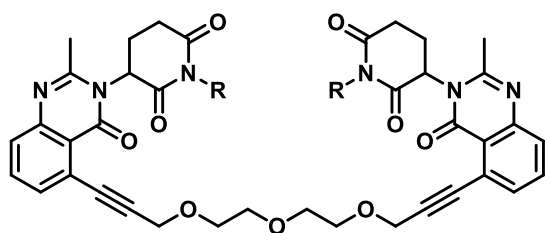
N1,N7-bis(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-

il)heptanodiamida (MA10-121): se preparó la *bis*-(boc-glutarimida) **MA10-093** a partir de **MA10-066** y cloruro de pimeloilo de manera similar al procedimiento descrito para **MA10-90**. El compuesto del título **MA10-121** se preparó mediante la desprotección del intermedio **MA10-093** (36 mg, 1 equiv.) usando TFA:DCM (1:1, 2 mL) en un procedimiento similar al descrito para **MA10-120**. El producto bruto se trituró usando EtOAc y hexano para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (15 mg, 31 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,73 (brs, 2H), 11,06 (s, 2H), 8,54 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 2H), 7,75 (td, J = 8,2, 3,0 Hz, 2 H), 7,27 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 2 H), 5,31 (dd, J = 11,7, 5,7 Hz, 2 H), 2,84 (ddd, J = 16,4, 13,7, 5,6 Hz, 2 H), 2,74–2,67 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,62–2,54 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 8,1, 6,3 Hz, 4H), 2,18 (ddt, J = 11,8, 5,9, 3,3 Hz, 2 H), 1,64 (p, J = 7,4 Hz, 4 H), 1,38 (q, J = 7,7, 5,3 Hz, 2 H). HPLC–MS (ESI+): m/z 697,3 [(M+H) $^+$]. HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_8\text{Na}^+$ (M+Na) $^+$ 719,2548, observado 719,2539.



3,3'-(((piridin-2,6-diilbis(metilen)))bis(azanediil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3(4H)-

diil))bis(piperidina-2, 6-diona) (MA10-126): se preparó mediante la reacción de 2,6-bis(bromometil)piridina (30 mg, 1 equiv.) y **MA10-066** (96,3 mg, 2,2 equiv.) usando un procedimiento descrito para la síntesis de **MA10-112**. El producto se purificó usando HPLC preparativa (eluyente: MeOH, agua, ácido fórmico al 0,1 %). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,9 mg, 5 %). HPLC: 93 % [t_R = 15,3 min, gradiente de MeOH y agua al 5-95 % (con TFA al 0,1 %), 20 min]. HPLC-MS (ESI+): m/z 676,3 [(M+H)⁺], 338,8 [(M+2H)²⁺].

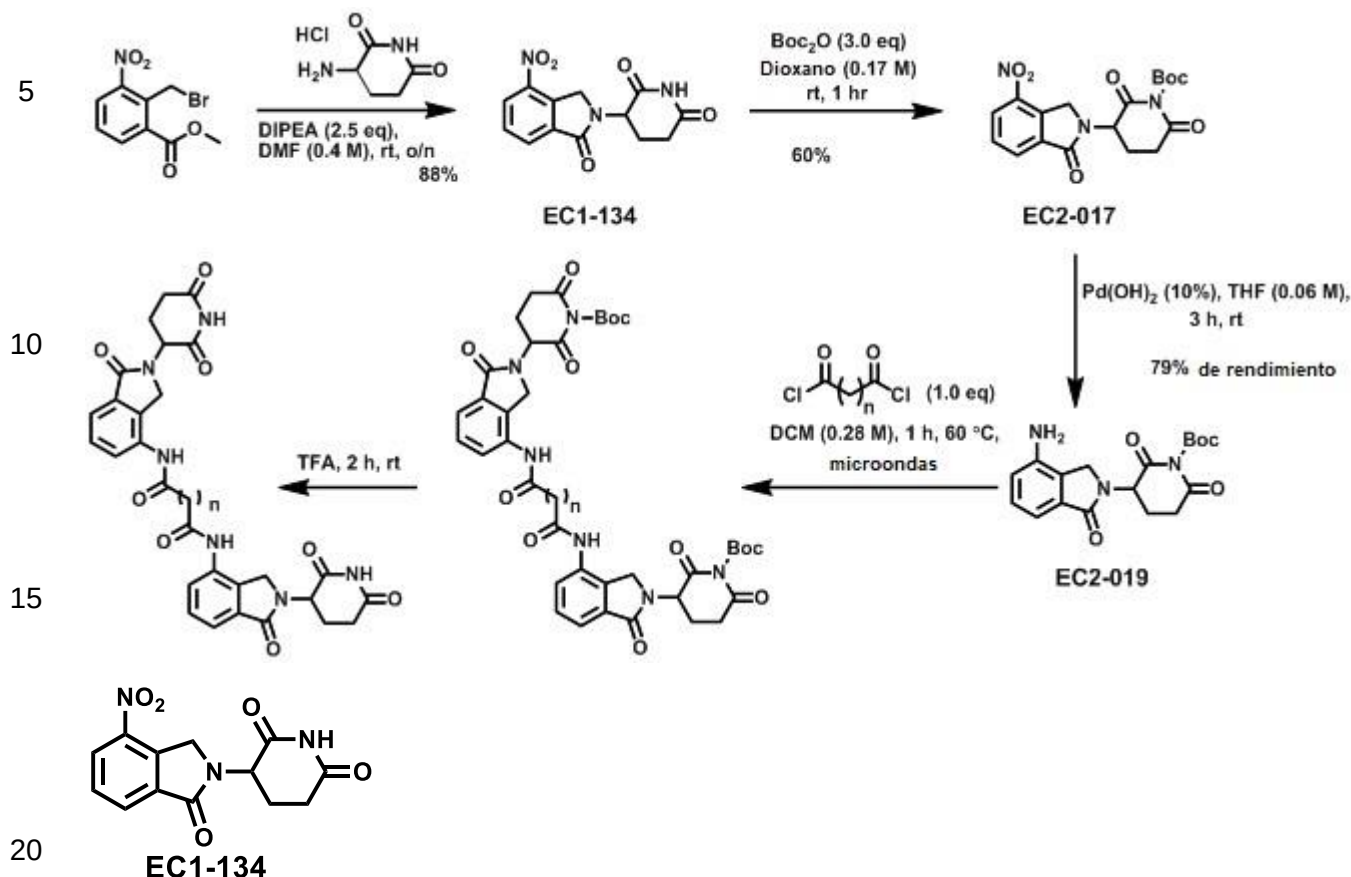


R = Boc, MA10-132

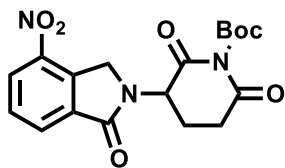
R = H, MA10-153

3,3'-((((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(prop-1-in-3,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3(4H)-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (MA10-153): el dímero **MA10-132** se preparó usando **MA10-102** y **SM2-137** de forma similar al procedimiento descrito para el precursor **SM2-143**. **MA10-132** HPLC-MS (ESI+): m/z 921,4 [(M+H)⁺]. El dímero **MA10-153** se sintetizó mediante la desprotección del intermedio de Boc **MA10-132** (10,33 mg, 0,11 mmol) usando TFA:DCM (1:1, 2 mL) en un procedimiento similar al descrito para **MA10-120**. La mezcla bruta se trituró con DCM y hexano para obtener el compuesto del título **MA10-153** como un sólido amarillo claro (6,2 mg, 77 %). HPLC: 98 % [t_R = 14,5 min, gradiente de MeOH y agua al 5-95 % (con TFA al 0,1 %), 20min]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,02 (s, 2 H), 7,73 (td, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 2 H), 7,59–7,54 (m, 4 H), 5,23 (dd, *J* = 11,5, 5,6 Hz, 2 H), 4,44 (s, 4 H), 3,59 (t, *J* = 4,7 Hz, 8 H), 2,89-2,78 (m, 2 H), 2,69-2,56 (m, 10 H), 2,20-2,10 (m, 2H). HPLC-MS (ESI+): m/z 721,4 [(M+H)⁺], 361,3 [(M+2H)²⁺]. HRMS (ESI+): m/z calculado para C₃₈H₃₆N₆O₉NH₄ (M+NH₄)⁺ 738,2882, observado 738,2868.

Esquema sintético 27:

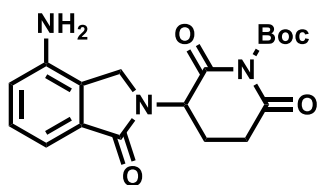


3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (EC1-134): se agregó 2-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo (4,0 g, 14,6 mmol, 1,0 eq.) a una solución de HCl de 3-aminopiperidina-2,6-diona (3,4 g, 20,4 mmol, 1,4 eq.) y DIPEA (6,4 ml, 2,5 eq.) en DMF seca (37 ml) y la solución se agitó en argón a 50 °C durante la noche. La suspensión morada que se formó se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituroó con MeOH (*aprox.* 20 mL), se filtró y se lavó adicionalmente con MeOH (3 × 10 mL) para obtener 3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (**EC1-134**) como un sólido gris (3,7 g, 88 %) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1 H), 8,48 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1 H), 8,20 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 5,19 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 19,2 Hz, 1 H), 4,81 (d, *J* = 19,2 Hz, 1 H), 2,98–2,86 (m, 1 H), 2,67–2,53 (m, 2 H), 2,07–1,99 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI-): *m/z* 288,2 [100 %, (MH)⁺], 576,1 [20 %, (2M-2H)²⁺]. (Ver WO2013/126394).



EC2-017

3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (EC2-017): se suspendió la 3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona glutarimida **EC1-134** (2,0 g, 6,9 mmol, 1,0 eq.) en dioxano seco (20 ml), luego se agregó DMAP (168 mg, 0,2 eq.) y la mezcla se agitó en argón durante 2-3 minutos. Se agregó gota a gota una solución de Boc₂O (4,5 g, 20,7 mmol, 3,0 eq.) en dioxano seco (20 mL) y la reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y H₂O (50 mL) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 %, Et₃N al 1 %) para obtener el 3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (**EC2-017**) (1,5 g, 56 %) como una espuma naranja. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1 H), 2,50-2,37 (m, 1 H), 1,92-1,82 (m, 1 H), 1,27 (s, 9 H); HPLC–MS (ESI+): *m/z* 290,1 [60 %, (M-Boc+H)⁺], 412,2 [60 %, (M+Na)⁺], 801,3 [100 %, (2M+Na)⁺].



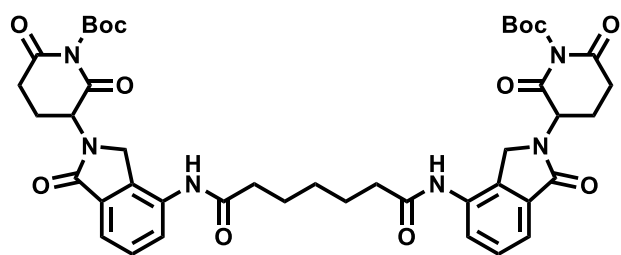
EC2-019

3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (**EC2-019**): una suspensión de Pd(OH)₂ (10 % sobre carbón, 253 mg , 0,1 eq.) en THF seco (10 mL) se desgasificó durante 15 minutos, el sistema se evacuó y se rellenó con H₂ (3 veces) y después se mantuvo en atmósfera de H₂ durante 5 minutos. Una solución desgasificada de 3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (**EC2-017**) (1,4 g, 3,60 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (50 ml) se agregó lentamente a la suspensión y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante 3 horas. La suspensión se filtró a través de Celite® (aprox. 2 pulgadas [5,08 cm]) y se lavó con THF (aprox. 50 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 %, Et₃N al 1 %) para obtener 3-(4-amino-1-

oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* **EC2-019** (1,1 g, 72 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J = 7,5$, 0,9 Hz, 1 H), 6,81 (dd, $J = 7,9$, 0,9 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,35 (dd, $J = 13,4$, 5,1 Hz, 1 H), 4,24 (d, $J = 16,8$ Hz, 1 H), 4,11 (d, $J = 16,8$ Hz, 1 H), 3,20–3,09 (m, 1 H), 2,86–2,77 (m, 1 H), 2,44–2,32 (m, 1 H), 2,15–2,06 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H); HPLC–MS (ESI+): m/z 260,2 [100 %, (M-Boc+H) $^+$], 719,3 [80 %, (2 M+H) $^+$], 741,3 [20 %, (2 M+Na) $^+$].

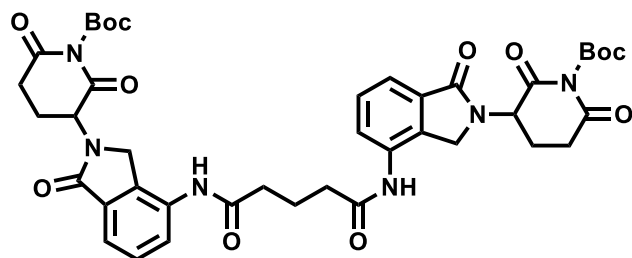
Procedimiento general A:

3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* **EC2-019** (150 mg, 0,42 mmol, 2,1 eq.) se suspendió en CH_2Cl_2 seco (1,5 mL), se agregaron cloruro de *bis*-acilo (0,2 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (70 μL , 0,42 mmol, 2,1 eq.) y la suspensión se calentó en el reactor de microondas a 60 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 %, Et_3N al 1 %) para obtener el dímero protegido con Boc correspondiente.



EC1-139-B2 (EC2-028)

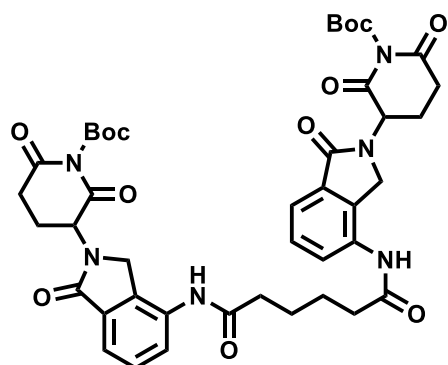
Di-*terc*-butilo 3,3'-((heptanodioilbis(azandiil))bis(1-oxoisoindolin-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC1-139): este se obtuvo como un sólido blanco (101 mg, 60 %) a partir de cloruro de pimeloil (39 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,54–7,44 (m, 4H), 5,39 (dd, $J = 13,4$, 5,1 Hz, 2H), 4,42 (dd, $J = 17,4$, 4,6 Hz, 2H), 4,36 (d, $J = 17,4$ Hz, 2H), 3,17–3,08 (m, 2H), 2,83–2,75 (m, 2H), 2,49–2,34 (m, 6H), 2,13–2,02 (m, 2H), 1,67 (m, 4 H), 1,49 (s, 18 H), 1,44–1,35 (m, 2 H); HPLC–MS (ESI+): m/z 643,3 [75 %, (M-2Boc+H) $^+$], 865,3 [100 %, (M+Na) $^+$].



EC1-143

Di-*tert*-butilo 3,3'-((glutaroilbis(azanediil))bis(1-oxoisoindolina-4,2-diil))bis(2,6-

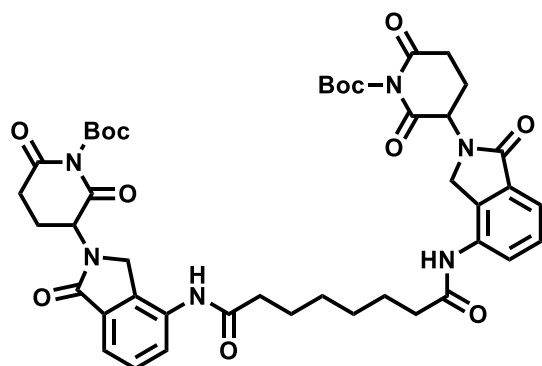
dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC1-143): este se obtuvo como un sólido blanco (113 mg, 69 %), a partir de cloruro de glutarilo (26 μ L, 0,2 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 2H), 8,00–7,88 (m, 2H), 7,60–7,52 (m, 4H), 5,44 (ddd, J = 13,5, 5,4, 1,4 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,16–3,21 (m, 2H), 2,82–2,86 (m, 2H), 2,54–2,42 (m, 4H), 2,18–2,08 (m, 2H), 2,08–1,97 (m, 2H), 1,54 (s, 18H), 1,36–1,26 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+): m/z 615,3 [85 %, (M-2Boc+H) $^+$], 837,4 [100 %, (M+Na) $^+$].



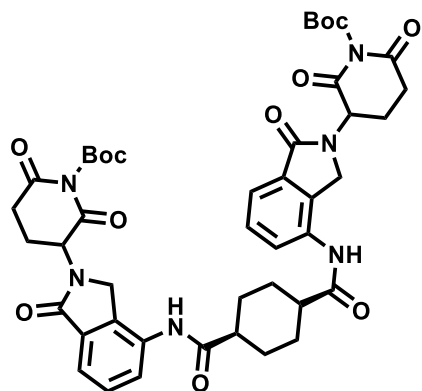
EC1-142

Di-*tert*-butil 3,3'-((adipoilbis(azanediil))bis(1-oxoisoindolina-4,2-diil))bis(2,6-

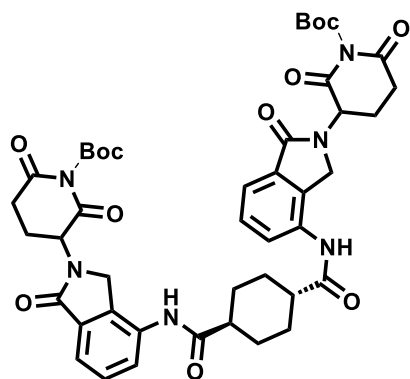
dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC1-142): este se obtuvo como un sólido blanco (92 mg, 56 %), a partir de cloruro de adipoilo (29 μ L, 0,2 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 2H), 7,91 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 2H), 7,61–7,52 (m, 4H), 5,45 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 3,26–3,13 (m, 2H), 2,89–2,78 (m, 2H), 2,54–2,40 (m, 5H), 2,17–2,10 (m, 1H), 1,78–1,71 (m, 3H), 1,54 (s, 18H), 1,38–1,27 (m, 3H); HPLC-MS (ESI+): m/z 629,3 [100 %, (M-2Boc+H) $^+$], 851,3 [100 %, (M+Na) $^+$].

**EC1-140**

Di-terc-butilo3,3' - ((octanodioilbis(azanodiil))bis(1-oxoisoindolino-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC1-140): este se obtuvo como un sólido blanco (108 mg, 63 %) a partir de cloruro de suberoilo (36 μ L, 0,2 mmol, 1,0 eq.) siguiendo el Procedimiento general A. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,77 (s, 2H), 7,84 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 2H), 7,55–7,45 (m, 4H), 5,39 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 3,18–3,09 (m, 2H), 2,83–2,74 (m, 2H), 2,48–2,41 (m, 2H), 2,41–2,34 (m, 4H), 2,15–2,04 (m, 2H), 1,68–1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,41–1,34 (m, 4H); HPLC-MS (ESI+): m/z 657,3 [100 %, (M-2Boc+H) $^+$], 879,4 [100 %, (M+Na) $^+$].

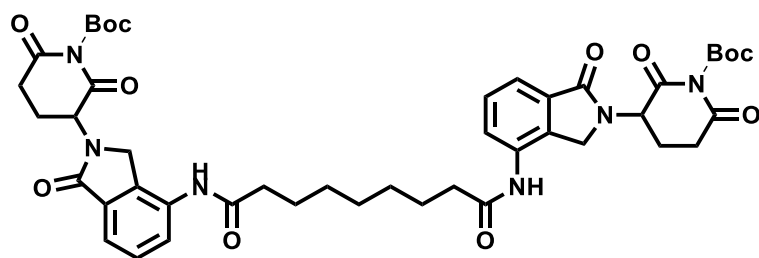
**EC1-146**

Di-terc-butil 3,3' - (((cis-ciclohexano-1,4-dicarbonil))bis(azanediil))bis(1-oxoisoindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC1-146): este se obtuvo como un sólido blanco (110 mg, 64 %) a partir de dicloruro de cis-ciclohexano-1,4-dicarbonilo (42 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq.) siguiendo el Procedimiento general A. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 2H), 7,89 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 2H), 7,61–7,52 (m, 4H), 5,45 (dd, J = 12,8, 5,6 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 3,25–3,14 (m, 2H), 2,90–2,80 (m, 2H), 2,72–2,66 (m, 2H), 2,55–2,47 (m, 2H), 2,20–2,01 (m, 2H), 2,11–2,01 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,54 (s, 18H); HPLC-MS (ESI+): m/z 655,3 [80 %, (M-2Boc+H) $^+$], 877,4 [100 %, (M+Na) $^+$].



EC1-147

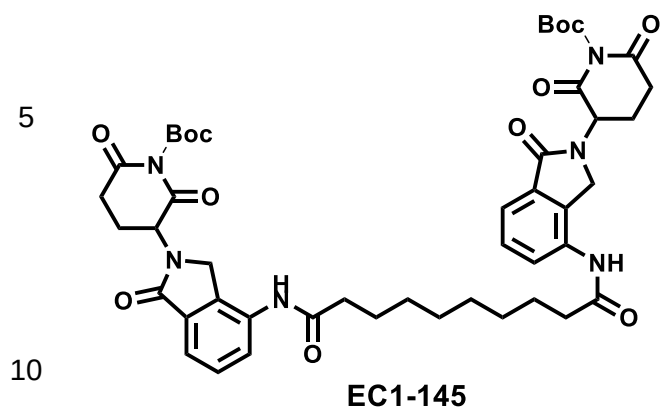
Di-tert-butyl 3,3'-(((trans-ciclohexano-1,4-dicarbonil)bis(azanediil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC1-147): este se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 50 %) a partir de **EC2-019** (50 mg, 0.14 mmol, 2.1 eq.), CH₂Cl₂ seco (0.5 mL), DIPEA (24 µL, 0.14 mmol, 2.1 eq.) y dicloruro de *trans*-ciclohexano-1,4-dicarbonilo (15 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 2 H), 7,87 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 2 H), 7,55–7,48 (m, 4 H), 5,40 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 2 H), 4,44 (d, *J* = 17,5 Hz, 2 H), 4,38 (d, *J* = 17,5 Hz, 2 H), 3,21–3,10 (m, 3 H), 2,86–2,77 (m, 2 H), 2,49–2,40 (m, 4 H), 2,15–2,05 (m, 2H), 2,05–1,92 (m, 4H), 1,56–1,51 (m, 2H), 1,50 (s, 18H), 1,29–1,23 (m, 1H); HPLC-MS (ESI+): *m/z* 655,3 [100 %, (M-2Boc+H)⁺], 877,4 [40 %, (M+Na)⁺].



EC1-144

Di-tert-butyl 3,3'-((nonanodioil)bis(azanediil))bis(1-oxoisindolin-4,2-diil)bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC1-144): este se obtuvo como un sólido amarillo pálido (26 mg, 43 %) a partir de **EC2-019** (50 mg, 0.14 mmol, 2.1 eq.), CH₂Cl₂ seco (0,5 ml), DIPEA (24 µL, 0.14 mmol, 2.1 eq.) y cloruro de azelaoil (14 µL, 0.07 mmol, 1.0 eq.), siguiendo un Procedimiento A. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 2H), 7,84 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 2 H), 7,55–7,43 (m, 4 H), 5,39 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 2 H), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 2 H), 4,35 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 3,20–3,07 (m, 3H), 2,85–2,75 (m, 2H), 2,48–2,29 (m, 7H), 2,16–2,01 (m, 2H), 1,66–1,57 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,39–1,29 (m, 4H); HPLC-

MS (ESI⁺): m/z 671,3 [80 %, (M-2Boc+H)⁺], 893,4 [100 %, (M+Na)⁺].



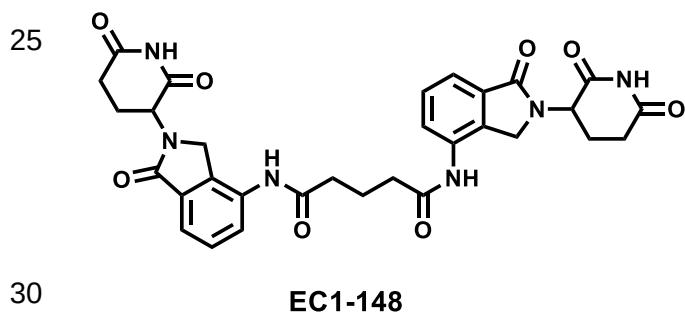
Di-*tert*-butilo

3,3'-((decanodioilbis(azanediil))bis(1-oxoisoindolin-4,2-diil))bis(2,6-

dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC1-145): este se obtuvo como un sólido blanquecino (28 mg, 45 %) a partir de **EC2-019** (50 mg, 0,14 mmol, 2,1 eq.), CH₂Cl₂ seco (0,5 ml), DIPEA (24 μL, 0,14 mmol, 2,1 eq.) y cloruro de sebacoílo (11 μL, 0,07 mmol, 1,0 eq.), después de un Procedimiento general A. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 2H), 7,84 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 2H), 7,56–7,43 (m, 4H), 5,39 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 7H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,49 (s, 18 H), 1,36-1,20 (m, 7 H); HPLC-MS (ESI⁺): m/z 685,4 [60 %, (M-2Boc+H)⁺], 907,4 [100 %, (M+Na)⁺].

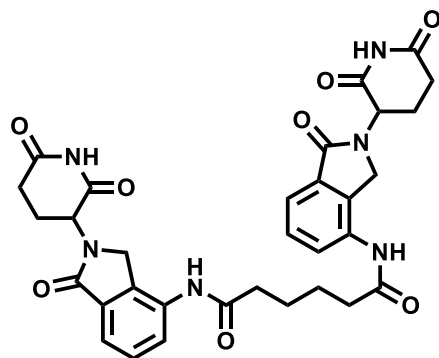
Procedimiento general B

El dímero protegido con Boc (0,1 mmol) se disolvió en TFA (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El TFA se eliminó a presión reducida y el residuo formado se purificó por trituración con MeOH para obtener el derivado final de *bis*-glutarimida.

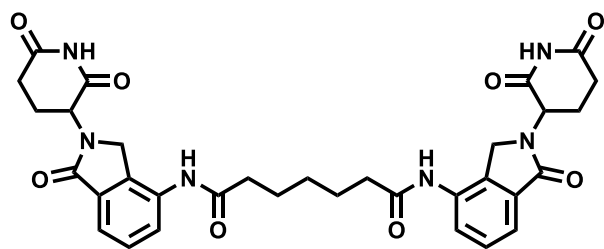


***N*¹,*N*⁵-Bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)glutaramida (EC1-148):** se obtuvo como un sólido blanco (84 mg, 99 %) a partir de **EC1-143** (113 mg, 0,14 mmol), siguiendo el Procedimiento general B. Pf = 236 °C (dec); HPLC: 98 % [t_R = 6,8 min, gradiente MeOH-agua al 5 % -95

% (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s, 2 H), 9,82 (s, 2 H), 7,85 (ddd, $J = 7,1, 3,4, 2,0$ Hz, 2 H), 7,59–7,44 (m, 4 H), 5,14 (ddd, $J = 13,3, 5,1, 2,5$ Hz, 2 H), 4,40 (dd, $J = 17,6, 2,9$ Hz, 2 H), 4,34 (dd, $J = 17,6, 1,5$ Hz, 2 H), 2,95–2,87 (m, 2H), 2,65–2,54 (m, 2H), 2,49–2,42 (m, 4H), 2,38–2,23 (m, 2H), 2,05–1,89 (m, 4H); HPLC-MS (ESI+): m/z 615,2 [100 %, $(\text{M}+\text{H})^+$]; HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_8$ 615,2125 $(\text{M} + \text{H})^+$, observado 615,1999.

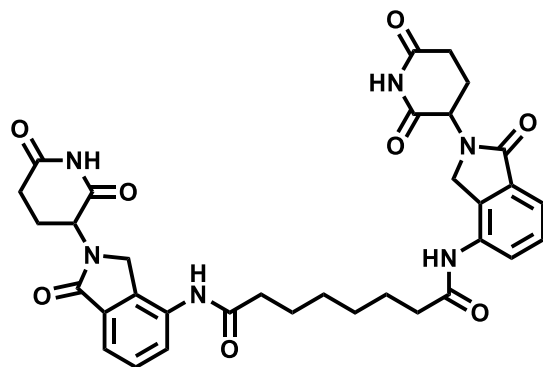
**EC1-149**

N^1,N^6 -Bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)adipamida (EC1-149): este se obtuvo como un sólido blanco (68 mg, 99 %) de **EC1-142** (90 mg, 0,11 mmol), siguiendo el Procedimiento general B. Pf = 260 °C (dec.); HPLC: 99 % [$t_R = 6,8$ min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95 % (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s, 2 H), 9,80 (s, 2 H), 7,82 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 2 H), 7,54–7,46 (m, 4 H), 5,14 (ddd, $J = 13,3, 5,1, 1,4$ Hz, 2 H), 4,40 (d, $J = 17,5$ Hz, 2 H), 4,34 (dd, $J = 17,5, 1,6$ Hz, 2 H), 2,96–2,87 (m, 2 H), 2,67–2,54 (m, 2H), 2,46–2,28 (m, 6H), 2,07–1,97 (m, 2H), 1,73–1,63 (m, 4H); HPLC-MS (ESI +): m/z 629,2 [80 %, $(\text{M}+\text{H})^+$], 651,3 [100 %, $(\text{M}+\text{Na})^+$]; HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_8$ 651,2174 $(\text{M}+\text{Na})^+$, observado 651,2159.

**EC1-141**

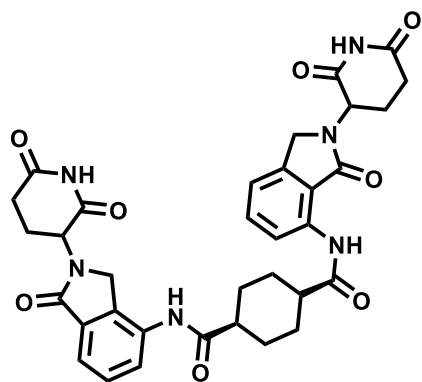
N^1,N^7 -Bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)heptanodiamida (EC1-141): se obtuvo como un sólido blanco (72 mg, 94 %) a partir de **EC1-139** (100 mg, 0,12 mmol), siguiendo el Procedimiento general B. Pf = 260 °C (desc.); HPLC: 96 % [$t_R = 6,9$ min, gradiente MeOH-agua al 5 %-

95 % (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s, 2 H), 9,77 (s, 2 H), 7,82 (dt, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 2 H), 7,55–7,43 (m, 4 H), 5,14 (dd, $J = 13,3, 5,2$ Hz, 2H), 4,39 (dd, $J = 17,5, 2,8$ Hz, 2H), 4,34 (d, $J = 17,5$ Hz, 2H), 2,97–2,86 (m, 2H), 2,67–2,54 (m, 2H), 2,42–2,29 (m, 6H), 2,05–1,97 (m, 2H), 1,70–1,61 (m, 4H), 1,45–1,35 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+): m/z 643,2 [100 %, (M + H) $^+$], 665,2 [20 %, (M+Na) $^+$]; HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_8$ 665,2330 (M+Na) $^+$, observado 665,2329.



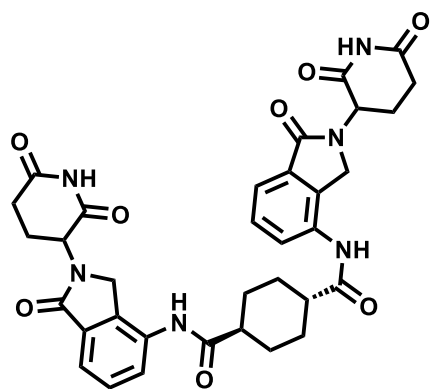
EC1-150

N^1,N^8 -Bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl) octanodiamida (EC1-150): se obtuvo como un sólido blanco (78 mg, 99 %), a partir de **EC1-140** (105 mg, 0,12 mmol), siguiendo el Procedimiento general B. Pf = 260 °C (dec.); HPLC: 98 % [t_R = 6,8 min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95 % (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s, 2 H), 9,77 (s, 2 H), 7,82 (dd, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 2 H), 7,54–7,43 (m, 4 H), 5,15 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 2 H), 4,39 (d, $J = 17,6$ Hz, 2 H), 4,34 (d, $J = 17,6$ Hz, 2 H), 2,98–2,85 (m, 2 H), 2,67–2,53 (m, 2H), 2,42–2,27 (m, 6H), 2,08–1,98 (m, 2H), 1,71–1,56 (m, 4H), 1,45–1,27 (m, 4H); HPLC-MS (ESI+): m/z 657,3 [100 %, (M+H) $^+$], 679,3 [40 %, (M+Na) $^+$]; HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$ 679,2487 (M+Na) $^+$, observado 679,2480.



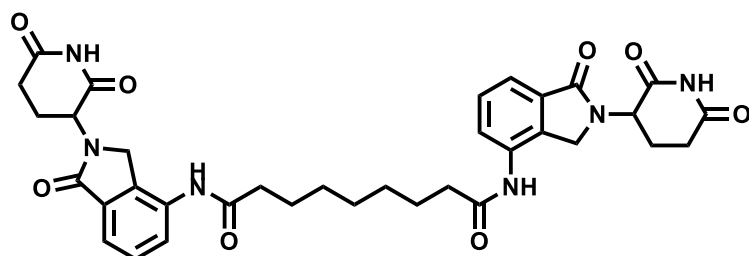
EC1-153

(Cis)-N¹-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-N⁴-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisindolin-4-il)ciclohexano-1,4-dicarboxamida (EC1-153): este se obtuvo como un sólido blanco (14 mg, 16 %) a partir de **EC1-146** (110 mg, 0,13 mmol), después de la trituración con MeOH (3 veces, aprox. 6 ml), siguiendo el Procedimiento general B. Pf = 263 °C (desc.); HPLC: 100 % [*t_R* = 6,8 min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95% (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 2 H), 9,68 (s, 2 H), 7,80 (dt, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 2 H), 7,53–7,47 (m, 4 H), 5,15 (dd, *J* = 13,3, 5,3 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 4,34 (dd, *J* = 17,4, 1,6 Hz, 2H), 2,98–2,86 (m, 2H), 2,67–2,54 (m, 6 H), 2,42–2,30 (m, 1 H), 2,08–1,91 (m, 6 H), 1,68 (d, *J* = 12,4 Hz, 3 H); HPLC-MS (ESI+): *m/z* 655,3 [60 %, (M+H)⁺], 677,3 [60 %, (M+Na)⁺]; HRMS (ESI+): *m/z* calculado para C₃₄H₃₄N₆O₈ 655,2511 (M+Na)⁺, observado 655,2505.

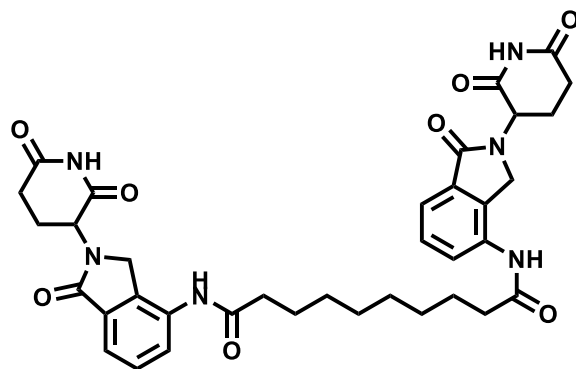


EC1-154

(Trans)-N¹,N⁴-Bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)ciclohexano-1,4-dicarboxamida (EC1-154): este se obtuvo como un sólido amarillo pálido (21 mg, 91 %) de **EC1-147** (30 mg, 0,04 mmol), siguiendo el Procedimiento general B. Pf = 263 °C (dec.); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 2 H), 9,76 (s, 2H), 7,84 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 2 H), 7,59–7,40 (m, 4 H), 5,16 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 2H), 4,41 (d, *J* = 17,5 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 17,5 Hz, 2H), 2,98–2,88 (m, 2H), 2,68–2,56 (m, 2H), 2,48–2,44 (m, 2H), 2,41–2,33 (m, 2H), 2,12–1,90 (m, 5H), 1,59–1,47 (m, 3H), 1,30–1,21 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+): *m/z* 655,2 [40 %, (M+H)⁺]; HRMS (ESI+): *m/z* calculado para C₃₄H₃₄N₆O₈ 655,2509 (M+H)⁺, observado 655,2485.

