

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA DEGRADACIÓN DIRIGIDA DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud de Estados Unidos núm. 63/089,497, presentada el 8 de octubre de 2020, la solicitud de Estados Unidos núm. 63/032,473, presentada el 29 de mayo de 2020, la solicitud de Estados Unidos núm. 62/950,815, presentada el 19 de diciembre de 2019, cuya totalidad se incorpora en la presente descripción como referencia.

10 INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA DEL LISTADO DE SECUENCIAS

El contenido del archivo de texto de nombre “ARVN-007_001WO_SeqList_ST25”, que se creó el 16 de diciembre de 2020 y tiene 9 KB de tamaño, se incorpora de este modo como referencia en su totalidad.

15 CAMPO TÉCNICO

La descripción proporciona compuestos basados en imidas, que incluyen compuestos bifuncionales que comprenden los mismos, y métodos de uso asociados. Los compuestos bifuncionales son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida, especialmente con respecto a una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que se degradan y/o de cualquier otra manera se inhiben por los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente descripción.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

La mayoría de los fármacos de molécula pequeña se unen a enzimas o receptores en bolsillos estrechos y bien definidos. Por otro lado, es notablemente difícil el direccionamiento a las interacciones proteína-proteína mediante el uso de moléculas pequeñas debido a sus grandes superficies de contacto y los surcos superficiales o interfaces planas implicadas. Las ligasas de ubiquitina E3 (de las cuales se conocen cientos en seres humanos) confieren especificidad de sustrato para la ubiquitinación y, por lo tanto, son dianas terapéuticas atractivas. El desarrollo de ligandos de ligasas E3 ha demostrado ser un desafío, en parte debido al hecho de que deben interrumpir las interacciones proteína-proteína. Sin embargo, los avances recientes han proporcionado ligandos específicos que se unen a estas ligasas.

Una ligasa de ubiquitina E3 con potencial terapéutico es cereblon. Cereblon es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen CRBN. Se conoce que la talidomida y sus análogos, por ejemplo, la pomalidomida y la lenalidomida, se unen a cereblon. Estos agentes se unen a cereblon, lo que altera la especificidad del complejo para inducir la ubiquitinación y degradación de los factores de transcripción esenciales para el crecimiento del mieloma múltiple. De hecho, una mayor expresión de cereblon se ha vinculado con un aumento en la eficacia de fármacos imida en el tratamiento del mieloma múltiple.

El receptor de andrógenos (AR) pertenece a una familia de receptores de hormonas nucleares activados por andrógenos, tales como la testosterona y la dihidrotestosterona (Pharmacol. Rev. 2006, 58(4), 782-97; Vitam. Horn. 1999, 55:309-52.). En ausencia de andrógenos, el AR se une a la proteína de choque térmico 90 (Hsp90) en el citosol. Cuando un andrógeno se une al AR, su conformación cambia para liberar el AR de la Hsp90 y exponer la señal de localización nuclear (NLS). Esta última permite la translocación del AR al núcleo donde el AR actúa como un factor de transcripción para promover la expresión génica responsable de las características sexuales masculinas (Endocr. Rev. 1987, 8(1):1-28; Mol. Endocrinol. 2002, 16(10), 2181-7). La deficiencia de AR provoca el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, anteriormente denominado feminización testicular.

Si bien el AR es responsable del desarrollo de las características sexuales masculinas, también es un oncogén bien documentado en ciertas formas de cánceres, que incluyen los cánceres de próstata (Endocr. Rev. 2004, 25(2), 276-308). Un gen diana de la actividad del AR que se mide comúnmente es la proteína secretada del antígeno prostático específico (PSA). El régimen de tratamiento actual para el cáncer de próstata implica la inhibición del eje andrógeno-AR mediante dos métodos. El primer enfoque se basa en la reducción de los andrógenos, mientras que la segunda estrategia se dirige a inhibir la función del AR (Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12, 823-824). A pesar del desarrollo de terapias dirigidas efectivas, la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia y la enfermedad avanza. Un enfoque alternativo para el tratamiento del cáncer de próstata implica la eliminación de la proteína AR.

Debido a que el AR es un impulsor crítico de la tumorigénesis en muchas formas de cáncer de próstata, su eliminación debería provocar una respuesta terapéuticamente beneficiosa. Existe una necesidad constante en la técnica de tratamientos efectivos para enfermedades, especialmente el cáncer, el cáncer de próstata y la enfermedad de Kennedy.

Sin embargo, los efectos inespecíficos y la incapacidad de dirigirse a y modular completamente ciertas clases de proteínas, tales como los factores de transcripción, siguen siendo obstáculos para el desarrollo de agentes antineoplásicos efectivos. Como tal, los agentes terapéuticos de molécula pequeña que apoyan o potencian la especificidad de sustrato de cereblon y, al mismo tiempo, son “sintonizables” de manera que una amplia variedad de clases de proteínas puedan dirigirse y modularse con especificidad, serían muy útiles como tratamiento.

SUMARIO

La presente descripción describe compuestos bifuncionales que funcionan para reclutar proteínas endógenas a una ligasa de ubiquitina E3 para la degradación, y métodos para usarlos. En particular, la presente descripción proporciona compuestos quiméricos bifuncionales o dirigidos a la proteólisis, que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que después se degradan y/o de cualquier otra manera se inhiben por los compuestos bifuncionales como se describe en la presente descripción. Una ventaja de los compuestos proporcionados en la presente descripción es que es posible una amplia variedad de actividades farmacológicas, consistente con la degradación/inhibición de polipéptidos diana de prácticamente cualquier clase o familia de proteínas. Además, la descripción proporciona métodos para usar una cantidad efectiva de los compuestos como se describe en la presente descripción para el tratamiento o mejora de una afección patológica, tal como cáncer, por ejemplo, mieloma múltiple o cáncer de próstata.

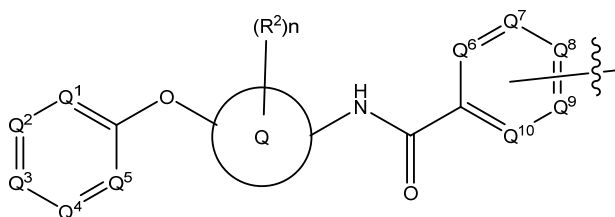
En un aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto bifuncional que tiene la estructura:

ABM-L-CLM,

o una sal, solvato, enantiómero, estereoisómero o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

(a) ABM es un resto de unión al receptor de andrógenos (AR) que tiene la estructura:



en donde:

Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 y Q^5 son cada uno independientemente CR^1 o N;



es cicloalquilo de 4-6 miembros, arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 4-6 miembros, en donde el heterocicloalquilo o heteroarilo comprende 0-4 heteroátomos;

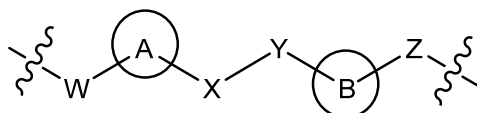
Q^6, Q^7, Q^8, Q^9 y Q^{10} son cada uno independientemente CR^3 o N;

Cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, halógeno y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

Cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, halógeno y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

Cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, ciano, halógeno y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4;

(b) L es un resto de enlace químico que tiene la estructura:



en donde:

el ABM está enlazado a W y el CLM está enlazado a Z o

el ABM está enlazado a Z y el CLM está enlazado a W;

W está ausente o $\text{---}\text{C}\equiv\text{C---}$



es cicloalquilo de 4-7 miembros, heterociclo de 4-7 miembros o heterocicloalquilo espirobicíclico, donde cada anillo en el espirociclo es de 4-7 miembros;

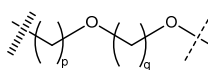
X es $-\text{CH}_2-$ o está ausente;

Y es $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ o está ausente;

(B) es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros;

Z es $-C(R^7)_2-$, $-NR^7-$, $-O-$ o está ausente;

R^6 es H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, o

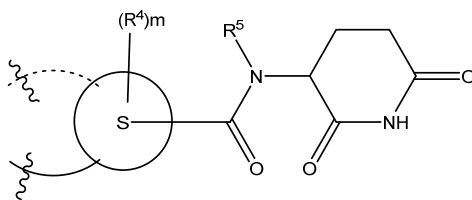
5 , en donde  indica un enlace a Y, y  indica un enlace a (S);

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado y alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado;

p es 1, 2, 3 o 4; y

q es 1, 2, 3, 4 o 5;

10 (c) CLM es el resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon que tiene la estructura:



15 en donde:

(S) es arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 4-7 miembros o cicloalquilo bicíclico con puente;



20  indica que el resto de enlace L se conecta al anillo S mediante uno o dos enlaces covalentes;

Cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, halógeno y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

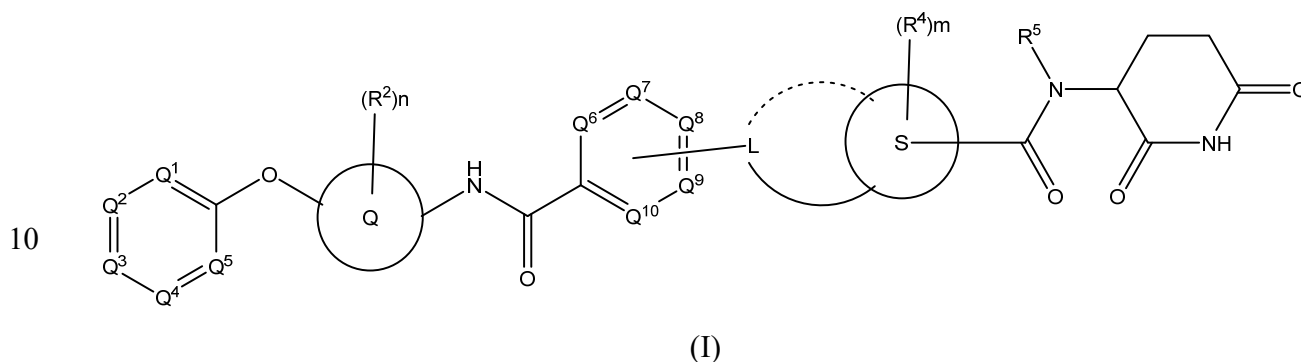
25 R^5 es H, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido o alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

30 En algunas modalidades, cuando (S) es piridilo, (Q) es tetrametilciclobutilo, Q2 es CR1 y Q4 es CR1; ese R1 no es cloro.

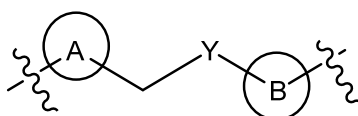
En algunas modalidades, siempre y cuando además el compuesto no sea N-(4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida.

En otro aspecto, esta solicitud proporciona un compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, solvato, enantiómero, estereoisómero o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas modalidades, L es



en donde:

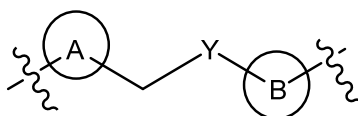
20 $\textcircled{\text{A}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros;

Y es $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ o está ausente;

R^6 es H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado; y

25 $\textcircled{\text{B}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros.

En algunas modalidades, L es



en donde:

30 $\textcircled{\text{A}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros;

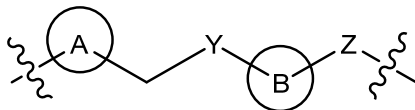
Y es $-\text{NR}^6-$ u $-\text{O}-$;

R⁶ es H, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; y

(B) es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros.

En algunas modalidades, L es

5

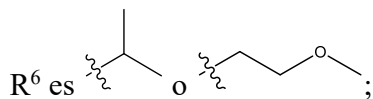


En donde:

(A) es piperidinilo o morfolinilo;

10

Y es -NR⁶- u -O-;

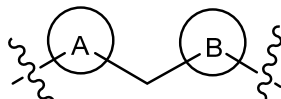


(B) es ciclobutilo; y

15

Z es -O-.

En algunas modalidades, L es



20

En donde:

(A) es piperidinilo o morfolinilo; y

(B) es piperazinilo.