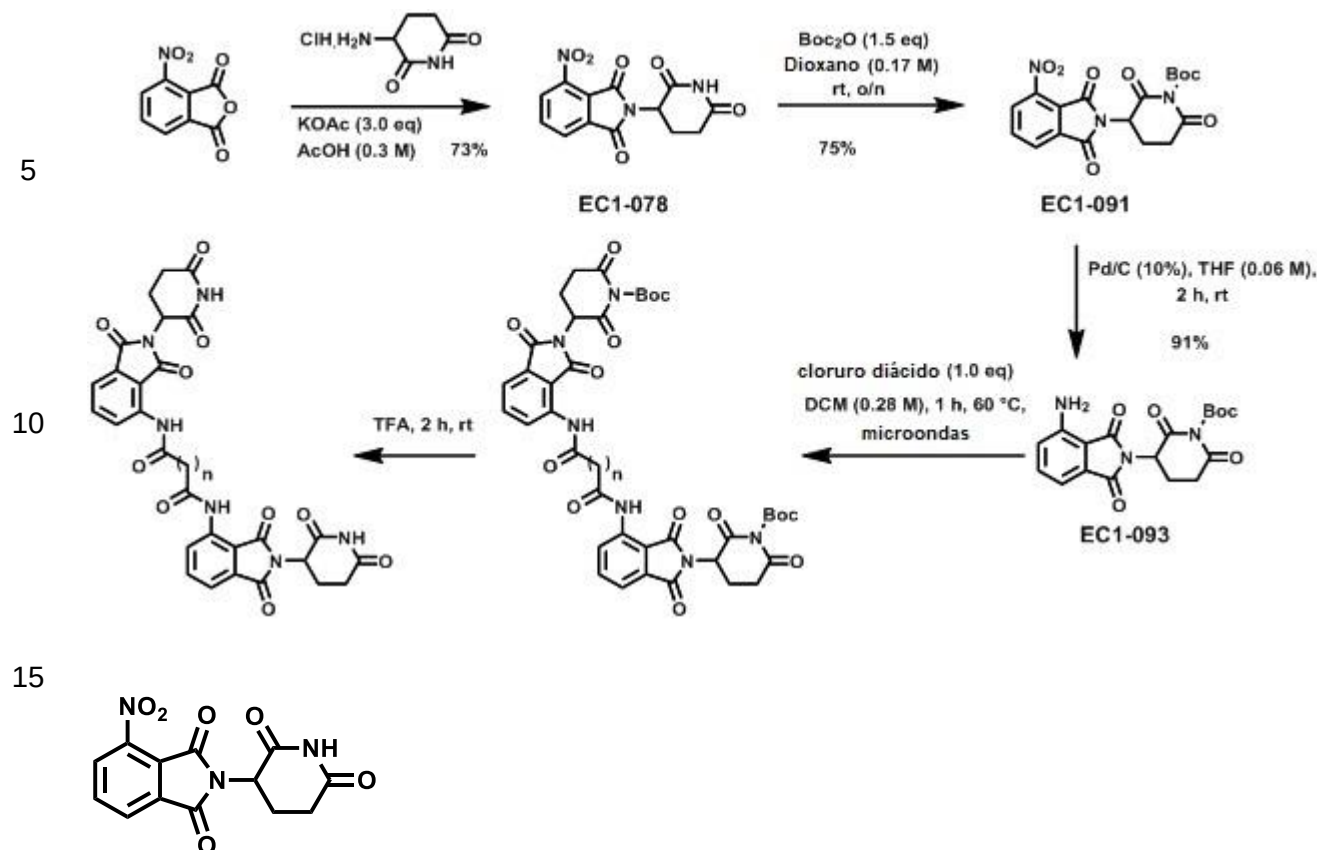
**EC1-151**

***N*¹,*N*⁹-Bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)nonanadiamida (EC1-151):** se obtuvo como un sólido amarillo (20 mg, 99 %) a partir de **EC1-144** (26 mg, 0,03 mmol), siguiendo el Procedimiento general B; Pf = 196-198 °C; HPLC: 94 % [*t*_R = 13,2 min, MeOH 95 % y agua al 5% (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 2 H), 9,76 (s, 2 H), 7,81 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 2 H), 7,56–7,44 (m, 4 H), 5,15 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 17,5 Hz, 2H), 4,33 (d, *J* = 17,5 Hz, 2H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 6H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,40-1,26 (m, 6H); HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 693,4 [40 %, (M+Na)⁺]; HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₅H₃₈N₆O₈ 693,2643 (M+Na)⁺, observado 693,2640.

**EC1-152**

***N*¹,*N*¹⁰-Bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)decanodiamida (EC1-152):** este se obtuvo como un sólido amarillo (21 mg, 95 %) a partir de **EC1-145** (28 mg, 0,03 mmol), siguiendo el Procedimiento general B. Pf = 227 °C (desc.); HPLC: 89 % [*t*_R = 13,7 min, MeOH al 95 % y agua al 5 % (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 2 H), 9,76 (s, 2 H), 7,81 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 2 H), 7,55–7,42 (m, 4 H), 5,15 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 2 H), 4,39 (d, *J* = 17,5 Hz, 2 H), 4,33 (d, *J* = 17,5 Hz, 2 H), 2,98-2,88 (m, 2 H), 2,68-2,56 (m, 2 H), 2,40–2,29 (m, 5 H), 2,09–1,98 (m, 2 H), 1,67–1,56 (m, 4 H), 1,40–1,17 (m, 9 H); HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 685,4 [100%, (M+H)⁺]; HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₆H₄₀N₆O₈ 707,2800 (M + Na)⁺, observado 707,2799.

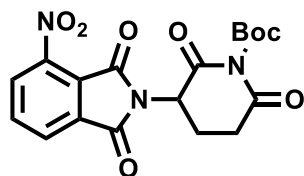
Esquema sintético 28:



EC1-078

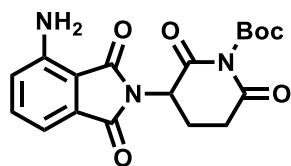
2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisobenzofuran-1,3-diona (EC1-078): se agregó 4-nitroisobenzofuran-1,3-diona (2,0 g, 10 mmol, 1,0 eq.) a una mezcla de HCl de 3-aminopiperidin-2,6-diona (1,9 g, 11 mmol, 1,1 eq.) y acetato de potasio (2,9 g, 30 mmol, 3,0 eq.) en ácido acético (30 mL) y el la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido amorfo formado se agitó en H₂O (aprox. 30 mL) durante 1 hora, para obtener un sólido marrón que se filtró y se secó a alto vacío a 60 °C durante 1 hora. El sólido se utilizó sin purificación adicional (2,4 g, 73 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,18 (s, 1 H), 8,36 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1 H), 8,25 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1 H), 8,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 13,0, 5,4 Hz, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+): *m/z* 304,2 [100 %, (M+H)⁺]. (Ver US 9365640.)

35



5 **EC1-091**

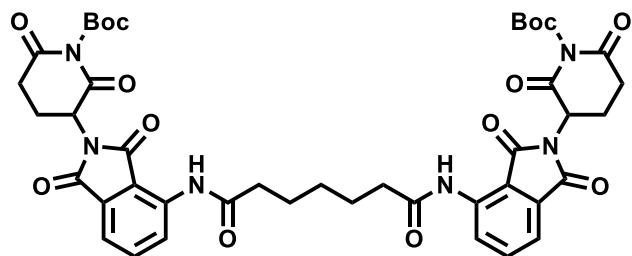
3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de etilo (EC1-091): se agitaron 2-(2,6-piperidin-3-il)-4-nitroisindolina-1,3-diona de **terc-butilo (EC1-078)** (2,0 g, 6,6 mmol, 1,0 eq.), dicarbonato de di-**terc**-butilo (2,1 g, 9,8 mmol, 1,5 eq.) y DMAP (78 mg, 0,6 mmol, 0,1 eq.) en dioxano (12 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (*aprox.* 30 mL) y se lavó con H₂O (*aprox.* 30 mL). La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera (*aprox.* 30 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexanoal 0-100%, Et₃N al 1 %) para obtener el 3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de **terc-butilo (EC1-091)** (2,0 g, 75 %) como una espuma amarilla. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1 H), 8,26 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1 H), 8,14 (dd, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1 H), 5,50 (dd, *J* = 13,0, 5,3 Hz, 1 H), 3,11–3,07 (m, 1 H), 2,82–2,78 (m, 1 H), 2,66–2,53 (m, 1 H), 2,18–2,08 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H); HPLC–MS (ESI+) y (ESI–): *m/z* 829,2 [30 %, (2M+Na)⁺], 402,2 [100 %, (M–H)⁺]. (Ver Man, H. W., et ál., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13:3415-3417, 2003.)



20 **EC1-093**

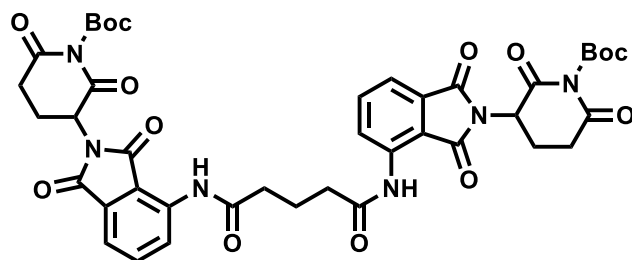
3-(4-amino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de **terc-butilo (EC1-093)**: una suspensión de paladio (10%) sobre carbono (531 mg, 0,1 eq.) en THF seco (5 mL) se desgasificó durante 15 minutos, el sistema se evacuó y se rellenó con H₂ (3 veces) y después se mantuvo en atmósfera de H₂ durante 5 minutos. Una solución desgasificada de 3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de **terc-butilo (EC1-091)** (2,0 g, 5,0 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (5 mL) se agregó lentamente a la suspensión y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante 2 horas. La suspensión se filtró a través de Celite® (*aprox.* 2 pulgadas [5,08 cm]) y se lavó con THF (50 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido verde oscuro (1,7 g, 91 %) que se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49 (dd, *J* = 8,5, 7,0 Hz, 1 H), 7,06–7,00 (m, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 5,33 (dd, *J* = 13,0, 5,4 Hz, 1 H), 3,13–3,10 (m, 1 H), 2,82–

2,79 (m, 1 H), 2,65–2,59 (m, 1 H), 2,03–2,09 (m, 1H), 1,49 (s, 9 H); HPLC–MS (ESI+): m/z 274,2 [100 %, (M-Boc+H)⁺], 769,3 [50 %, (2^{M+Na})⁺]. (Ver WO2017/197055.)



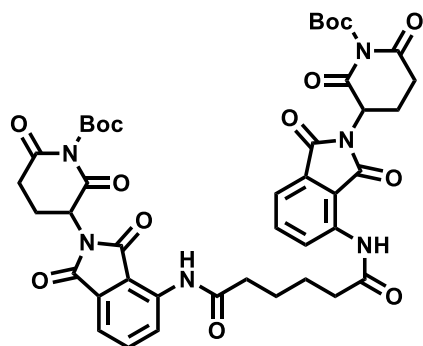
EC1-114

Di-*tert*-butilo 3,3'-((heptanodioilbis(azanediil))bis(1,3-dioxoisindolin-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC1-114): este se obtuvo como un sólido amarillo (46 mg, 20 %) a partir de **EC1-093** (200 mg, 0,54 mmol, 2,1 eq.), CH₂Cl₂ seco (2,0 ml), DIPEA (92 µL, 0,54 mmol, 2,1 eq.) y cloruro de pimeloilo (53 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (brs, 2H), 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,84 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,43 (dd, J = 13,0, 5,4 Hz, 2 H), 3,13–3,10 (m, 2H), 2,84–2,79 (m, 2H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,52–2,43 (m, 2H), 2,12–2,08 (m, 2H), 1,71–1,67 (m, 2H), 1,63 –1,51 (m, 2 H), 1,49 (s, 18 H), 1,46–1,35 (m, 2 H), 1,34–1,20 (m, 2 H); HPLC-MS (ESI+): m/z 671,3 [40%, (M-2Boc+H)⁺], 893,3 [100 %, (M+Na)⁺].



EC1-108

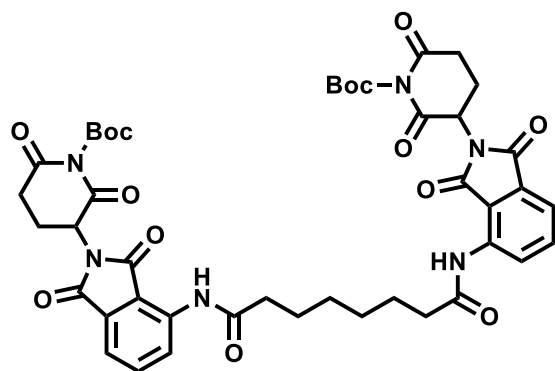
Di-*tert*-butilo 3,3'-((glutaroylbis(azanediil))bis(1,3-dioxoisindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC1-108): este se obtuvo como un sólido amarillo (20 mg, 18 %), a partir de **EC1-093** (100 mg, 0,27 mmol, 2,1 eq.), CH₂Cl₂ seco (1,0 mL), DIPEA (46 µL, 0,27 mmol, 2,1 eq.) y cloruro de glutarilo (17 µL, 0,13 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 2H), 8,47 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 2 H), 7,85 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 2 H), 7,64 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 2 H), 5,43 (dd, J = 13,0, 5,3 Hz, 2 H), 3,12–3,08 (m, 2H), 2,85–2,74 (m, 2H), 2,63–2,55 (m, 4H), 2,14–2,10 (m, 2H), 2,04–1,93 (m, 2H), 1,49 (s, 18H), 1,31–1,21 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+): m/z 643,2 [40 %, (M-2Boc+H)⁺], 865,3 [100 %, (M+Na)⁺].



EC1-115

Di-*tert*-butilo 3,3'- ((adipoil*bis*(azanediil))*bis*(1,3-dioxoisindolina-4,2-diil))*bis*(2,6-

dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC1-115): este se obtuvo como un sólido amarillo (10 mg, 4 %), a partir de **EC1-093** (200 mg, 0,54 mmol, 2,1 eq.), CH₂Cl₂ seco (2,0 mL), DIPEA (92 µL, 0,54 mmol, 2,1 eq.) y cloruro de adipoylo (38 µL, 0,2 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 2H), 8,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,84 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 2 H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 2 H), 5,43 (dd, *J* = 13,0, 5,3 Hz, 2 H), 3,13–3,09 (m, 2 H), 2,85–2,76 (m, 2 H), 2,67–2,58 (m, 2 H), 2,57–2,52 (m, 2 H), 2,16–2,08 (m, 1 H), 1,74–1,70 (m, 4 H), 1,49 (s, 18 H), 1,36–1,04 (m, 3 H); HPLC-MS (ESI+): *m/z* 657,1 [50 %, (M-2Boc+H)⁺], 879,3 [100 %, (M+Na)⁺].

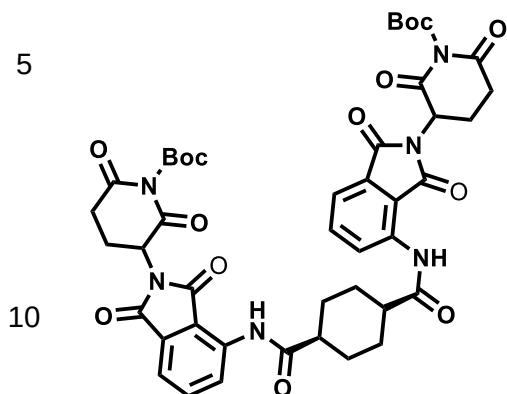


EC1-122

Di-*tert*-butilo 3,3'- ((octanodioil*bis*(azanediil))*bis*(1,3-dioxoisindolin-4,2-diil))*bis*(2,6-

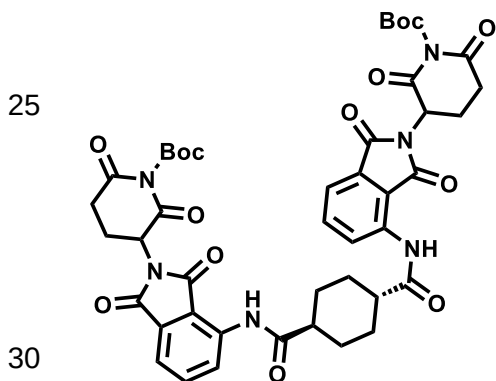
dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC1-122): este se obtuvo como un sólido amarillo (60 mg, 52 %) a partir de **EC1-093** (100 mg, 0,27 mmol, 2,1 eq.), CH₂Cl₂ seco (1,0 mL), DIPEA (46 µL, 0,27 mmol, 2,1 eq.) y cloruro de suberoilo (26 µL, 0,13 mmol, 1,0 eq.) siguiendo el Procedimiento general A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 2H), 8,47 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 2 H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2 H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 2 H), 5,43 (dd, *J* = 13,8, 5,5 Hz, 2 H), 3,11 (ddd, *J* = 17,5, 13,8, 5,5 Hz, 2H), 2,85–2,76 (m, 2H), 2,67–2,57 (m, 2H), 2,50–2,48 (m, 3H), 2,16–2,08 (m, 1H), 1,66–1,62 (m, 4H), 1,49 (s, 18H),

1,43-1,35 (m, 4H), 1,28-1,24 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+): m/z 685,3 [60 %, (M-2Boc+H)⁺], 907,3 [100 %, (M+Na)⁺].



EC1-126

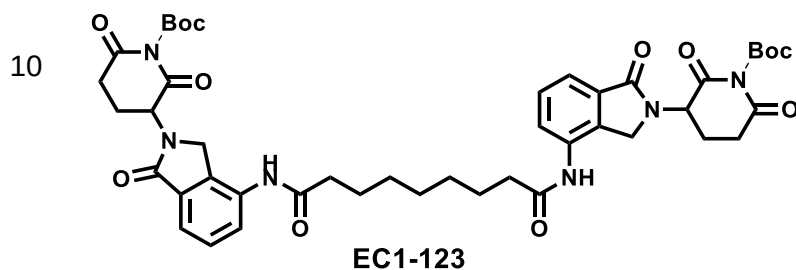
Di-*tert*-butil3,3'-(((*cis*-ciclohexano-1,4-dicarbonil))*bis*(azanediil))*bis*(1,3-dioxoisindolina-4,2-diil))*bis*(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC1-126): este se obtuvo como un sólido amarillo (35 mg, 31 %) a partir de **EC1-093** (100 mg, 0,27 mmol, 2.1 eq.), CH₂Cl₂ seco (1,0 mL), DIPEA (46 μL, 0,27 mmol, 2,1 eq.) y dicloruro de *cis*-ciclohexano-1,4-dicarbonilo (27 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.) siguiendo el Procedimiento general A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (s, 2 H), 8,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,84 (ddd, *J* = 8,3, 7,4, 4,9 Hz, 2 H), 7,63 (dd, *J* = 7,4, 0,7 Hz, 2 H), 5,44 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 2H), 3,10 (ddd, *J* = 17,4, 13,5, 5,5 Hz, 2H), 2,85–2,69 (m, 3H), 2,63–2,59 (m, 1H), 2,12–2,09 (m, 1H), 2,05–2,00 (m, 3H), 1,80–1,77 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,28–1,21 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H); HPLC–MS (ESI–): m/z 881,3 [30 %, (MH)⁺].



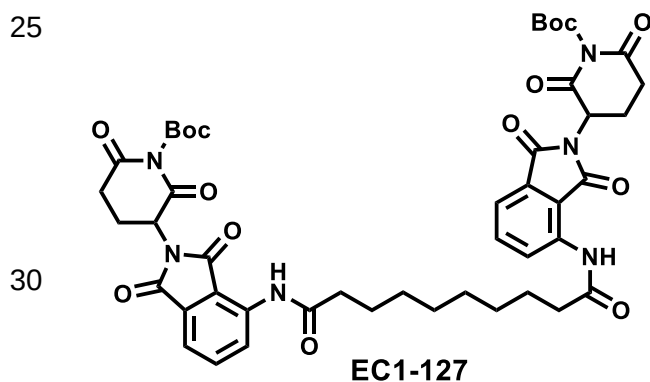
EC1-128

Di-*tert*-butilo 3,3'-(((*trans*-ciclohexano-1,4-dicarbonil))*bis*(azanediil))*bis*(1,3-dioxoisindolina-4,2-diil))*bis*(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC1-128): este se obtuvo como

un sólido amarillo (52 mg, 45 %) a partir de **EC1-093** (100 mg, 0,27 mmol, 2,1 eq.), CH₂Cl₂ seco (1,0 mL), DIPEA (46 µL, 0,27 mmol, 2,1 eq.) y dicloruro de *trans*-ciclohexano-1,4-dicarbonilo (27 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 2 H), 8,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,86 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2 H), 7,65 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 2 H), 5,45 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 2H), 3,11 (ddd, *J* = 17,5, 13,5, 5,6 Hz, 2H), 2,86–2,78 (m, 2H), 2,68–2,53 (m, 6H), 2,13–2,08 (m, 4H), 1,57–1,53 (m, 3H), 1,49 (s, 18H), 1,20–1,24 (m, 1H); HPLC–MS (ESI+): *m/z* 683,3 [20 %, (M-2Boc+H)⁺], 905,4 [40 %, (M+Na)⁺].

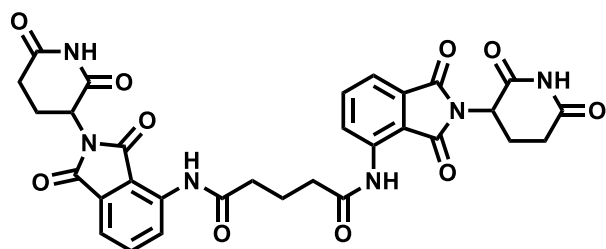


Di-*tert*-butilo 3,3'-((nonanodioilbis(azanediil))bis(1-oxoisoindolin-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC1-123): este se obtuvo como un sólido amarillo pálido (59 mg, 51 %), a partir de **EC1-093** (100 mg, 0,27 mmol, 2,1 eq.), CH₂Cl₂ seco (1,0 ml), DIPEA (46 µL, 0,27 mmol, 2,1 eq.) y cloruro de azelaoil (26 µL, 0,13 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 2H), 8,47 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 2H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 2H), 5,43 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 2H), 3,11 (ddd, *J* = 17,5, 13,5, 5,5 Hz, 2 H), 2,83–2,79 (m, 2 H), 2,67–2,55 (m, 2 H), 2,49–2,46 (m, 4 H), 2,16–2,08 (m, 1 H), 1,68–1,59 (m, 5H), 1,49 (s, 18H), 1,38–1,34 (m, 6H); HPLC-MS (ESI+): *m/z* 699,3 [20 %, (M-2Boc+H)⁺], 921,4 [100 %, (M+Na)⁺].

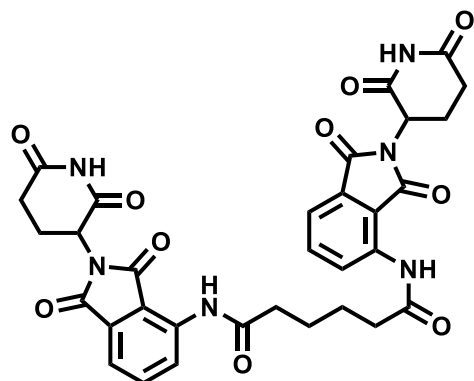


Di-*tert*-butilo 3,3'-((decanodioilbis(azanediil))bis(1,3-dioxoisoindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC1-127): este se obtuvo como un sólido amarillo (11 mg, 9 %) a

partir de **EC1-093** (100 mg, 0,27 mmol, 2,1 eq.), CH₂Cl₂ seco (1,0 mL), DIPEA (46 µL, 0,27 mmol, 2,1 eq.) y cloruro de sebacoilo (21 µL, 0,13 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (s, 2H), 8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 0,7 Hz, 2H), 5,44 (dd, *J* = 13,5, 5,5 Hz, 2H), 3,10 (ddd, *J* = 17,4, 13,5, 5,5 Hz, 2H), 2,86–2,69 (m, 5 H), 2,67–2,54 (m, 3 H), 2,15–2,09 (m, 1 H), 2,00–1,92 (m, 4 H), 1,83–1,78 (m, 5 H), 1,49 (s, 18 H), 1,29–1,22 (m, 2 H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H); HPLC-MS (ESI+) y (ESI-): *m/z* 935,4 [20 %, (M+Na)⁺], 911,3 [20 %, (MH)⁺].

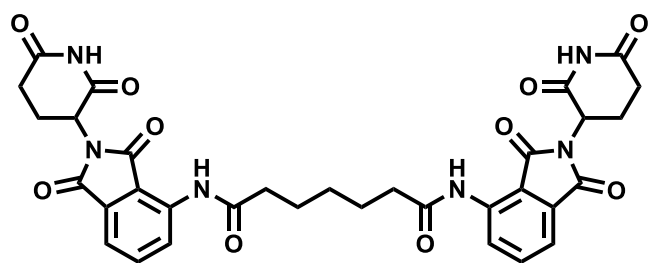
**EC1-117**

***N*¹,*N*⁵-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)glutaramida (EC1-117):** se obtuvo como un sólido amarillo (10 mg, 66 %) a partir de **EC1-108** (20 mg, 0,024 mmol, 1,0 eq), siguiendo el procedimiento general B. HPLC: 98 % [*t*_R = 14,6 min, gradiente de MeOH-agua al 5 % -95 % (con TFA al 0,1 %), 20 minutos]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 2 H), 9,67 (s, 2 H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,75 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,05 (dd, *J* = 13,5, 5,5 Hz, 2H), 2,80 (ddd, *J* = 17,1, 13,5, 5,4 Hz, 2H), 2,56–2,37 (m, 7H), 2,00–1,85 (m, 5H); HPLC-MS (ESI+): *m/z* 643,2 [100 %, (M+H)⁺], 665,2 [60 %, (M+Na)⁺]; HRMS (ESI+): *m/z* calculado para C₃₁H₂₆N₆O₁₀ 665,1603 (M+Na)⁺, observado 665,1600.

**EC1-120**

***N*¹,*N*⁶-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)adipamida (EC1-120):** este se obtuvo como un sólido amarillo (42 mg, 71 %) a partir de **EC1-115** (8 mg, 0,01 mmol, 1,0 eq),

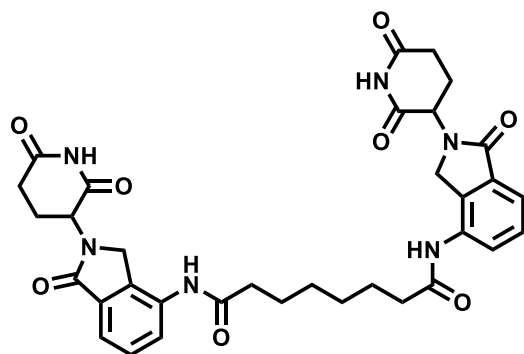
siguiendo el Procedimiento general B. HPLC: 86 % [t_R = 14,9 min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95 % (con TFA al 0,1 %), 20 min; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,14 (s, 2 H), 9,71 (s, 2 H), 8,52 a 8,44 (m, 2 H), 7,83 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 5,14 (dd, J = 13,5, 5,4 Hz, 2 H), 2,90 (ddd, J = 17,0, 13,5, 5,4 Hz, 2 H), 2,66-2,52 (m, 5 H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 3H), 1,27-1,05 (m, 3H); HPLC-MS (ESI⁺): m/z 657,2 [40 %, (M+H)⁺], 679,3 [100 %, (M+Na)⁺]; HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_{10}$ 679,1759 (M+Na)⁺, observado 679,1763.



EC1-119

N^1, N^7 -bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)heptanodiamida (EC1-119):

este se obtuvo como un sólido amarillo (28 mg, 82 %) a partir de **EC1-114** (46 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq), siguiendo el Procedimiento general B. HPLC: 96 % [t_R = 15,5 min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95 % (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,14 (s, 2 H), 9,71 (s, 2 H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,83 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,15 (dd, J = 13,5, 5,4 Hz, 2 H), 2,90 (ddd, J = 16,9, 13,5, 5,4 Hz, 2 H), 2,67-2,53 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 4H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 2H); HPLC-MS (ESI⁺): m/z 671,2 [100 %, (M+H)⁺], 693,2 [20 %, (M+Na)⁺]; HRMS (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_{10}$ 693,1916 (M+Na)⁺, observado 693,1920.

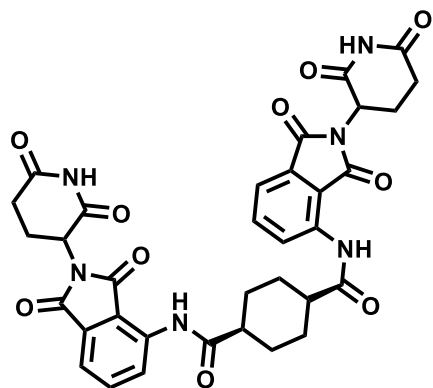


EC1-130

N^1, N^8 -bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)octanodiamida (EC1-130): este se

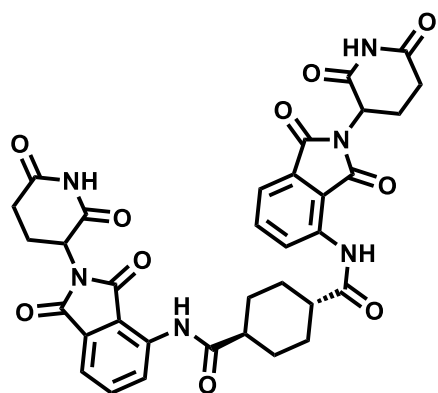
obtuvo como un sólido amarillo (40 mg, 99 %), a partir de **EC1-122** (56 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq), siguiendo el Procedimiento general B. HPLC: 100 % [t_R = 16,1 min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95

% (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,15 (s, 2 H), 9,70 (s, 2 H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,83 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,15 (dd, J = 13,5, 5,4 Hz, 2 H), 2,90 (ddd, J = 17,0, 13,5, 5,4 Hz, 2 H), 2,66-2,53 (m, 3H), 2,50-2,47 (m, 5H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 4H), 1,43-1,34 (m, 4H); HPLC-MS (ESI+): m/z 685,3 [100 %, $(\text{M}+\text{H})^+$], 707,2 [80 %, $(\text{M}+\text{Na})^+$]; HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$ 679,2487 $(\text{M}+\text{Na})^+$, observado 679,2480.



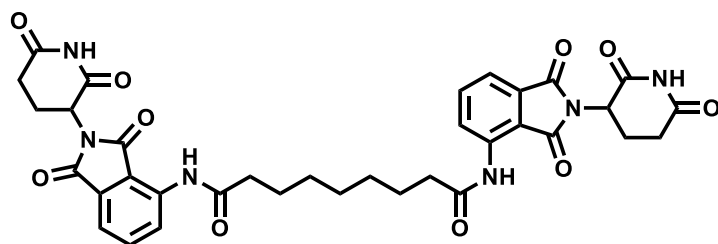
EC1-133

(*cis*)- N^1 , N^4 -bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) -1,3-dioxoisindolin-4-il)ciclohexano-1,4-dicarboxamida (EC1-133): este se obtuvo como un sólido amarillo (20 mg, 99 %) a partir de **EC1-126** (110 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.), después de la tritución con MeOH (3 veces, *aprox.* 6 mL), siguiendo un Procedimiento general B modificado. HPLC: 95 % [t_R = 15,7 min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95 % (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,15 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 5,15 (dd, J = 13,5, 5,4 Hz, 1 H), 2,89 (ddd, J = 17,0, 13,8, 5,4 Hz, 2 H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 4H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,0-1,91 (m, 3H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,29-1,12 (m, 2H) ; HPLC-MS (ESI+): m/z 683,2 [40 %, $(\text{M}+\text{H})^+$], 705,3 [30 %, $(\text{M}+\text{Na})^+$]; HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_{10}$ 705,1916 $(\text{M}+\text{Na})^+$, observado 705,1916.

**EC1-135**

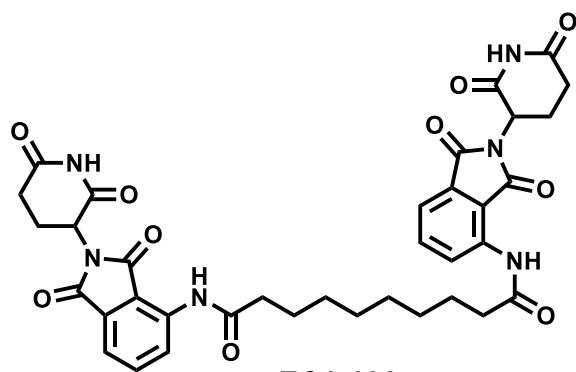
(trans)-N¹,N⁴-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)ciclohexano-1,4-

dicarboxamida (EC1-135): este se obtuvo como un sólido pálido (35 mg, 92 %) a partir de **EC1-128** (50 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq.), siguiendo el Procedimiento general B, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,16 (s, 2 H), 9,78 (s, 2 H), 8,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,85 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 2 H), 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 5,16 (dd, *J* = 13,5, 5,5 Hz, 2 H), 2,90 (ddd, *J* = 17,1, 13,5, 5,5 Hz, 2 H), 2,60–2,50 (m, 6 H), 2,20–2,10 (m, 6 H), 1,61–1,50 (m, 4 H); HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 683,2 [40 %, (M+H)⁺]; HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₄H₃₀N₆O₁₀ 705,1916 (M+Na)⁺, observado 705,1913.

**EC1-131**

N¹,N⁹-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)nonandiamida (EC1-131): este se

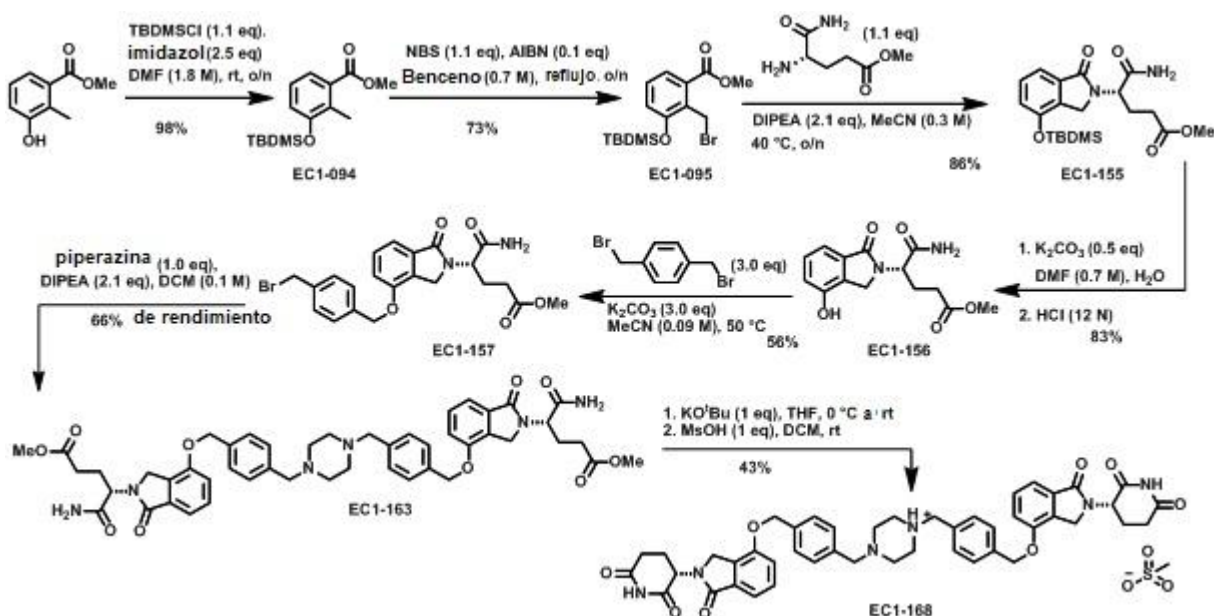
obtuvo como un sólido amarillo (35 mg, 99 %) a partir de **EC1-123** (49 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq), siguiendo el Procedimiento general B. HPLC: 99 % [*t*_R = 16,7 min, MeOH al 95 % y agua al 5 % (con TFA al 0,1 %), 20 min] ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 2 H), 9,69 (s, 2 H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,83 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,15 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 2H), 2,90 (ddd, *J* = 17,1, 13,5, 5,4 Hz, 2H), 2,66–2,54 (m, 4H), 2,50-2,35 (m, 5H), 2,02-2,15 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,39-1,34 (m, 5H); HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 699,3 [20 %, (M+H)⁺], 721,2 [20 %, (M+Na)⁺]; HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₅H₃₄N₆O₁₀ 721,2229 (M+Na)⁺, observado 721,2236.



EC1-132

***N1,N10*bis(2-(2,6-piperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)decanodiamida (EC1-132):** esta se obtuvo como un sólido amarillo (5 mg, 77 %) a partir de **EC1-127** (9 mg, 0,01 mmol, 1,0 eq), siguiendo el Procedimiento general B. HPLC: 98 % [t_R = 17,2 min, MeOH al 95 % y agua al 5 % (con TFA al 0,1 %), 20 min]; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 2 H), 9,69 (s, 2 H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,83 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 13,5, 5,4 Hz, 2H), 2,90 (ddd, J = 17,0, 13,5, 5,4 Hz, 2H), 2,67-2,53 (m, 4H), 2,50-2,48 (m, 4H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,11-1,35 (m, 9H); HPLC-MS (ESI $^+$): m/z 713,4 [60 %, (M+H) $^+$], 735,3 [80 %, (M+Na) $^+$]; HRMS (ESI $^+$): m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_{10}$ 735,2385 (M+Na) $^+$, observado 735,2396.

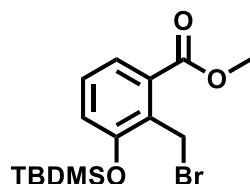
Esquema sintético 29:





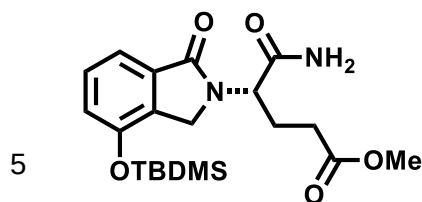
EC1-094

3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbenzoato de metilo (EC1-094): se agregó cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,0 g, 13 mmol, 1,1 eq.) a 0 °C a una solución de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 12 mmol, 1,0 eq.) e imidazol (2,0 g, 30 mmol, 2,5 eq.) en DMF (7 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con H₂O helada (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbenzoato de metilo (**EC1-094**) como un líquido marrón pálido (3,3 g, 98 %) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,13 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 6,98 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,82 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H); HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 281,3 [100 %, (M+H)⁺], 303,2 [80 %, (M+Na)⁺]. (Ver WO2018/85247.)



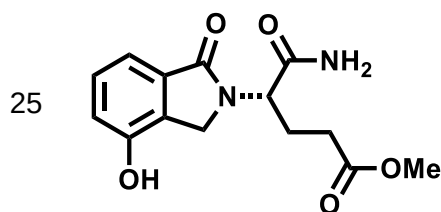
EC1-095

2-(bromometil)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de metilo (EC1-095): se agregó *N*-bromosuccinimida (2,3 g, 13 mmol, 1,1 eq.) a una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbenzoato (**EC1-094**) (3,3 g, 12 mmol, 1,0 eq.) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (194 mg, 1,2 mmol, 0,1 eq.) en benceno (20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y H₂O (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 %) para obtener 2-(bromometil)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)benzoato de metilo (**EC1-095**) como un aceite amarillo (3,1 g, 73 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,28 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 0,86 (s, 9 H), 0,12 (s, 6 H); HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 381,1 y 383,1 [100 %, (M+Na)⁺], 741,2 y 743,2 [20 %, (2M+Na)⁺]. (Ver WO2018/85247.)



EC1-155

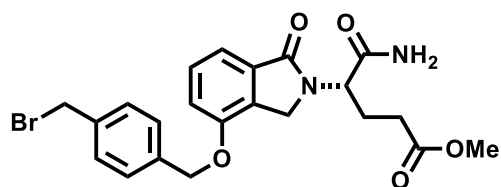
(S)-5-amino-4-(4 - ((*terc*-butildimetilsilil) oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**EC1-155**): se agregó (S)-4,5-diamino-5-oxopentanoato de metilo (610 mg, 3,1 mmol, 1,1 eq.) a una solución de 2-(bromometil)-3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)benzoato (**EC1-095**) (1,0 g, 2,8 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (10 mL). Luego se agregó DIPEA (1,2 ml, 5,6 mmol, 2,1 eq.) y la suspensión se agitó a 40 °C durante la noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y HCl 1 M (20 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (20 mL), salmuera (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:CH₂Cl₂ al 0-10 %) para obtener (S)-5-amino-4-(4-((*terc*butildimetilsilil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**EC1-155-B3**, **EC2-151**) como un aceite amarillo (520 mg, 46 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,07–2,01 (m, 2H), 1,99–1,91 (m, 1H), 1,86–1,76 (m, 1H), 0,75 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H); HPLC–MS (ESI+): *m/z* 407,2 [100%, (M+H)⁺], 835,5 [50 %, (2M+H)⁺]. (Ver WO2018/85247.)



EC1-156

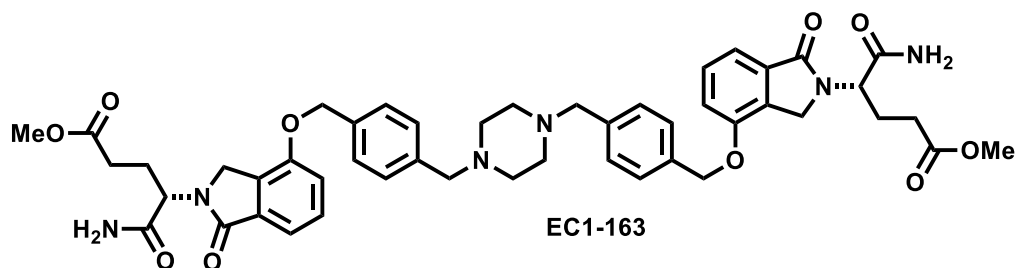
(S)-5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**EC1-156**): se agregó carbonato de potasio (510 mg, 3,7 mmol, 0,5 eq.) a una solución de (S)-5-amino-4-(4 - ((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**EC1-155**) (3,0 g, 7,4 mmol, 1,0 eq.) en DMF (10 mL) y H₂O (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agregó ácido clorhídrico (12 N, 0,6 ml, 7,4 mmol, 1,0 eq.) y acetonitrilo (10 mL), la suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para

obtener (S)-5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**EC1-156**) (2,1 g, 99 %) como un aceite naranja espeso que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 7,5, 0,8 Hz, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1 H), 4,71 (dd, *J* = 10,5, 4,8 Hz, 1 H), 4,46 (d, *J* = 17,4 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J* = 17,4 Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 2,28-2,22 (m, 2 H), 2,21-2,13 (m, 1 H), 2,09-1,97 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) y (ESI-): *m/z* 293,2 [100 %, (M+H)⁺], 315,1 [100 %, (M+Na)⁺], 607,2 [80 %, (2M+Na)⁺], 291,1 [100 %, (M-H)⁺]. (Ver WO2014/39960.)



EC1-157

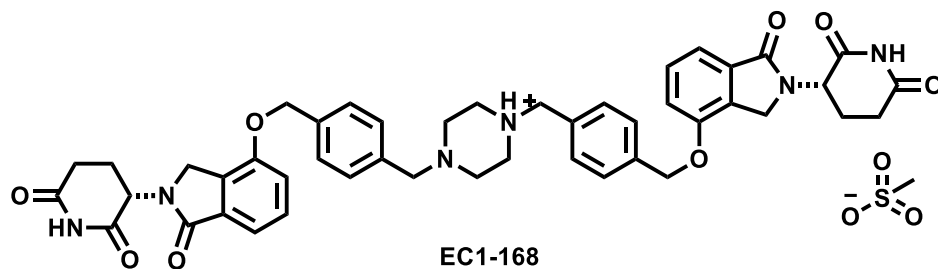
(S)-5-amino-4-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (EC1-157): se agregó carbonato de potasio (141 mg, 1,02 mmol, 3,0 eq.) a una solución de (S)-5-amino-4-(4-hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (**EC1-156**) (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (4 mL) seguido de 1,4-bis(bromometil)benceno (269 mg, 1,02 mmol, 3,0 eq.) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. El residuo en bruto se suspendió en una mezcla 1:1 (MeOH:CH₂Cl₂, 10 mL), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:CH₂Cl₂ al 0-10 %) para obtener (S)-5-amino-4-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolina-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**EC1-157**) como un aceite amarillo pálido (90 mg, 56 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (s, 1H), 7,51–7,42 (m, 5 H), 7,29 (ddd, *J* = 8,1, 5,5, 0,8 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,76–4,69 (m, 3 H), 4,55 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 4,43 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 2,30–2,16 (m, 3H), 2,12–2,04 (m, 1H); HPLC-MS (ESI+): *m/z* 971,2 y 973,2 [50 %, (2 M+Na)⁺]. (Ver US2018/224435.)



EC1-163

Dimetil 4,4'-((((piperazina-1,4-diilbis(metilen))bis(4,1-fenileno))bis(metilen))bis(oxi))bis(1-

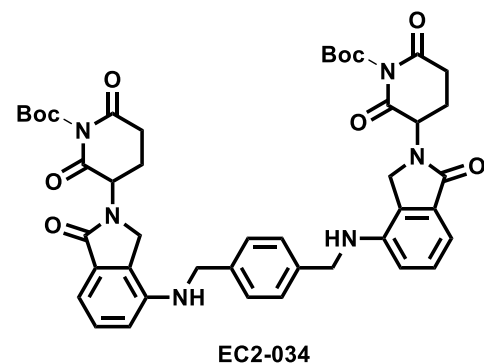
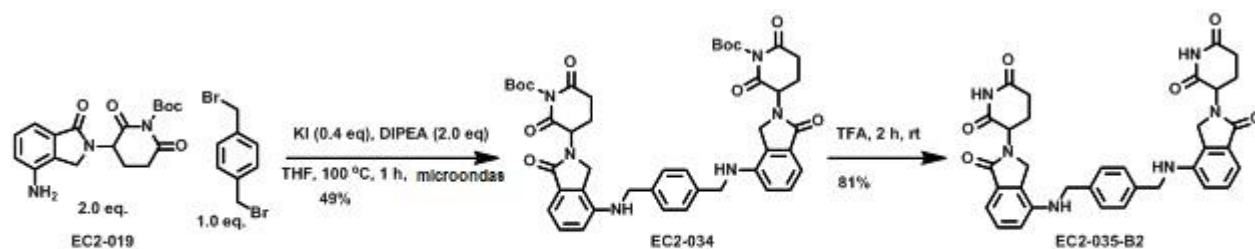
oxoisoindolina-4, 2-diil)) (4S,4'S) -bis(5-amino-5-oxopentanoato) (EC1-163): se agregó piperazina (18 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.) a una solución de (S)-5-amino-4-(4-((4-(bromometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**EC1-157**) (200 mg, 0,42 mmol, 2,1 eq.) en CH₂Cl₂ (1,5 mL) seguido de la adición de DIPEA (73 µL, 2,1 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH: CH₂Cl₂ al 0-20 %) para obtener dimetil 4,4'-((((piperazina-1,4-diilbis(metileno)))bis(4,1-fenileno)))bis(metileno))bis(oxi))bis(1-oxoisoindolina-4,2-diil)) (4S, 4 'S)-bis(5-amino-5-oxopentanoato) (**EC1-163**) (120 mg, 66 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (s, 2 H), 7,48 a 7,41 (m, 6 H), 7,35 a 7,27 (m, 8 H), 7,18 (s, 2 H), 5,22 (s, 4 H), 4,72 (dd, *J* = 10,5, 4,9 Hz, 2 H), 4,53 (d, *J* = 17,7 Hz, 2 H), 4,40 (d, *J* = 17,7 Hz, 2 H), 3,50 (s, 4 H), 2,46-2,29 (m, 6H), 2,28–2,22 (m, 3H), 2,23–2,15 (m, 2H), 2,11–2,03 (m, 3H), 1,28–1,22 (m, 2H); HPLC–MS (ESI+): *m/z* 875,4 [100 %, (M+H)⁺].



Metilsulfonato de (4-(4-(((2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)metil)bencil)-1H-piperazin-1-il) (4-(((2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)metil)fenil)metilio (EC1-168): una solución de KO^tBu (24 mg, 0,2 mmol, 2,0 eq.) en THF (0,5 ml) se agregó lentamente a una solución de dimetilo 4,4'-((((piperazina-1,4-diilbis(metileno)))bis(4,1-fenileno)))bis(metileno))bis(oxi))bis(1-oxoisoindolina-4,2-diil)) (4S, 4 'S) -bis(5-amino-5-oxopentanoato) (**EC1-163**) (95 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (1,0 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Se agregó lentamente ácido clorhídrico (0,2 mL de solución acuosa 1,0 M) a la misma temperatura y luego la mezcla se basificó con NaHCO₃ saturado (10 mL). El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener la base libre de **EC1-168** (35 mg). La base libre de **EC1-168** (35 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq.) se suspendió en MeOH (5 mL), se agregó ácido metilsulfónico (2,9 mg, 0,03 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La evaporación del disolvente proporcionó el sulfonato final (**EC1-168**) como un sólido amarillo pálido (39 mg, 43 % en dos etapas); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 2 H),

9,45 (s, 1 H), 7,67 a 7,39 (m, 8 H), 7,35 a 7,25 (m, 6 H), 5,34 a 5,19 (m, 4H), 5,12 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 2H), 4,42 (d, $J = 17,5$ Hz, 2H), 4,34 (brs, 2H), 4,26 (d, $J = 17,5$ Hz, 2H), 3,62 –3,44 (m, 3 H), 3,14 – 3,01 (m, 2 H), 2,97–2,86 (m, 4 H), 2,65–2,54 (m, 3 H), 2,47–2,36 (m, 4 H), 2,30 (s, 3 H), 2,04-1,95 (m, 2H); HPLC-MS (ESI⁺): m/z 811,4 [100 %, (M+H)⁺]; HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₄₆H₄₆N₆O₈ 811,3450 (M+H)⁺, observado 811,3448.

Esquema sintético 30:

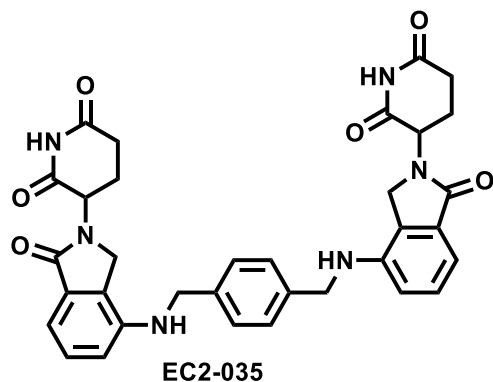


Di-*tert*-butilo 3,3'-(((1,4-fenilenbis(metileno)))bis(azanedii))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC2-034): se agregó 1,4-bis(bromometil)benceno (70 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq.) a una suspensión de 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**EC2-019**) (200 mg, 0,56 mmol, 2,0 eq.). Luego se agregaron yoduro de potasio (40 mg, 0,22 mmol, 0,4 eq.) en THF (1.2 mL) y DIPEA (94 μ L, 0,56 mmol, 2,0 eq.) y la suspensión se calentó en el reactor de microondas a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 %, Et₃N al 1 %) para obtener di-*tert*-butilo 3,3'-(((1,4-fenilenbis(metileno)))bis(azanedii))bis(1-oxoisindolin-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (**EC2-157**, **EC2-034-B2**) (104 mg, 47 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34 (s, 4 H), 7,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H),

6,92 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 6,40–6,33 (m, 2 H), 5,35 (dd, $J = 13,4, 5,0$ Hz, 2 H), 4,40–4,28 (m, 6 H), 4,19 (d, $J = 17,1$ Hz, 2 H), 3,15 (ddd, $J = 18,2, 13,5, 5,6$ Hz, 2 H), 2,86–2,78 (m, 2 H), 2,44–2,33 (m, 2 H), 2,14–2,07 (m, 2 H), 1,49 (s, 18 H); HPLC–MS (ESI+): m/z 621,3 [100 %, (M–2Boc+H)⁺], 721,4 [100 %, (M–Boc+H)⁺], 843,3 [100 %, (M + Na)⁺].

5

10



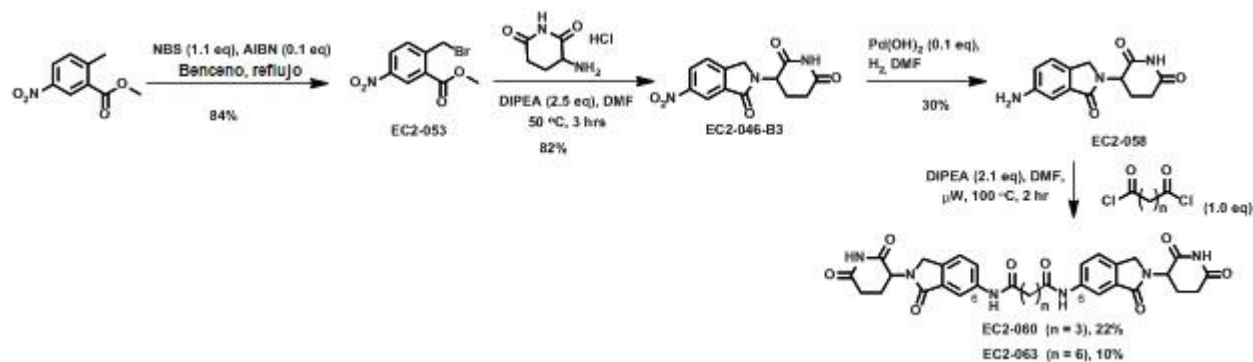
15

20

3,3'-(((1,4-fenilenobis(metileno)))bis(azanediiil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (EC2-035-B2 o EC2-183): El di-*terc*-butilo 3,3'-(((1,4-fenilenobis(metileno)))bis(azanediiil))bis(1-oxoisindolin-4,2-diil))bis (2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (**EC2-034**) (170 mg, 0,20 mmol) se disolvió en TFA (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El TFA se eliminó a presión reducida y el residuo se trituroó con MeOH (3 × 5 mL) para obtener el dímero final (**EC2-035**) como un sólido amarillo pálido (100 mg, 81 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 2 H), 7,40 (s, 4 H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 6,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,40 (s, 2H), 5,18 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 2H), 4,46–4,40 (m, 4H), 4,36 (d, $J = 17,2$ Hz, 2 H), 4,24 (d, $J = 17,2$ Hz, 2 H), 3,06–2,92 (m, 2 H), 2,74–2,65 (m, 2 H), 2,47–2,30 (m, 2 H), 2,15–2,07 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+) y (ESI-): m/z 621,2 [100 %, (M+H)⁺] y 619,0 [10 %, (MH)⁺]; HRMS (ESI +): m/z calculado para C₃₄H₃₂N₆O₈ 643,2276 (M+Na)⁺, observado 643,2254.

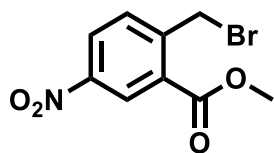
25

Esquema sintético 31:

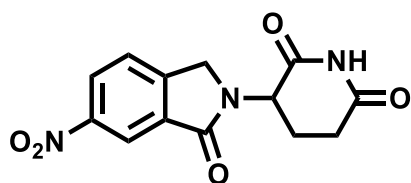


30

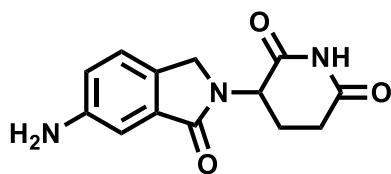
35

**EC2-053**

2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo (EC2-053): se agregó *N*-bromosuccinimida (5,0 g, 28 mmol, 1,1 eq.) a una solución de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol, 1,0 eq.) y AIBN (410 mg, 2,5 mmol, 0,1 eq.) en benceno (40 mL) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y H₂O (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 %) para obtener 2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo (**EC2-053**) como un sólido blanquecino (5,9 g, 84 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 8,43 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H); HPLC-MS (ESI⁺): *m/z* 296,0 y 298,0 [40%, (M+Na)⁺] (Ver WO2017/197056.)

**EC2-046**

3-(6-nitro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (EC2-046-B3): se agregó HCl de 3-aminopiperidina-2,6-diona (420 mg, 2,6 mmol, 1,4 eq.) a una solución de 2-(bromometil)-5-nitrobenzoato de metilo **EC2-053** (500 mg, 1.8 mmol, 1.0 eq.) en DMF (5 mL), luego se agregó DIPEA (0.8 mL, 4.6 mmol, 2.5 eq.) y la suspensión se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH (50 mL), se filtró y se lavó adicionalmente con MeOH (50 mL) para obtener 3-(6-nitro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (**EC2-046**) como un sólido morado (340 mg, 65 %) que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1 H), 8,51 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,18 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 18,6 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J* = 18,6 Hz, 1 H), 2,99–2,87 (m, 1 H), 2,67–2,59 (m, 1 H), 2,48–2,36 (m, 1 H), 2,10–2,03 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI⁺) y (ESI⁻): *m/z* 290,0 [100 %, (M+H)⁺], 601,2 [100 %, (2M+Na)⁺], 288,1 [100 %, (M-H)⁺]. (Ver WO2017/197056.)

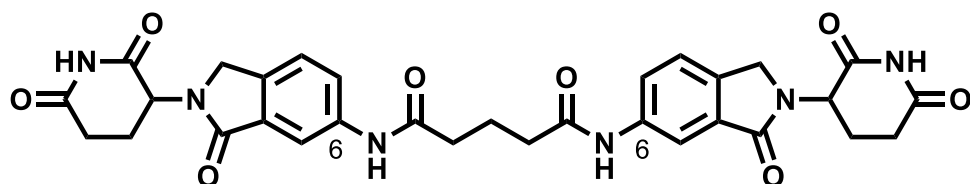


5

EC2-058

3-(6-amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidin-2,6-diona (EC2-058): una suspensión de Pd(OH)₂ (10 % sobre carbono, 366 mg, 0,1 eq.) en DMF anhidra (45 mL) se desgasificó durante 15 minutos, el sistema se evacuó y se rellenó con H₂ (3 veces) y después se mantuvo en atmósfera de H₂ durante 5 minutos. Una solución desgasificada de 3-(6-nitro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidin-2,6-diona (**EC2-046**) (1,5 g, 5,2 mmol, 1,0 eq.) en DMF anhidro (45 mL) se agregó lentamente a la suspensión y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂. La suspensión se filtró a través de Celite® (aprox. 2 pulgadas [5,08 cm]) y se lavó con EtOAc (aprox. 50 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:CH₂Cl₂ al 0-20 %) para obtener 3-(6-amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6- diona (**EC2-058**) (400 mg, 30 %) como un sólido morado. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,83 (dd, *J* = 8,1; 2,2 Hz, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 5,04 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 4,13 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H); HPLC-MS (ESI+) y (ESI-): *m/z* 260,1 [100 %, (M+H)⁺], 519,2 [100 %, (2 M+H)⁺], 258,2 [100 %, (M-H)⁺]. (Ver WO2017/197056.)

20

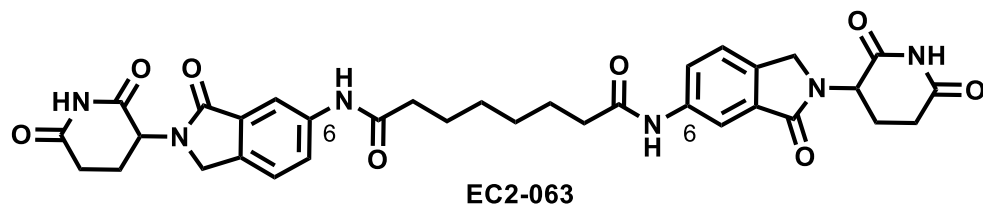
**EC2-060**

25

N¹, N⁵-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-3-oxoisindolin-5-yl)glutaramida (EC2-060): se agregó cloruro de glutarilo (12 μL, 0,09 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (33 μL, 0,19 mmol, 2,1 eq.) a una suspensión de 3-(6-amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidin-2,6-diona (**EC2-058**) (50 mg, 0,19 mmol, 2,1 eq.) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se calentó en el reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas. Luego se agregó metanol (5 mL) y el precipitado formado se recogió por filtración. La trituración con metanol (5 × 5 mL) proporcionó el dímero final (**EC2-060**) como un sólido blanquecino (12 mg, 22 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 2 H), 10,17 (s, 2 H), 8,12 (s, 2 H), 7,77–7,67 (m, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,10 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 4,28 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 2,96–2,87 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 6H), 2,09-1,89 (m, 4H); HPLC-MS (ESI+) y (ESI-): *m/z* 615,3 [20 %,

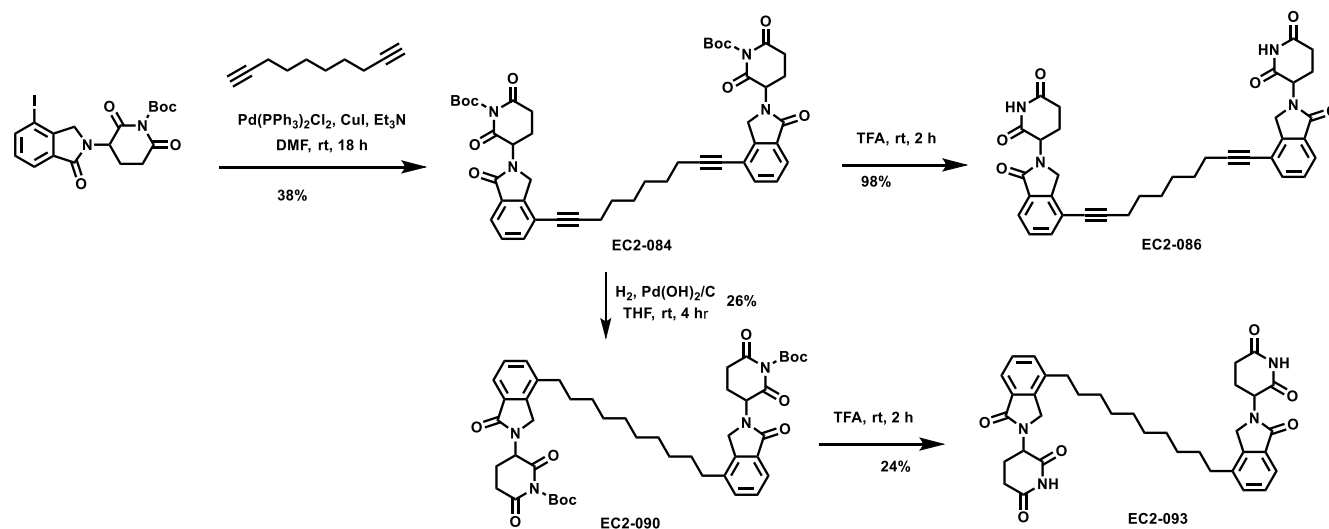
35

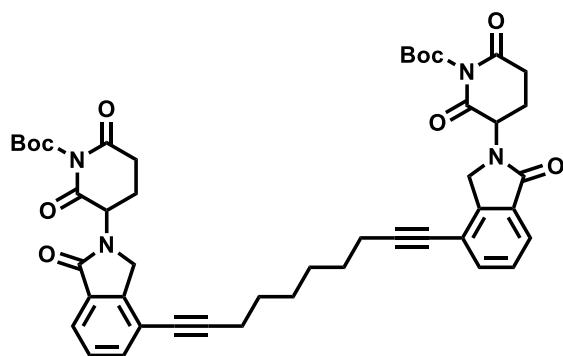
(M+H)⁺] y 613,4 [40 %, (MH)⁺]; HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₁H₃₀N₆O₈ 615.2198 (M+H)⁺, observado 615,2187.



N¹, N⁸-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisindolin-5-il)octanodiamida (EC2-063): se agregó cloruro de suberoilo (34 μL, 0,19 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (66 μL, 0,39 mmol, 2,0 eq.) a una suspensión de 3-(6-amino-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (**EC2-058**) (100 mg, 0,39 mmol, 2,1 eq.) en DMF (1,0 mL) y la mezcla se calentó en el reactor de microondas a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 % y luego MeOH:CH₂Cl₂ al 0-2 %) para obtener el dímero final (**EC2-063**) como un sólido blanquecino (12 mg, 10 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 2 H), 10,10 (s, 2 H), 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 7,71 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,09 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 2,96–2,85 (m, 2H), 2,67–2,56 (m, 2H), 2,44–2,30 (m, 6H), 2,06–1,97 (m, 2H), 1,68–1,57 (m, 4H), 1,41–1,29 (d, *J* = 24,1 Hz, 4 H); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₃₄H₃₆N₆O₈ 657,2667 (M+H)⁺, observado 657,2666.

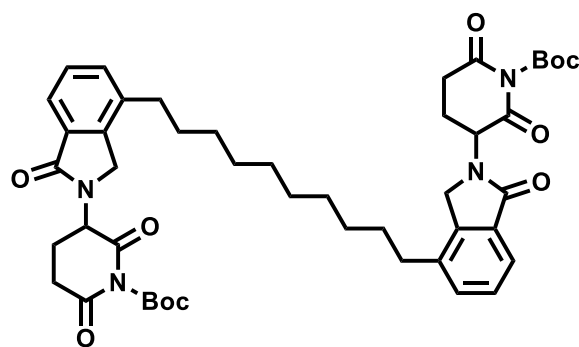
Esquema sintético 32:





EC2-084

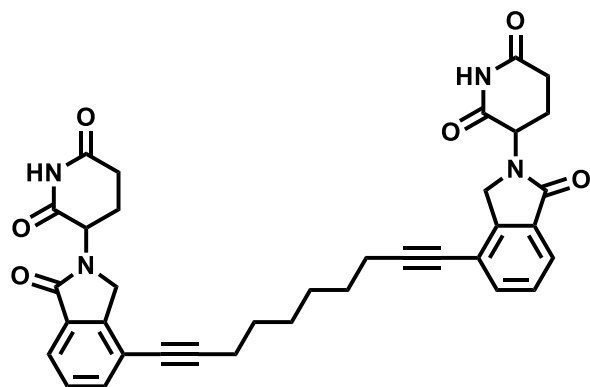
Di-*tert*-butilo 3,3'-(deca-1,9-diin-1,10-diilbis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC2-084): se disolvieron dicloruro de paladio(II) bis(trifenilfosfina) (4,4 mg, 0,06 mmol) y yoduro de cobre(I) (1 mg, 0,06 mmol) en DMF seca (1 mL) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante *aprox.* 10 minutos. Se agregó 3-(4-yodo-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *tert-butilo* (100 mg, 0,21 mmol, 2,1 eq.) y deca-1,9-diina (17 μ L, 0,1 mmol, 1,0 eq.) seguido de la adición de TEA (0,25 mL). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo bruto se diluyó con EtOAc (~10 mL) y se filtró a través de un tapón corto de Celite®. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 %, Et₃N al 1 %) para obtener di-*tert*butilo 3,3'-(deca-1,9-diino-1,10-diilbis(1-oxoisindolin-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (**EC2-084**) como un sólido amarillo pálido (31 mg, 38 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,51 (td, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 2H) , 5,36 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 17,6, 3,1 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 3,19–3,07 (m, 2H), 2,83–2,74 (m, 3 H), 2,60–2,53 (m, 2 H), 2,12–2,04 (m, 2 H), 1,68–1,55 (m, 4 H), 1,53–1,50 (m, 2 H), 1,48 (s, 18 H), 1,32–1,22 (s, 3H), 0,89–0,81 (m, 2H); HPLC–MS (ESI⁺): *m/z* 619,3 [100 %, (M-2Boc+H)⁺], 841,4 [100 %, (M+Na)⁺].



EC2-090

Di-*tert*-butilo 3,3' -(bisdecano-1,10-diilo(1-oxoisindolino-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-

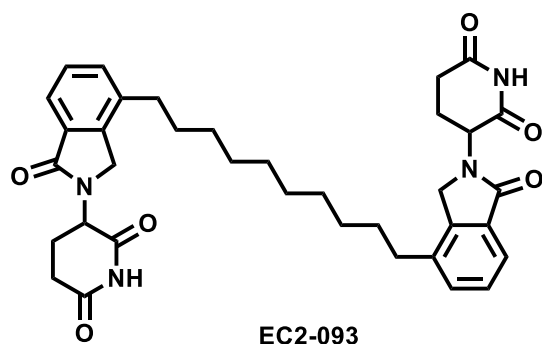
1-carboxilato) (EC2-090): una suspensión de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10 % sobre carbono, 20 mg, 0,1 eq.) en THF anhidro (5 mL) se desgasificó durante 15 minutos, el sistema se evacuó y se rellenó con H_2 (3 veces) y después se mantuvo en una atmósfera de H_2 durante 5 minutos. Una solución desgasificada de di-*terc*-butilo 3,3'-(deca-1,9-diin-1,10-diilbis(1-oxoisoindolin-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (EC2-084) (64 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (5 ml) se agregó lentamente a la suspensión y la reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas en una atmósfera de H_2 . La suspensión se filtró a través de Celite® (aprox. 2 pulgadas [5,08 cm]) y se lavó con EtOAc (aprox. 10 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100 %) para obtener di-*terc*-butilo 3,3'-(decano-1,10-diilbis(1-oxoisoindolina-4, 2-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC2-090) (17 mg, 26 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,75–7,69 (m, 2H), 7,65–7,62 (m, 2H), 7,55–7,51 (m, 2H), 5,36 (d, $J = 13,2, 5,4$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 4,31–4,24 (m, 2H), 3,16–3,09 (m, 3H), 2,80–2,70 (m, 6H), 2,28–2,18 (m, 6H), 2,12–2,03 (m, 5H), 2,12–2,04 (m, 5H), 1,28–1,23 (m, 3H); HPLC–MS (ESI+) y (ESI–): m/z 627,4 [100 %, (M-2Boc+H) $^+$], 649,3 [50 %, (M-2Boc+Na) $^+$], 625,2 [100 %, (M-2Boc-H) $^+$].



EC2-086

3,3'-(deca-1,9-diin-1,10-diilbis(1-oxoisoindolina-4,2-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (EC2-086): se disolvió el di-*terc*-butilo 3,3'-(deca-1,9-diin-1,10-diilbis(1-oxoisoindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (EC2 -084) (30 mg, 0,036 mmol, 1,0 eq.) en TFA (2,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con MeOH (2 × 5 ml) para dar el dímero final (EC2-086) como un sólido amarillo pálido (22 mg, 98 %). HPLC: 96 % [$t_R = 16,6$ min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95 % (con TFA al 0,1%)], 20 min; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (s, 2 H), 7,70 (ddd, $J = 7,7, 2,6, 1,0$ Hz, 2 H), 7,62 (ddd, $J = 7,7, 2,2, 1,0$ Hz, 2 H), 7,50 (td, $J = 7,6, 2,3$ Hz, 2 H), 5,14 (dd, $J = 13,3, 5,1$ Hz, 2 H), 4,45 (dd, $J = 17,6, 3,6$ Hz, 2 H), 4,31 (d, $J = 17,6$ Hz, 2 H), 2,95–2,86 (m, 2 H), 2,67–2,55 (m, 2 H), 2,48–2,34 (m, 4 H), 2,02– (m, 2 H), 1,67–1,45 (m, 8 H), 1,24 (m, 2 H); HPLC-MS (ESI+): m/z 619,2 [50 %, (M+H) $^+$]; HRMS

(ESI+): m/z calculado para $C_{36}H_{34}N_4O_6$ 641,2371 ($M+Na$)⁺ observado 641,2361.



3,3'-(decano-1,10-diilbis(1-oxoisindolin-4,2-diil))bis(piperidin-2,6-diona) (EC2-093): el di-
tert-butilo 3,3'-(decano-1,10-diilbis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato)
(EC2-090) (17 mg, 0,027 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en TFA (1,0 mL) y la solución se agitó a
 temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se
 trituró con MeOH (2 × 5 mL) y hexano (2 × 5 mL) para obtener el dímero final **(EC2-093)** como un
 sólido blanco (4 mg, 24 %). HPLC: > 95 % [t_R = 17,4 min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95 % (con
 TFA al 0,1 %)], 20 min; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 2 H), 7,56 (dd, J = 4,9, 3,7 Hz, 2 H),
 7,48–7,43 (m, 4 H), 5,13 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 2 H), 4,46 (d, J = 17,1 Hz, 2 H), 4,30 (d, J = 17,1 Hz, 2
 H), 2,93 (ddd, J = 18,1, 13,7, 5,4 Hz, 2 H), 2,67–2,60 (m, 4H), 2,47–2,34 (m, 2H), 2,07–1,96 (m, 2H),
 1,59 (s, 4H), 1,38–1,18 (m, 14H); HPLC-MS (ESI+): m/z 649,3 [40 %, ($M+Na$)⁺]; HRMS (ESI+): m/z
 calculado para $C_{36}H_{42}N_4O_6$ 649,2997 ($M+Na$)⁺ observado 649,2985.