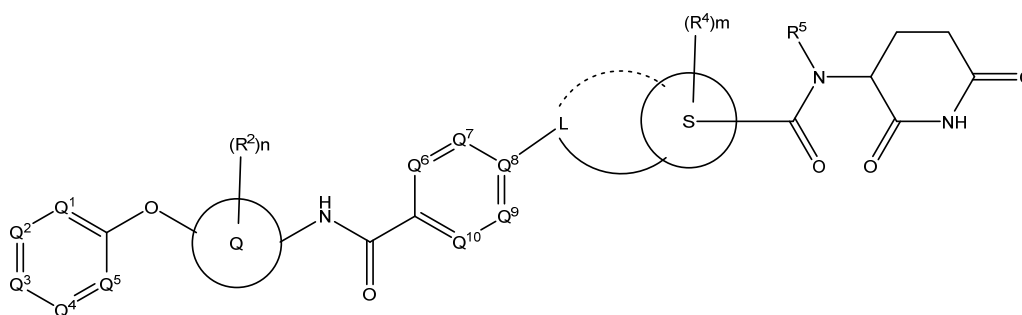
25

En algunas modalidades, (A) es piperidinilo.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib):

30

5



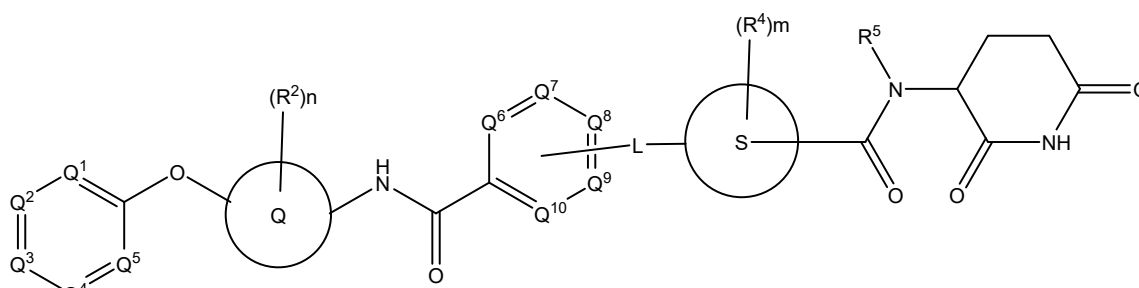
(Ib)

o una sal, solvato, enantiómero, estereoisómero o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic):

15



(Ic)

o una sal, solvato, enantiómero, estereoisómero o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En algunas modalidades, Q^1 - Q^5 son cada uno CR^1 .

En algunas modalidades, exactamente 1 de Q^1 - Q^5 es N.

En algunas modalidades, exactamente 2 de Q^1 - Q^5 son N.

En algunas modalidades, exactamente 3 de Q^1 - Q^5 son N.

En algunas modalidades, Q^6 - Q^{10} son cada CR^3 .

25 En algunas modalidades, exactamente 1 de Q^6 - Q^{10} es N.

En algunas modalidades, exactamente 2 de Q^6 - Q^{10} son N.

En algunas modalidades, exactamente 3 de Q^6 - Q^{10} son N.

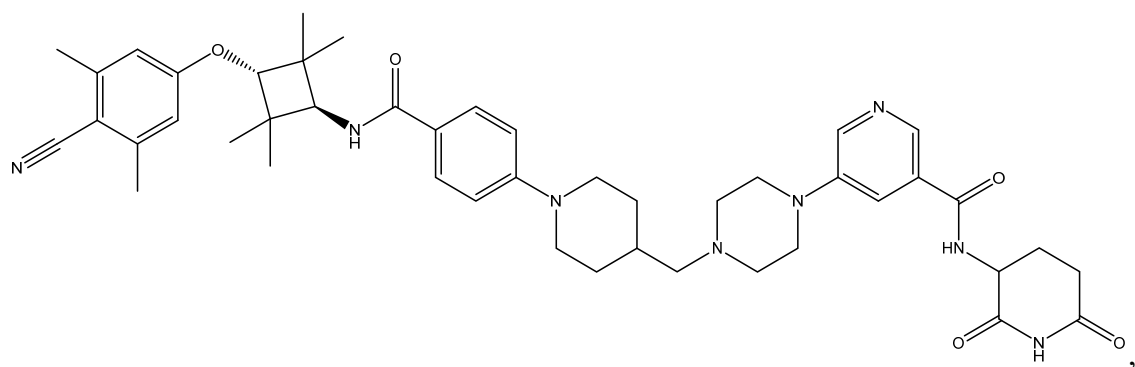
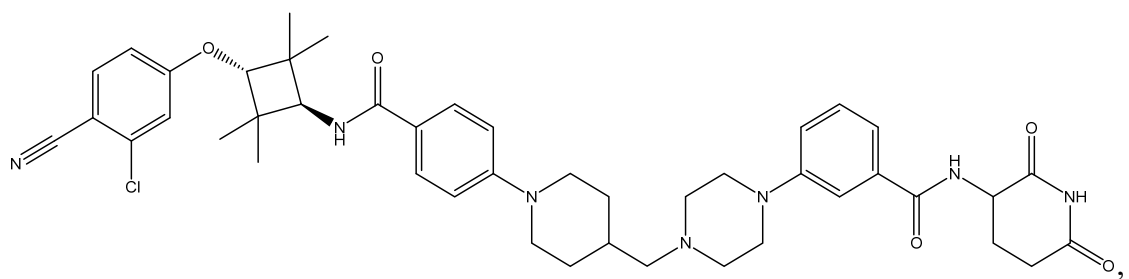
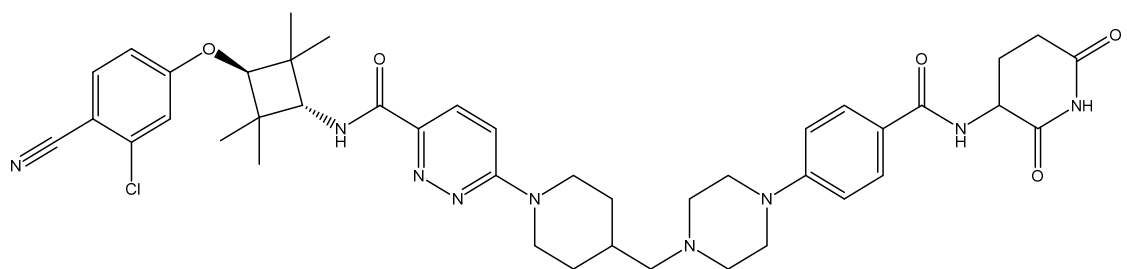
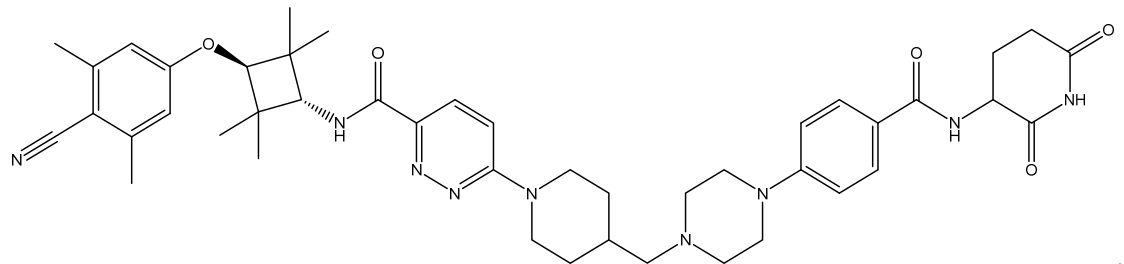
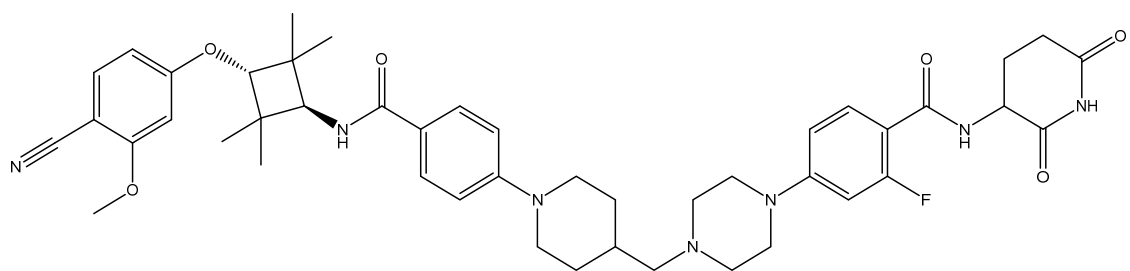
En algunas modalidades, Q^1 es CH, Q^2 es C(CH₃), Q^3 es C(CN), Q^4 es C(CH₃) y Q^5 es CH.

En algunas modalidades, Q^1 es CH, Q^2 es C(OCH₃), Q^3 es C(CN), Q^4 es CH y Q^5 es CH.

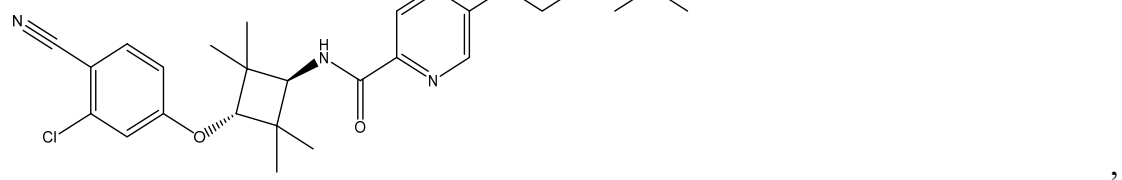
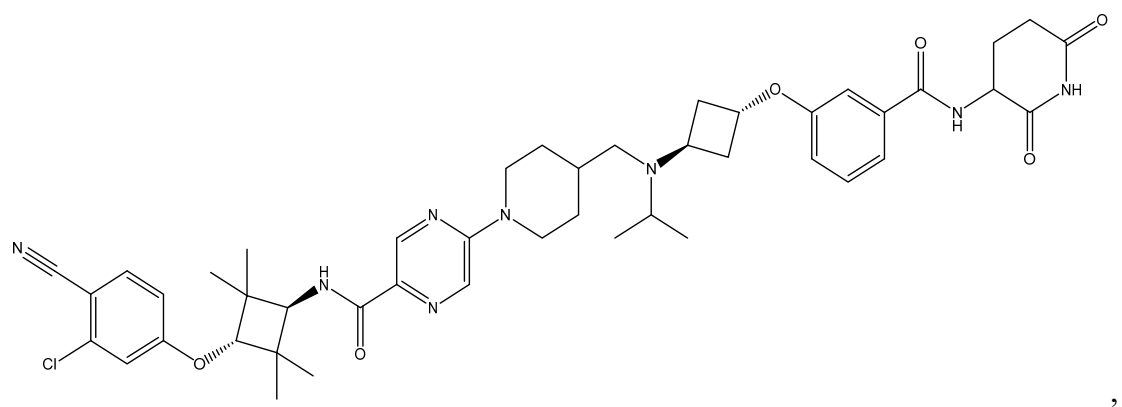
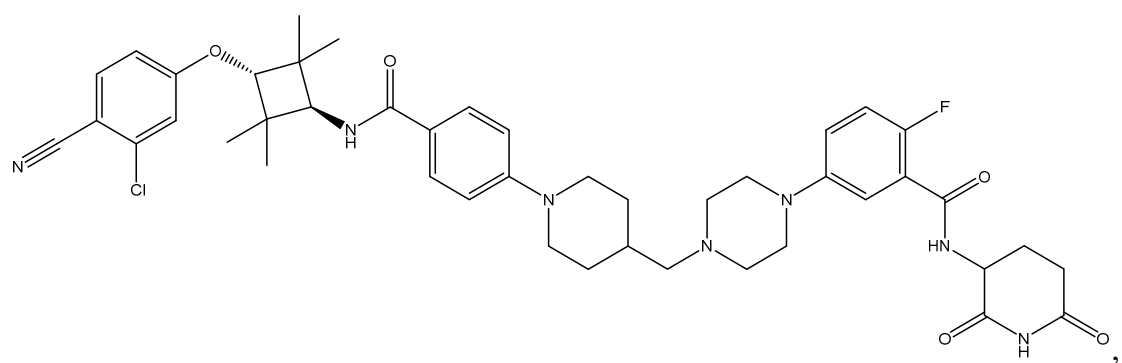
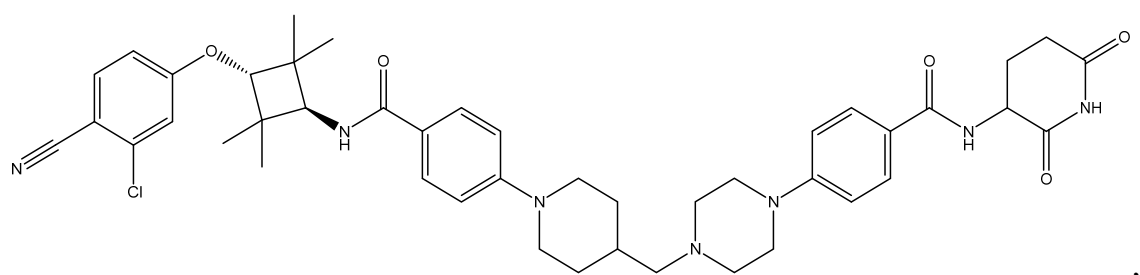
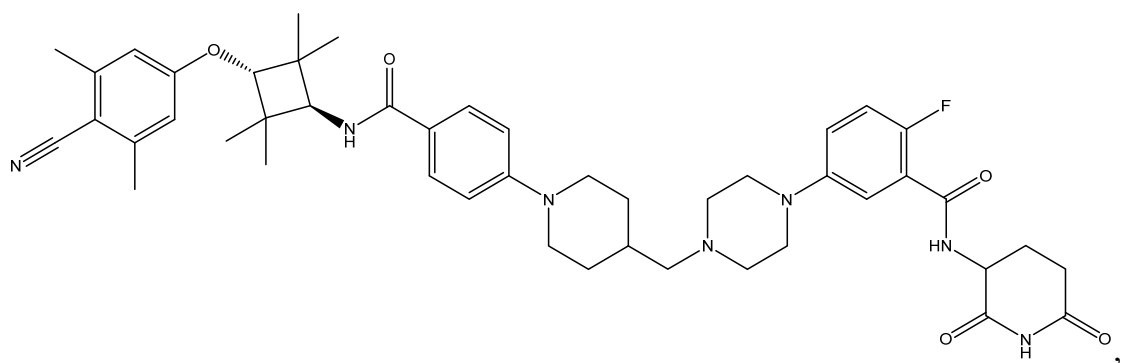
30 En algunas modalidades, Q^1 es CH, Q^2 es C(Cl), Q^3 es C(CN), Q^4 es CH y Q^5 es CH.

En algunas modalidades,  es cicloalquilo de 4-6 miembros.

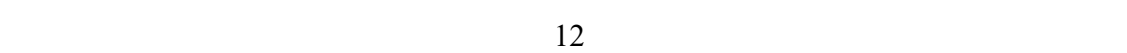
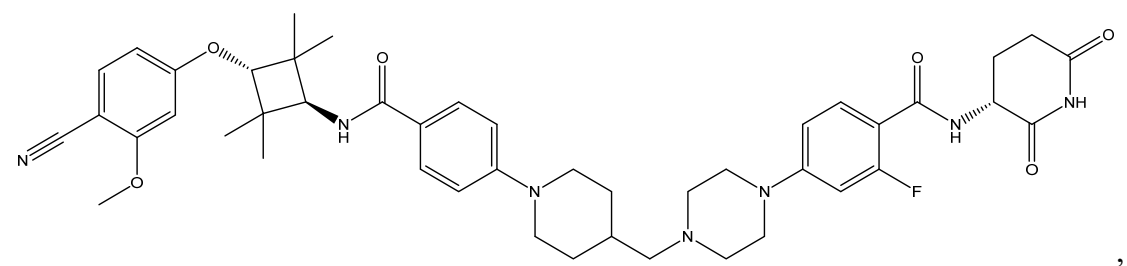
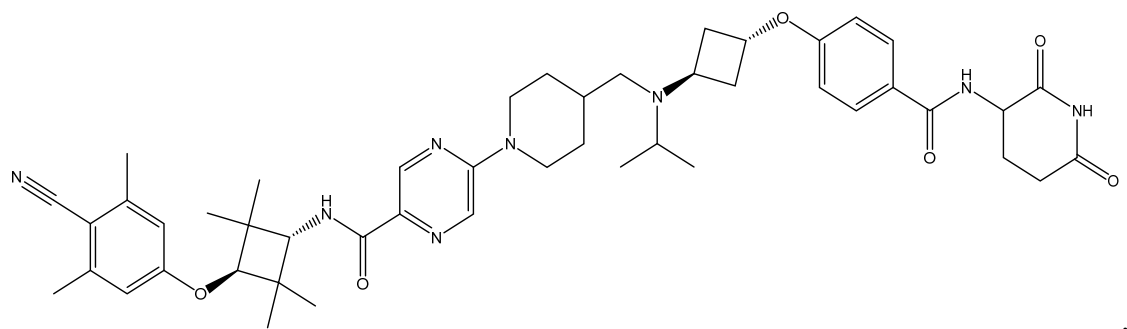
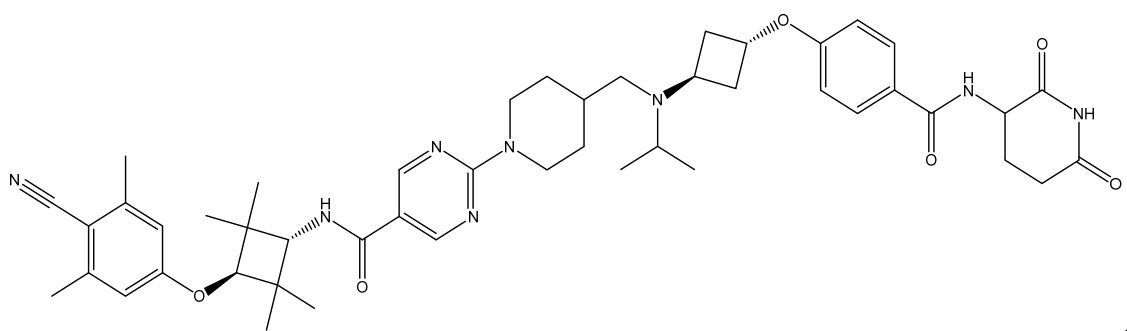
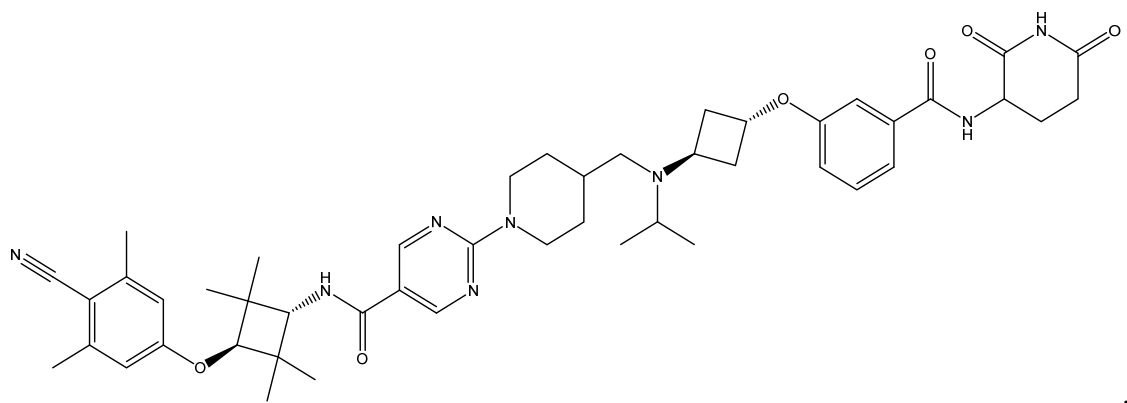
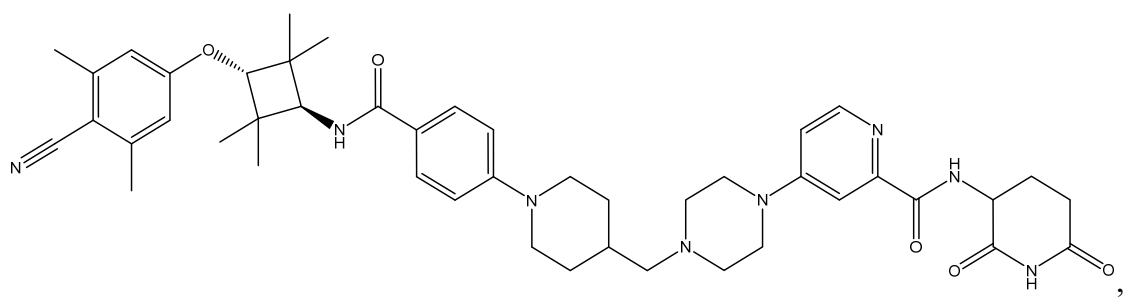
- En algunas modalidades, $\textcircled{\text{Q}}$ es ciclobutilo o ciclohexilo.
- En algunas modalidades, $\textcircled{\text{Q}}$ es ciclobutilo.
- 5 En algunas modalidades, n es 4.
- En algunas modalidades, cada R^2 es metilo.
- En algunas modalidades, Q es ciclohexilo.
- En algunas modalidades, n es 0.
- En algunas modalidades, R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado.
- 10 En algunas modalidades, $\textcircled{\text{S}}$ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo.
- En algunas modalidades, $\textcircled{\text{S}}$ es fenilo.
- 15 En algunas modalidades, $\textcircled{\text{S}}$ es piridinilo.
- En algunas modalidades, $\textcircled{\text{S}}$ es piridazinilo.
- En algunas modalidades, $\textcircled{\text{S}}$ es pirimidinilo.
- 20 En algunas modalidades, $\textcircled{\text{S}}$ es pirazinilo.
- En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, metoxi, etoxi, metilo y etilo.
- En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, metoxi y metilo.
- 25 En algunas modalidades, m es 0, 1 o 2.
- En algunas modalidades, m es 0.
- En algunas modalidades, m es 1.
- En algunas modalidades, m es 2.
- 30 En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto bifuncional, en donde el compuesto es:



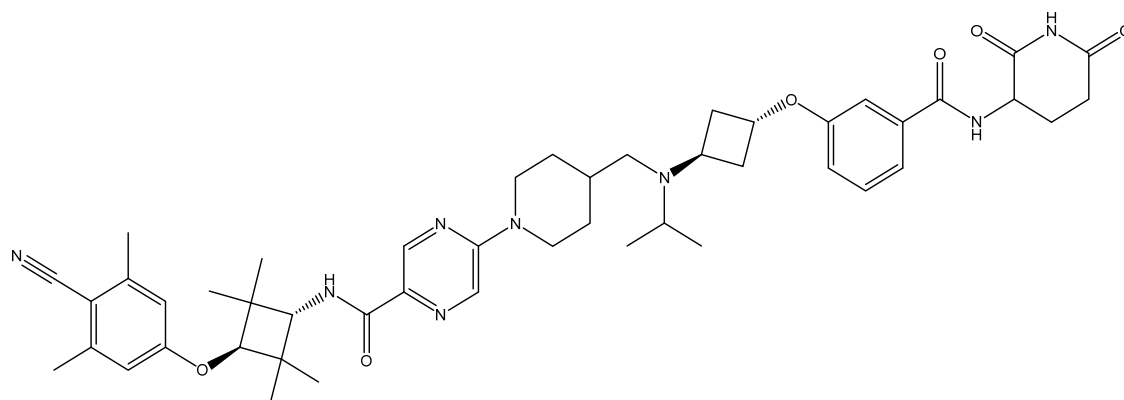
30



30

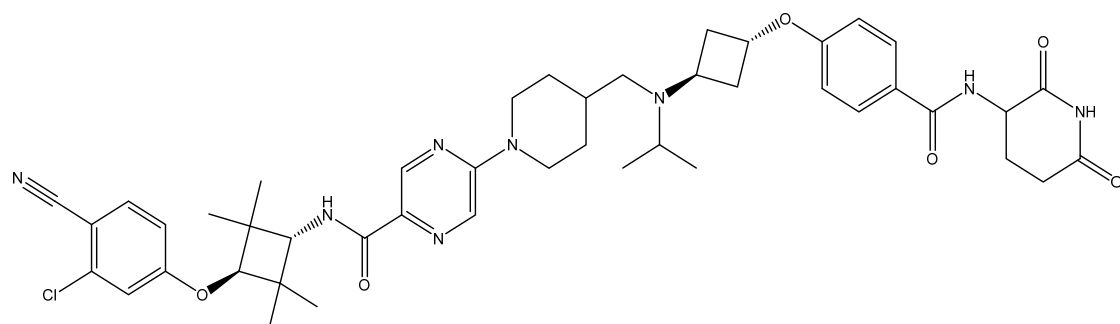


5



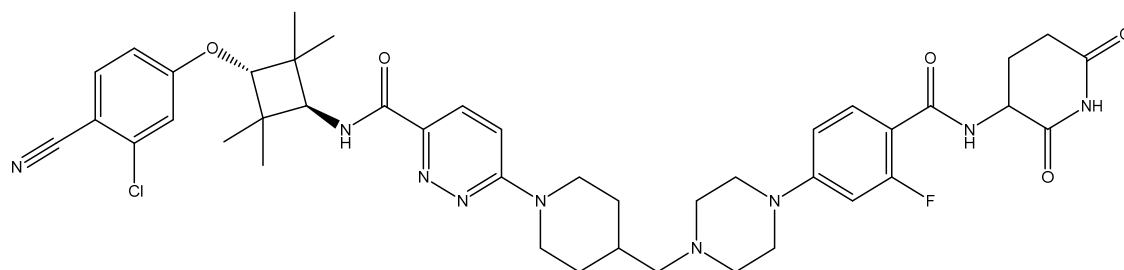
,

10



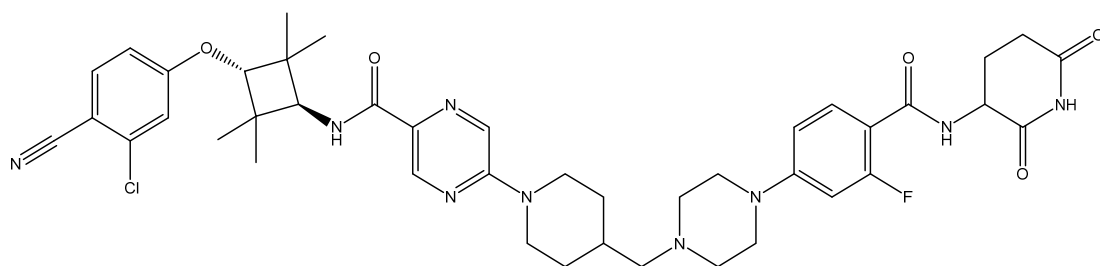
,

15



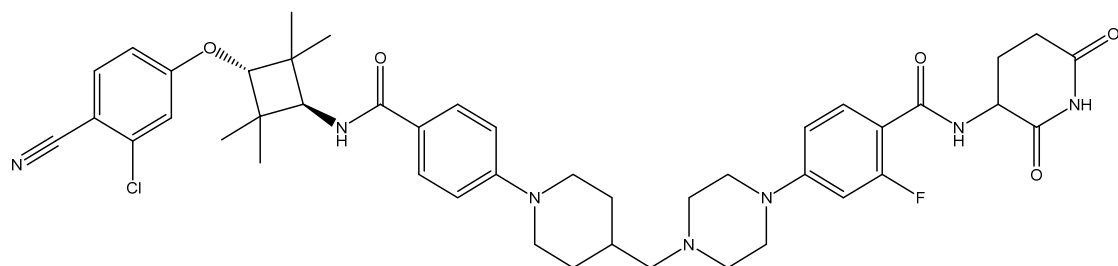
,

20



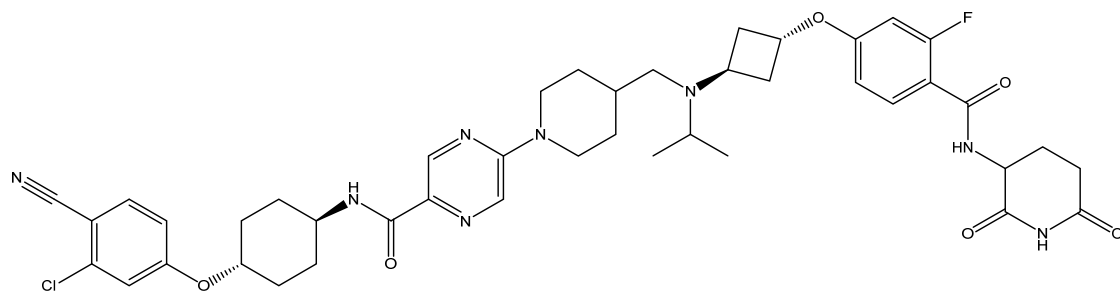
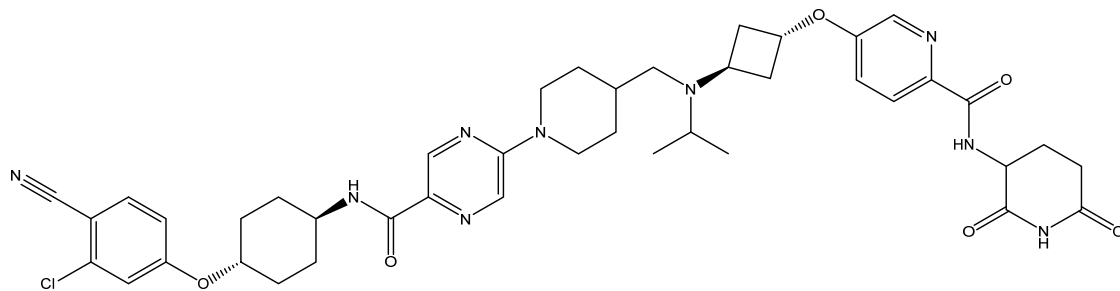
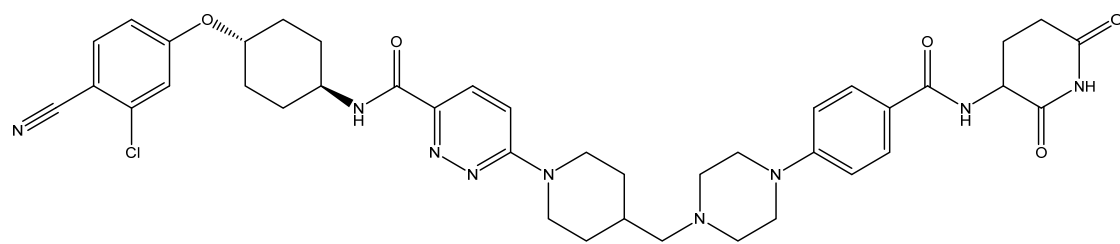
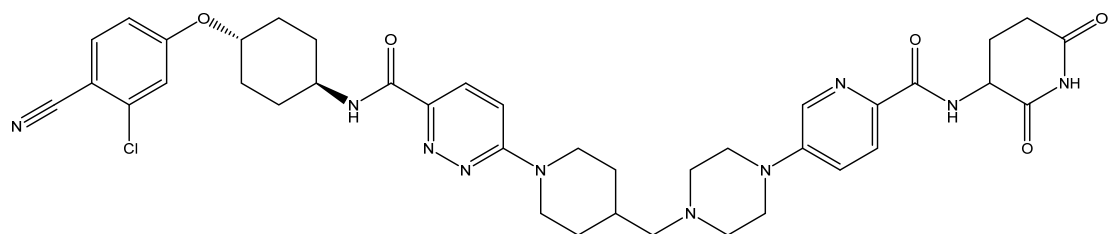
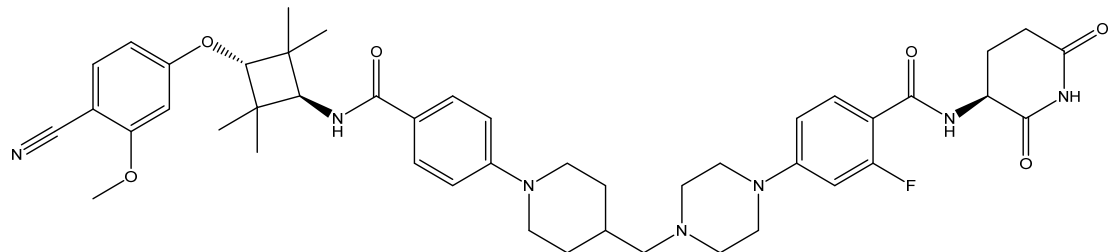
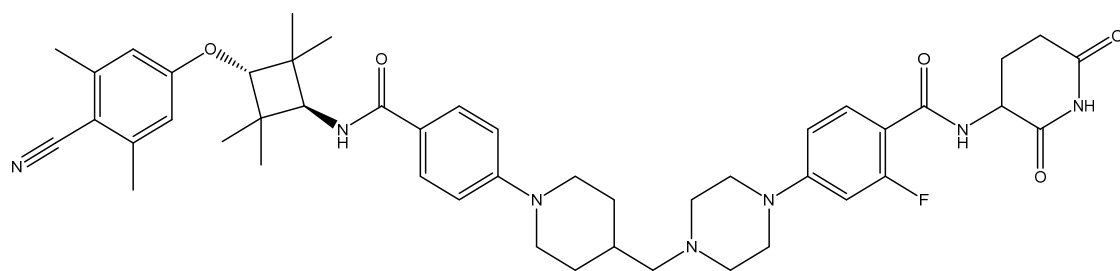
,