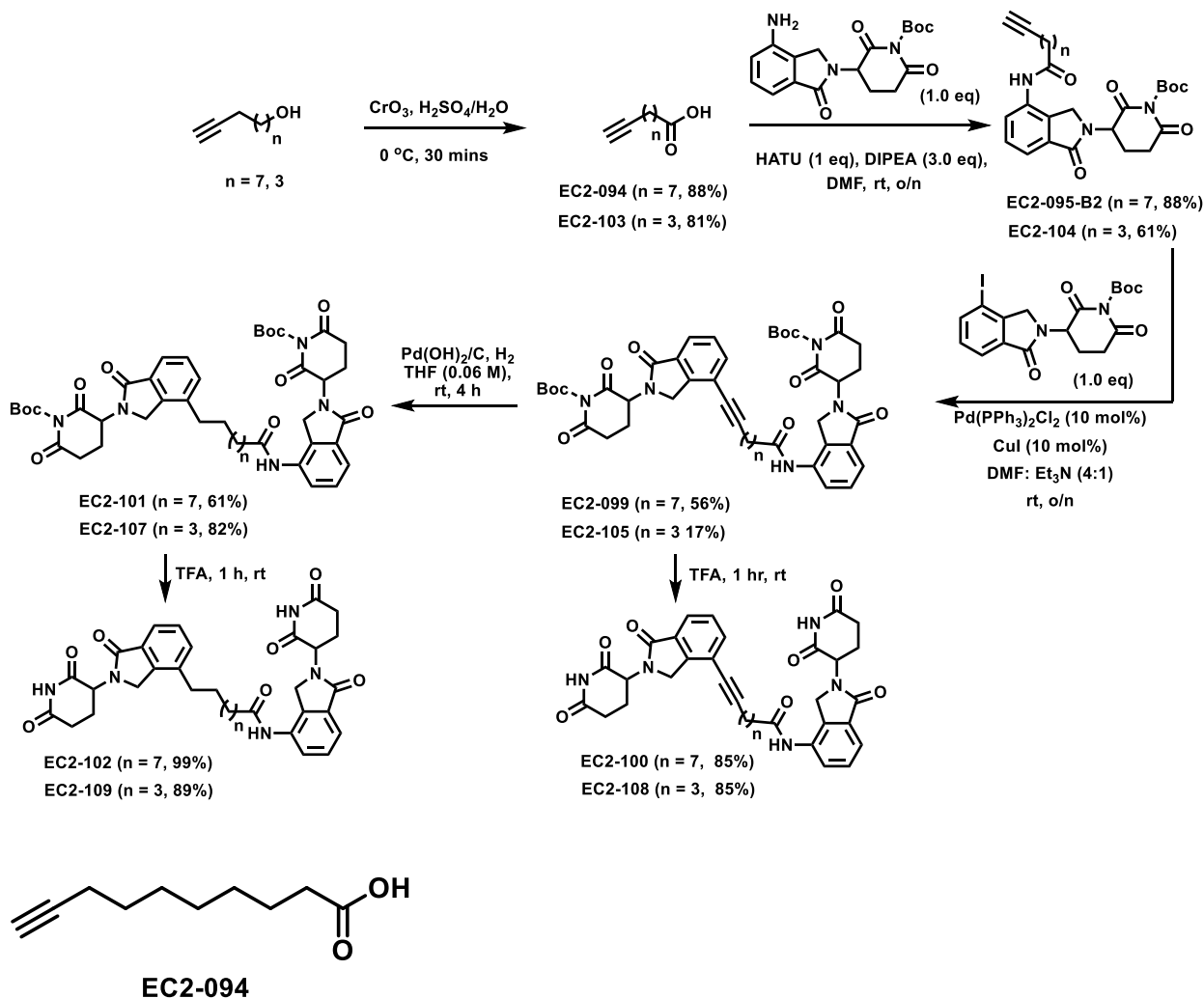
Esquema sintético 33:

5

10

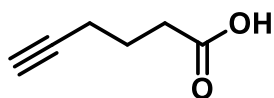
15

20

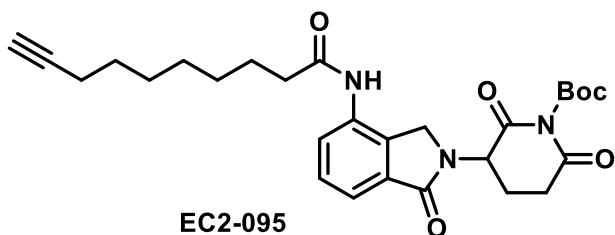


Ácido dec-9-inoico (EC2-094): se agregó gota a gota el reactivo de Jones (2 M, 1,78 ml, 3,56 mmol, 1,1 eq.) a una solución de dec-9-in-1-ol (500 mg, 3,24 mmol, 1,0 eq.) en acetona (32 mL) a 0°C y la reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 30 minutos. Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (20 mL), las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (3×20 mL). La fase acuosa se recogió, se acidificó mediante la adición de HCl 1 M hasta $\text{pH} = 1$ y el residuo se volvió a extraer con EtOAc (3×20 mL). Estos extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó para obtener ácido dec-9-inoico (**EC2-094**) (480 mg, 88 %) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 - d) δ 2,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,11 (td, $J = 7,1, 2,7$ Hz, 2 H), 1,87 (t, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 1,57 (p, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 6H). (Ver Morcillo et ál., *J. Org. Chem.*, 76: 2277-81, 2011.)

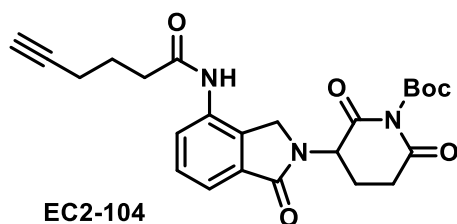
35

**EC2-103**

Ácido hex-5-inoico (EC2-103): este se preparó de la misma manera que **EC2-094** a partir de hex-5-in-1-ol (318 mg, 3,24 mmol, 1,0 eq.) para obtener ácido hex-5-inoico (**EC2-103**) (293 mg, 81 %) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 -*d*) δ 2,45 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,23 (td, J = 6,9, 2,7 Hz, 2 H), 1,91 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 1,80 (p, J = 7,1 Hz, 2 H). (Ver Earl; V., *J. Org. Chem.*, 49: 4786-4800, 1984.)

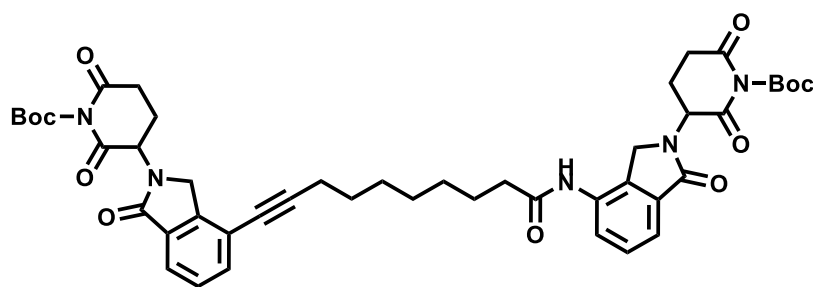
**EC2-095**

3-(4-(dec-9-inamido)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilado de **terc-butilo (EC2-095):** 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilado de *terc*-butilo (**EC2-019**) (128 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq.) y ácido dec-9-inoico (**EC2-094**) (90 mg, 0,54 mmol, 1,5 eq.) se disolvieron en DMF (3 mL). A continuación, se agregaron HATU (140 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (192 μL , 1,1 mmol, 3,0 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con NH_4Cl (10 mL), NaHCO_3 (2×10 mL), salmuera (10 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el 3-(4-(desc-9-inamido)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EC2-095-B2**, **EC2-098**) (174 mg, 95 %) como un sólido blanco que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (s, 1 H), 7,84 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,55–7,47 (m, 2 H), 5,39 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 3,14 (ddd, J = 18,2, 13,5, 5,4 Hz, 1 H), 2,85–2,76 (m, 1H), 2,74–2,72 (m, 1H), 2,39–2,34 (m, 1H), 2,21–2,06 (m, 4H), 1,66–1,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47 –1,21 (m, 9H); HPLC–MS (ESI +): m/z 410,2 [100 %, (M–Boc+H) $^+$].



EC2-104

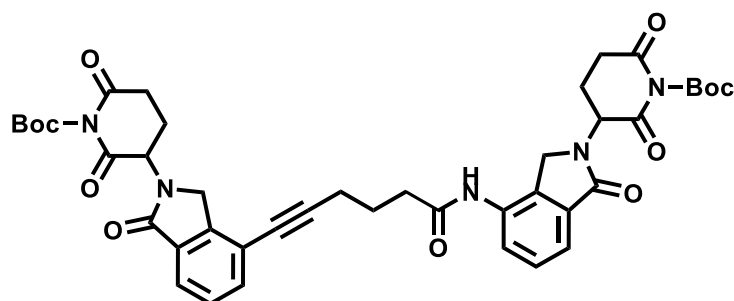
3-(4-(hex-5-inamido)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EC2-104**): 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EC2-019**) (256 mg, 0,70 mmol, 1,0 eq.) y ácido hex-5-inoico (**EC2-103**) (123 mg, 1,1 mmol, 1,5 eq.) se disolvieron en DMF (6 mL). A continuación, se agregaron HATU (280 mg, 0,70 mmol, 1,0 eq.) y DIPEA (384 μ L, 1,1 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con NH_4Cl (10 mL), NaHCO_3 (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH (10 mL) para obtener el 3-(4-(hex-5-inamido)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EC2-104**) (194 mg, 61 %) como un sólido blanco que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (s, 1 H), 7,84 (dd, $J = 7,3, 1,7$ Hz, 1 H), 7,56–7,47 (m, 2 H), 5,39 (dd, $J = 13,4, 5,1$ Hz, 1 H), 4,43 (d, $J = 17,4$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J = 17,4$ Hz, 1 H), 3,20–3,09 (m, 1 H), 2,83 (t, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 2,49–2,46 (m, 1 H), 2,25 (td, $J = 7,0, 2,6$ Hz, 2 H), 2,14–2,05 (m, 1 H), 1,79 (p, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,49 (s, 9H), 1,32–1,20 (m, 2H), 0,90–0,80 (m, 1H); HPLC–MS (ESI+): m/z 354,2 [30 %, ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$], 929,4 [40 %, ($2\text{M} + \text{Na}$) $^+$].



EC2-099

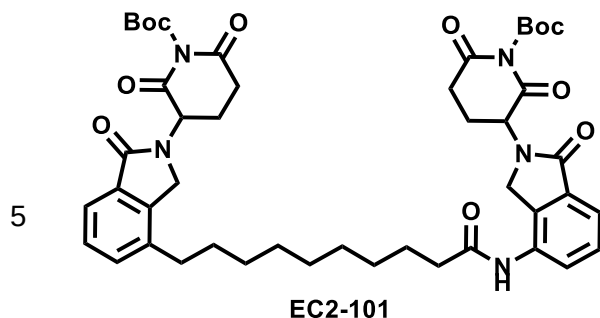
Terc-butilo 3-(4-(10-((2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il) amino)-10-oxodec-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (**EC2-099**): este se preparó de la misma manera que **EC2-084 a** partir de 3-(4-yodo-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq.) y 3-(4-(dec-9-inamido)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EC2-095**) (50 mg, 0,1 mmol, 1,2 eq) para proporcionar *terc*-butilo 3-(4-(10-((2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il) amino)-10-oxodec-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato

(**EC2-099**) como un sólido amarillo pálido (38 mg, 56 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,72 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1 H), 7,66–7,60 (m, 2H), 7,57 (dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz, 1H), 7,52–7,49 (m, 1H), 5,38 (td, $J = 13,2, 5,1$ Hz, 2H), 4,48 (d, $J = 17,6$ Hz, 1 H), 4,44–4,29 (m, 3 H), 3,20–3,08 (m, 2 H), 2,84–2,74 (m, 2 H), 2,64 (q, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 2,46–2,33 (m, 3 H), 2,14–2,04 (m, 2H), 1,56–1,67 (m, 3H), 1,495 (s, 9H), 1,493 (s, 9H), 1,47–1,42 (m, 2H), 1,40–1,22 (m, 6H), 0,90–0,83 (m, 1H); HPLC–MS (ESI+): m/z 652,3 [100 %, (M–2Boc+H) $^+$], 774,3 [80 %, (M–Boc+Na) $^+$], 874,2 [80 %, (M+Na) $^+$].



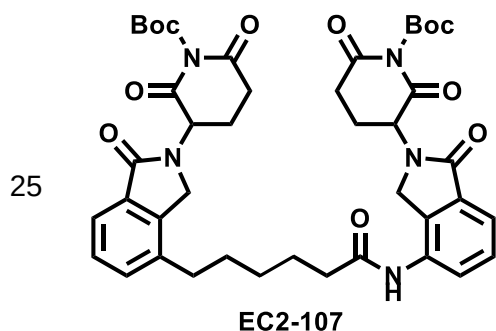
EC2-105

Terc-butilo 3-(4-(6-((2-(1-(tert-butoxycarbonyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)amino)-6-oxohex-1-en-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (EC2-105): este se preparó de la misma forma que **EC2-084** a partir de 3-(4-yodo-1-oxoisindolin-2-yl)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (72 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.) y 3-(4-(hex-5-inamido)-1-oxoisindolin-2-yl)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (**EC2-104**) (83 mg, 0,18 mmol, 1,2 eq) para proporcionar 3-(4-(6-((2-(1-(tert-butoxycarbonyl)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)amino)-6-oxohex-1-en-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (**EC2-105**) como un sólido blanco (14 mg, 17 %). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (s, 1 H), 7,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,74 a 7,70 (m, 1 H), 7,68 a 7,60 (m, 2 H), 7,58–7,51 (m, 2H), 5,36 (td, $J = 14,1, 5,1$ Hz, 2H), 4,53–4,31 (m, 4H), 3,17–3,08 (m, 2H), 2,84–2,71 (m, 2H), 2,65–2,55 (m, 2H), 2,43–2,34 (m, 2H), 2,13–2,00 (m, 2H), 1,98–1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,31–1,21 (m, 2H); HPLC–MS (ESI+) y (ESI–): m/z 818,3 [30 %, (M+Na) $^+$], 794,4 [50 %, (M–H) $^+$].



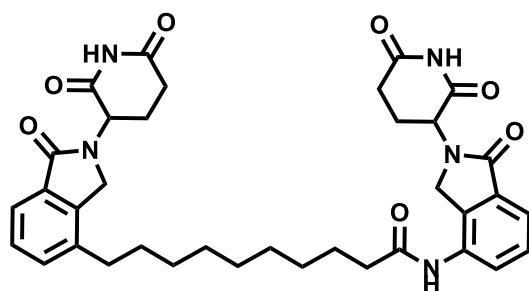
10 **Terc-butilo 3-(4-(10-((2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-10-oxodecil)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (EC2-101):** este se preparó de la misma manera que **EC2-090** a partir de *terc-butilo* 3-(4-(10-((2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-10-oxodecil)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (**EC2-099**) (17 mg, 0,02 mmol, 1,0 eq.) para proporcionar *terc-butilo* 3-(4-(10-((2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-10-oxodecil)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1- carboxilato (**EC2-101**) (12 mg, 71 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,72 a 7,60 (m, 2 H), 7,59 a 7,54 (m, 2 H), 7,52 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,43 (ddd, *J* = 17,9, 13,3, 5,1 Hz, 2H), 4,55 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,50–4,36 (m, 3H), 3,25 –3,15 (m, 2H), 2,91–2,81 (m, 2H), 2,74–2,67 (m, 2H), 2,63–2,59 (m, 2H), 2,51–2,45 (m, 2H), 2,44–2,38 (m, 2H), 2,19–2,10 (m, 2H), 1,70–1,62 (m, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 1,43–1,27 (m, 7H), 0,95–0,88 (m, 2H); HPLC–MS (ESI+): *m/z* 656,4 [20 %, (M–2Boc+H)⁺], 878,4 [20 %, (M+Na)⁺].

20



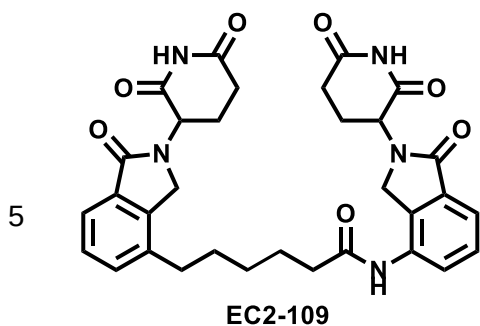
30 **Terc-butilo 3-(4-(6-((2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-6-oxohexil)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (EC2-107):** este se preparó de la misma manera que **EC2-090** a partir de 3-(4-(6-((2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-6-oxohexil)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (**EC2-105**) (8 mg, 0,02 mmol, 1,0 eq.) para proporcionar 3-(4-(6-((2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-6-oxohexil)-1-

oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (**EC2-107**) (17 mg, 82 %) como un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,81 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1 H), 7,59–7,49 (m, 4H), 5,48–5,36 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,49–4,37 (m, 3H), 3,90–3,81 (m, 2H), 3,65–3,15 (m, 2H), 2,90–2,81 (m, 2H), 2,77–2,67 (m, 2H), 2,48–2,40 (m, 2H), 2,18–2,09 (m, 2H), 1,77–1,69 (m, 2H), 1,54 (s, 9 H), 1,54 (s, 9 H), 1,49–1,41 (m, 2 H), 1,37–1,26 (m, 2 H); HPLC–MS (ESI +): m/z 600,3 [20 %, (M– 2Boc+H) $^+$], 822,3 [40 %, (M +Na) $^+$].



EC2-102

N,10-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yl)decanamida (EC2-102): se disolvió el *terc-butilo* 3-(4-(10-((2-(1-(*terc-butoxicarbonil*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisoindolin-4-yl)amino)-10-oxodecil)-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6- dioxopiperidina-1-carboxilato (**EC2-101**) (12 mg, 0,01 mmol, 1,0 eq.) en TFA (2,0 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con MeOH (2 x 5 mL) para obtener el dímero final (**EC2-102**) como un sólido blanco (9 mg, 99 %). HPLC: 98 % [$t_R = 19,8$ min, gradiente de MeOH-agua al 20% -95 % (con TFA al 0,1 %)], 20 min; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,94 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 7,73 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1 H), 7,59– 7,53 (m, 2H), 7,51–7,46 (m, 2H), 7,41–7,35 (m, 1H), 5,07 (ddd, $J = 13,0, 7,3, 5,1$ Hz, 2H), 4,38 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,31–4,20 (m, 3H), 2,85 (ddd, $J = 17,9, 13,0, 5,4$ Hz, 2H), 2,61–2,53 (m, 2H), 2,32–2,25 (m, 5H), 1,99–1,90 (m, 2H), 1,58–1,48 (m, 3H), 1,28–1,13 (m, 10H), 0,82–0,75 (m, 2H); HPLC–MS (ESI+) y (ESI–): m/z 656,3 [40 %, (M+H) $^+$] y 654,3 [100 %, (M– H) $^+$]; HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7$ 678,2898 (M+Na) $^+$ observado 678,2880.



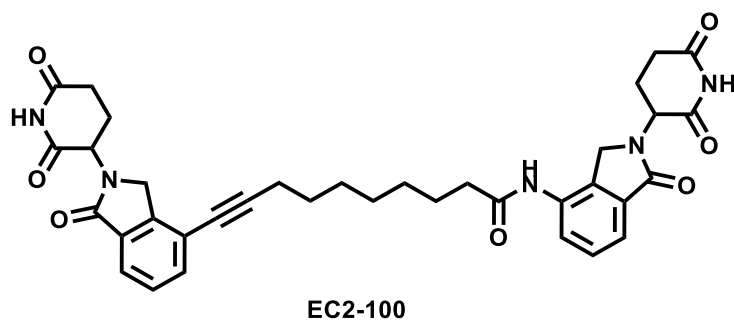
N,6-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)hexanamida (EC2-109): se disolvió el *terc*-butilo 3-(4-(6-((2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)amino)-6-oxohexil)-1-oxoisindolin-2-yl)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato (**EC2-107**) (17 mg, 0,02 mmol, 1,0 eq.) en TFA (2,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con MeOH (2 x 5 mL) para obtener el dímero final (**EC2-109**) como un sólido blanco (11 mg, 85 %). HPLC: 96 % [t_R = 16,3 min, gradiente de MeOH-agua al 20 %-95 % (con TFA al 0,1 %)], 20 min; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,01 (s, 1 H), 10,98 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 7,82–7,78 (m, 1 H), 7,57 (dd, J = 6,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,53–7,42 (m, 4 H), 5,17–5,09 (m, 2 H), 4,47 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 4,38–4,28 (m, 3 H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,7, 5,4 Hz, 2H), 2,70–2,56 (m, 5H), 2,40–2,33 (m, 3H), 2,06–1,97 (m, 1H), 1,71–1,62 (m, 3H), 1,43–1,35 (m, 2 H), 1,27–1,21 (m, 2 H); HPLC-MS (ESI+): m/z 600,3 [100 %, $(\text{M}+\text{H})^+$], 622,2 [40 %, $(\text{M}+\text{Na})^+$]; HRMS (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_7$ 600,2453 $(\text{M}+\text{H})^+$, observado 600,2477.

10

15

20

25

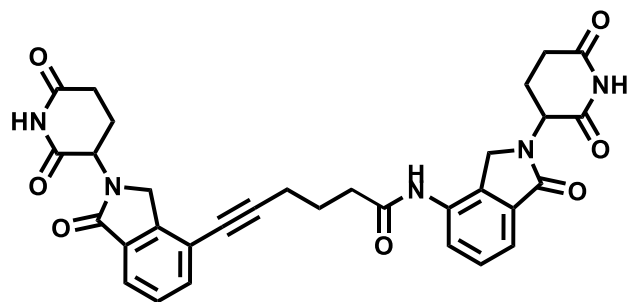


N,10-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)dec-9-inamida (EC2-100): el *terc*-butilo 3-(4-(10-((2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl) amino)-10-oxodec-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-yl)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato (**EC2-099**) (8 mg, 0,009 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en TFA (1,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con MeOH (2 x 5 ml) para obtener el dímero final (**EC2-100**) como un sólido blanco (5 mg, 85 %). HPLC: 98 % [t_R = 19,8 min, gradiente de MeOH-agua al 20 %-95 % (con TFA al 0,1 %)], 20 min; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s, 1 H),

30

35

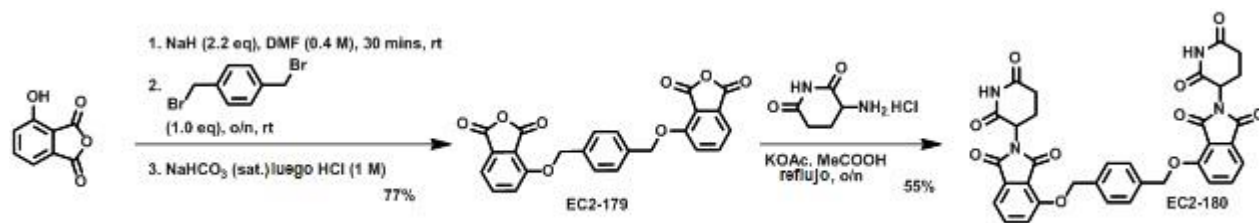
10,99 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 7,81 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1 H), 7,66 a 7,60 (m, 2 H), 7,54 a 7,47 (m, 2 H), 5,18 a 5,11 (m, 2 H), 4,45 (d, $J = 17,6$ Hz, 1 H), 4,39–4,27 (m, 3H), 2,97–2,86 (m, 2H), 2,66–2,56 (m, 2H), 2,39–2,30 (m, 5H), 2,07–1,96 (m, 2H), 1,67–1,55 (m, 3H), 1,51–1,41 (m, 2H), 1,40–1,20 (m, 6H); HPLC-MS (ESI⁺): m/z 652,4 [20%, (M+H)⁺], 674,3 [20%, (M+Na)⁺]; HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₆H₃₇N₅O₇ 674,2585 (M + Na)⁺, observado 674,2602.

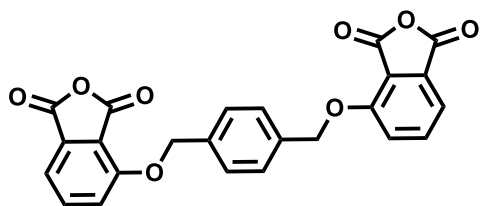


EC2-108

***N*,6-bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)hex-5-inamida (EC2-108):** el *terc*-butilo 3-(4-(6-((2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-6-oxohex-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (EC2-105) (14 mg, 0,02 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en TFA (2,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con MeOH (2 x 5 mL) para obtener el dímero final (EC2-108) como un sólido amarillo pálido (10 mg, 93 %). HPLC: 97 % [$t_R = 15,8$ min, gradiente de MeOH-agua al 20 %-95 % (con TFA al 0,1 %)], 20 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1 H), 10,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 7,81 (ddd, $J = 7,6, 3,2, 1,4$ Hz, 1 H), 7,71 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1 H), 7,67–7,60 (m, 2 H), 7,56 (ddd, $J = 7,6, 5,1, 3,4$ Hz, 1 H), 7,53–7,47 (m, 1 H), 5,13 (ddd, $J = 12,8, 7,4, 5,4$ Hz, 2 H), 4,47 (dd, $J = 17,8, 3,5$ Hz, 1 H), 4,40–4,29 (m, 3 H), 2,96–2,88 (m, 2 H), 2,66–2,54 (m, 4H), 2,46–2,30 (m, 2H), 2,06–1,89 (m, 3H), 1,30–1,23 (m, 2H), 0,90–0,81 (m, 1H); HPLC-MS (ESI⁺): m/z 596,2 [100 %, (M+H)⁺], 618,2 [30 %, (M+ Na)⁺]; HRMS (ESI⁺): m/z calculado para C₃₂H₂₉N₅O₇ 596,2140 (M+H)⁺, observado 596,2118.

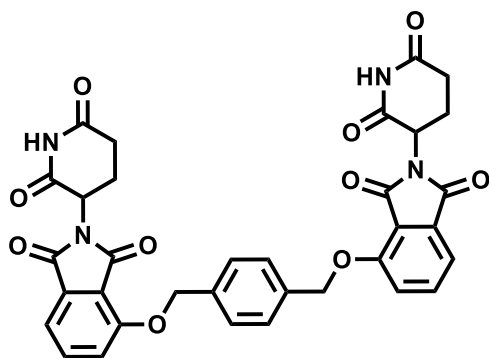
Esquema sintético 34:





EC2-179

4,4'-((1,4-fenilenobis(metileno))bis(oxi))bis(isobenzofuran-1,3-diona) (EC2-179): se agregó hidruro de sodio (60%, 120 mg, 3,1 mmol, 2,2 eq.) a una solución de 4-hidroxiisobenzofuran-1,3-diona (500 mg, 3,1 mmol, 2,2 eq.) en DMF (7 mL) a 0 ° C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se agregó *bis*-bromuro 1,4-*bis*(bromometil)benceno (377 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con H₂O (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 ml), HCl 1 M (20 ml), salmuera (20 ml), se secó(MgSO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 4,4'-((1,4-fenilenbis(metileno))bis(oxi))bis(isobenzofuran-1,3-diona) (**EC2-179**) (472 mg, 77 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,4, 7,4 Hz, 2 H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H) , 7,57 (s, 4 H), 5,45 (s, 4 H).

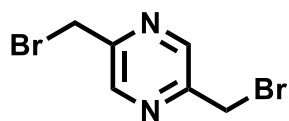
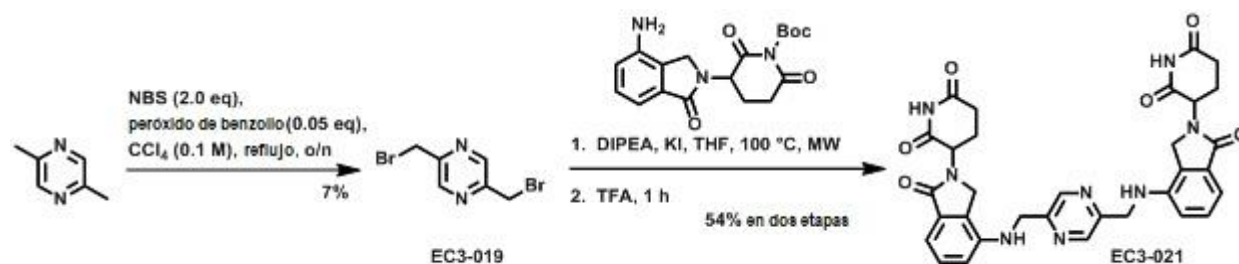


EC2-180

4,4'-((1,4-fenilenbis(metileno))bis(oxi))bis(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona) (EC2-180): se agregó 4,4'-((1,4-fenilenobis(metileno))bis(oxi))bis(isobenzofuran-1,3-diona) (**EC2-179**) (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq.) a una solución de HCl de 3-aminopiperidina-2,6-diona (83 mg, 0,51 mmol, 2,2 eq.) y acetato de potasio (135 mg, 1,38 mmol, 6,0 eq.) en ácido acético glacial (1,0 ml) y la mezcla se agitó en argón a 120 °C durante la noche. La suspensión morada que se formó se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH (aprox. 10 ml), se filtró y se lavó adicionalmente con MeOH (3 x 10 ml) para dar el dímero final (**EC2-180**) como un sólido gris (82 mg, 55 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 2 H), 7,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,56 (s, 4 H) , 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,40 (s, 4H), 5,10 (dd, *J* =

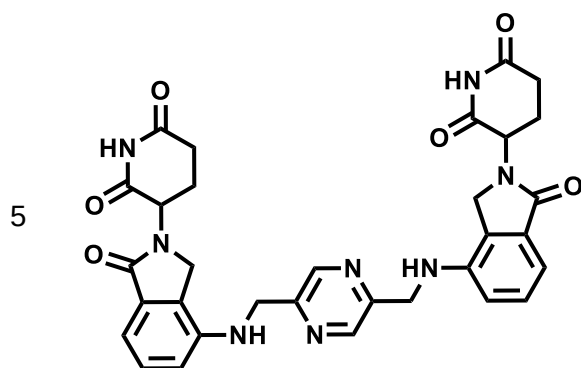
12.8, 5.4 Hz, 2H), 2.95–2.81 (m, 2H), 2.66–2.53 (m, 4H), 2.09–1.99 (m, 2H); HRMS (ESI +): m/z calculado para $C_{34}H_{26}N_4O_{10}$ 668,1987 ($M+NH_4$)⁺, observado 668,1976.

Esquema sintético 35:



EC3-019

2,5-bis(bromometil)pirazina (EC3-019): se suspendieron 2,5-dimetilpirazina (500 mg, 4,6 mmol, 1,0 eq.) y *N*-bromosuccinimida (1,6 g, 9,2 mmol, 2,0 eq.) en CCl_4 (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. A continuación, se agregó peróxido de benzoílo en tres lotes (25 mg, 22 mg y 15 mg) después de 1 hora, 4 horas y 4 horas de agitación respectivamente. Después de la adición completa del peróxido, la reacción se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el sólido formado se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano al 0-100%) para obtener 2,5-bis(bromometil)pirazina (**EC3-019**) como un sólido blanco (85 mg, 7 %). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3-d$) δ 8,60 (s, 2H), 4,49 (s, 4H); HPLC-MS (ESI+): m/z 265,0 y 267,0 [50 %, ($M+H$)⁺]. (Ver Guo, et ál. *Biorg. Med. Chem.* 1041-1058, 2000.)



EC3-021

10

3,3'-(((pirazina-2,5-diilbis(metileno)))bis(azanedii))bis(1-oxoisindolina-4,2-

15

diil))bis(piperidina-2,6-diona) (EC3 -021): Se agregó 2,5- bis(bromometil) pirazina (**EC3-019**) (34 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) a una solución de 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**EC2-040**) (100 mg, 0,28 mmol, 2,1 eq.) en THF (0,6 ml), seguido de la adición de yoduro de potasio (19 mg, 0,11 mmol, 0,4 eq.) y DIPEA (47 μ L, 0,28 mmol, 2,1 eq.) y la suspensión se calentó en el microondas a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:CH₂Cl₂ al 0-20 %, Et₃N al 1 %) para obtener una mezcla de dímeros (mono-Boc y *bis*-Boc) protegidos y desprotegidos (101 mg). La mezcla se disolvió en TFA (2,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH:CH₂Cl₂ al 0-20 %, Et₃N al 1 %) para obtener el dímero final (**EC3-021**) como un sólido amarillo pálido (44 mg , 54 %). HPLC: 96 % [t_R = 2,4 min, gradiente de MeOH-agua al 5 %-95 % (con TFA al 0,1 %)], 20 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 2 H), 8,62 (s, 2 H), 7,22 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 6,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 6,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,45 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,12 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 4H) , 4,32 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 4,20 (d, *J* = 17,0 Hz, 2H), 2,93 (ddd, *J* = 17,3, 13,5, 5,4 Hz, 2H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+) y (ESI-): *m/z* 623,4 [50 %, (M+H)⁺] y 621,3 [20 %, (M-H)⁺]; HRMS (ESI+): *m/z* calculado para C₃₂H₃₀N₈O₆ 623,2361 (M+H)⁺, observado 623,2357.