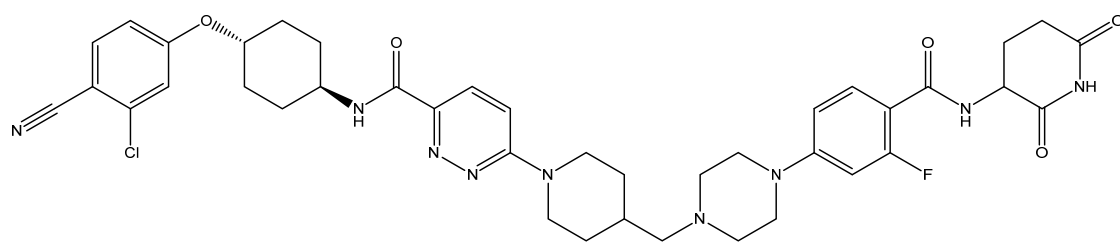
25



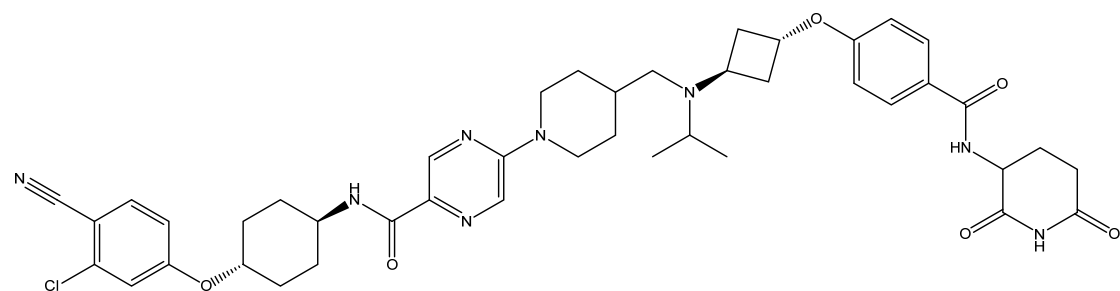
,

30

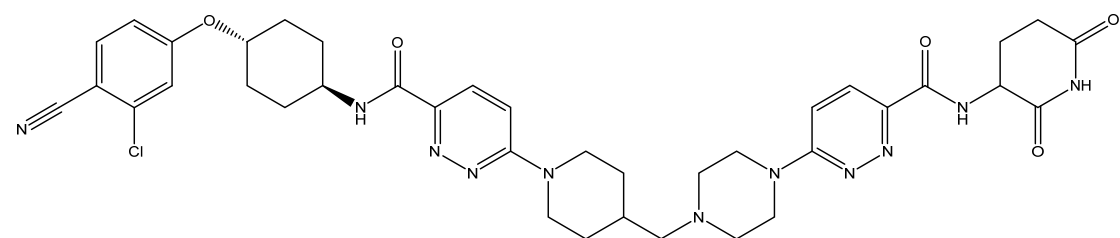




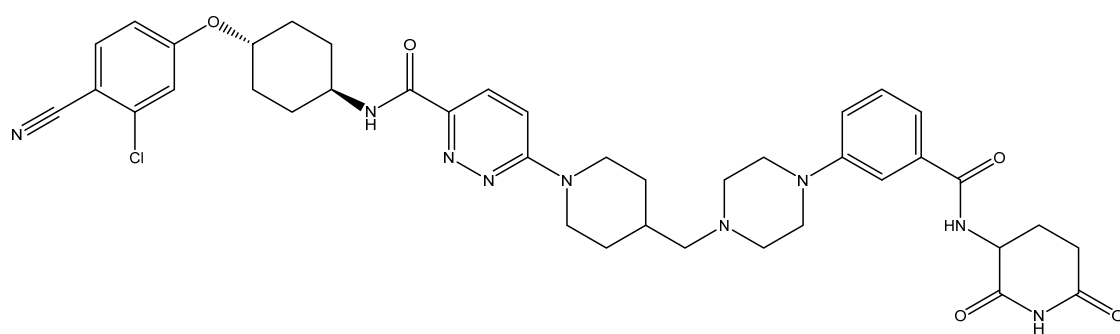
5



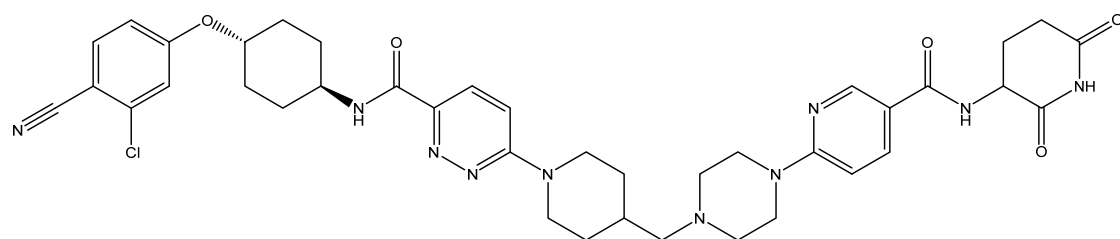
10



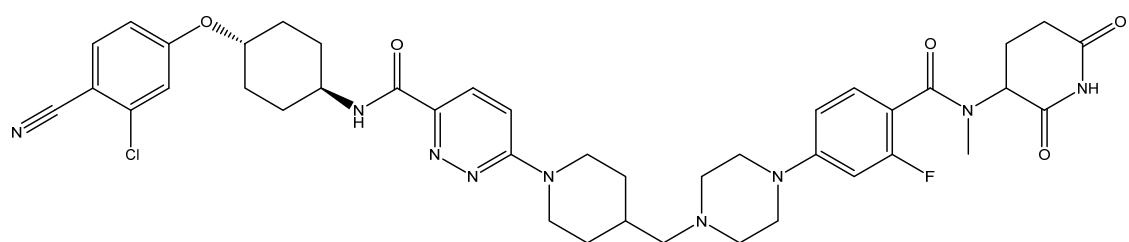
15



20

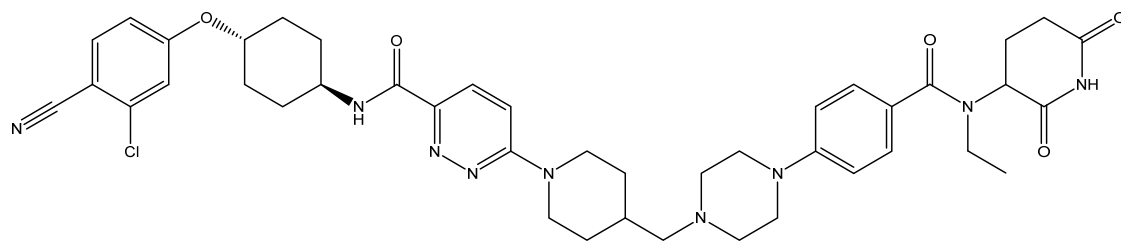


25



30

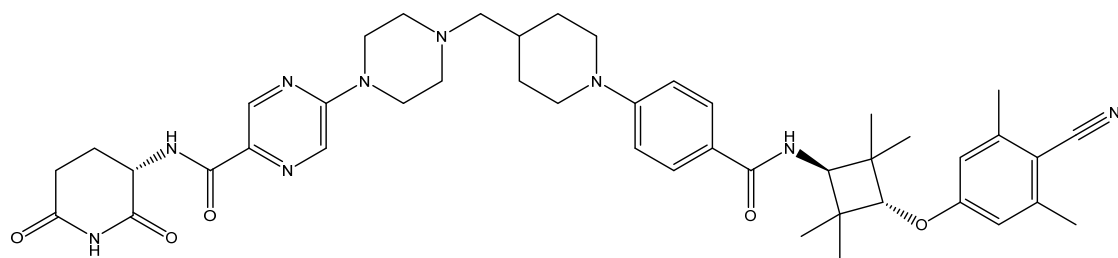
0



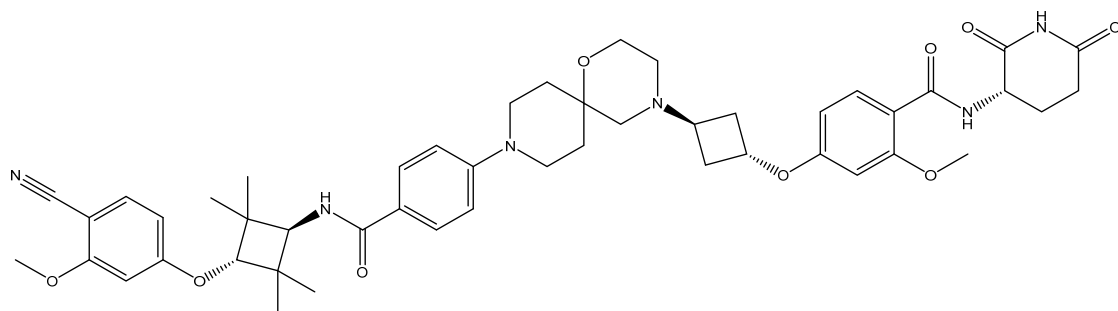
5

o una sal, enantiómero, estereoisómero o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

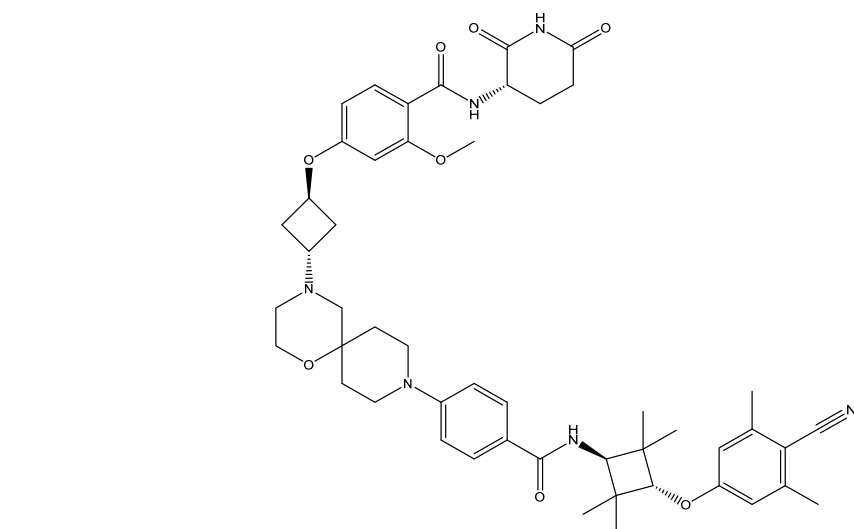
En un aspecto, la solicitud proporciona un compuesto bifuncional, en donde el compuesto es:



10



15

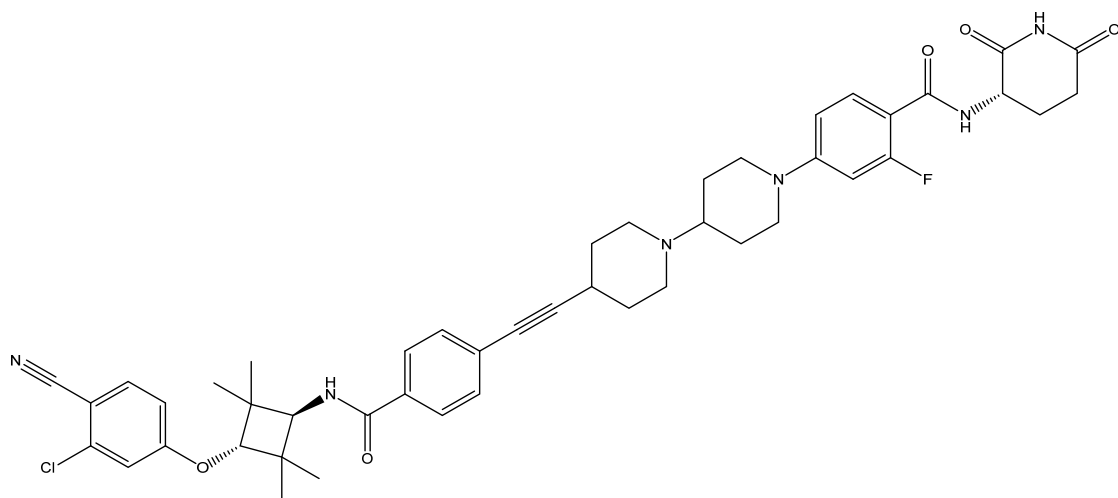


20

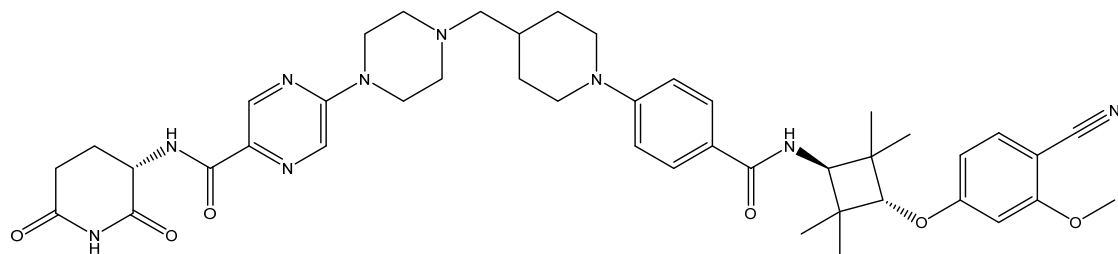
25

30

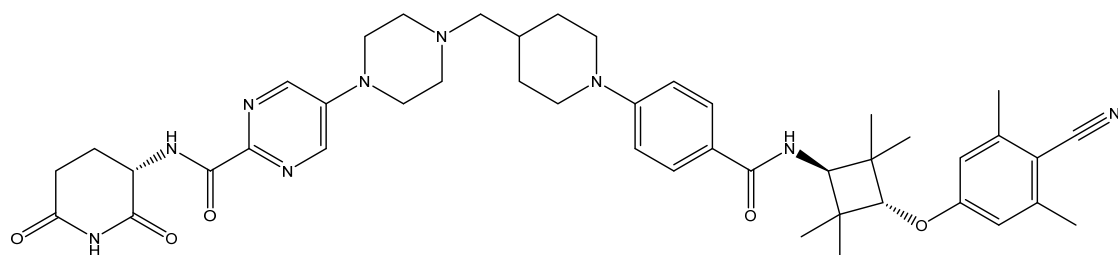
5



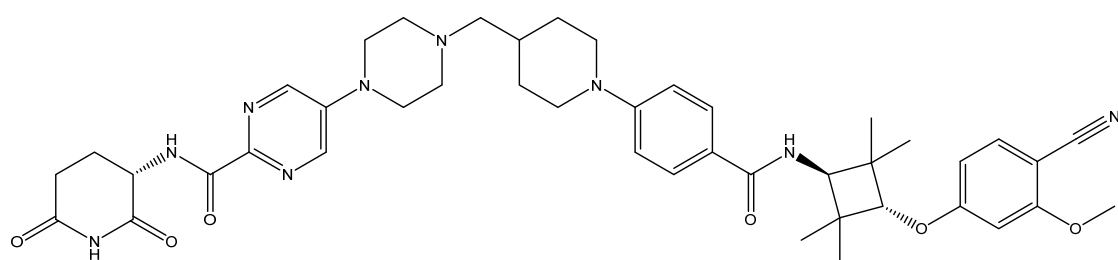
10



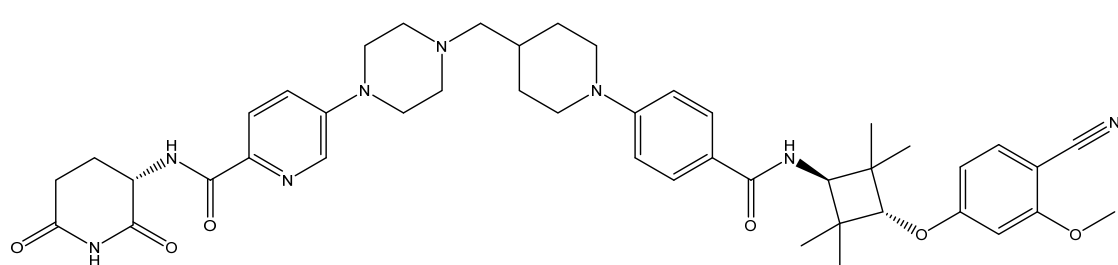
15



20

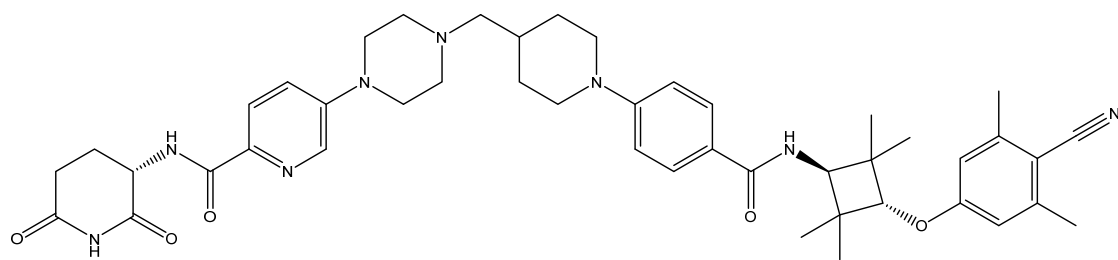


25

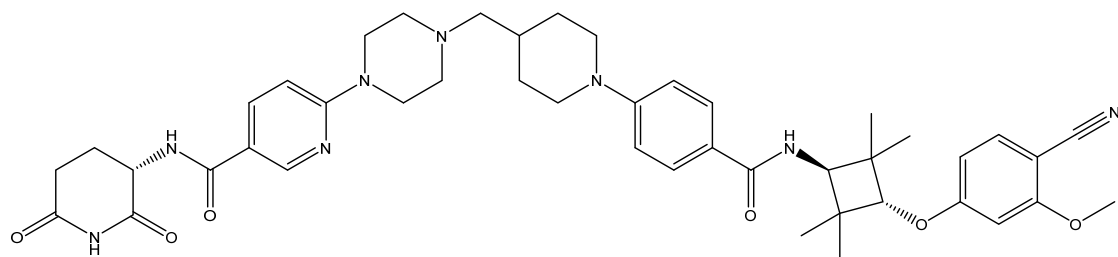


30

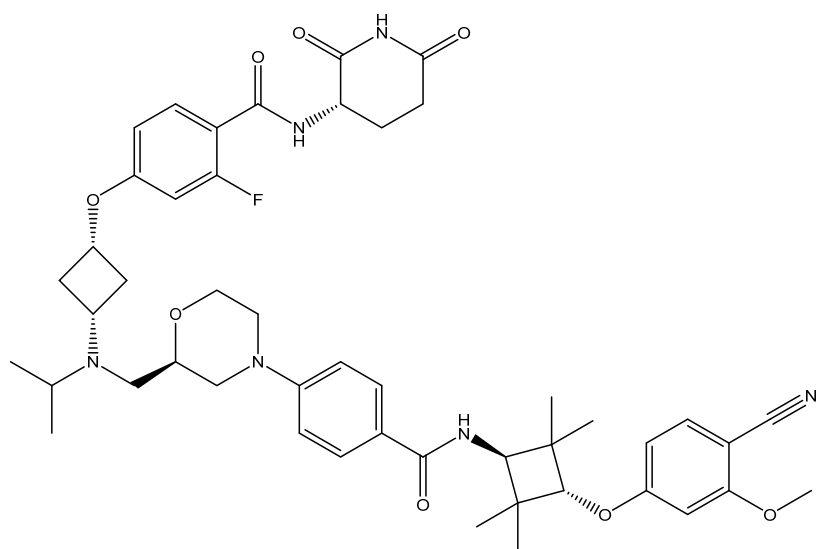
5



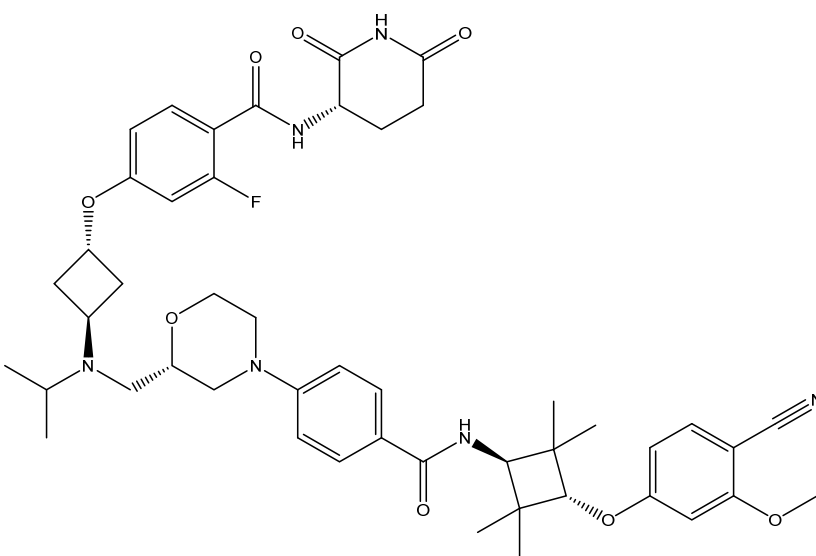
10



15



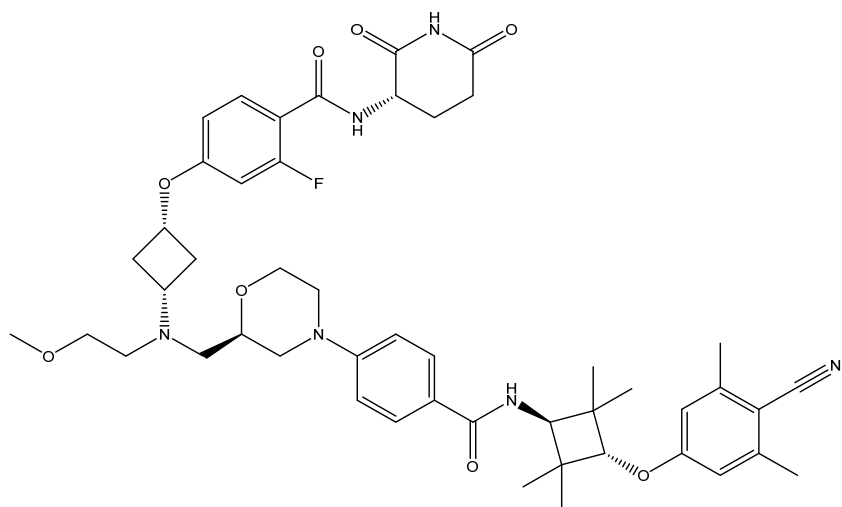
20



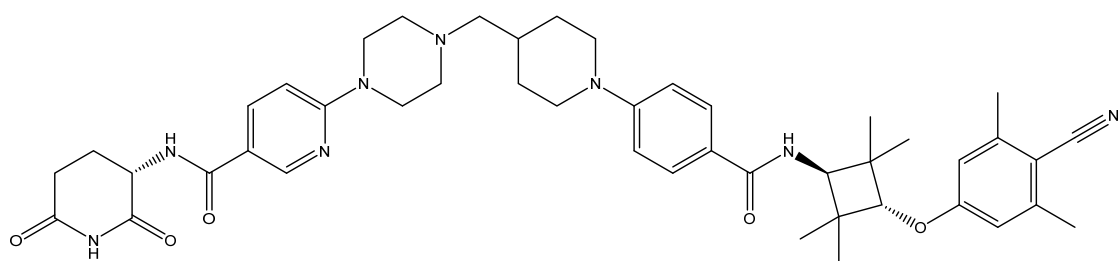
25

30

5

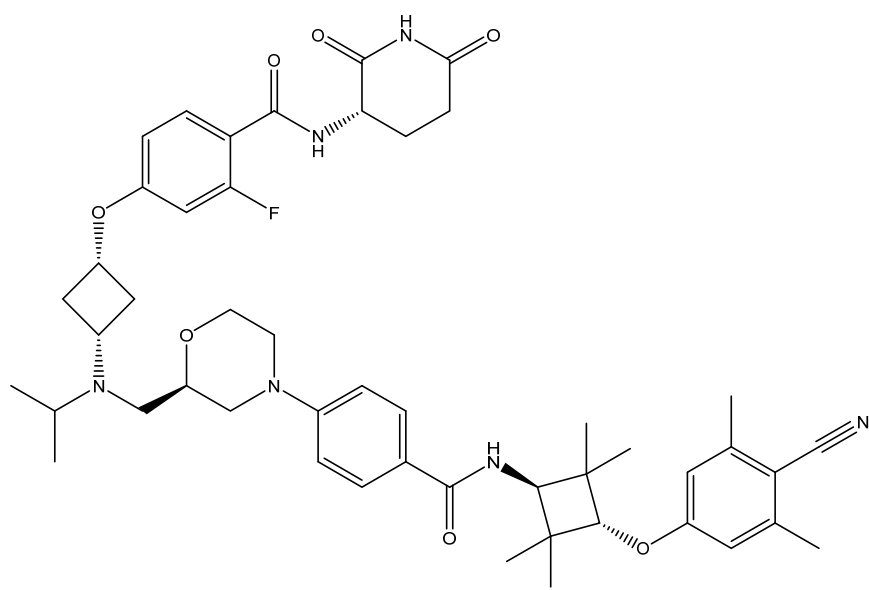


10



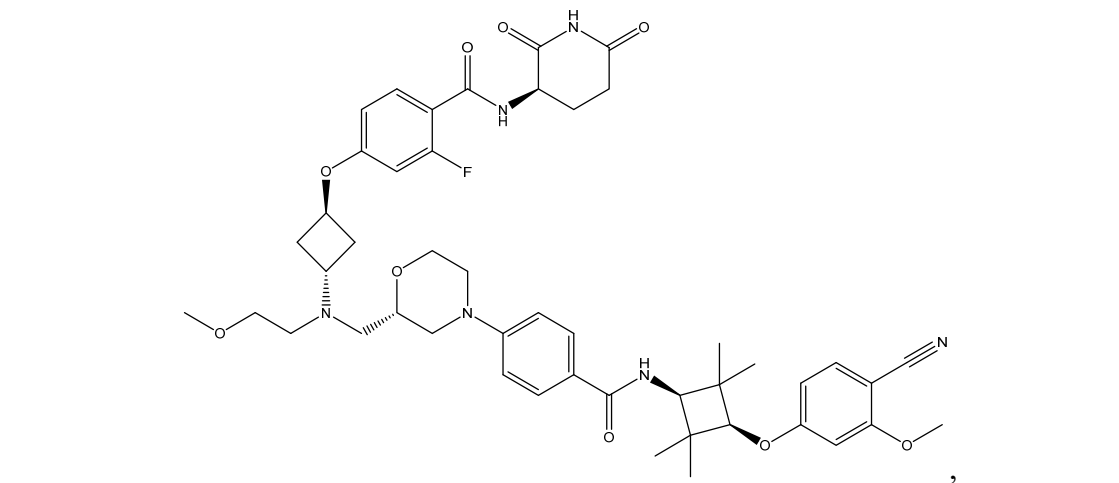
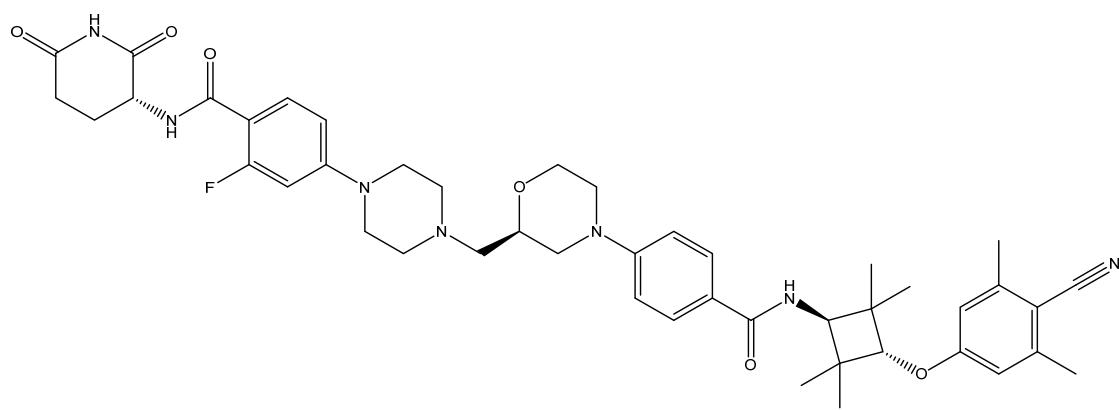
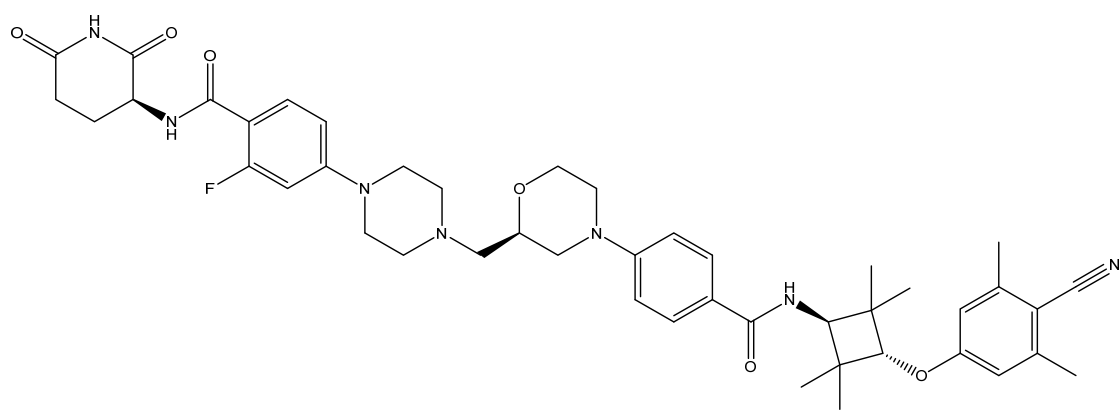
15

20

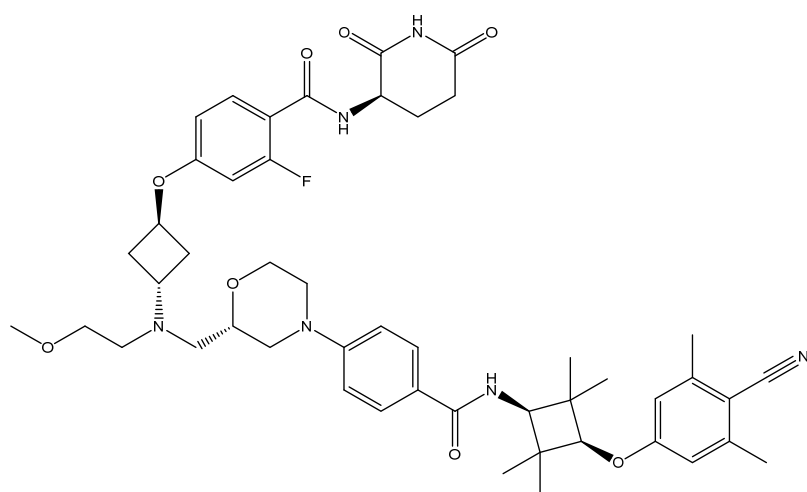


25

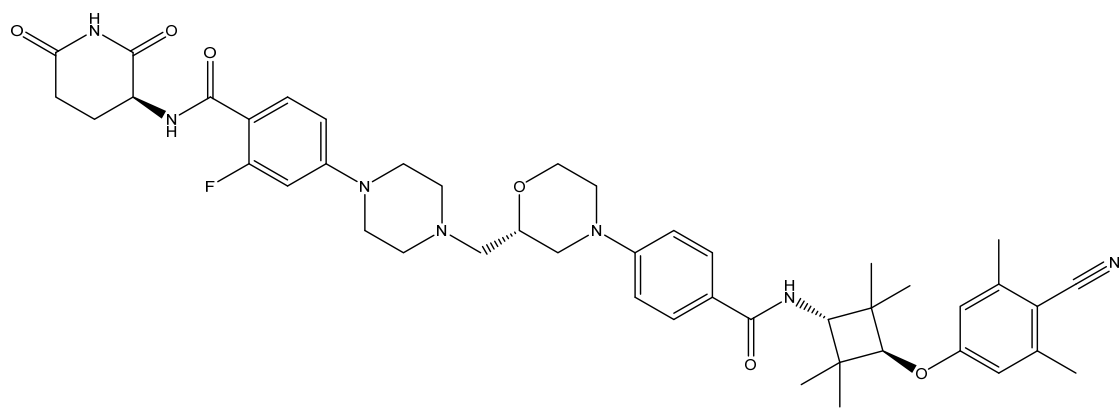
30



5



10



15

20

25

30

5

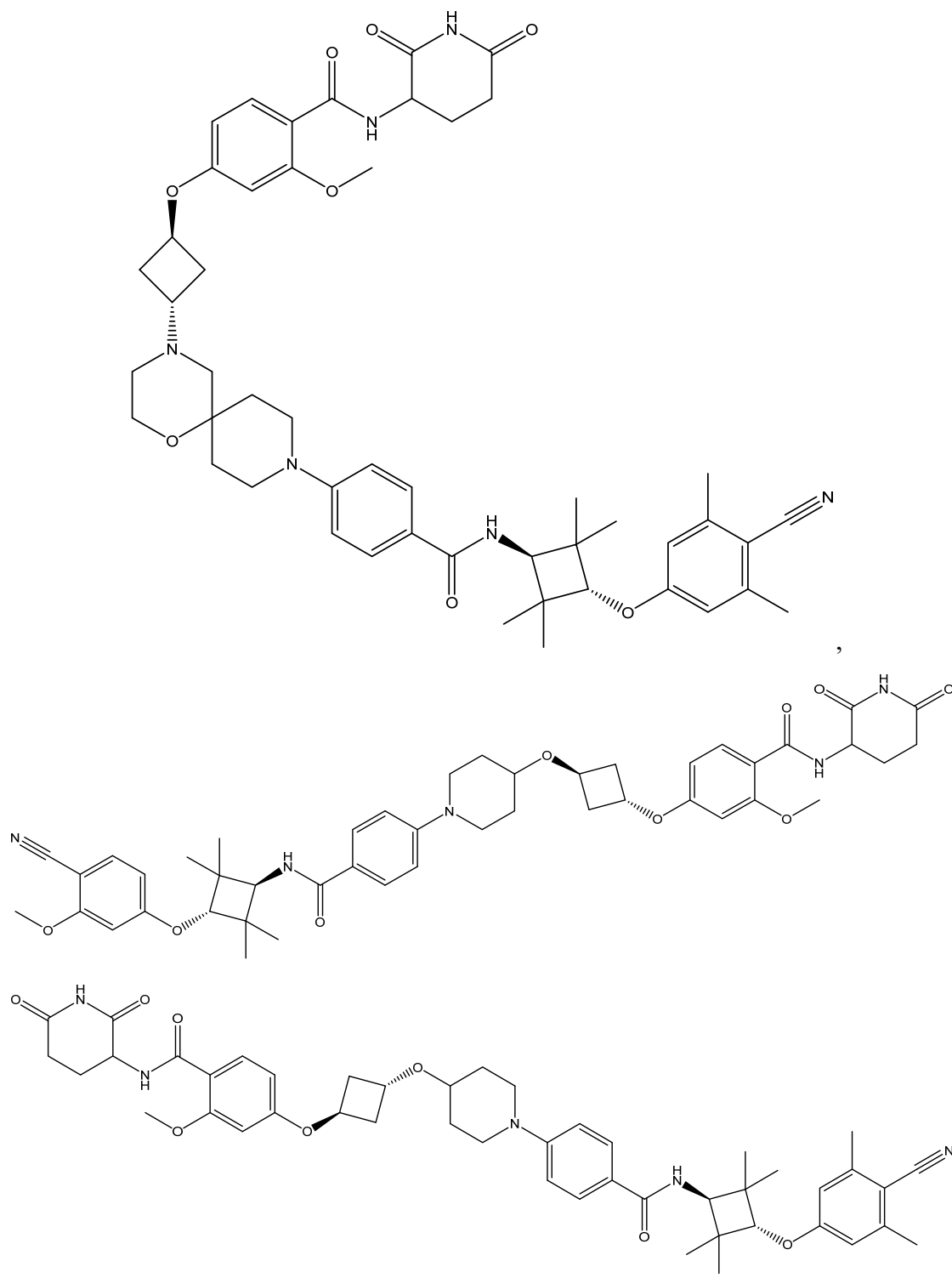
10

15

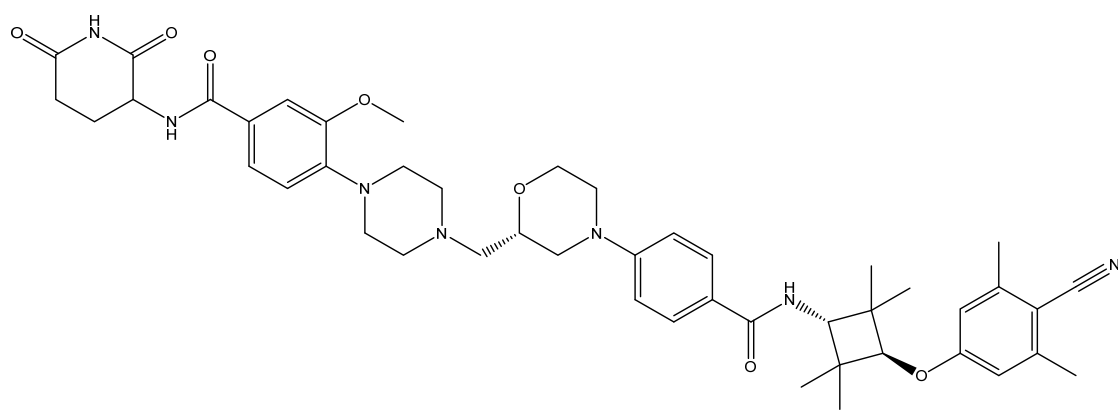
20

25

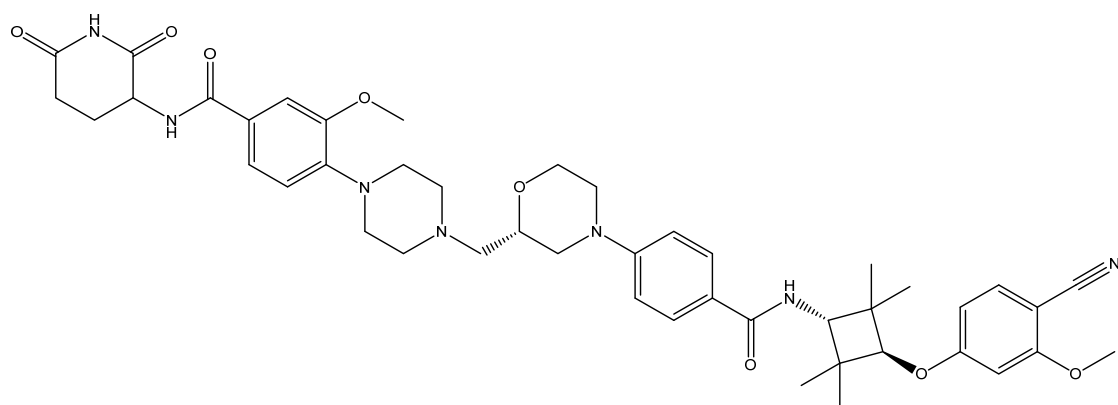
30



5

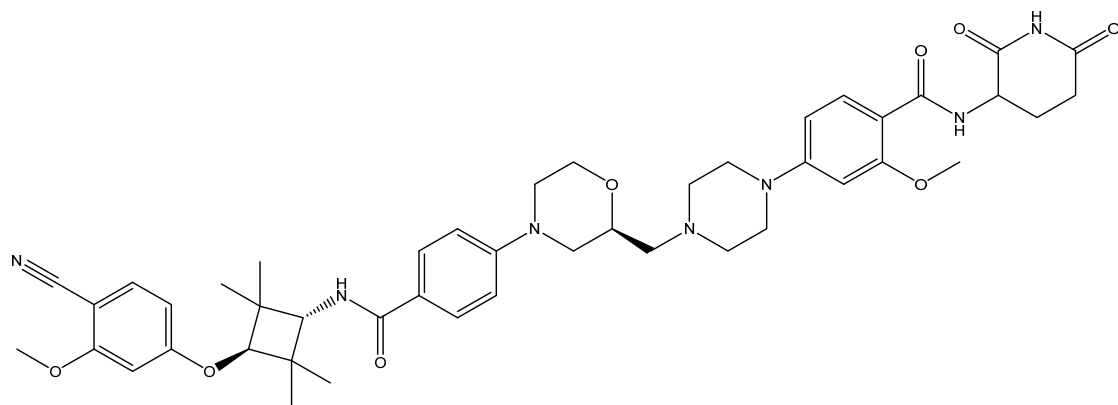


10

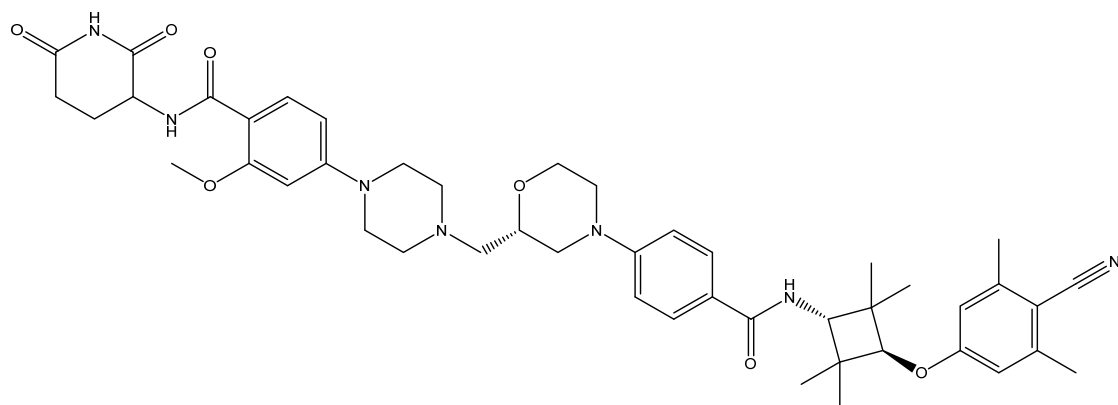


15

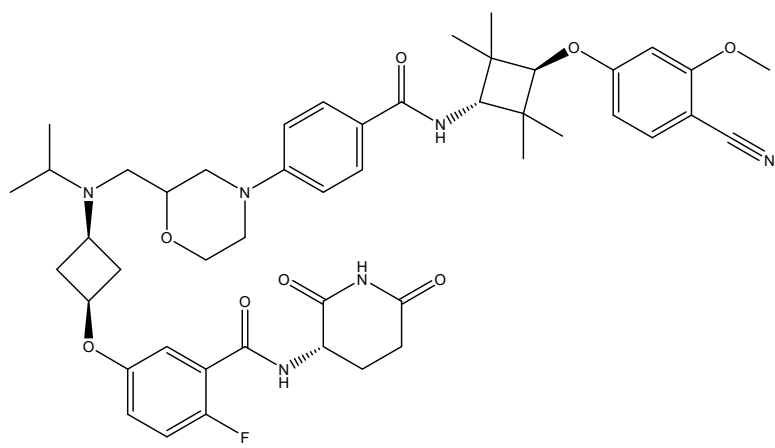
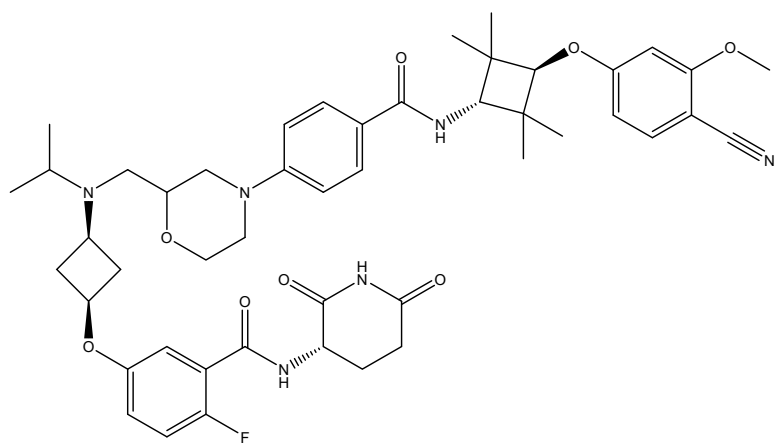
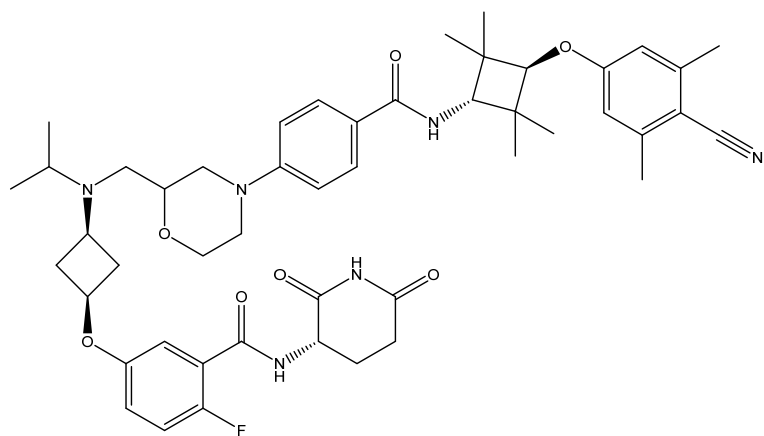
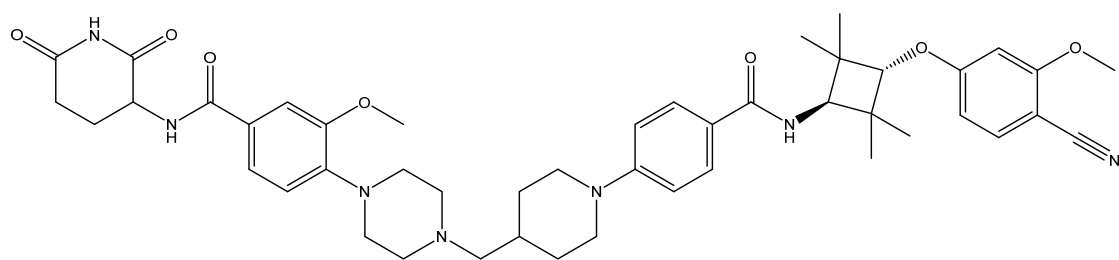
20