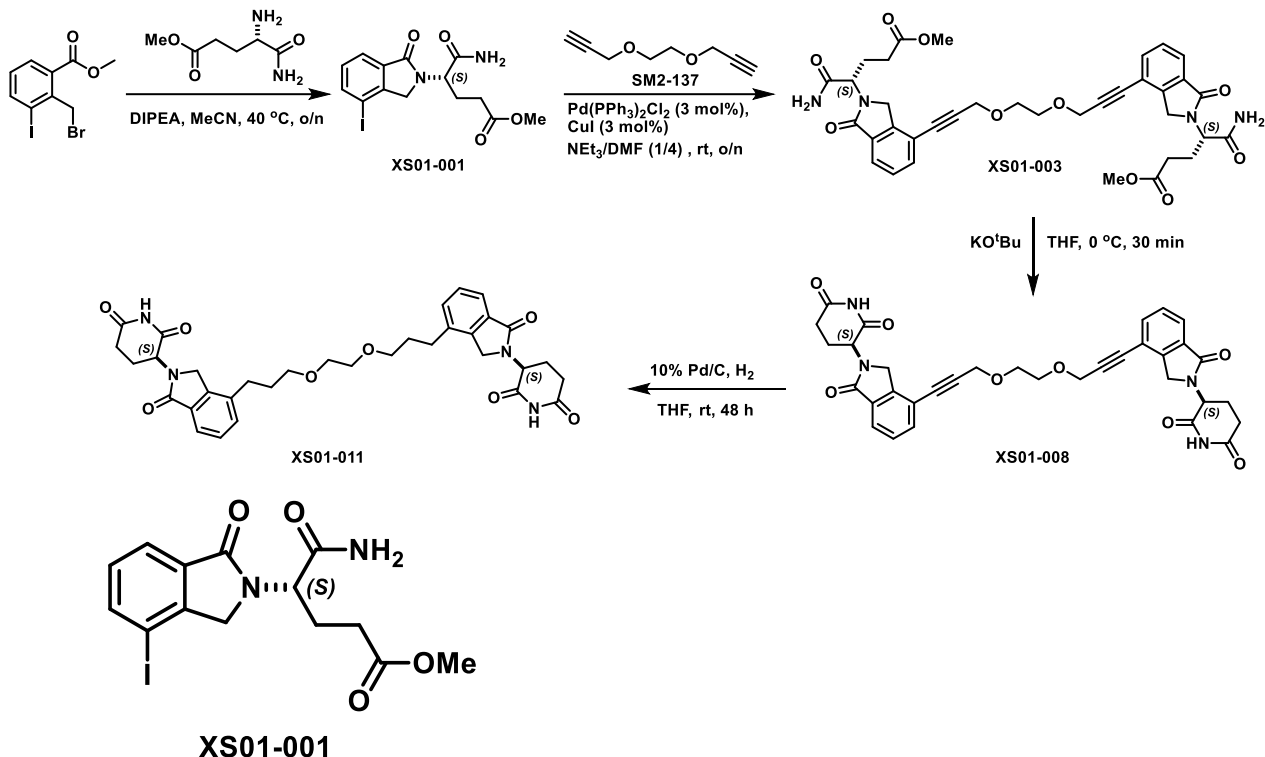
20

25

Esquema sintético 36:

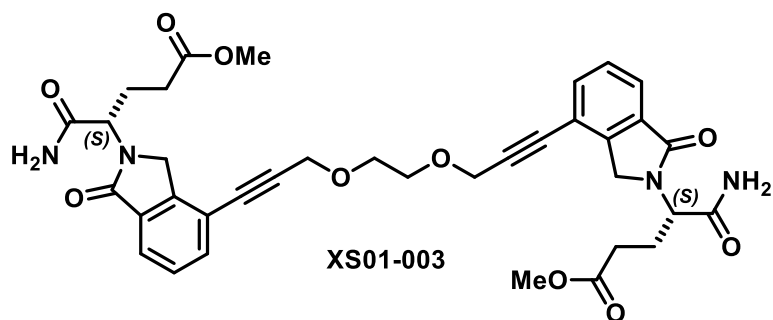
30

35

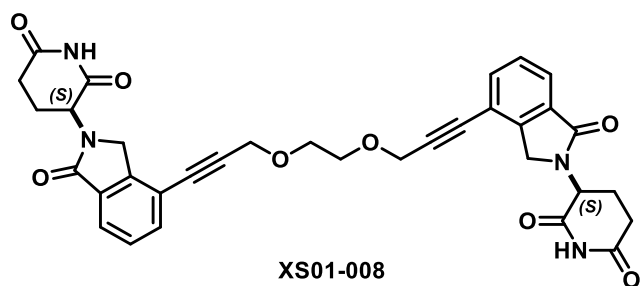


(S)-5-amino-4- (4-yodo-1-oxoisindolin-2-il) -5-oxopentanoato de metilo (XS01-001): 2-

(bromometil)-3-yodobenzoato de metilo (1,00 g, 2,82 mmol) y (S)-4,5-diamino-5-oxopentanoato de metilo (609 mg, 3,09 mmol) se suspendieron en MeCN (30 ml) y se agregó lentamente DIPEA (765 mg, 5,92 mmol) a la mezcla. Luego, la mezcla se agitó a 40 °C en argón durante la noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, y se agregaron H₂O (20 ml) y diclorometano (20 ml) al residuo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó con Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH en diclorometano) proporcionó (S)-5-amino-4- (4-yodo-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**XS01- 001**) (640 mg, 56 %) como un sólido blanco. Pf: 65 °C (dec); HPLC 79 %(*t_R* = 10,7 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,24 (s, 1H), 4,77 (dd, *J* = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 4,42–4,22 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,26–2,17 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1 H). HPLC-MS (ESI+) *m/z* 403,1 (M+H)⁺.

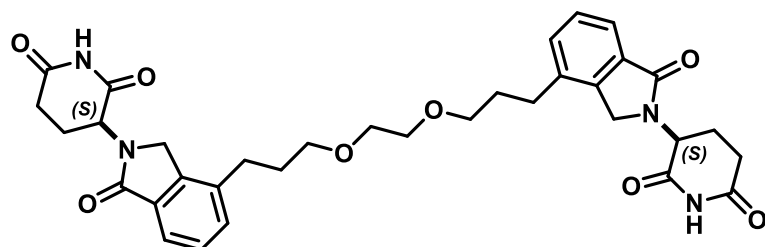


4,4'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(prop-1-in-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil)) (4S,4'S) - bis(5-amino-5-oxopentanoato) (XS01-003): se disolvieron (S)-5-amino-4-(4-yodo-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de metilo (**XS01-001**) (300 mg, 0,75 mmol), 1,2-bis(prop-2-in-1-iloxi)etano (47 mg, 0,34 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,3 mg, 0,01 mmol) en una mezcla de TEA/DMF1/4 (2,5 ml, 1:4, v/v). La solución se desgasificó durante 10 min y se agregó yoduro de cobre(I) (1,9 mg, 0,01 mmol) en atmósfera de argón. El tubo se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄, y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH en diclorometano) proporcionó dimetil 4,4'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(prop-1-ino-3, 1-diil))bis(1-oxoisindolin-4,2-diil))(4S,4'S)-bis(5-amino-5-oxopentanoato) (120 mg, 23 %) como un sólido blanco. HPLC 87 % (*t_R* = 11,4 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 4,76 (dd, *J* = 10,5, 5,0 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,76 (s, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 2,25-2,14 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H). HPLC-MS (ESI+) *m/z* 709,3 (M+Na)⁺.



(3S,3'S)-3,3'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(prop-1-in-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bis(piperidin-2,6-diona) (XS01-008): se agregó lentamente *tert*-butóxido de potasio (147 mg, 1,75 mmol) disuelto en THF (2 ml) a dimetil 4,4'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(prop-1-in-3,1-diil))bis(1-oxoisindolina-4,2-diil)) (4S,4'S)-bis(5-amino-5-oxopentanoato) (**XS01-003**) (300 mg, 0,436 mmol) en

THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min. El ácido clorhídrico (~ 1 ml de solución acuosa 1 M) se agregó para inactivar la reacción. Se agregó hidróxido de amonio para ajustar el pH a 11. El disolvente orgánico se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío. Se agregó metanol (10 ml) y el sólido se filtró de la solución para proporcionar (3S,3'S) -3,3'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(prop-1-in-3,1-diil))bis(1-oxoisindolin-4,2-diil))bis(piperidin-2,6-diona) (**XS01-008**) (172 mg, 63 %) como un sólido blanco. Pf: 256 °C (dec); HPLC 81 % (t_R = 10,8 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 2 H), 7,84 a 7,60 (m, 4 H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 5,14 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 2 H), 4,54 a 4,42 (m, 6 H), 4,35 (d, *J* = 17,8 Hz, 2 H), 3,74 (s, 4 H), 2,91 (m, 2 H), 2,59 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 2,01 (m, 2 H). HPLC-MS (ESI+) *m/z* 623,3 (M+H)⁺.



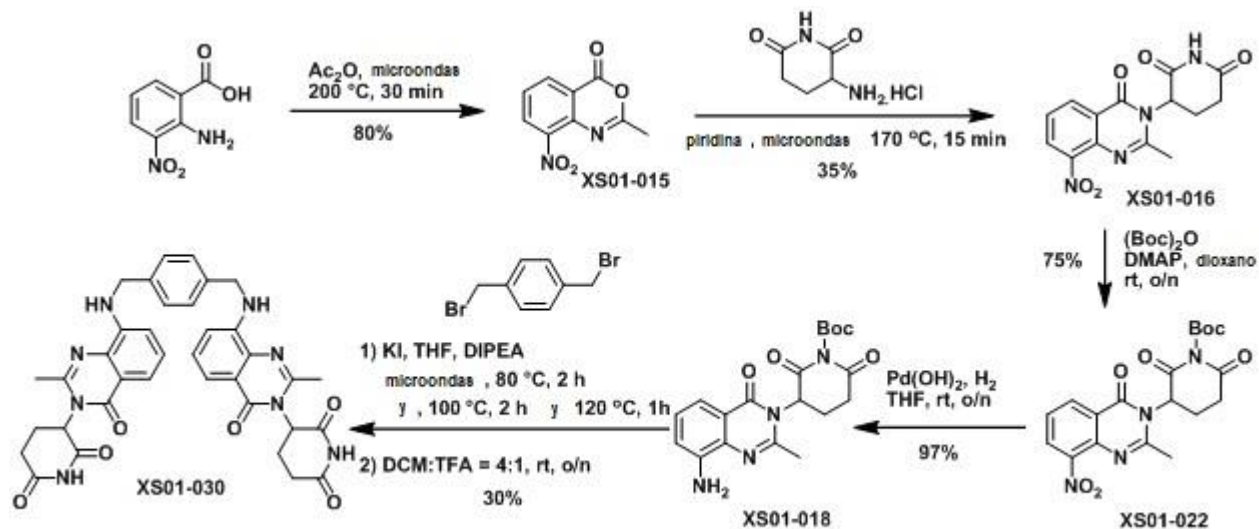
XS01-011

(3S,3'S)-3,3'-(((etano-1,2-diilbisbis(oxi))bisbis(propano-3,1-diil))bisbis(1-oxoisindolina-4,2-diil))bisbis(piperidina-2,6-diona) (XS01-011): se agregó el *bis*-alquino **XS01-008** (100 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml) a una suspensión de paladio sobre carbono (10 mg de Pd/C al 10 %) en THF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con THF. El disolvente del filtrado y el lavado combinados se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar (3S,3'S) -3,3'-(((etano-1,2-diilbis(oxi))bis(propano-3,1-diil))bis(1-oxoisindolin-4,2-diil))bis(piperidin-2,6-diona) (**XS01-011**) (31 mg, 30 %) como un sólido blanco. HPLC 99,9 % (t_R = 7,00 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 235 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 2 H), 7,57 (dd, *J* = 6,0, 2,6 Hz, 2 H), 7,49–7,36 (m, 4 H), 5,13 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 2 H), 4,45 (d, *J* = 17,2 Hz, 2 H), 4,30 (d, *J* = 17,1 Hz, 2 H), 3,49 (s, 4 H), 3,44–3,36 (m, 4 H), 2,92 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 4 H), 2,63–2,52 (m, 2 H), 2,48–2,30 (m, 2 H), 2,06–1,90 (m, 2 H), 1,91–1,74 (m, 4 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 631,4 (M + H)⁺; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₄H₃₉N₄O₈ (M + H)⁺ 631,2762, observado 631,2761.

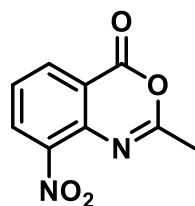
Esquema sintético 37:

5

10



15

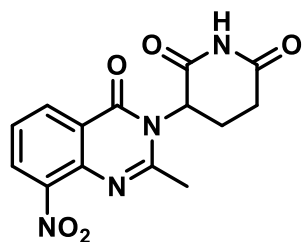


XS01-015

20

2-metil-8-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (XS01-015): se suspendió ácido 2-amino-3-nitrobenzoico (300 mg, 1,65 mmol) en ácido acético anhídrido (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 200°C durante 30 min en el reactor de microondas. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar el producto bruto. Se agregó acetato de etilo (5 ml) al residuo, se agregó hexano (5 ml) y el sólido se filtró para proporcionar 2-metil-8-nitro-4H-benzo[d][1,3] oxazin-4-ona (XS01-015) (270 mg, 80 %) como un sólido marrón. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (m, 2H), 7,73 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

25



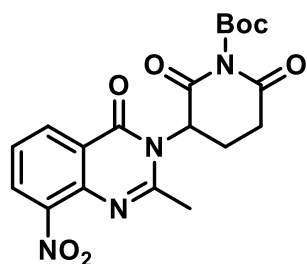
XS01-016

30

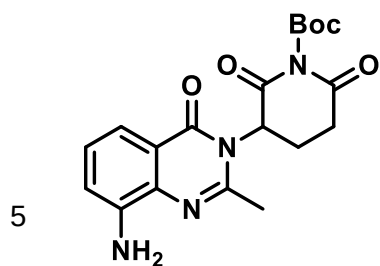
3-(2-metil-8-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona (XS01-016): un vial con una suspensión de 2-metil-8-nitro-4H-benzo[d][1,3] oxazin-4-ona (XS01-015) (3,30 g, 16,00 mmol) e

35

hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (2,90 g, 17,62 mmol) en piridina (24 mL) se calentó a 170 °C durante 15 min en el reactor de microondas. La suspensión enfriada se filtró y se lavó con piridina. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria al vacío. La mezcla resultante se agitó en HCl (1 M) (48 ml), acetato de etilo (24 ml) y éter dietílico (24 ml) durante 2 h. La suspensión se filtró y se lavó con H₂O (24 ml) y acetato de etilo (24 ml) para obtener un sólido negro, que se agitó con metanol (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con metanol para proporcionar 3-(2-metil-8-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-2,6-diona (1,77 g, 35%) como un sólido negro. HPLC 99,9 % (t_R = 6,95 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1 H), 8,30 (m, 2 H), 7,66 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 5,35 (dd, *J* = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 2,94-2,76 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 5H), 2,22 (m, 1H); HPLC-MS (ESI⁺) *m/z* 317,1 (M+H)⁺.

**XS01-018**

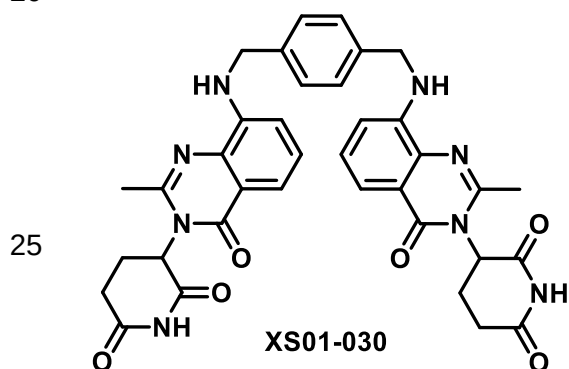
Terc-butilo 3-(2-metil-8-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato (XS01-018): 3-(2-metil-8-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona (**XS01-016**) (1,84 g, 5,82 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,91 g, 8,73 mmol) y DMAP (71 mg, 0,58 mmol) se suspendieron en dioxano (30 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para obtener el residuo bruto. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con H₂O (3 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL), se secó (Na₂SO₄) y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en metanol (8 ml), después de 30 min se formó un sólido, se filtró y se lavó cuidadosamente con una mezcla de metanol/hexano (9/1) para proporcionar *terc*-butilo 3-(2-metil-8-nitro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (**XS01-018**) (1,82 g, 75 %) como un sólido negro. HPLC 87,2 % (t_R = 11,33 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46–8,14 (m, 2 H), 7,67 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 5,62 (dd, *J* = 11,8, 5,6 Hz, 1 H), 3,10–2,95 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,67 (m, 4 H), 2,27 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H); HPLC-MS (ESI⁺) *m/z* 417,2 (M+H)⁺.

**XS01-022**

10 **Terc-butilo** 3-(8-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(**4H**)-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato de etilo (**XS01-022**): se agregó el *terc-butilo* 3-(2 -metil-8-nitro-4-oxoquinazolin-3(**4H**)-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (**XS01-018**) (1,80 g, 4,33 mmol) en THF (50 ml) a una suspensión de hidróxido de paladio (20 % sobre carbono, 210 mg) en THF (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con THF. El disolvente del filtrado y el lavado combinados se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar *terc-butilo* 3-(8-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(**4H**)-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato (**XS01-022**) (1,63 g, 97 %) como un sólido blanco. HPLC 91,7%(t_R = 10,55 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,26–7,09 (m, 2 H), 6,98 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 5,49 (dd, J = 11,7 , 5,7 Hz, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,20 (m, 1 H), 1,80–1,72 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H) ; HPLC-MS (ESI⁺) m/z 387,2 (M+H)⁺.

15

20

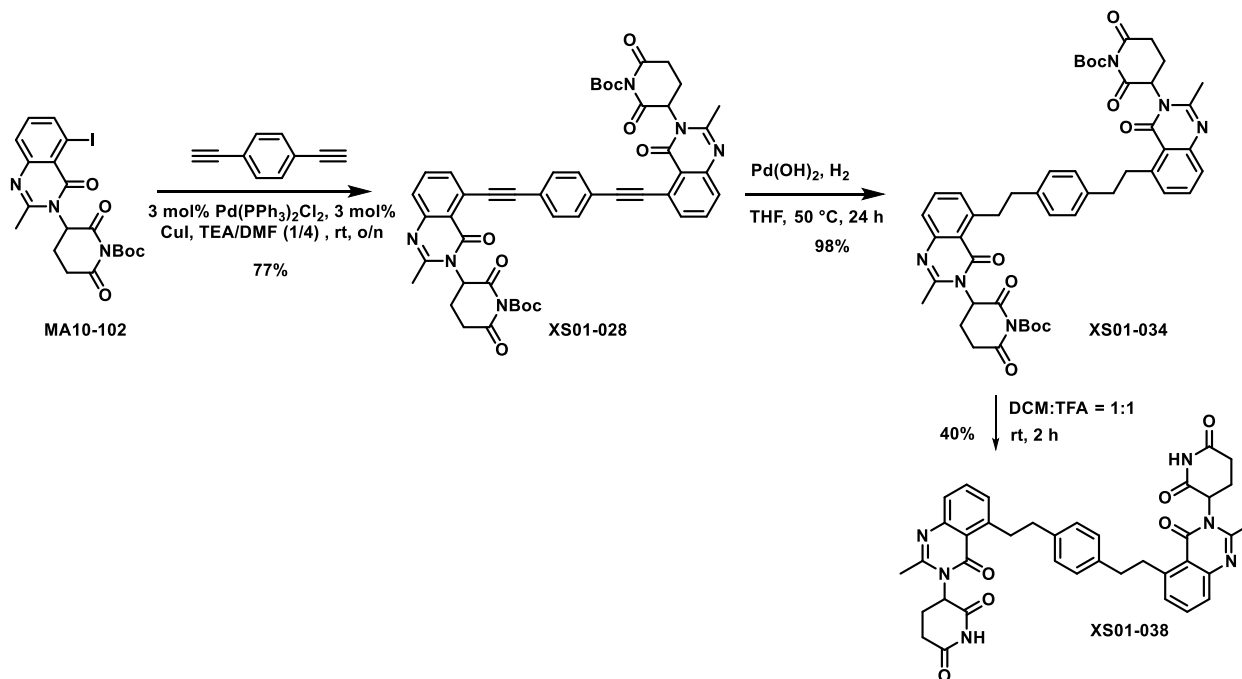


30 **3,3'-((((1,4-fenilenbis(metilen)))bis(azanediil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-8,3(**4H**)-diil))bis(piperidina-2, 6-diona) (**XS01-030**):** *terc-butilo* 3-(8-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(**4H**) -il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato (**XS01-022**)(100 mg, 0,258 mmol), 1,4-bis(bromometil)benceno (33 mg, 0,123 mmol) y yoduro de potasio (8 mg, 0,05 mmol) se suspendieron en THF (1 ml), se agregó DIPEA (45 μ L, 0,25 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, 100 °C durante 2 h y 120 °C durante 1 h en el reactor de microondas. La reacción se controló mediante HPLC-

35

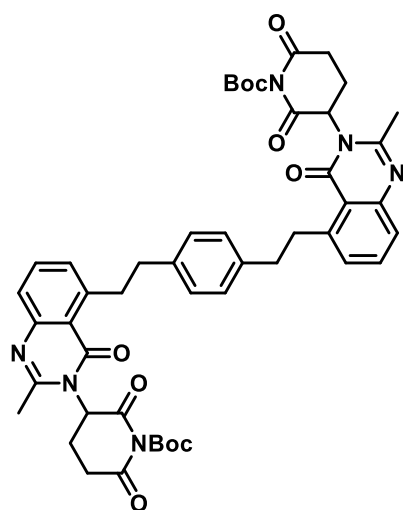
MS. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío y se agregaron agua (10 ml) y diclorometano (10 ml) al residuo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto. Este residuo bruto se disolvió en una mezcla de DCM:TFA = 4:1 (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío. Se agregó diclorometano (10 ml) al residuo y la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en THF (2 ml) y se usó MeOH (20 ml) para su trituración para obtener **XS01-030** (25 mg, 30 %) como un sólido blanco. Pf: 230 °C (dec); HPLC 98 % (t_R = 7,00 min, CH_3OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,01 (s, 2 H), 7,31 (s, 4 H), 7,22 a 6,99 (m, 4 H), 6,81 a 6,51 (m, 2 H), 5,24 (dd, J = 11,4, 5,7 Hz, 2 H), 4,46 (d, J = 6,3 Hz, 4 H), 2,84 (m, 2 H), 2,71-2,53 (m, 10 H), 2,16 (m, 2 H). HPLC-MS (ESI+) m/z 675,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_6$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 675,2674, observado 675,2622.

Esquema sintético 38:



Di-terc-butilo 3,3'-((1,4-fenilenbis(etin-2,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3 (4H)-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (XS01-028): *terc-butilo* 3-(5-yodo-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato (MA10-112) (100 mg, 0,201 mmol), 1,4-dietinilbenceno (11,5 mg, 0,091 mmol) y *dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)* (1,9 mg, 0,0027 mmol) se disolvieron en una mezcla de TEA/DMF (2,5 ml, 1:4, v/v). La solución se desgasificó durante

10 min y se agregó yoduro de cobre(I) (0,52 mg, 0,0027 mmol) en atmósfera de argón. El tubo se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄, y luego se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se utilizaron diclorometano y hexano para la trituración para proporcionar di-*terc*-butilo 3,3'-((1,4-fenilenobis(etin-2,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3 (4*H*)-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (**XS01-028**) (60 mg, 77 %) como un sólido amarillo. HPLC 83,4 %(*t_R* = 13,55 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,76–7,60 (m, 8 H), 5,53 (dd, *J* = 11,7, 5,7 Hz, 2 H), 3,05 (m, 2H), 2,85–2,76 (m, 2H), 2,66 (m, 8H), 2,31–2,15 (m, 2H), 1,50 (s, 18H). HPLC-MS (ESI+) *m/z* 865,4 (M+H)⁺.

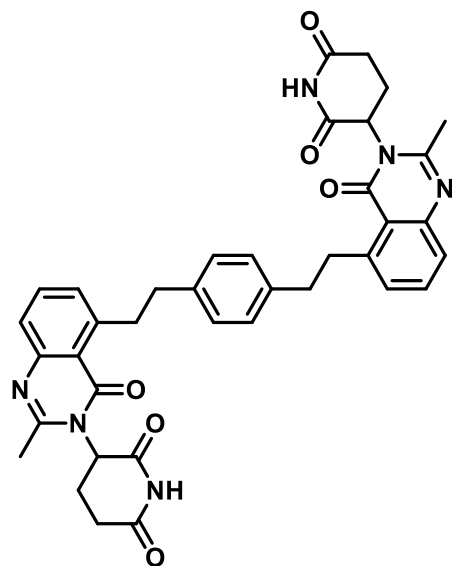


XS01-034

Di-*terc*-butilo 3,3'-((1,4-fenilenbis(etano-2,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3 (4*H*)-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (**XS01-034**): *di-terc*-3,3'-((1,4-fenilenbis(etino-2,1-diil))bis(2-metil-4 -oxoquinazolina-5,3(4*H*)-diil)) bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (**XS01-028**) (60 mg, 0,09 mmol) en THF (3 ml) se agregó a una suspensión de hidróxido de paladio (20 % sobre carbono, 10 mg) en THF (2 ml). La solución se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche a 50°C. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con THF. El disolvente del filtrado y el lavado combinados se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar di-*terc*-butilo 3,3'-((1,4-fenilenbis(etano-2,1-diil))bis (2-metil-4-oxoquinazolina-5,3(4*H*)-diil))bis(2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato) (**XS01-034**) (59 mg, 98 %) como un sólido amarillo. HPLC 86,4 %(*t_R* = 13,85 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75–7,54 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,31–7,15 (m, 2 H), 7,17–7,00 (s, 4 H), 5,50–5,42 (m, 2H), 3,64–

3,55 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 4H), 3,17-2,94 (m, 4H), 2,87-2,66 (m, 8H), 2,64 (s, 6H), 2,22 (m, 2H), 1,24 (s, 18H). HPLC-MS (ESI+) m/z 873,4 (M+H)⁺.

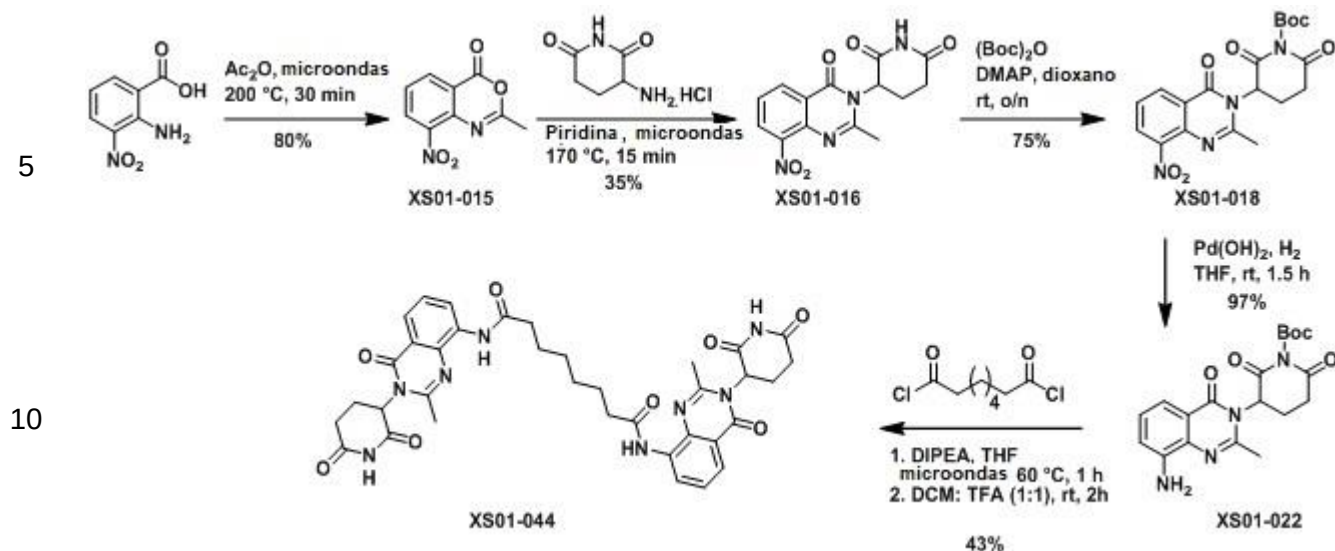
Di-*tert*-butilo 3,3'-((1,4-fenilenobis(etano-2,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3(4H)-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato)



XS01-038

3,3'-((1,4-fenilenobis(etano-2,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3(4H)-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (XS01-038): se disolvió di-*tert*-butil 3,3'-((1,4-fenilenobis(etano-2,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3(4H)-diil))bis(2,6-dioxopiperidina-1-carboxilato) (XS01-034) (60 mg, 0,068 mmol) en una mezcla de DCM:TFA (2 ml, 1:1 v/v), y la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La HPLC y la TLC indicaron que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío, se agregó diclorometano (5 ml) y la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en THF (1 ml) y se trituró con MeOH para proporcionar 3,3'-((1,4-fenilenobis(etano-2,1-diil))bis(2-metil-4-oxoquinazolina-5,3(4H)-diil))bis(piperidina-2,6-diona) (XS01-038) (18 mg, 40 %) como un sólido blanco. HPLC 95,5 % (t_R = 15,35 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); Pf: 221 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 2 H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,46 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 2 H), 7,20 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 2H), 7,09 (s, 4H), 5,23 (dd, J = 11,5, 5,8 Hz, 2H), 3,50–3,34 (m, 4H), 2,94–2,78 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,63 (s, 10H), 2,25-2,12 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+) m/z 673,4 (M+H)⁺; HRMS (ESI +) m/z calculado para C₃₈H₃₆N₆NaO₆ (M + Na)⁺ 695,2589, observado 695,2581.

Esquema sintético 39:



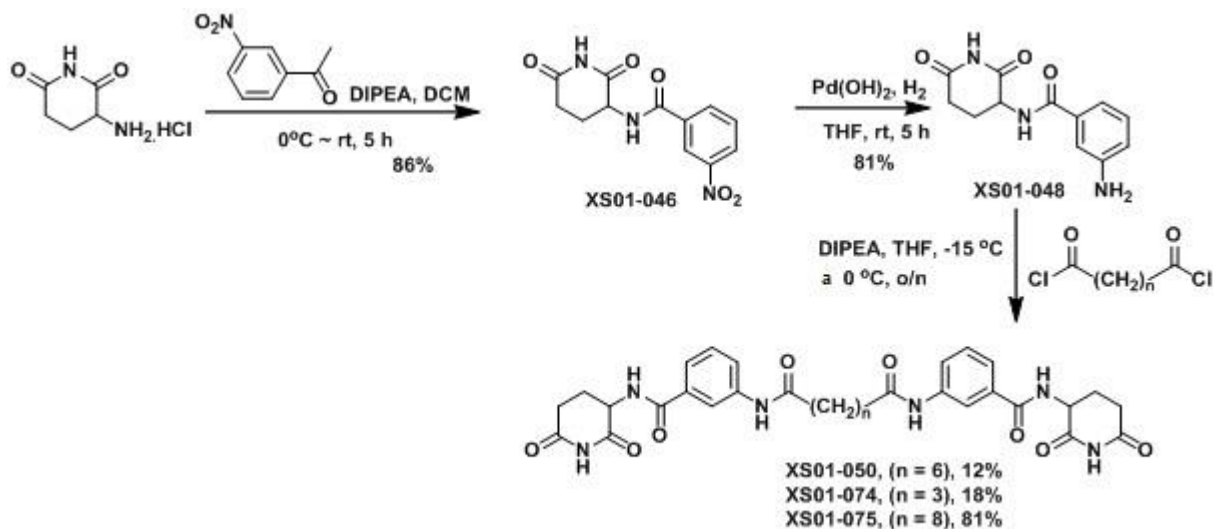
15 ***N*¹-*N*⁸-bis(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)octanediámid** (**XS01-044**): *terc-butilo* 3-(8-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2,6-dioxopiperidin-1-carboxilato (**XS01-022**) (133 mg, 0,344 mmol) y DIPEA (64 mg, 0,497 mmol) en THF (1,8 ml) en un vial de microondas. Se agregó dicloruro de octanodioílo (35 mg, 0,164 mmol) a la solución. Se selló el tubo y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C en un reactor de microondas durante 1 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío, se agregó diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en una mezcla de DCM:TFA (6 ml, 1:1 v/v) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar el producto bruto que se disolvió en THF (1 ml). Se agregó metanol a la solución para precipitar un sólido, que se filtró y se secó para proporcionar

20

25 *N*¹,*N*⁸-bis(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)octanodiámid (**XS01-044**) (50 mg, 43 %) como un sólido blanco. HPLC 98,4 %(*t_R* = 12,49 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); Pf: 206 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 2 H), 9,56 (s, 2 H), 8,63 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 2 H), 7,68 (m, 2 H), 7,44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5,29 (dd, *J* = 11.6, 5.7 Hz, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,64-2,52 (m, 8H), 2,18 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 4H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 711,3 (M + H)⁺; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₆H₃₈N₈NaO₈ (M+Na)⁺ 733,2705, observado 733,2700.

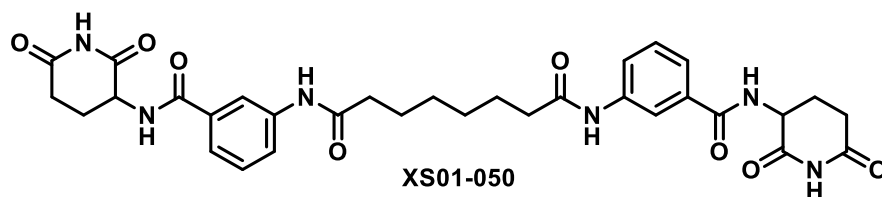
30

Esquema sintético 40:

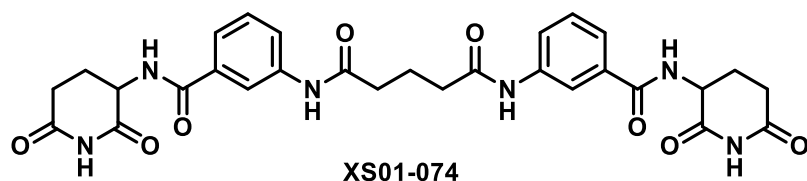


***N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il) -3-nitrobenzamida (XS01-046):** se agregó gota a gota cloruro de 3-nitrobenzoílo (270 mg, 1,46 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C a una solución de hidrocloreto de 3-aminopiperidina-2,6-diona (200 mg, 1,215 mmol) y DIPEA (471 mg, 3,65 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, y se agregó diclorometano (10 ml) y H₂O (10 ml) al residuo. La fase orgánica se separó y se lavó con NH₄Cl saturado (10 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-nitrobenzamida (**XS01-046**) (285 mg, 86 %) como un sólido blanco. HPLC 100,0% (*t_R* = 8,34 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1 H), 9,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,73 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 8,33 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,15 m, 1H), 2,02 (m, 1 H).

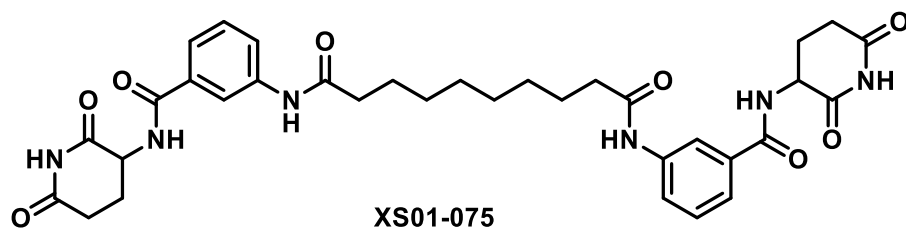
3-amino-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida (XS01-048): la *N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-nitrobenzamida (**XS01-046**) (180 mg, 0,65 mmol) en THF (5 ml) a una suspensión de hidróxido de paladio (20 % sobre carbono, 18 mg) en THF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con THF. El disolvente del filtrado y el lavado combinados se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar 3-amino-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida (**XS01-048**) (130 mg, 81 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1 H), 8,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,14–7,02 (m, 2 H), 6,98 (m, 1 H), 6,71 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,75 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,58-2,53 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 248,2 (M + H)⁺.



***N*¹,*N*⁸-Bis(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoyl)fenil)octanodiamida (XS01-050):** se disolvieron 3-amino-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida (XS01-048) (100 mg, 0,404 mmol) y DIPEA (75 mg, 0,578 mmol) en THF (4 ml). Se agregó dicloruro de octanodioilo (41 mg, 0,193 mmol) en THF (1 ml) a la solución, gota a gota a -15 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, se agregaron diclorometano (10 ml) y H₂O (10 ml) y se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (5 x 10 ml). El disolvente se eliminó de las capas orgánicas combinadas mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar el producto bruto, que se trituró con MeOH (3 x 5 ml) para obtener *N*¹,*N*⁸-bis(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoyl)fenil) octanodiamida (**XS01-050**) (15 mg, 12 %) como un sólido blanco. HPLC 99,9 %(*t*_R = 6,79 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); Pf: 240 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 2 H), 10,10 (s, 2 H), 8,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 8,12 (t, *J* = 1,9 Hz, 2 H), 7,95–7,70 (m, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 7,46 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 4,85 (m, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 2,66–2,58 (m, 2 H), 2,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 4 H), 2,18 (m, 2 H), 2,09–1,93 (m, 2 H), 1,78–1,59 (m, 4 H), 1,53–1,05 (m, 4 H); HRMS (ESI +) *m/z* calculado para C₃₂H₃₆N₆NaO₈ (M+Na)⁺ 655,2487, observado 655,2482.



***N*¹,*N*⁵-bis(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoyl)fenil)glutaramida (XS01-074):** se preparó de la misma manera que **XS01-050** a partir de 3-amino-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida (**XS01-048**) (100 mg, 0,404 mmol) y dicloruro de glutaroilo (33 mg, 0,193 mmol) proporcionan *N*¹,*N*⁵-bis(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoyl)fenil)glutaramida (**XS01-074**) (21 mg, 18 %) como un sólido blanco. HPLC 99,7 %(*t*_R = 12,04 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); Pf: 232 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 2 H), 10,09 (s, 2 H), 8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 8,09 (t, *J* = 1,9 Hz, 2 H), 7,91–7,65 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,41 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 4,79 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 2,59–2,52 (m, 2 H), 2,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 4 H), 2,23–2,04 (m, 2 H), 2,03–1,80 (m, 4 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 613,2 (M+Na)⁺; HRMS (ESI +) *m/z* calculado para C₂₉H₃₀N₆NaO₈ (M+Na)⁺ 613,2017, observado 613,2014.

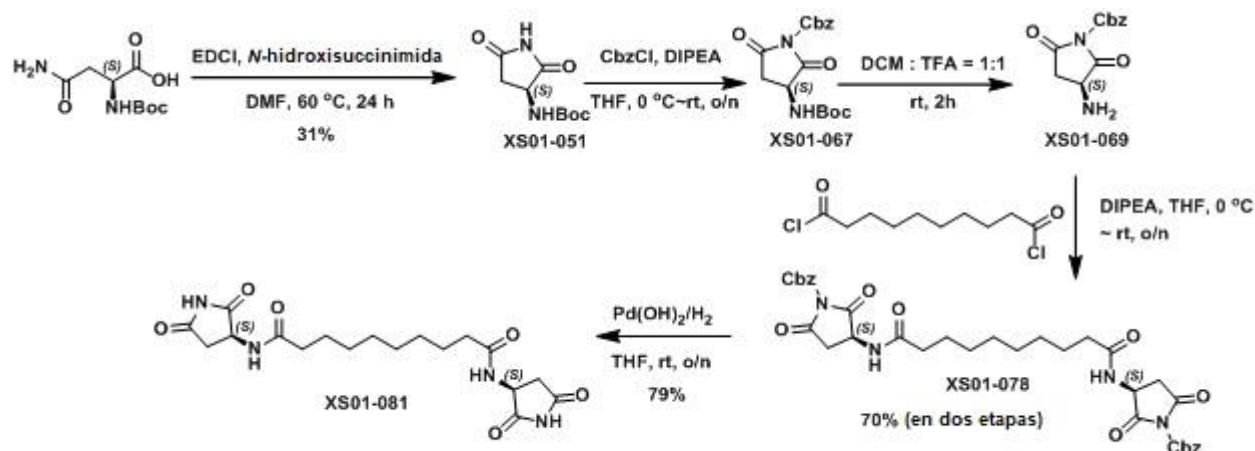


***N*¹,*N*¹⁰-bis(3-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)carbamoyl)fenil)decanodiamida (XS01-075):** este se preparó de la misma manera que **XS01-050 a** a partir de 3-amino-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)benzamida (**XS01-048**) (100 mg, 0,404 mmol) y dicloruro de decanodioilo (46 mg, 0,193 mmol) para proporcionar *N*¹,*N*¹⁰-bis(3-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)carbamoyl)fenil)decanodiamida (XS01-075) (106 mg, 81 %) como un sólido blanco. HPLC 96,9 % (*t*_R = 13,88 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); Pf: 223 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 2 H), 10,02 (s, 2 H), 8,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 8,06 (t, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,79 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 4 H), 2,19-2,06 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 1,67-1,52 (m, 4 H), 1,31 (s, 8 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 661,4 (M+H)⁺; HRMS (ESI +) *m/z* calculado para C₃₄H₄₀N₆NaO₈ (M+Na)⁺ 683,2800, observado 683,2797.

10

15

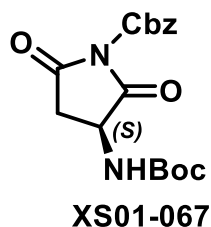
Esquema sintético 41:



Terc-butilo (S)-(2,5-dioxopirrolidin-3-yl)carbamato (XS01-051): una mezcla de(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina (1,00 g, 4,31 mmol), EDCI (907 mg, 4,74 mmol) y *N*-hidroxisuccinimida (545 mg, 4,74 mmol) en dimetilformamida (18 ml) se agitó a 60 °C durante 24 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se agregó H₂O (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 10 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se

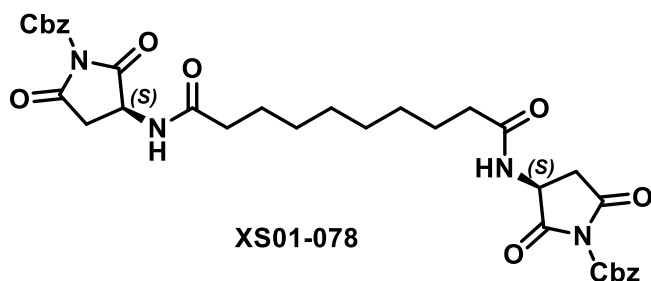
35

secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El residuo se trituró con metanol/éter dietílico/hexano para proporcionar *tert*-butilo (S)-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)carbamato (**XS01-051**) (282 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,17 (s, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,45–4,17 (m, 1 H), 2,94–2,70 (m, 2 H), 2,50–2,35 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H); HPLC-MS (ESI +) m/z 237,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. (Ver Wo2017/161119.)



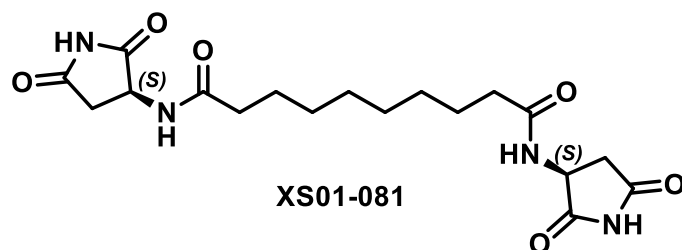
Bencilo (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato (XS01-067):

se agregó cloroformiato de bencilo (358 mg, 2,10 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a 0 °C a una mezcla de *tert*-butilo (S)-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)carbamato (**XS01-051**) (300 mg, 1,40 mmol) y DIPEA (362 mg, 2,80 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío, diclorometano (20 ml) y NaHCO_3 saturado (20 ml) se agregaron al residuo. La fase orgánica se separó y se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. La purificación del producto bruto por cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH en diclorometano) proporcionó (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,5-dioxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (**XS01-067**) (141 mg, 29 %) como un sólido blanco. HPLC 100,0% ($t_R = 11,51$ min, CH_3OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,57–7,44 (m, 2 H), 7,44–7,31 (m, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 4,48 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,76–2,55 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H); HPLC-MS (ESI +) m/z 719,3 ($2\text{M} + \text{Na}$) $^+$.



Dibencilo 3,3'-(decanodioilbis(azanedil))(3S,3'S)-bis(2,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato) (XS01-078): Bencilo (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,5-dioxopirrolidin-1-carboxilato (**XS01-067**)

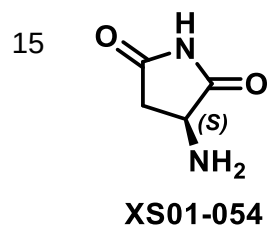
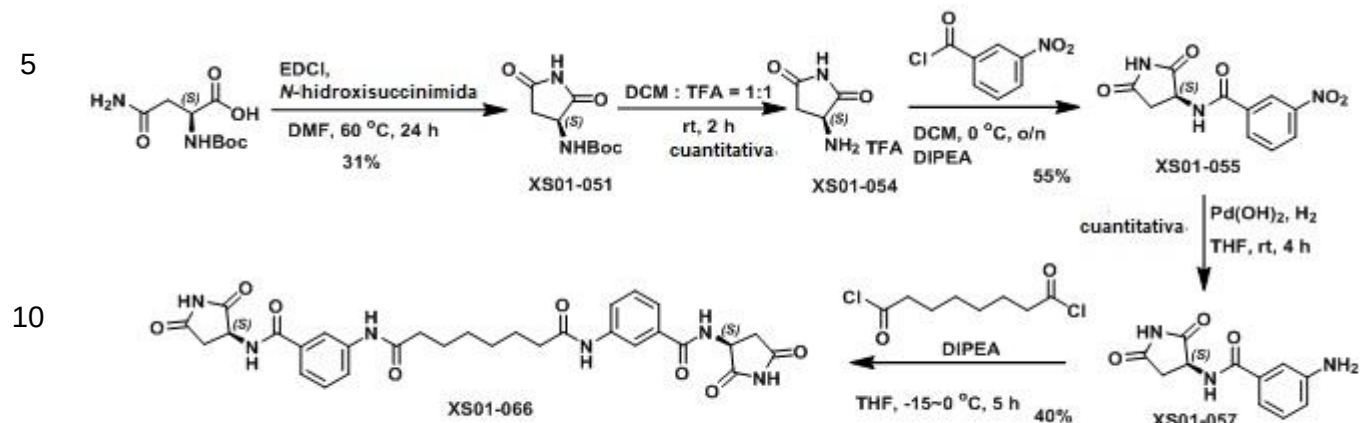
(247 mg, 0,71 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano:TFA = 1:1, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar la amina **XS01-069**, que se usó sin purificación adicional. La amina se suspendió en THF (10 ml) y se agregó DIPEA (262 mg, 2,03 mmol) a la solución. Esta solución se agitó a 0 °C y luego se agregó dicloruro de decandioilo (81 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria al vacío, se agregaron diclorometano (10 ml) y H₂O (10 ml). La capa acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. La purificación del material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH en diclorometano) proporcionó dibencilo 3,3'-(decanodioilbis(azanediil))(3*S*,3'*S*)-bis(2,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato) (**XS01-078**) (157 mg, 70%) como un sólido blanco. HPLC 100,0 % (*t_R* = 12,04 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,53–7,29 (m, 10 H), 5,39 (s, 4 H), 4,60–4,36 (m, 2 H), 3,02 (dd, *J* = 17,8, 9,7 Hz, 2 H), 2,69–2,55 (m, 2 H), 2,10 (m, 4 H), 1,47 (m, 4 H), 1,23 (s, 8 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 685,3 (M+Na)⁺.



N¹,N¹⁰-bis((S)-2,5-dioxopirrolidin-3-il)decanediamida (XS01-081): se cargaron hidróxido de paladio (20 % sobre carbono, 20 mg) y THF (15 ml) en un matraz de fondo redondo, se aplicó vacío dos veces y finalmente se llenó de hidrógeno. Dibencilo 3,3'-(decanodioilbis(azanediil)) (3*S*, 3'*S*)-bis(2,5-dioxopirrolidina-1-carboxilato) (**XS01-078**) (150 mg, 0,226 mmol) en THF (5 ml) se agregó a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con THF. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se trituró con la mezcla de metanol/dietil éter/ hexano/acetato de etilo = 1/1/1/1 para obtener N¹,N¹⁰-bis((S)-2,5-dioxopirrolidin-3-il)decanediamida (**XS01-081**) (71 mg, 79%) como un sólido blanco. Pf: 201 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,18 (s, 2 H), 8,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 4,36 (m, 2 H), 2,85 (dd, *J* = 17,5, 9,3 Hz, 2H), 2,46 (dd, *J* = 17,5, 5,5 Hz, 2H), 2,11–2,02 (m, 4H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,24 (s, 8H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 395,2 (M+H)⁺; HRMS (ESI +) *m/z* calculado para C₁₈H₂₆N₄NaO₆

(M+Na)⁺ 417,1745, observado 417,1742.

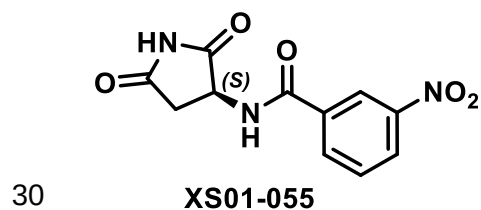
Esquema sintético 42:



20

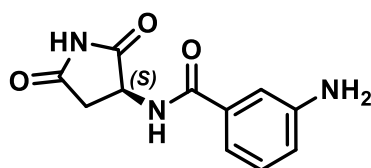
(S)-3-aminopirrolidina-2,5-diona (XS01-054): *terc-butilo* (S)-(2,5-dioxopirrolidin-3-il) carbamato (XS01-051) (280 mg, 1,31 mmol) se disolvió en la mezcla de diclorometano:metanol = 1:1, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener (S)-3-aminopirrolidin-2,5-diona (XS01-054) (290 mg, 97%) como un gel amarillo. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,72 (s, 1 H), 8,54 (s, 2 H), 4,33 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 1 H), 2,96 (dd, *J* = 17,7, 9,2 Hz, 1 H), 2,69-2,55 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 115,2 (M + H)⁺.

25



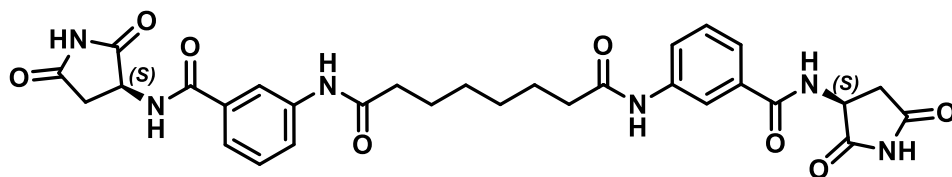
(S)-N-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-3-nitrobenzamida (XS02-055): (S)-3-aminopirrolidina-2,5-diona (XS01-054) (460 mg, 2,02 mmol) y DIPEA (1042 mg, 8,07 mmol) se agitaron en diclorometano (10 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de 3-nitrobenzoílo (299 mg, 1,61

mmol) en diclorometano (3 ml) a la solución a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (20 ml) y diclorometano (20 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. La purificación del material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (0-5% de MeOH en diclorometano) proporcionó (S) -N-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-3-nitrobenzamida (245 mg, 58 %) como un blanco sólido. HPLC 89,3 %(*t_R* = 7,87 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1 H), 9,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,68 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 7,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 2,99 (dd, *J* = 17,6, 9,4 Hz, 1 H), 2,83-2,61 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 264,2 (M + H)⁺.



XS01-057

(S)-3-amino-N-(2,5-dioxopirrolidin-3-il) benzamida (XS01-057): (S)-N-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-3-nitrobenzamida (XS02-055) (240 mg, 0,91 mmol) en THF (2 ml) se agregó a una suspensión de hidróxido de paladio (20 % sobre carbono, 24 mg) en THF (8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, que se lavó con THF. El disolvente del filtrado y los lavados combinados se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar (S) -3-amino-N-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)benzamida (XS01-057) (210 mg, 99 %) como un sólido blanco. HPLC 86,6 %(*t_R* = 2,72 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s, 1 H), 8,93–8,62 (m, 1 H), 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,01 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97–6,89 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,77–4,47 (m, 1H), 3,04–2,80 (m, 1H), 2,70–2,54 (m, 1H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 234,1 (M+H)⁺.

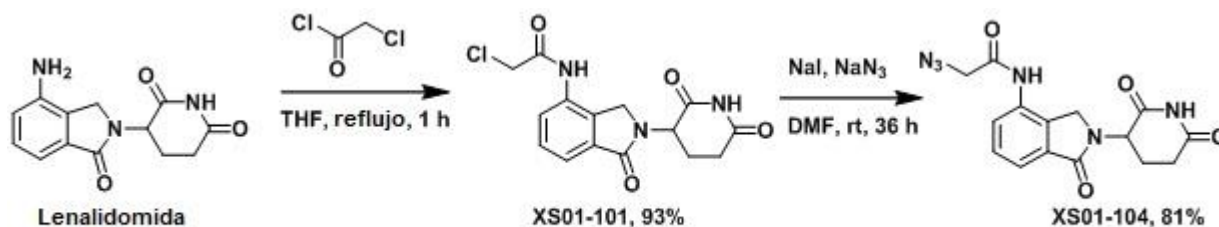


XS01-066

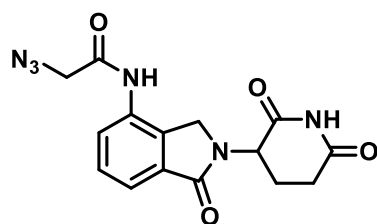
N¹,N⁸-bis(3-(((S)-2,5-dioxopirrolidin-3-il)carbamoyl)fenil) octanodiamida (XS01-066): se disolvieron (S)-3-amino-N-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)benzamida (XS01-057) (80 mg, 0,343 mmol) y DIPEA (63 mg, 0,490 mmol) en THF (8 ml), dicloruro de octanodioilo (35 mg, 0,163 mmol) en THF (2

ml) a la solución a -15 ° C, la mezcla de reacción se agitó a 0 ° C durante 5 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío y se agregaron al residuo H₂O (10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 x 10 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con salmuera (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se trituró con metanol (3 x 5 ml), para obtener *N*¹·*N*⁸-bis(3-(((S)-2,5-dioxopirrolidin-3-il)carbamoyl)fenil)octanodiamida(**XS01- 066**) (40 mg, 40 %) como un sólido blanco. Pf: 218 °C (dec); HPLC 99,9%(*t_R* = 6,75 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (s, 2 H), 10,03 (s, 2 H), 9,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 8,08 (t, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,67 (m, 2H), 2,94 (dd, *J* = 17,5, 9,3 Hz, 2H), 2,69– 2,55 (m, 2 H), 2,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 4 H), 1,61 (t, *J* = 7,0 Hz, 4 H), 1,35 (d, *J* = 4,1 Hz, 4 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 605,3 (M+H)⁺; HRMS (ESI +) *m/z* calculado para C₃₀H₃₂N₆NaO₈ (M+Na)⁺ 627,2174, observado 627,2181.

Esquema sintético 43:

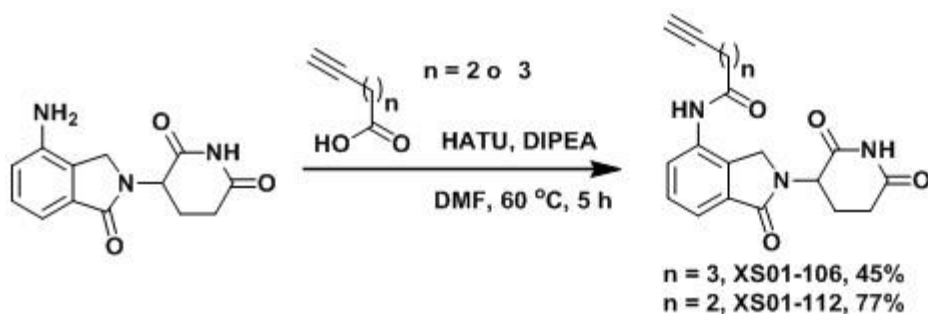


2-cloro-*N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-4-il)acetamida (XS01-101): A una solución de 3-(4-amino-1-oxoisoindolína-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1,93 mmol) en THF (20 ml) se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (435 mg, 3,86 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó a vacío y el sólido resultante se suspendió en éter dietílico (20 ml) y se filtró para obtener 2-cloro-*N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-4-il)acetamida (**XS01-101**) (600 mg, 93 %) como un sólido blanco. HPLC 98,9%(*t_R* = 7,98 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,64–7,42 (m, 2 H), 5,16 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,46–4,28 (m, 4 H), 2,92 (m, 1 H), 2,68–2,57 (m, 1 H), 2,43–2,28 (m, 1 H), 2,10– 1,96 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 336,1 (M+H)⁺. (Ver US2003/96841.)



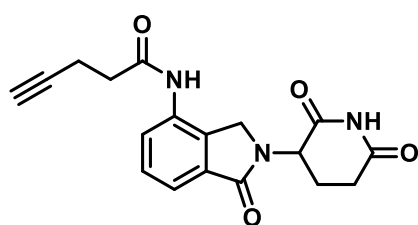
XS01-104

2-Azido-*N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)acetamida (XS01-104): A una suspensión agitada de 2-cloro-*N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)acetamida (**XS01-101**) (530 mg, 1,58 mmol) en acetona (50 ml) se agregó yoduro de sodio (473 mg, 3,16 mmol) y azida de sodio (205 mg, 3,16 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se evaporó *al vacío* para proporcionar un sólido blanquecino, que se suspendió en una mezcla de diclorometano/H₂O = 1/1 (10 ml) y se filtró para obtener 2-azido-*N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)acetamida (**XS01-104**) (668 mg, 81 %) como un sólido blanco. HPLC 94,5% (t_R = 8,00 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 7,84 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,66–7,33 (m, 2 H), 5,16 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,52–4,24 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 1H) 2,04 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) m/z 343,0 (M+H)⁺. (Ver US2003/96841.)



***N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)hex-5-inamida (XS01-106):** Se disolvieron 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (50 mg, 0,19 mmol), ácido hex-5-inoico (24 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (75 mg, 0,58 mmol) en DMF (1 ml) y se agitaron durante 5 minutos. Se agregó HATU (73 mg, 0,19 mmol) a la solución y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para obtener el producto bruto. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH en diclorometano) proporcionó *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)hex-5-inamida (**XS01-106**) (31 mg, 45%) como un sólido blanco. HPLC 92,4% (t_R = 9,02 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 7,82 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1 H),

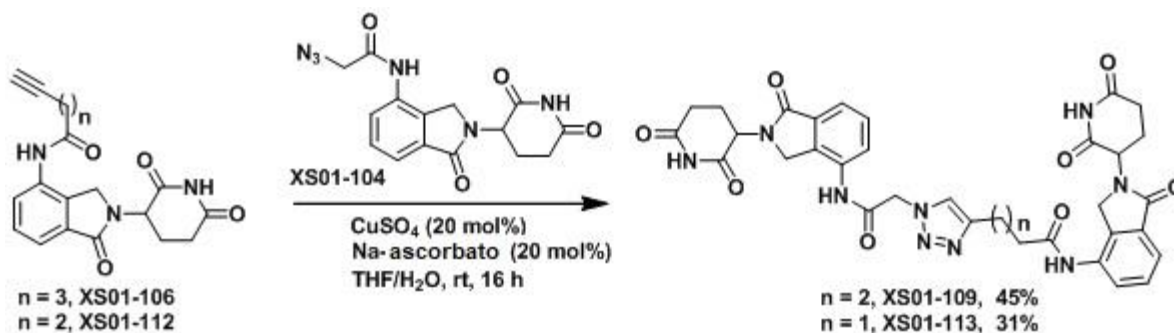
7,59–7,36 (m, 2 H), 5,15 (dd, $J = 13,4, 5,1$ Hz, 1 H), 4,62–4,23 (m, 2 H), 2,92 (m, 1 H), 2,83 (t, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 2,67–2,54 (m, 1 H), 2,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,42–2,30 (m, 1 H), 2,25 (m, 2 H), 2,03 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H); HPLC-MS (ESI +) m/z 354,2 (M+H)⁺.



XS01-112

***N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)pent-4-inamida (XS01-112):** se preparó de la misma manera que **XS01-106** a partir de 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,77 mmol) y ácido pent-4-inoico (83 mg, 0,85 mmol) para proporcionar *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)pent-4-inamida (**XS01-112**) (200 mg, 77%) como un sólido blanco. HPLC 94,5% ($t_R = 8,25$ min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 7,82 (dd, $J = 7,3, 1,7$ Hz, 1 H), 7,63–7,35 (m, 2 H), 5,26 a 4,98 (m, 1 H), 4,56 a 4,19 (m, 2 H), 2,93 (m, 1 H), 2,83 (t, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 2,64 (dd, $J = 3,8, 1,9$ Hz, 1 H), 2,58 (dd, $J = 8,4, 6,9$ Hz, 2 H), 2,49–2,43 (m, 2 H), 2,41–2,27 (m, 1 H), 2,04 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI +) m/z 338,2 (MH)⁺.

Esquema sintético 44:

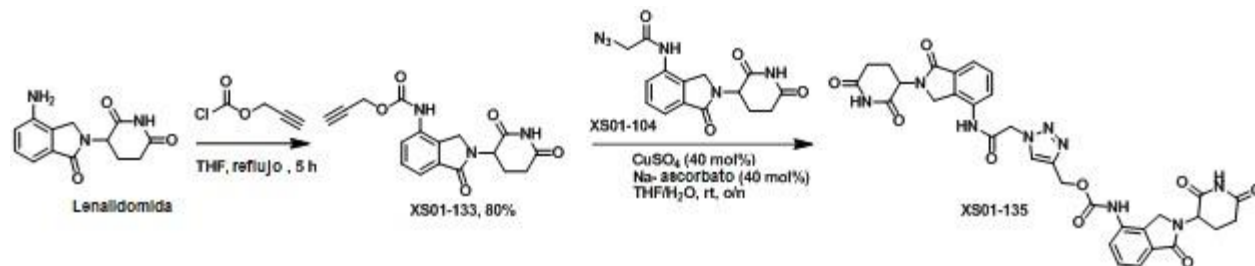


***N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)-4-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl) amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butanamida (XS01-109):** 2-azido*N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)acetamida (**XS01-104**) (29 mg, 0,085 mmol), sulfato de cobre(II) (2,7 mg, 0,017 mmol), ascorbato de sodio (3,4 mg, 0,017 mmol) y *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)hex-5-inamida (**XS01-106**) (30 mg, 0,085 mmol) se agregaron en un tubo de

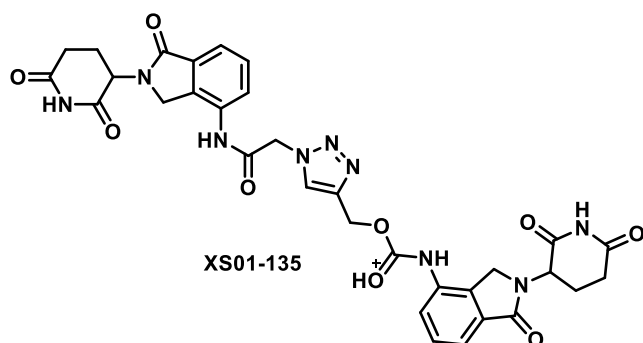
microondas, THF (1 ml) y 3-4 gotas de H₂O se agregaron después, la mezcla se purgó con argón durante 5 min, el tubo se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH en diclorometano) proporcionó *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-4-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)butanamida (**XS01-109**) (30 mg, 52 %) como un sólido blanco. HPLC 100,0 % (t_R = 12,09 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 231 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (d, *J* = 13,9 Hz, 2 H), 10,31 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 (m, 2H), 7,67–7,37 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 5,16 (m, 2H), 4,58–4,25 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,41–2,26 (m, 2H), 2,10–1,99 (m, 2H), 1,96 (m, 2H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 696,3 (M + H)⁺; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₄H₃₄N₉O₈ (M+H)⁺ 696,2525, observado 696,2509.

***N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-3-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanamida** (**XS01-113**): este se preparó de la misma manera que **XS01-109** a partir de la azida **XS01-104** (66 mg, 0,195 mmol) y *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)pent-4-inamida (**XS01-112**) (60 mg, 0,177 mmol) para obtener *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-3-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanamida (**XS01-113**) (37 mg, 31 %) como un sólido blanco. HPLC 100,0% (t_R = 11,72 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 221 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 10,30 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,87–7,78 (m, 2H), 7,62–7,41 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 5,22–5,07 (m, 2H), 4,54–4,20 (m, 4H), 3,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,91 (m, 2 H), 2,77 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,68–2,54 (m, 2 H), 2,41–2,26 (m, 2 H), 2,14–1,96 (m, 2 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 682,1 (M+H)⁺; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₃H₃₂N₉O₈ (M+H)⁺ 682,2368, observado 682,2352.

Esquema sintético 45:

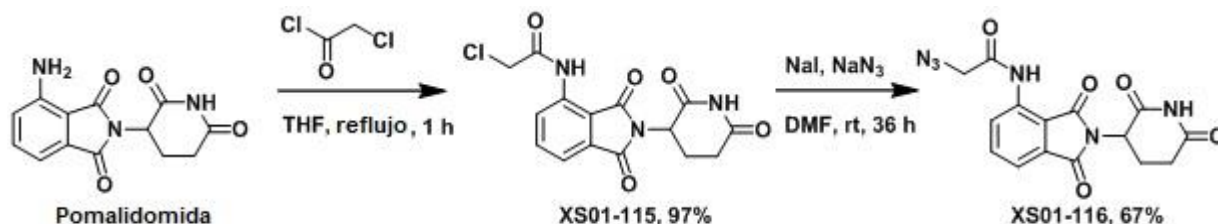


Prop-2-in-1-il (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)carbamato (XS01-133): se suspendió 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il) piperidin-2,6-diona (200 mg, 0,77 mmol) en THF (15 ml), se agregó cloroformiato de propargilo (183 mg, 1,54 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó *al vacío* para proporcionar un sólido blanquecino, que se suspendió con éter dietílico para obtener prop-2-in-1-il(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)carbamato (**XS01-133**) (210 mg, 80 %) como un sólido blanco. HPLC 93,4 % (t_R = 9,68 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,57–7,35 (m, 2 H), 5,13 (dd, *J* = 13,3 , 5,1 Hz, 1 H), 4,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 4,61 a 4,20 (m, 2 H), 3,59 (s, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,66-2,55 (m, 1 H) , 2,35 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 342,2 (M+H)⁺.



(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) -1-oxoisindolin-4-il) amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)carbamato (XS01-135): este se preparó de la misma manera que **XS01-109 a** partir de la azida (**XS01 -104**) (40 mg, 0,117 mmol) y alquino **XS01-133** para obtener (1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)carbamato (**XS01-135**) (35 mg, 43 %) como un sólido blanco. HPLC 100,0 % (t_R = 11,72 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 220 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1 H), 11,01 (s, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,61–7,44 (m, 4 H), 5,43 (s, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 5,15 (m , 2H), 4,56–4,23 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,69–2,55 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,05 (m, 2H); HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₂H₃₀N₉O₉ (M+H)⁺ 684,2161, observado 684,2141.

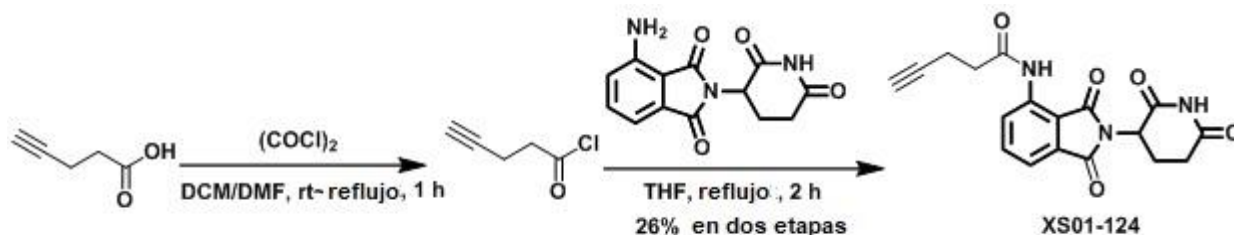
Esquema sintético 46:



2-cloro-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (XS01-115): a una solución de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (500 mg, 1,83 mmol) en THF (30 ml) se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (413 mg, 3,66 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó *al vacío* y el sólido resultante se suspendió en éter dietílico (20 ml) y se filtró para obtener 2-cloro-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4 -il) acetamida (**XS01-115**) (620 mg, 97 %) como un sólido blanco. HPLC 97,7 % ($t_R = 9,90$ min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H), 8,55 (dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 7,4, 0,7 Hz, 1 H), 5,17 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 2,90 (m, 1 H), 2,68-2,59 (m, 1 H), 2,59-2,52 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 350,1 (M+H)⁺. (Ver US2003/96841.)

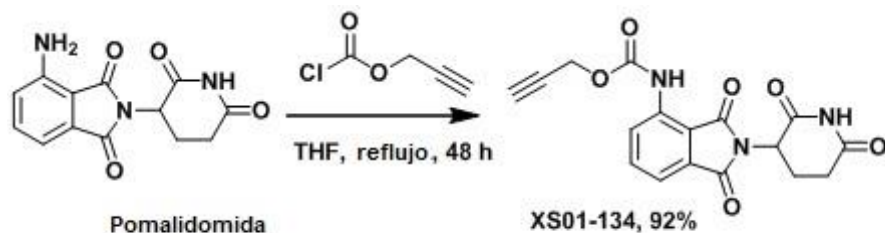
2-azido-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (XS01-116): a una suspensión agitada de 2-cloro-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (**XS01-115**) (200 mg, 0,73 mmol) en acetona (50 ml) se le agregó yoduro de sodio (257 mg, 1,72 mmol) y azida de sodio (223 mg, 3,43 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se evaporó *al vacío* para proporcionar un sólido blanquecino, que se suspendió en una mezcla de diclorometano/H₂O = 1/1 (10 ml) para obtener 2-azidoN-(2-(2,6- dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (**XS01-116**) (410 mg, 67 %) como un sólido blanco. HPLC 84,8 % ($t_R = 9,76$ min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 8,52 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 5,17 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 2,90 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,54 (dd, *J* = 13,4, 4,4 Hz, 1 H), 2,08 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 357,1 (M+H)⁺. (Ver US2003/96841.)

Esquema sintético 47:



***N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)pent-4-inamida (XS01-124):** se agregó cloruro de oxalilo (1,32 g, 10,39 mmol) a ácido pent-4-inoico (680 mg, 6,93 mmol) en diclorometano (5 ml). Se agregó dimetilformamida (1~2 gotas) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el cloruro de ácido bruto. Se agregó tetrahidrofurano (10 ml) al residuo y se agregó 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (180 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para obtener el producto bruto. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH en diclorometano) proporcionó *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)pent-4-inamida (**XS01-124**) (60 mg, 26%) como un sólido blanco. HPLC 85,7% ($t_R = 9,81$ min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (d, *J* = 33,8 Hz, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,46 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,85 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 5,21–5,06 (m, 1 H), 3,00–2,84 (m, 1 H), 2,82 (t, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 2,66–2,53 (m, 1 H), 2,13–1,97 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 376,2 (*M*+ Na)⁺.

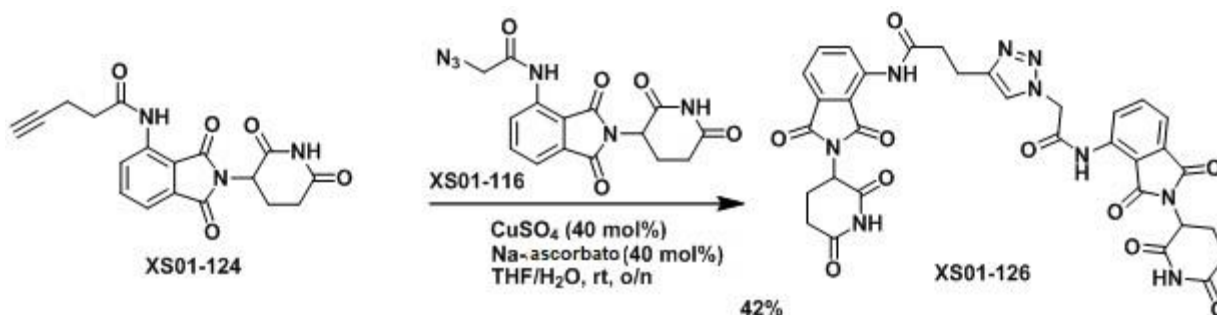
Esquema sintético 48:



Prop-2-in-1-ilo (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)carbamato (XS01-134): este se preparó de la misma manera que **XS01-133** a partir de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (300 mg, 1,10 mmol) y cloroformiato de propargilo (325 mg, 2,74 mmol) para obtener prop-2-in-1-ilo (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)carbamato (**XS01-134**) (360

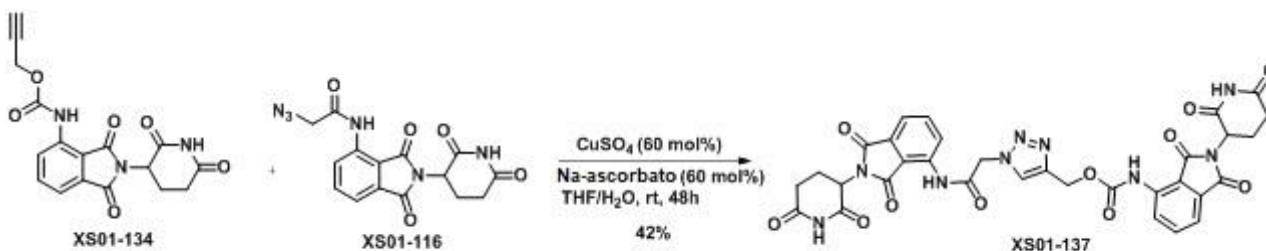
mg, 92 %) como un sólido blanco. HPLC 83,3%(t_R = 9,01 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 7,3, 0,7 Hz, 1 H), 5,15 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 2 H), 3,64 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,68-2,57 (m, 2 H), 2,13-1,99 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 356,2 (M+Na)⁺.

Esquema sintético 49:



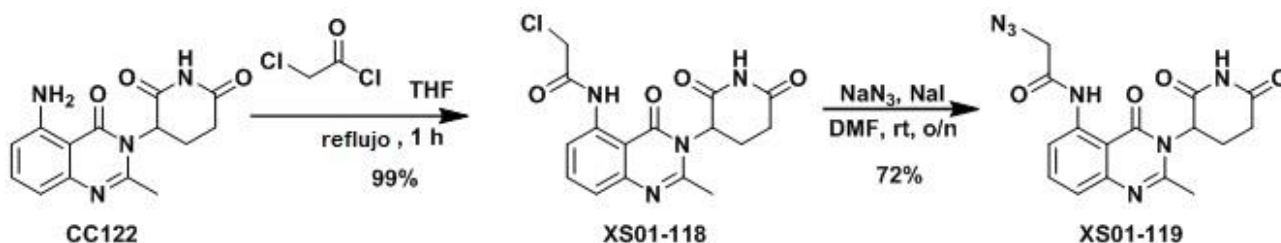
***N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)-3-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanamida** (XS01-126): este se preparó de la misma manera que XS01-109 a partir de azida XS01-116 (28 mg, 0,079 mmol), sulfato de cobre(II) (5,0 mg, 0,032 mmol), ascorbato de sodio (6,3 mg, 0,032 mmol) y alquino XS01-124 para obtener *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)-3-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanamida (XS01-126) (24 mg, 42 %) como un sólido blanco. HPLC 99,8%(t_R = 13,35 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 209 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 2 H), 10,10 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,47 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,84 (m, 2 H), 7,68 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 5,15 (m, 2 H), 3,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,94-2,79 (m, 4 H), 2,67-2,53 (m, 4 H), 2,07 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 2 H); HRMS (ESI +) *m/z* calculado para C₃₃H₂₇N₉NaO₁₀ (M+Na)⁺ 732,1773, observado 732,1761.

Esquema sintético 50:



(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)carbamato (XS01-137): se preparó de la misma forma que **XS01-109** a partir de alquino **XS01-134** (30 mg, 0.084 mmol), sulfato de cobre(II) (8,1 mg, 0,051 mmol), ascorbato de sodio (10,0 mg, 0,051 mmol) y azida **XS01-116** para obtener **(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)carbamato (XS01-137)** (25 mg, 42 %) como un sólido blanco. HPLC 100,0 % (t_R = 6,84 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 230 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1 H), 11,15 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,31–8,21 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,22–5,07 (m, 2H), 2,98–2,80 (m, 2H), 2,69–2,53 (m, 4H), 2,16–1,95 (m, 2H); HRMS (ESI +) *m/z* calculado para C₃₂H₂₅N₉NaO₁₁ (M+Na)⁺ 734,1566, observado 734,1571.

Esquema sintético 51:



2-cloro-*N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)acetamida

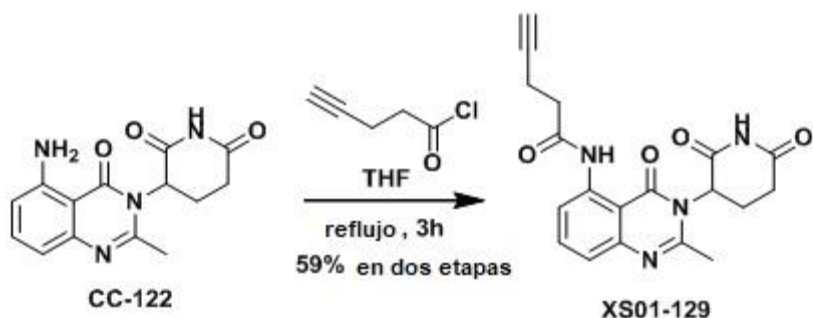
(XS01-118): a una solución de 3- (5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il) piperidin-2,6-diona (100 mg, 0,35 mmol) en THF (5 ml) se le agregó cloruro de 2-cloroacetilo (79 mg, 0,70 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó *al vacío* y el sólido resultante se suspendió en éter dietílico (10 ml) y se filtró para obtener 2-cloro-*N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il) acetamida **(XS01-118)** (125 mg, 99 %) como un sólido blanco. HPLC 90,7 % (t_R = 9,86 min, CH₃OH en TFA al 0,1 % agua 5 % ~ 95 % en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,32 (s, 1 H), 11,11 (s, 1 H), 8,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,82 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,96–2,77 (m, 1H), 2,76–2,56 (m, 5 H), 2,28–2,14 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 363,1 (M+ H)⁺. Ref: CELGENE CORPORATION WO2008/39489, 2008, A2

2-azido-*N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)acetamida

(XS01-119): a una suspensión agitada de 2-cloro-*N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)acetamida **(XS01-118)** (120 mg, 0,33 mmol) en acetona (20 ml) se le agregó

yoduro de sodio (50 mg, 0,33 mmol) y azida de sodio (43 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se evaporó *al vacío* para proporcionar un sólido blanquecino, que se suspendió en una mezcla de diclorometano/H₂O = 1/1 (10 ml) y se filtró para obtener 2-azido-*N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)acetamida (**XS01-119**) (88 mg, 72 %) como un sólido blanco. HPLC 93,3%(t_R = 9,76 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,07 (s, 1 H), 11,08 (s, 1 H), 8,55 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1 H), 7,81 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 11,5, 5,7 Hz, 1H), 4,53–4,06 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,76–2,57 (m, 5 H), 2,21 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 392,2 (M+Na)⁺.

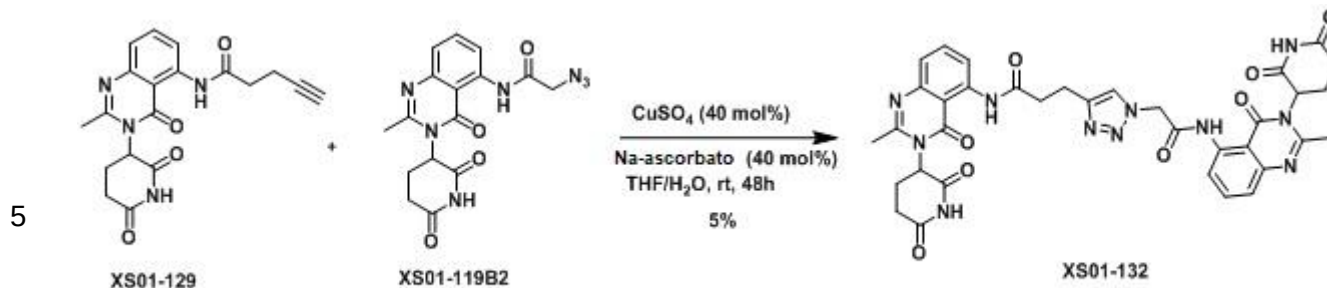
Esquema sintético 52:



N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)pent-4-inamida

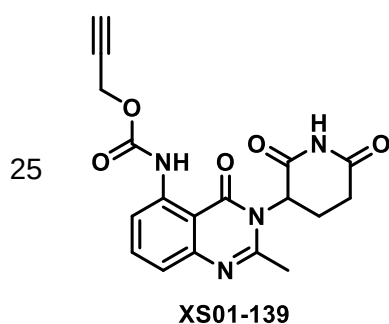
(**XS01-129**): se preparó de la misma forma que **XS01-124** a partir de ácido pent-4-inoico (600 mg, 6,12 mmol) y 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6 -diona (**CC-122**) (80 mg, 0,28 mmol) para producir *N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)pent-4-inamida (**XS01-129**) (60 mg, 59 %) como un sólido blanco. HPLC 91,6%(t_R = 7,29 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,78 (s, 1 H), 11,07 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 8,56 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,79 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1 H), 5,33 (dd, *J* = 11,7, 5,7 Hz, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,78 (t, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 2,73-2,55 (m, 8 H), 2,42-2,34 (m, 1 H), 2,21 (m, 1 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 367,2 (M+Na)⁺.

Esquema sintético 53:



10 ***N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-3-(1-(2-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanamida (XS01-132):** se preparó de la misma manera que **XS01-109** a partir de alquino (**XS01-129**) (46 mg, 0,126 mmol), sulfato de cobre(II) (14 mg, 0,088 mmol), ascorbato de sodio (20,0 mg, 0,10 mmol) y la azida **XS01-119** (46 mg, 0,126 mmol) para proporcionar ***N*-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)-3-(1-(2-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propanamida (XS01-132)** (5 mg, 5 %) como un sólido blanco. HPLC 94,7% ($t_R = 13,15$ min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 241 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,85-11,75 (m, 2H), 11,09 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 8,56 (dd, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,78 (m, 2 H), 7,39–7,21 (m, 2 H), 5,54–5,37 (m, 2 H), 5,33 (m, 2 H), 3,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,92-2,75 (m, 4 H), 2,65 (m, 10 H), 2,19 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H); HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₅H₃₃N₁₁NaO₈ (M+Na)⁺ 758,2406, observado 758,2400.

20



30 **Prop-2-in-1-ilo (3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)carbamato (XS01-139):** 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il) piperidin-2,6-diona (CC-122) (110 mg, 0,38 mmol) se suspendió en THF (5 ml), se le agregó cloroformiato de propargilo (137 mg, 1,15 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h. La cromatografía en capa fina indicó que la reacción estaba incompleta y se agregó más cloroformiato de propargilo (137 mg, 1,15 mmol) y DIPEA (50 mg, 0,38 mmol) a la solución y la mezcla se calentó a reflujo durante la

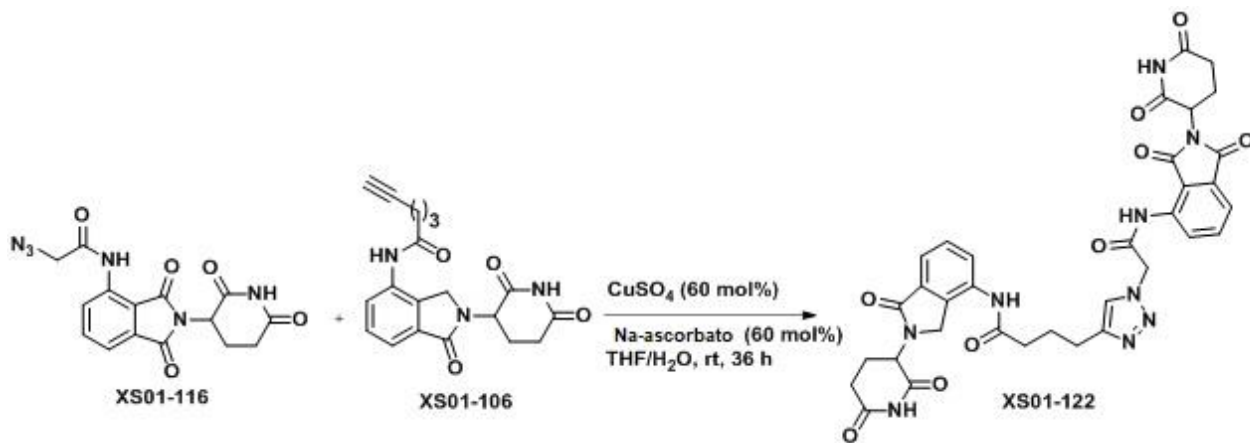
noche. El disolvente se evaporó *al vacío* para proporcionar un sólido blanquecino, que se suspendió en éter dietílico (10 ml) y se filtró para obtener prop-2-in-1-ilo (3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)carbamato (**XS01-139**) (120 mg, 85 %) como un sólido blanco. HPLC 90,5% (t_R = 10,55 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,45 (s, 1 H), 11,08 (s, 1 H), 8,19 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,81 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 4,91–4,62 (m, 2H), 3,22–3,06 (m, 1H), 2,85 (m, 1 H), 2,65 (d, *J* = 4,0 Hz, 5 H), 2,21 (dd, *J* = 12,0, 5,8 Hz, 1 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 369,2 (M+Na)⁺.

Esquema sintético 54:



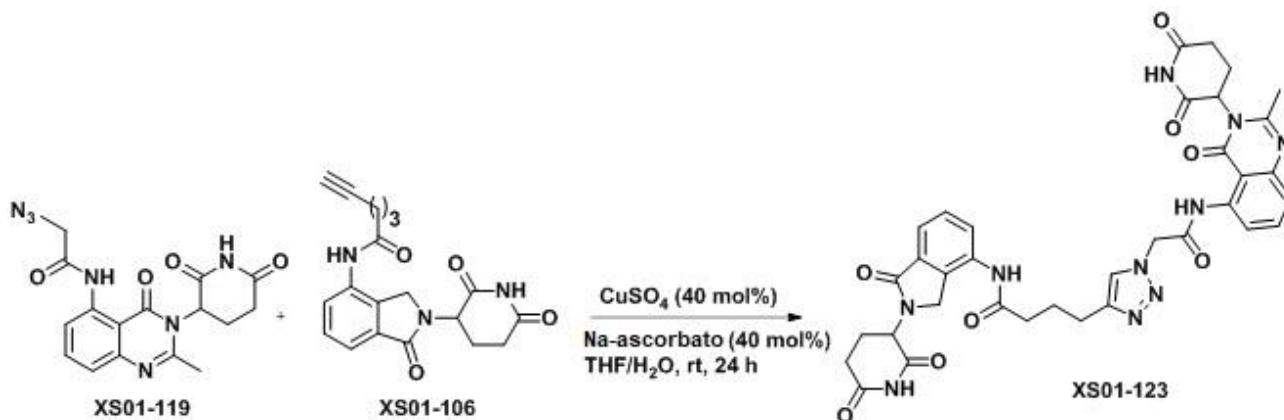
(1-(2-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)carbamato (**XS01 -145**): este se preparó de la misma manera que **XS01-109** a partir de alquino **XS01-139** (35 mg, 0,095 mmol), sulfato de cobre(II) (9,0 mg, 0,057 mmol), ascorbato de sodio (11,0 mg, 0,057 mmol) y azida **XS01-119** (35 mg, 0,095 mmol) para producir (1-(2- ((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)carbamato (**XS01-145**) (13 mg, 18 %) como un sólido blanco. HPLC 99,3% (t_R = 14,73 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 223 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 11,40 (s, 1 H), 11,12 (s, 1 H), 11,05 (s, 1 H), 8,48 (m, 1 H), 8,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,26–8,21 (m, 1 H), 7,94–7,68 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,31–7,20 (m, 1 H), 5,62–5,44 (m, 2 H), 5,42–5,12 (m, 4 H), 2,83 (t, *J* = 19,7 Hz, 2 H), 2,70–2,56 (m, 10 H), 2,14 (d, *J* = 48,8 Hz, 2 H); HRMS (ESI +) *m/z* calculado para C₃₄H₃₁N₁₁NaO₉ (M+Na)⁺ 760,2198, observado 760,2206.

Esquema sintético 55:



4-(1-(2-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl) amino)-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)butanamida (XS01-122): este se preparó de la misma manera que XS01-109 a partir de azida XS01-116 (50 mg, 0,14 mmol) y alquino XS01-106 (50 mg, 0,14 mmol) para proporcionar 4-(1-(2-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)amino)-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)butanamida (XS01-122) (31 mg, 31%) como un sólido blanco. HPLC 99,4% (t_R = 13,03 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 237 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1 H), 11,00 (s, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91–7,76 (m, 2 H), 7,73–7,63 (m, 1 H), 7,60–7,44 (m, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 5,15 (m, 2 H), 4,48–4,27 (m, 2H), 3,00–2,79 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,67–2,55 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,40–2,30 (m, 2H), 2,16–1,86 (m, 4H); HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₄H₃₂N₉NaO₉ (M+H)⁺ 710,2318, observado 710,2316.

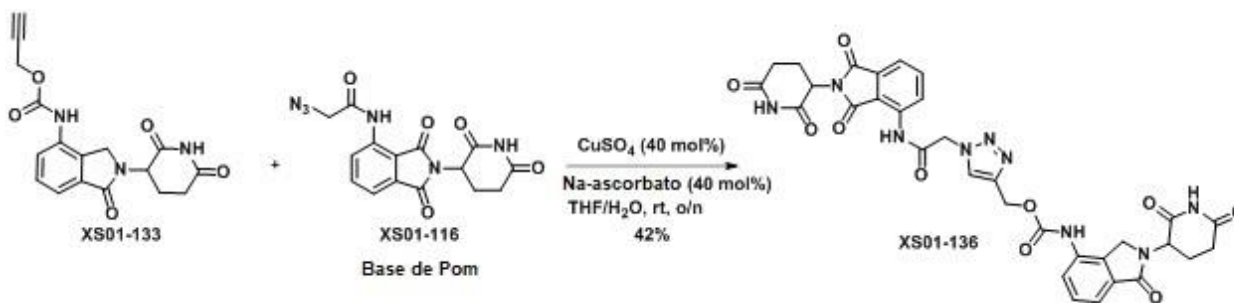
Esquema sintético 56:



N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-4-yl)-4-(1-(2-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-yl)amino)-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butanamida (XS01-

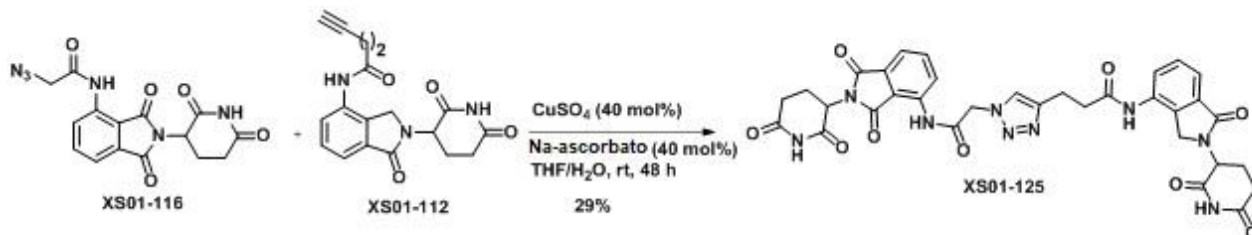
123): este fue preparado de la misma manera que **XS01-109** a partir de alquino **XS01-106** (38 mg, 0,108 mmol) y azida **XS01-119** (40 mg, 0,108 mmol) para proporcionar *N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)-4-(1-(2-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)butanamida (**XS01-123**)(30 mg, 38 %) como un sólido blanco. HPLC 99,5%(t_R = 13,17 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 225 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1 H), 11,08 (s, 1 H), 11,00 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,49 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,88–7,74 (m, 2 H), 7,55–7,43 (m, 2 H), 7,34 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1 H), 5,57–5,37 (m, 2H), 5,33 (dd, *J* = 11,7, 5,6 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51–4,28 (m, 2H), 2,98–2,80 (m, 2H), 2,75 –2,57 (m, 8 H), 2,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,42–2,32 (m, 1 H), 2,24–2,14 (m, 1 H), 2,07–1,89 (m, 3 H); HPLC-MS (ESI⁺) *m/z* 723,2 (M+ H)⁺; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₃₅H₃₅N₁₀O₈ (M+H)⁺ 723,2634, observado 723,2629.

Esquema sintético 57:



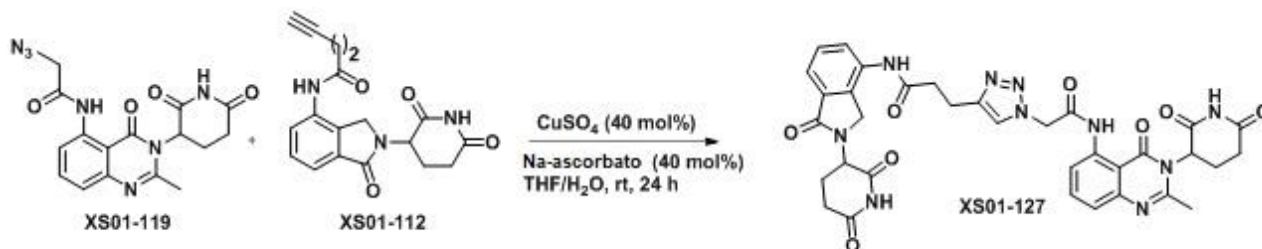
(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)carbamato (XS01-136**)**: este se preparó de la misma manera que **XS01-109** a partir del alquino **XS01-133** (30 mg, 0,087 mmol) y azida **XS01-116** (32 mg, 0,087 mmol) para proporcionar (1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)carbamato (**XS01-136**) (26 mg, 42 %) como un sólido blanco. HPLC 100,0 %(t_R = 6,83 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 218 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,23 (s, 1 H), 11,07 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,42 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 7,60–7,50 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,20 (m, 2H), 4,66–4,23 (m, 2H), 2,96 m, 2H), 2,72–2,60 (m, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 2,21–1,99 (m, 1 H); HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₃₂H₂₇N₉NaO₁₀ (M+Na)⁺ 720,1773, observado 720,1772.

Esquema sintético 58:



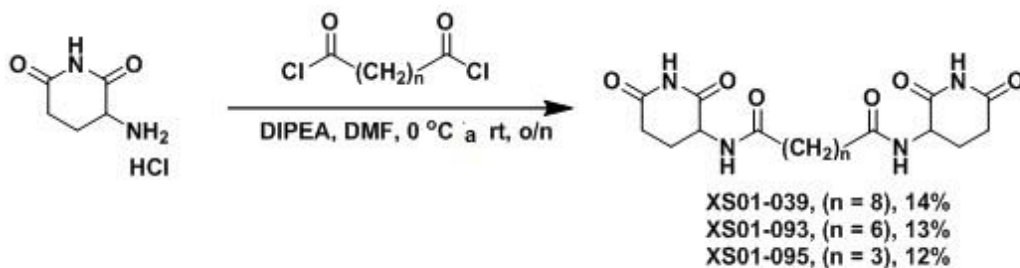
3-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)propanamida (XS01-125): se preparó de la misma forma que **XS01-109** a partir de azida **XS01-116** (50 mg, 0,14 mmol), alquino **XS01-112** (48 mg, 0,14 mmol), sulfato de cobre(II) (8,9 mg, 0,056 mmol) y ascorbato de sodio (11,1 mg, 0,056 mmol) para proporcionar 3-(1-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)propanamida (**XS01-125**) (28 mg, 29 %) como un sólido blanco. HPLC 98,7%(t_R = 12,51 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 227 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,16 (s, 1 H), 11,01 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,90–7,75 (m, 2 H), 7,68 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 7,58–7,39 (m, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 5,14 (m, 2H), 4,49–4,21 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,95–2,83 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66–2,55 (m, 2H), 2,42–2,25 (m, 2H), 2,14–1,96 (m, 2H); HPLC-MS (ESI⁺) m/z 718,2 (M+Na)⁺; HRMS (ESI⁺) m/z calculado para C₃₃H₃₀N₉O₉ (M+H)⁺696,2161, observado 696,2153.

Esquema sintético 59:



***N*-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)-3-(1-(2-((3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il) amino)-2-oxoetil)-1*H*propanamida-1,2,3-triazol-4-il) (XS01-127):** este fue preparado de la misma manera que **XS01-109** a partir de azida **XS01-119** (35 mg, 0,094 mmol), alquino **XS01-112** (32 mg, 0,094 mmol), sulfato de cobre(II) (6,0 mg, 0,038 mmol) y ascorbato

Esquema sintético 61:



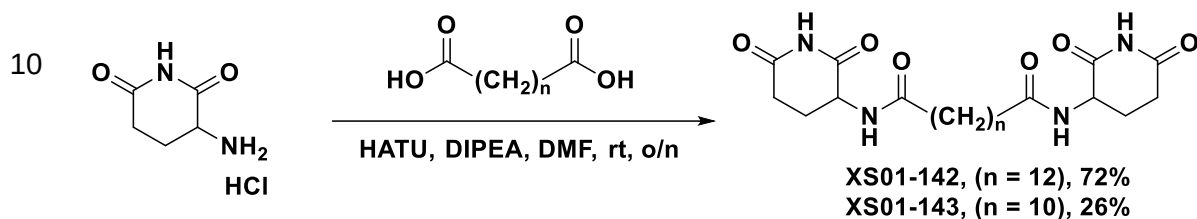
***N*¹,*N*¹⁰-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)decandiamida (XS01-039):** clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (100 mg, 0,607 mmol) y DIPEA (214 mg, 1,656 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml), dicloruro de decanodioílo (66 mg, 0,276 mmol) se agregó lentamente a la solución a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl saturado (3 x 5 mL), NaHCO₃ saturado (3 x 5 mL) y salmuera (3 x 5 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se trituró con diclorometano/hexano para proporcionar *N*¹,*N*¹⁰-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)decandiamida (**XS01-039**) (15 mg, 14 %) como un sólido blanco. HPLC 98,9 % (*t*_R = 6,84 min, CH₃OH en TFA al 0,1% agua 5% ~ 95% en 20 min); Pf: 215 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 2 H), 8,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 4,75–4,32 (m, 2 H), 2,78–2,65 (m, 2 H), 2,47 (m, 2H), 2,18–2,04 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,56–1,45 (m, 4H), 1,26 (s, 8H); HPLC-MS (ESI⁺) *m/z* 445,2 (M+Na)⁺; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₂₀H₃₀N₄NaO₆ (M+Na)⁺ 445,2058, observado 445,2059.

***N*¹,*N*⁸-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)octanodiamida (XS01-093):** clorhidrato de 3-aminopiperidina-2 6-diona (200 mg, 1,22 mmol) y DIPEA (299 mg, 2,31 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml), se agregó dicloruro de octanodioílo (122 mg, 0,58 mmol) disuelto en DMF (1 ml) a la solución gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar un residuo que se dejó al vacío (1 mm Hg) durante 5 h. El producto bruto se trituró con metanol (3 x 10 ml) para proporcionar *N*¹,*N*⁸-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)octanodiamida (**XS01-093**) (30 mg, 13 %) como un sólido blanco. Pf: 207 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 2 H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,53 (m, 2 H), 2,80–2,62 (m, 2 H), 2,47 (m, 2H), 2,20–2,07 (m, 4H), 1,96–1,83 (m, 4H), 1,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,29 (m, 4H); HPLC-MS (ESI⁺) *m/z* 395,2 (M+H)⁺; HRMS (ESI⁺) *m/z* calculado para C₁₈H₂₆N₄NaO₆ (M+Na)⁺ 417,1745, observado 417,1743.

***N*¹,*N*⁵-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)glutaramida (XS01-095):** se preparó de la misma forma que **XS01-093** a partir de clorhidrato de 3-aminopiperidin-2 6-diona (200 mg, 1,22 mmol), DIPEA (314 mg,

2,43 mmol) y dicloruro de glutaroilo (102 mg, 0,61 mmol) para proporcionar *N*¹,*N*⁵-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)glutaramida (**XS01-095**) (25 mg, 12 %) como un sólido blanco. Pf: 202 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 2 H), 8,15 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 2 H), 4,69–4,34 (m, 2 H), 2,80–2,65 (m, 2 H), 2,48 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 1,92 (m, 4 H), 1,77 (m, 2 H), 1,27 (m, 2 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 353,2 (M + H)⁺; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₅H₂₀N₄NaO₆ (M+Na)⁺ 375,1275, observado 375,1278.

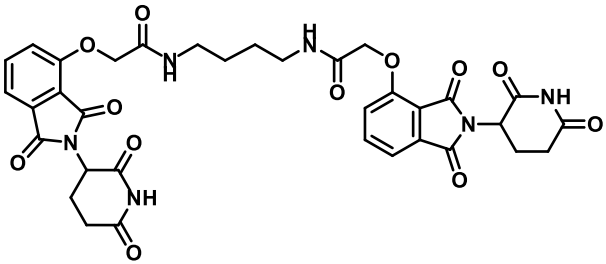
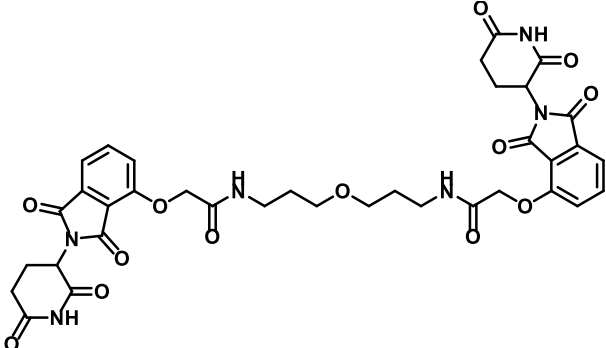
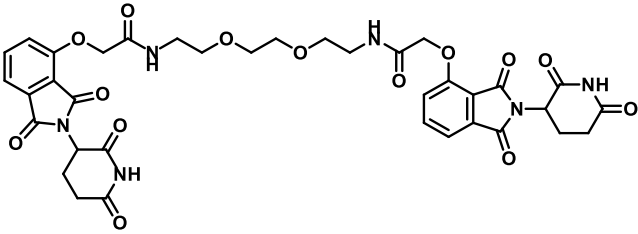
Esquema sintético 62:

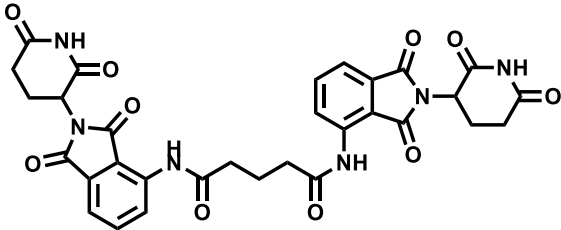
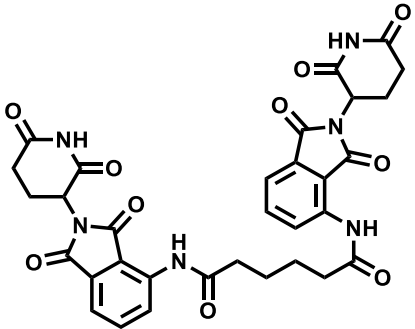
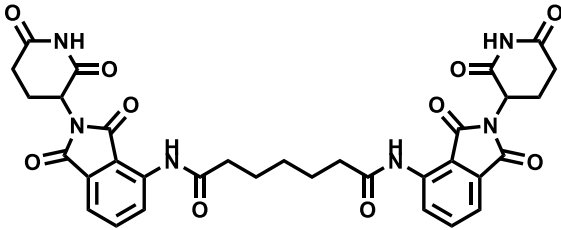


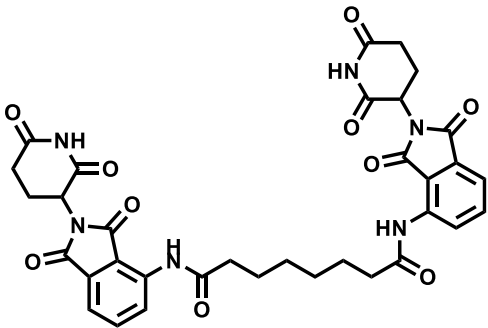
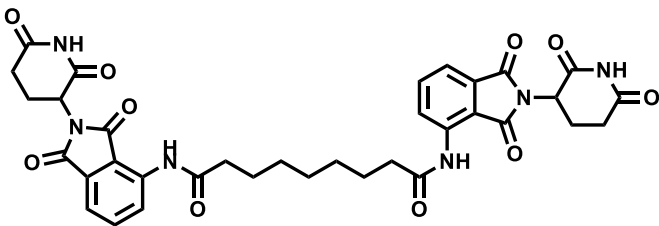
***N*¹,*N*¹⁴-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il) tetradecanodiamida (**XS01-142**):** clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (200 mg, 1,22 mmol), ácido tetradecanodioico (157 mg, 0,607 mmol) y DIPEA (471 mg, 3,65 mmol) en DMF (2 ml), se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregó HATU (3-óxido hexafluorofosfato 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (508 mg, 1,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria al vacío para proporcionar un residuo que se dejó al vacío (1 mm Hg) durante la noche. El producto bruto se trituró con metanol (3 x 10 ml) para proporcionar *N*¹,*N*¹⁴-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il) tetradecandiamida (**XS01-142**) (210 mg, 72 %) como un sólido blanco. Pf: 236 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 2 H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,53 (m, 2 H), 2,78–2,65 (m, 2 H), 2,49–2,43 (m, 2 H), 2,19–2,05 (m, 4 H), 1,90 (m, 4 H), 1,50 (m, 4 H), 1,25 (s, 16 H); HPLC-MS (ESI +) *m/z* 479,4 (M+H)⁺; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₄H₃₈N₄NaO₆ (M+Na)⁺ 501,2684, observado 501,2685.

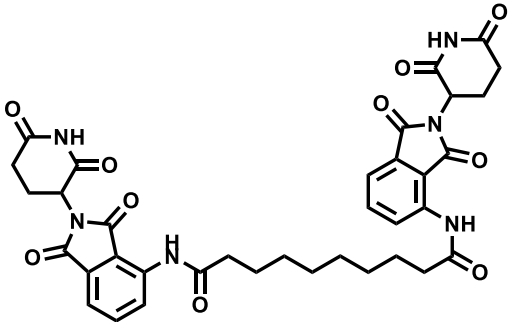
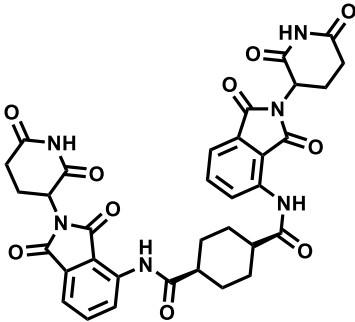
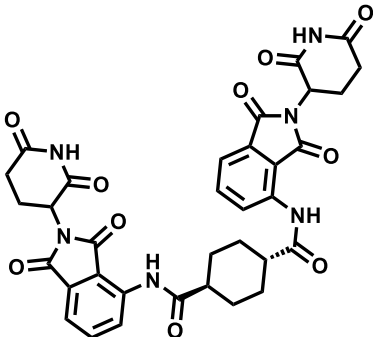
***N*¹,*N*¹²-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)dodecandiamida (**XS01-143**):** se preparó de la misma manera que a partir de clorhidrato 3-aminopiperidin-2,6-diona (200 mg, 1,22 mmol), ácido dodecanodioico (140 mg, 0,607 mmol), DIPEA (471 mg, 3,65 mmol) y HATU (508 mg, 1,34 mmol) para proporcionar *N*¹,*N*¹²-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)dodecanodiamida (**XS01-143**) (70 mg, 26 %) como un sólido blanco. Pf: 225 °C (dec); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 2 H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,69 a 4,26 (m, 2 H), 2,79 a 2,62 (m, 2 H), 2,49–2,41 (m, 2 H), 2,19–2,03 (m, 4 H), 1,98–1,78 (m, 4 H), 1,59–1,41 (m, 4 H), 1,26 (s, 12 H); HPLC-MS (ESI+) *m/z* 473,3 (M+Na)⁺; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₂H₃₄N₄NaO₆ (M+Na)⁺ 473,2371, observado 473,2375.

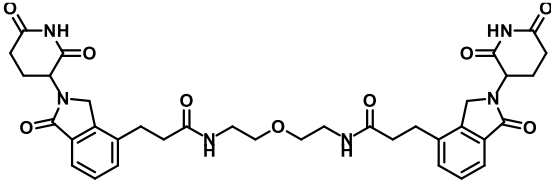
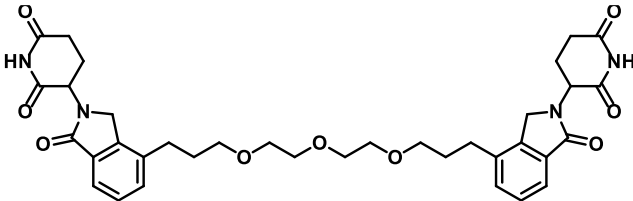
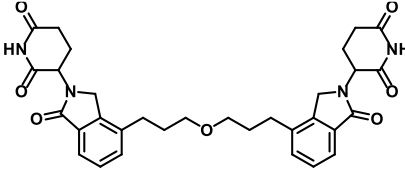
Ejemplos específicos

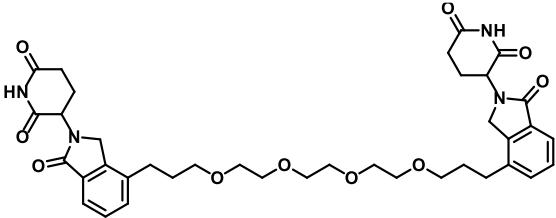
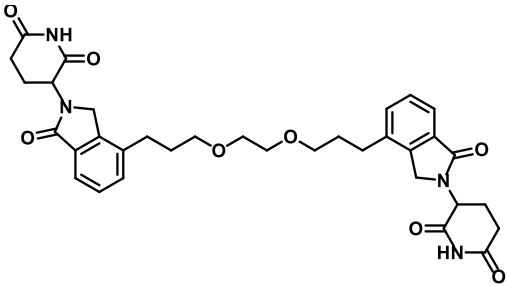
5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	SY2-060 M. W. = 716,66	Oxiacetamida/ alquilo	10 nM: 103,81 %		1,52±1,91
15		12 átomos			
20	SM2-126 M.W. = 760,7	Oxiacetamida/ alquiléter	10 uM: 13,22 % 10 nM: 136,35 %	13,74± 0,70 (FI)	88,94±1,54
25		15 átomos			
30	SM2-048 M.W. = 776,71	Oxiacetamida/ Alquiléter	(++++) 10 uM: 15,76 % 10 nM: 99,51 %	12,3±0,4 ITC 11,34± 1,00 (FI)	68,23±3,33
		16 átomos			

Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
EC1-117 M.W. = 642,58 	Amida/alquilo 7 átomos	(+++) 10 uM: 19,82 % 10 nM: 114,21 %		47,9 ± 11%
EC1-120 M.W. = 656,61 	Amida/alquilo 8 átomos	(+++) 10 uM: 16,79 % 10 nM: 95,28 %		23,2 ± 20 %
EC1-119 M.W. = 670,64 	Amida/alquilo 9 átomos	(++++) 10 uM: 4,91 % 10 nM: 30,46 %		18,0 ± 20 %

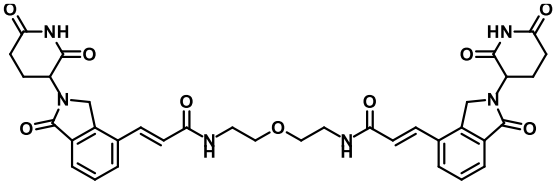
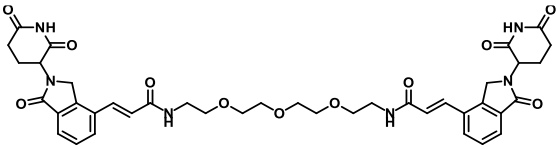
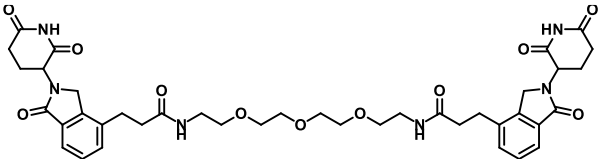
5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	EC1-130 M.W. = 684,66	Amida/alquilo	(+++) 10 uM: 11,65 % 10 átomos 10 nM: 44,25 %		n. b.
15					
20	EC1-131 M.W. = 698,69	Amida/alquilo	(+++) 10 uM: 6,19 % 11 átomos 10 nM: 29,75 %		n. b.
25					

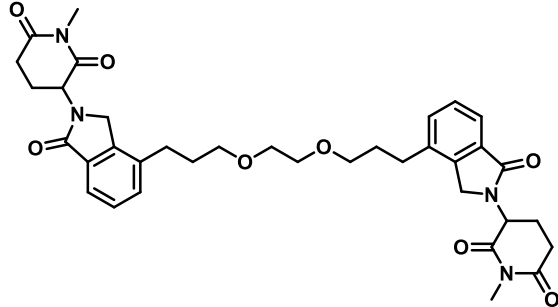
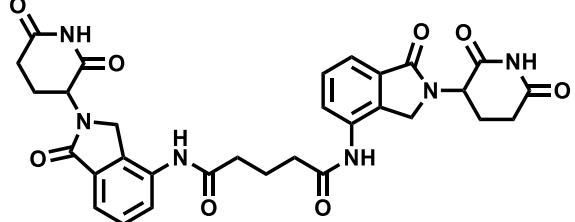
Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
EC1-132 M.W. = 712,72 	Amida/alquilo 12 átomos	(++) 10 uM: 33,01 % 10 nM: 33,40 %		n. b.
EC1-133 M.W. = 682,65 	Amida/cis-ciclohexilo 8 átomos	(+++) 10 uM: 10,35 % 10 nM: 119,10 %		n. b.
EC1-135 M.W. = 682,65 	Amida/trans-ciclohexilo 8 átomos	(++) 10 uM: 36,53 % 10 nM: 133,69 %		n. b.

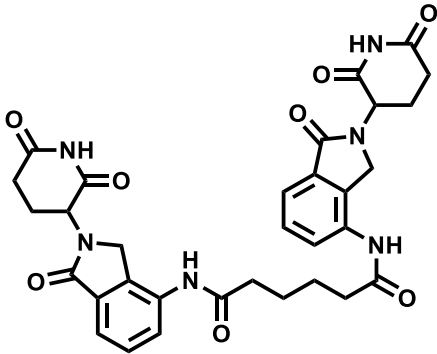
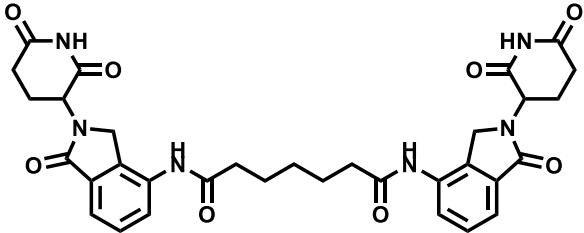
5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	SM3-010 M.W. = 700,75	Propanamida/éter	10 uM: 86,88 % 10 nM: 118,60 %	14,30±0,52 (FI)	72,44±0,84
15		13 átomos			
20	SM2-129 M.W. = 674,8	Alquilo/PEG	10 uM: 12,45 % 10 nM: 53,57 %	11,15±0,58 (FI)	76,25±1,54
25		13 átomos			
30	SM2-144 M.W. = 586,64	Alquilo/éter	10 uM: 4,4±1,4 (ITC) 3,05 % 10 nM: 12 24,15 %	5,88±1,2 (FI)	73,90±14,92
		7 átomos			

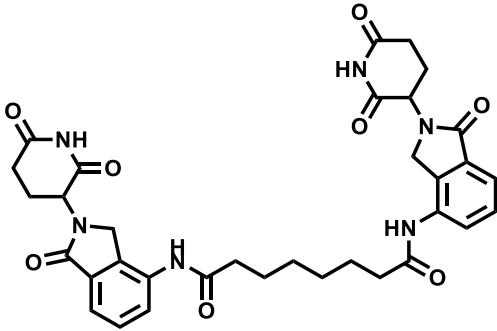
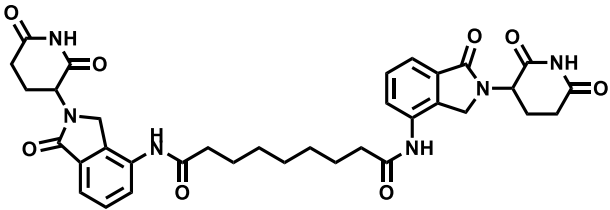
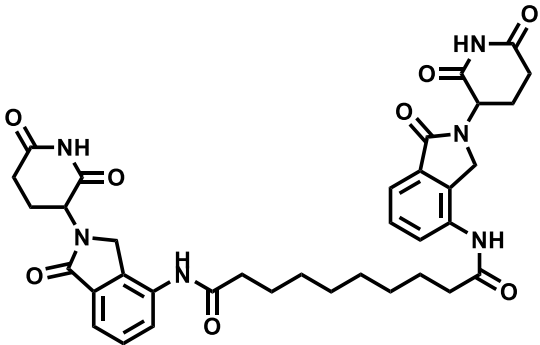
Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
SM2-139 M.W. = 718,80 	Alquilo/PEG 16 átomos	10 uM: 19,44 % 10 nM: 44,32 %	9,38±0,59 (FI)	79,62±3,13
SM2-145 M.W. = 630,70 	Alquilo/éter 10 átomos	(++++) DC50: 2,88 ± 2,08 nM 10 uM: 7,21%*** 10 nM: 20,96 %****	6,6±0,8 (ITC) 6,59±1,57 (FI)	70,19±0,28 (04/20/18)

Nombre del compuesto	Vector de salida/	Degradación de CRBN**	Kd (A)	% de inhibición a 200 uM de *FI
Estructura, peso molecular, peso presentado.	Tipo de enlazador /espaciador	/IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	FI / ITC (uM)	
SM2-156 M.W. = 762,86	Alquilo/PEG 19 átomos	10 uM: 33,35 % 10 nM: 56,83 %	11,24±0,53 (FI)	79,52±2,29
SM3-003 M.W. = 740,77	Acrilamida /PEG 16 átomos	10 uM: 102,08 10 nM: 124,74 %	14,30±0,05 (FI)	72±0,80
SM3-005 M.W. = 744,80	Propanamida/éter 16 átomos	10 uM: 91,11 % 10 nM: 80,59 %	15,02±0,97 (FI)	72,79±1,38

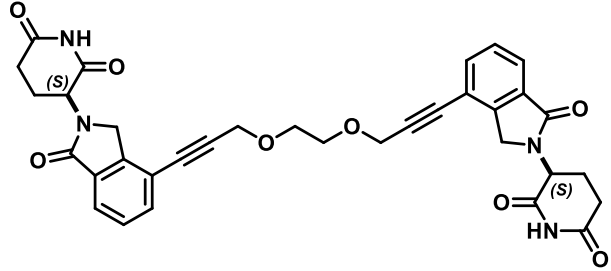
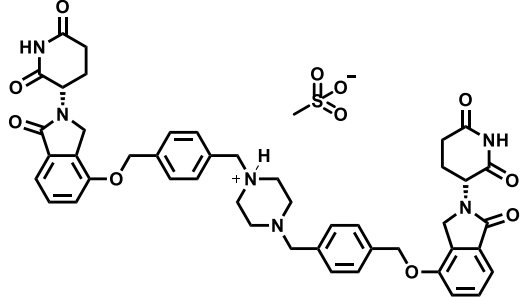
5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	SM3-006 M.W. = 696,72	Acrilamida /éter	10 uM: 85,35 % 10 nM: 110,11 %	15,25±1,52 (FI)	72,94±1,19 (04/20/18)
15		13 átomos			
20	SM3-009 M.W. = 784,82	Acrilamida / PEG	10 uM: 59,08 % 10 nM: 107,98 %	8,21±1,22 (FI)	83,88±0,28
25		19 átomos			
30	SM3-011 M.W. = 788,86	Propanamida / PEG	10 uM: 85,43 % 10 nM: 102,36 %	14,79±1,08 (FI)	73,39±0,71
		19 átomos			

Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
Estructura, peso molecular, peso presentado.				
SM3-104 M.W. = 658,75	Propil / éter 10 átomos	10 nM: 92,08 %		
				
EC1-148 M.W. = 614,62	Amida/alquilo 7 átomos	(++++) 10 uM: 2,97 % 10 nM: 73,85 %	23,64± 2,55 (FI)	83,6 ± 4 %
				

Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
EC1-149 M.W. = 628,64 	Amida/alquilo 8 átomos	(++++) 10 uM: 1,74 % 10 nM: 76,26 %	22,79± 0,55 (FI)	87,3 ± 2 %
EC1-141 M.W. = 642,67 	Amida/alquilo 9 átomos	(++++) 10 uM: 7,19 % 10 nM: 91,18 %	22,15± 1,47 (FI)	71,6 ± 2 %

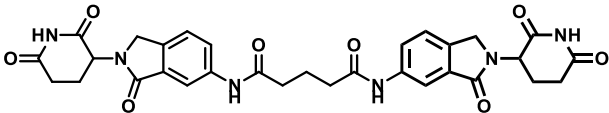
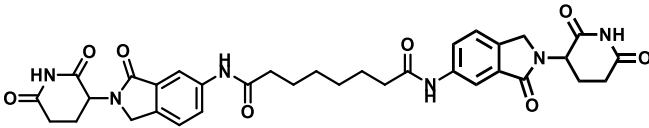
Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
EC1-150 M.W. = 656,70 	Amida/alquilo 10 átomos	(++++) 10 uM: 6,33 % 10 nM: 99,34 %	18,33±1,54 (FI)	57,2 ± 10 %
EC1-151 M.W. = 670,72 	Amida/alquilo 11 átomos	(++++) 10 uM: 31,99 % 10 nM: 137,36 %	14,24±3,16 (FI)	46,7 ± 9 %
EC1-152 M.W. = 684,75 	Amida/alquilo 12 átomos	(+++) 10 uM: 28,18 % 10 nM: 133,49 %	15,52±2,26 (FI)	47,9 ± 2 %

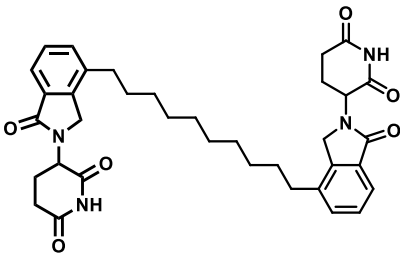
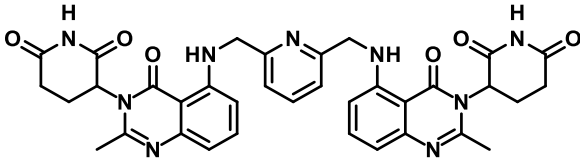
Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
EC1-153 M.W. = 654,68	Amida/cis-ciclohexilo 8 átomos	(+++) 10 uM: 9,54 % 10 nM: 118,88 %		54,1 ± 13 %
EC1-154 M.W. = 654,68	Amida/trans-ciclohexilo 8 átomos	(++) 10 uM: 44,25 % 10 nM: 102,62 %		18,4± 77 %

Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
Estructura, peso molecular, peso presentado.				
XS01-008B2 M.W. = 622,63	Propargilo / alquiléter 10 átomos	10 nM: 11,85 %	2,53±1,53 (FI)	
				
EC1-168.MS M.W. = 907,01	Éter bencílico / fenil piperazina 18 átomos	10 uM: 106,53 % 10 nM: 31,07 % 115,96 %	insoluble	
				

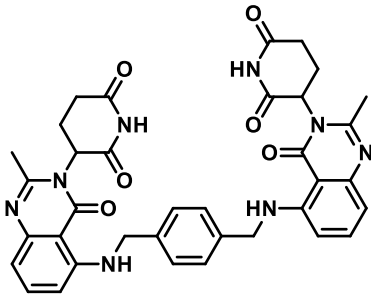
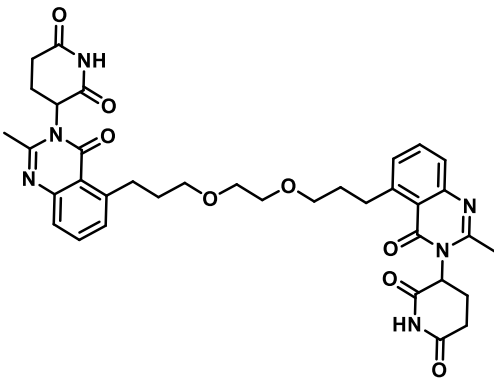
Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
EC2-035 M.W. = 620,67	Bencilamina / fenil 8 átomos	(++) 10 uM: 99,66 % 10 nM: 2,32 %		
XS01-011 M.W. = 630,70	Propil éter 10 átomos	(++) 10 uM: 38,07 % 10 nM: 3,42 %		

Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
EC2-066 M.W. = 628,6	Amida/alquilo 8 átomos	10 uM: 188,89 % 10 nM: 26,28 % 36,66 % 81,12 %		
SY4-065 M.W. = 622,63	Propargilo / alquiléter 10 átomos	(++) 10 uM: 135,80 % 10 nM: 1,75 %	n. b.	

Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
EC2-060 M.W. = 614.62 	Amida/alquilo 7 átomos	Sin degradación 10 uM: 40,28 % 10 nM: 48,44 %		
EC2-063 M.W. = 656,70 	Amida/alquilo 10 átomos	(++) 10 uM: 13,48 % 10 nM: 38,77 %		

5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	EC2-093 MW= 626,7540	CH ₂ /alquilo	10 uM: 13,34 % 10 nM: 2,87 % 6,26 %	35,54± 47,88	
15		10 átomos			
20	EC2-086 MW= 618,6900	Propargilo / alquilo	10 uM: 10,33 % 10 nM: 7,77 % 0,36 %	86,47± 25,25	
25	EC2-086 MW= 618,6900	Propargilo / alquilo	10 uM: 10,33 % 10 nM: 7,77 % 0,36 %	86,47± 25,25	
30	MA10-126 M.W. = 675,71	Amina / piridilo	(+++) 10 uM: 61,06 % 10 nM: 54,22 %		
		7 átomos			

Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
MA10-121 M.W. = 696,72	Amida/alquilo 9 átomos	(+++) 10 uM: 72,60 % 10 nM: 56,45 %		
MA10-090 M.W. = 738,80	Amida/alquilo 12 átomos	(+) 10 uM: 82,18 % 10 nM: 131,74 %		

5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	MA10-112 M.W. = 674,72 	Bencilamina 8 átomos	(++++) 10 uM: 21,43 % 10 nM: 5,13 %		
15	MA10-120 M.W. = 684,75 	Propil éter 10 átomos	(+++) 10 uM: 82,82 % 10 nM: 56,69 %		

5

10

15

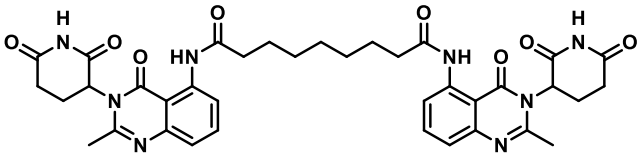
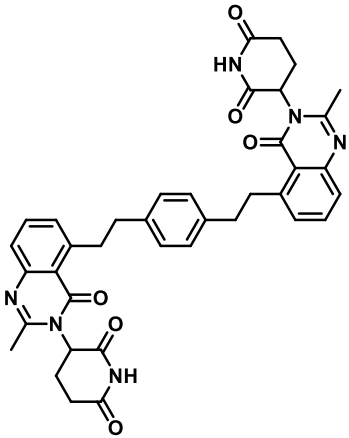
20

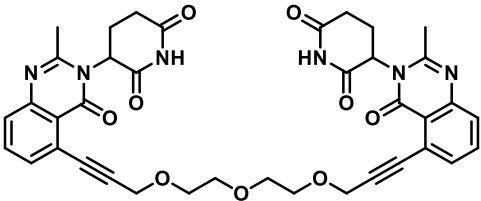
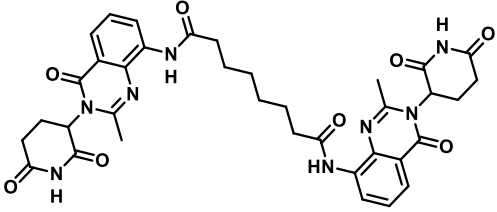
25

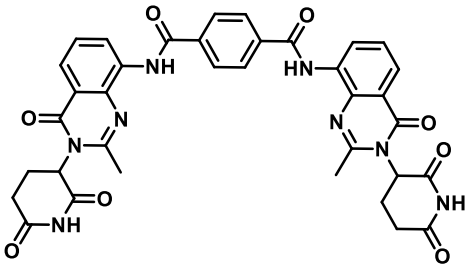
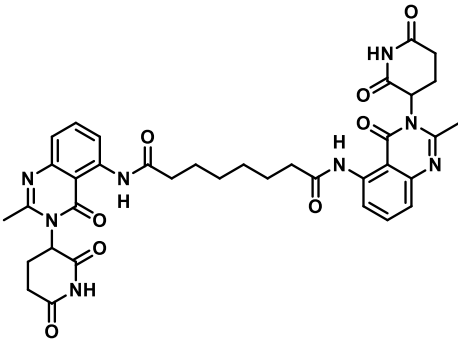
30

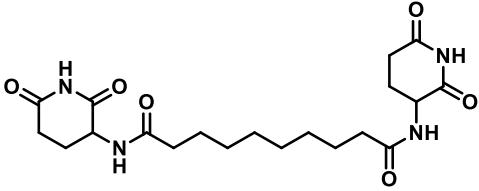
35

Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
XS01-030 M.W. = 674,72	Bencilamina / fenil 8 átomos	(+++) 10 uM: 93,00 % 10 nM: 12,14 %		
MA10-088 M.W. = 682,69	Amida/alquilo	(+) 10 uM: 58,09 % 10 nM: 135,36 %		

5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	MA10-086 M.W. = 724,78	Amida/alquilo	(+)		
15		11 átomos	10 uM: 71,00 % 10 nM: 137,81 %		
20	XS01-038 M.W. = 672,74	Etilo/fenil	Sin degradación		
25		8 átomos	10 uM: 132,65 % 10 nM: 29,04 %		

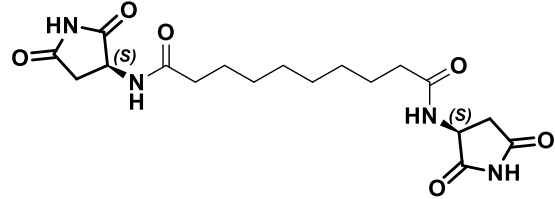
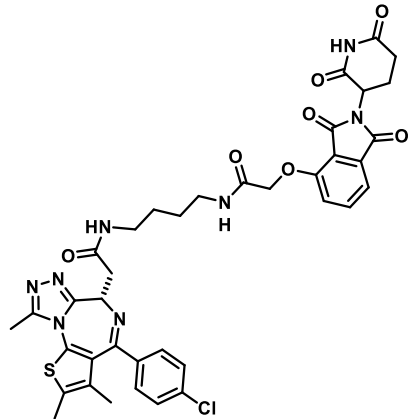
Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
MA10-153 M.W. = 720,74 	Propargilo / PEG 13 átomos	Sin degradación 10 uM: 208,22 % 10 nM: 14,83 %		
XS01-044 M.W. = 710,75 	Amida/alquilo 10 átomos	Sin degradación 10 uM: 48,84 % 10 nM: 66,57 %		

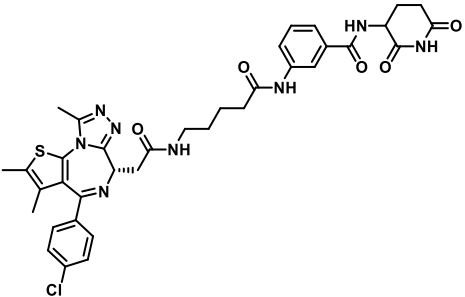
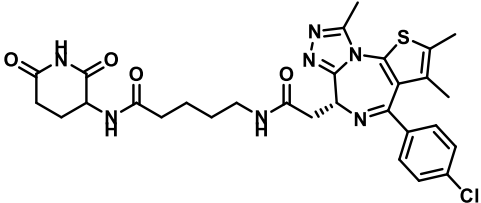
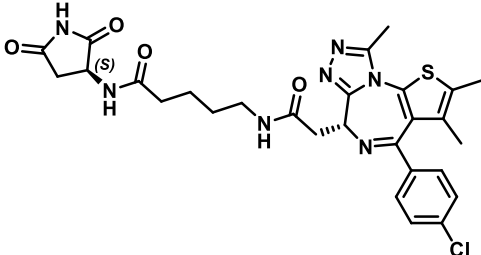
Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
XS01-059 M.W. = 702,68 	Amida/fenilo 8 átomos	Sin degradación 10 uM: 355,79 % 10 nM: 69,24 %		
MA10-077 M.W. = 710,75 	Amida/alquilo 10 átomos	10 uM: 74,32 % 10 nM: 139,14 %		

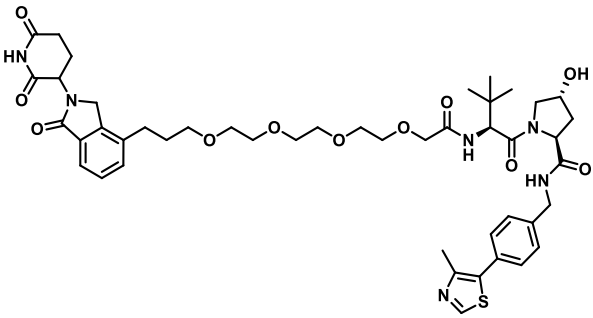
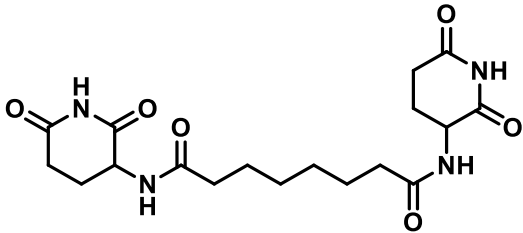
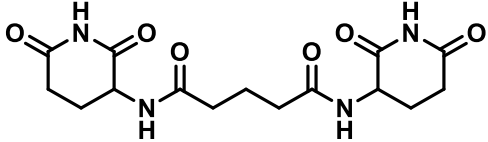
Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
XS01-039	= Amida/alquilo 12 átomos	(++++) 10 uM: 0,98% 10 nM: 61,28 % B2 - 10 uM: 13,06 % B2 - 10 nM: 92,87 %	161±19,34	
M.W.  422,48				

Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
XS01-050 M.W. = 632,67	Fenilamida / alquilo 20 átomos	(++) 10 uM: 20,04 % 10 nM: 167,55 %		
XS01-074 M.W. = 590,59	Fenilamida / alquilo 17 átomos	(++) 10 uM: 25,88 % 10 nM: 88,77 % 59,18 %	187,3±16,21 (1/25/19)	

Nombre del compuesto	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
XS01-075 M.W. = 660,73		(++) 10 uM: 63,41% 10 nM: 97,99 % 66.59 %		
XS01-066 M.W. = 604,62	Fenilamida / alquilo 20 átomos	(++) 10 uM: 157,27 % 10 nM: 121,78 % 71,94 %		

Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
XS01-081 M.W. = 394,43 	Amida/alquilo 12 átomos	(+) 10 uM: 35,01 % 10 nM: 138,50 % 215,56 %		
SG5-025 M.W. = 785,27 	Oxiacetamida / alquilo 9 átomos			

5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	EC2-088 MW = 729,2530				
15		Amida/alquilo 7 átomos	43,73±24,45 (1/25/19)		
20	EC2-092 MW= 610,1300				
25		Amida/alquilo 7 átomos		225,9±21,57	
30	XS01-089 MW= 596,10				
35		Amida/alquilo 7 átomos		353±108,5	

Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC₅₀/DC₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
SR3-108 MW = 905,1 	Amida-CH₂/PEG 7 átomos		13,56±1,51 (FI)	
XS01-093 M.W. = 394,4280 	Amida/alquilo 10 átomos	10 uM: 132,53 % 10 nM: 116,46 %		
XS01-095 M.W. = 352,3470 	Amida/alquilo 7 átomos	10 uM: 103,59 % 10 nM: 84,64 %		

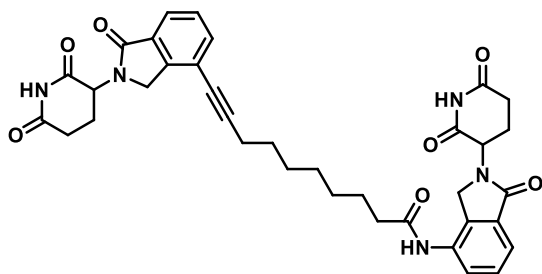
5

Nombre del compuesto

Estructura, peso molecular, peso presentado.

10

EC2-100 M.W. = 651,72

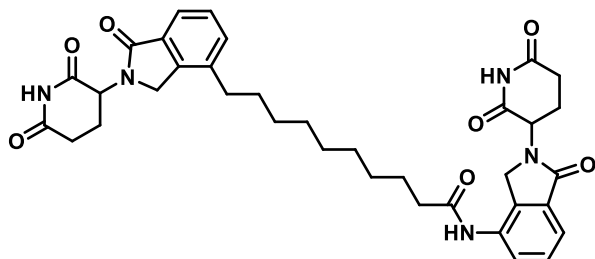


15

Vector de
salida/
Tipo de
enlazador
/espaciadorDegradación de
CRBN**
(WB)
/IC₅₀/DC₅₀
Densidad
relativa de
CRBN (%
de
DMSO)Kd (A)
FI / ITC
(uM)% de
inhibición a
200 uM de
*FIAlquinilo /
amídico
11 átomos10 uM:
32,24 %
10 nM:
55,52 %

20

EC2-102 M.W. = 655,75

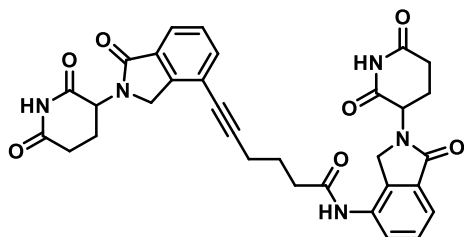


25

Alquilo /
amídico
11 átomos10 uM:
25,22 %
10 nM:
58,92 %

30

EC2-108 M.W. = 595,61

Alquinilo /
amídico
7 átomos10 uM:
79,66 %
10 nM:
85,63 %

35

5

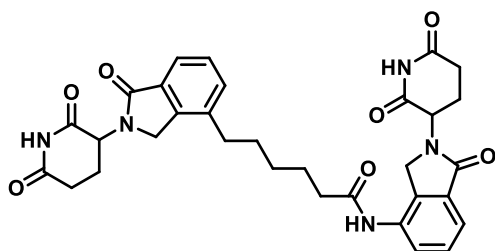
Nombre del compuesto

Estructura, peso molecular, peso presentado.

10

EC2-109 M.W. = 599,64

15



Vector de
salida/
Tipo de
enlazador
/espaciador

Degradación de
CRBN**
(WB)
/IC₅₀/DC₅₀
Densidad
relativa de
CRBN (%
de
DMSO)

Kd (A)
FI / ITC
(uM)

% de
inhibición a
200 uM de
*FI

Alquilo /
amídico

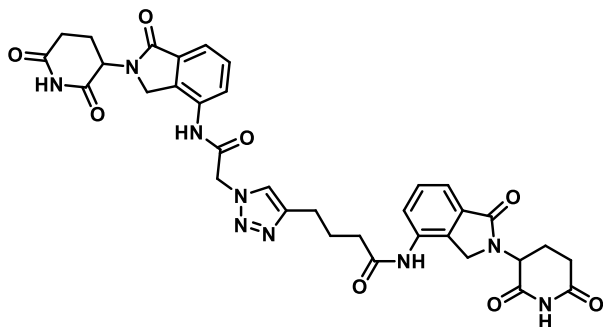
10 uM:
9,84 %

10 nM:
97,49 %

7 átomos

20

XS01-109 M.W. = 695,6930



Triazol

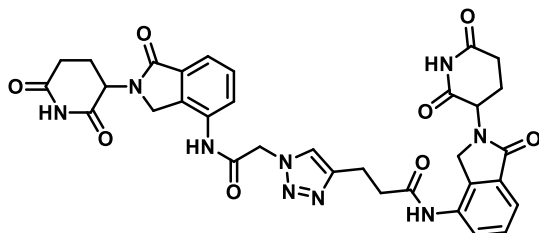
10 uM:
132,25 %

10 nM:
212,96 %

11 átomos

25

XS01-113 M.W. = 681,6660



Triazol

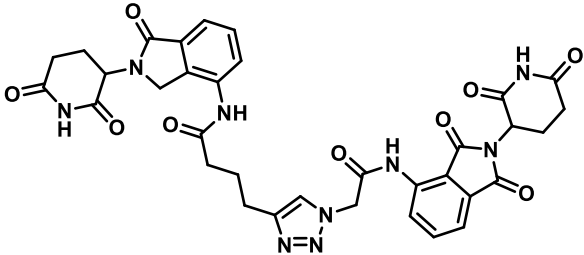
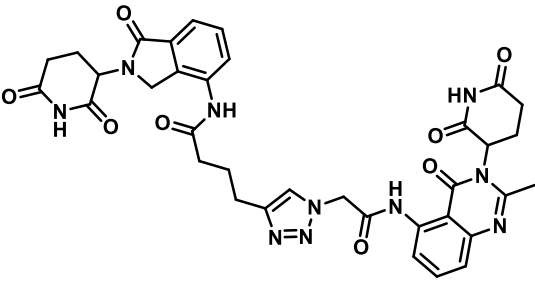
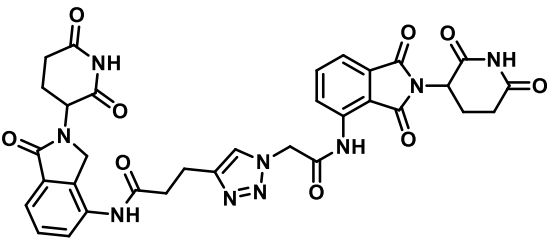
10 uM:
106,50 %

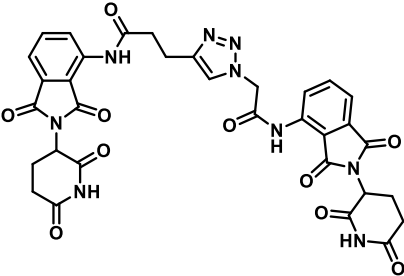
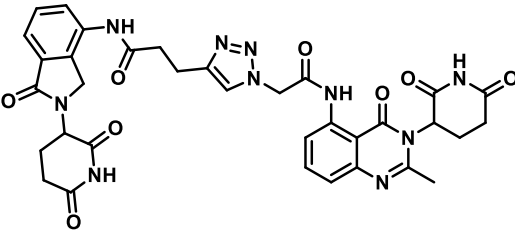
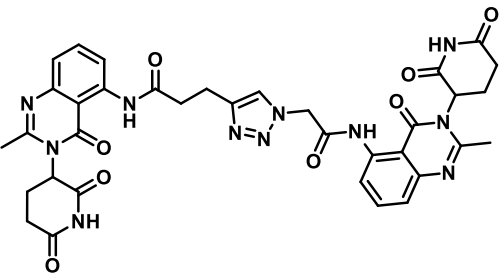
10 nM:
225,04 %

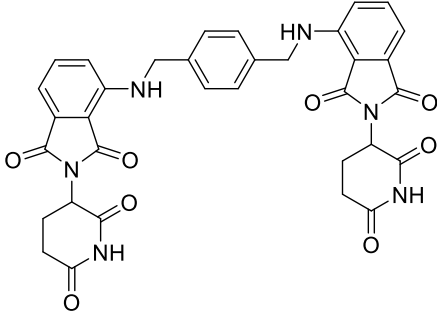
10 átomos

30

35

5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	XS01-122 M.W. = 709,6760	Triazol 11 átomos	10 uM: 151,45 % 10 nM: 255,21 %		
15					
20	XS01-123 M.W. = 722,7190	Triazol 11 átomos	10 uM: 150,73 % 10 nM: 242,87 %		
25					
30	XS01-125 M.W. = 695,6490	Triazol 10 átomos	10 uM: 153,23 % 10 nM: 195,53 %		
					

5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10	XS01-126 M.W.	=			
15	 709,6320	Triazol 10 átomos	10 uM: 131,39 % 10 nM: 206,58 %		
20	XS01-127 M.W. = 708,6920				
		Triazol 10 átomos	10 uM: 175,39 % 10 nM: 228,28 %		
25	XS01-132 MW	=			
30	 735,7180	Triazol 10 átomos	10 uM: 98,27 % 10 nM: 199,32 %		

5	Nombre del compuesto Estructura, peso molecular, peso presentado.	Vector de salida/ Tipo de enlazador /espaciador	Degradación de CRBN** (WB) /IC ₅₀ /DC ₅₀ Densidad relativa de CRBN (% de DMSO)	Kd (A) FI / ITC (uM)	% de inhibición a 200 uM de *FI
10 15	EC2-134 MW = 648,1969 	Bencilamina / fenil 8 átomos	10 uM: 13,82 % 10 nM: 4,00 %		

Los métodos y composiciones de las reivindicaciones adjuntas no están limitados en su alcance por los métodos y composiciones específicos descritos en este documento, los que pretenden ser ilustraciones de algunos aspectos de las reivindicaciones y cualquier método y composición que sea funcionalmente equivalente está comprendido por el alcance de esta descripción. Se pretende que varias modificaciones de los métodos y composiciones además de las mostradas y descritas en este documento estén comprendidas por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, aunque solo se describen específicamente ciertos métodos, composiciones y aspectos representativos de estos métodos y composiciones, se pretende que otros métodos y composiciones y combinaciones de varias características de los métodos y composiciones estén comprendidos por el alcance de las reivindicaciones adjuntas, incluso si no se mencionan específicamente. Por tanto, se puede mencionar aquí explícitamente una combinación de etapas, elementos, componentes o constituyentes; sin embargo, se incluyen todas las demás combinaciones de etapas, elementos, componentes y constituyentes, aunque no se indiquen explícitamente.