25



30



25

30

5

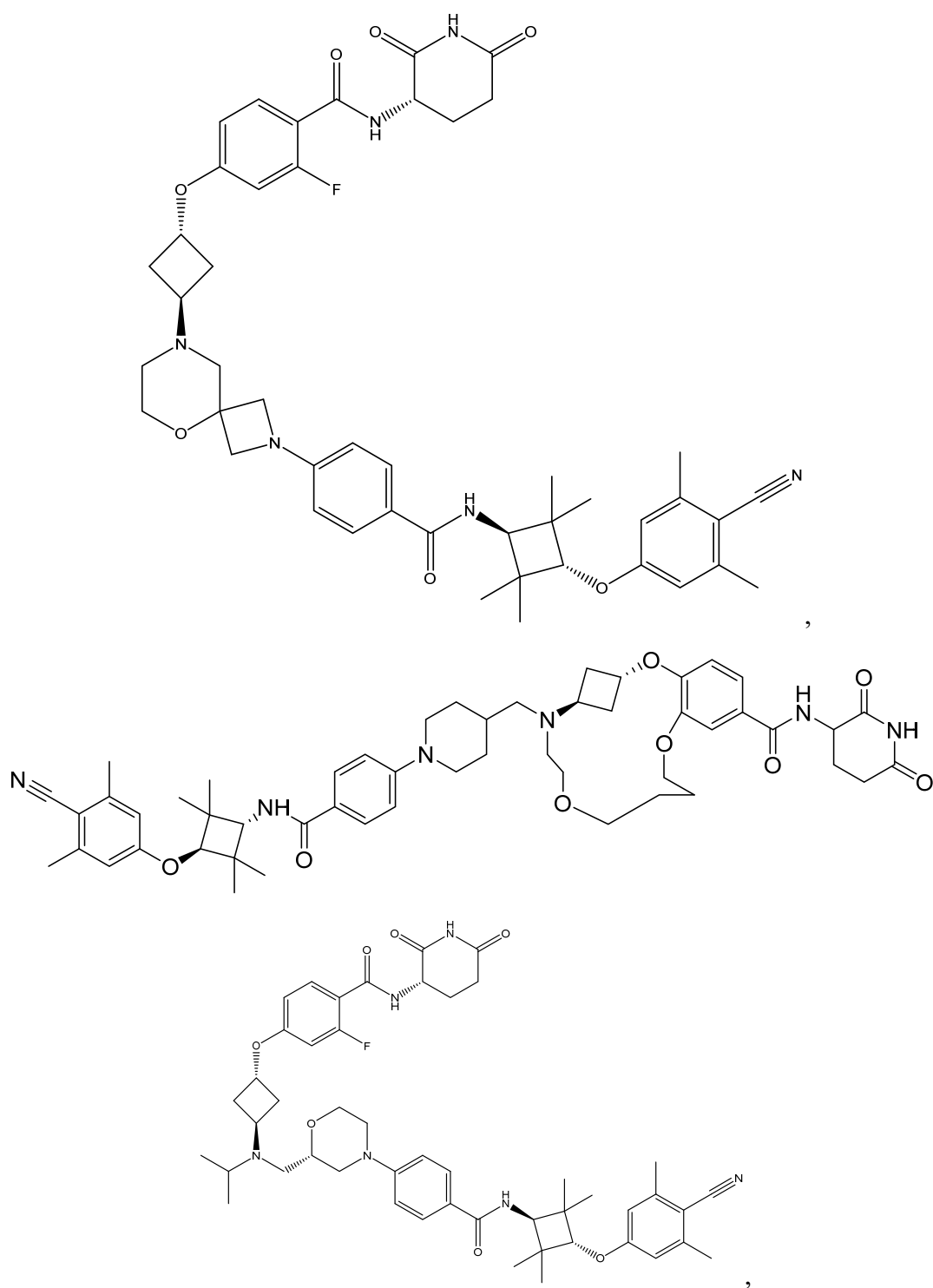
10

15

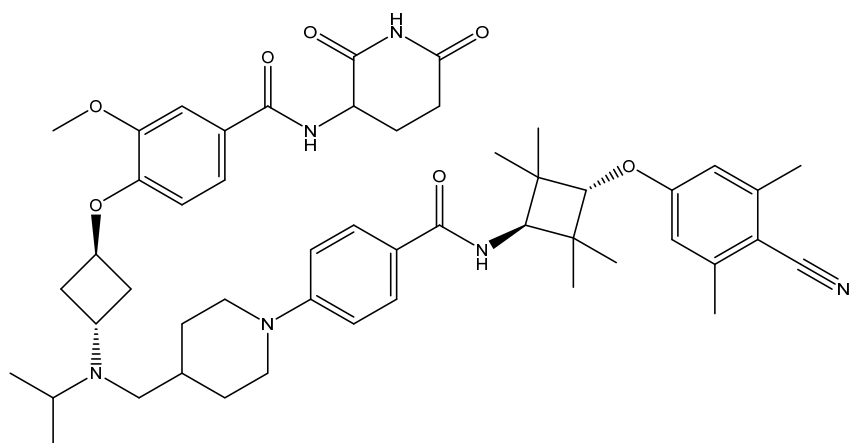
20

25

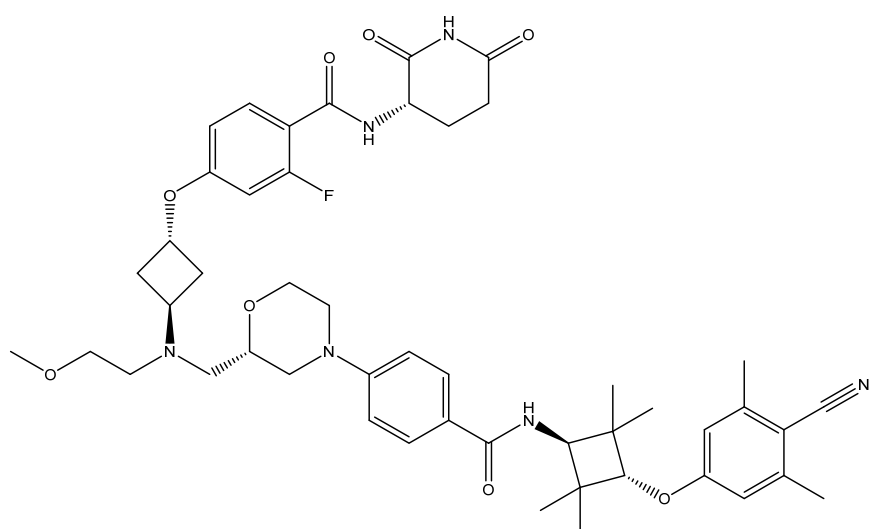
30



5



10

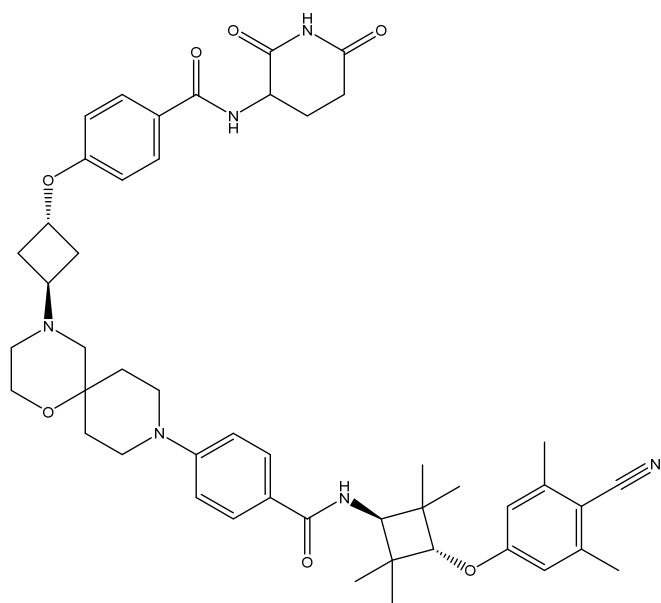


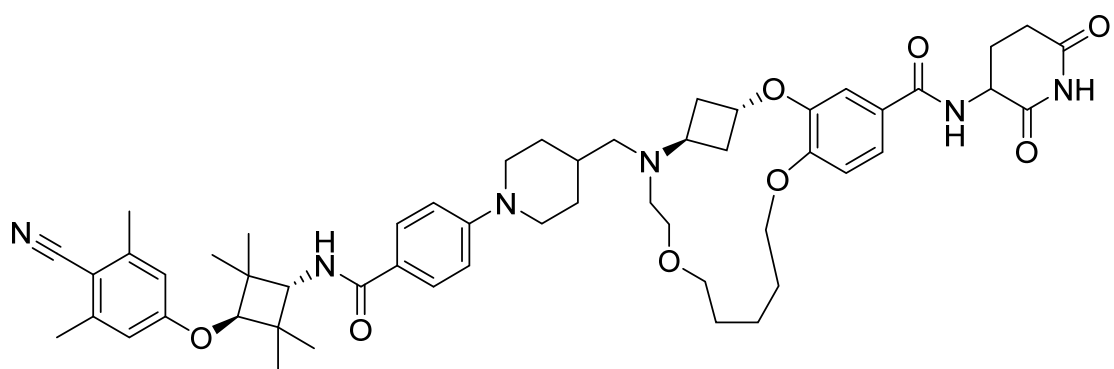
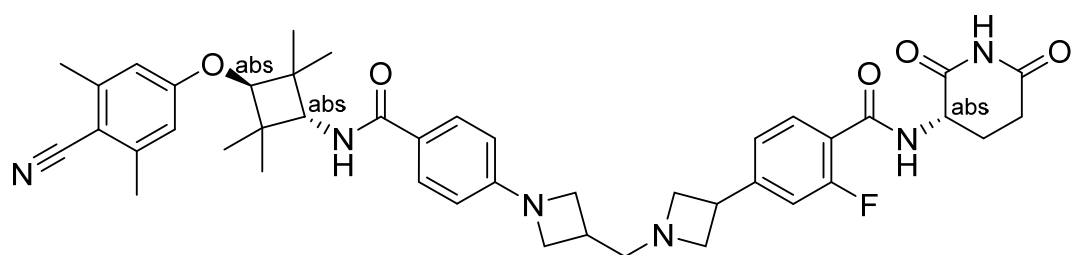
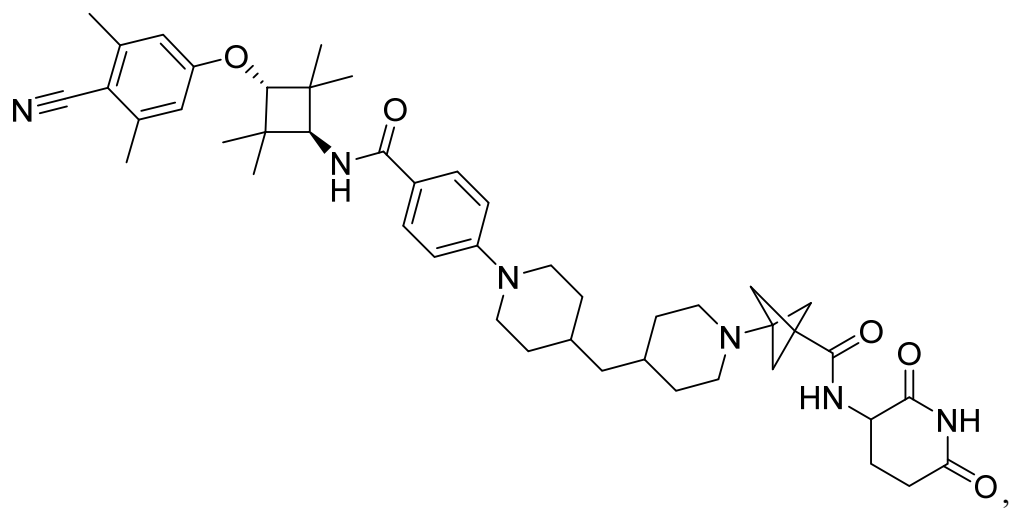
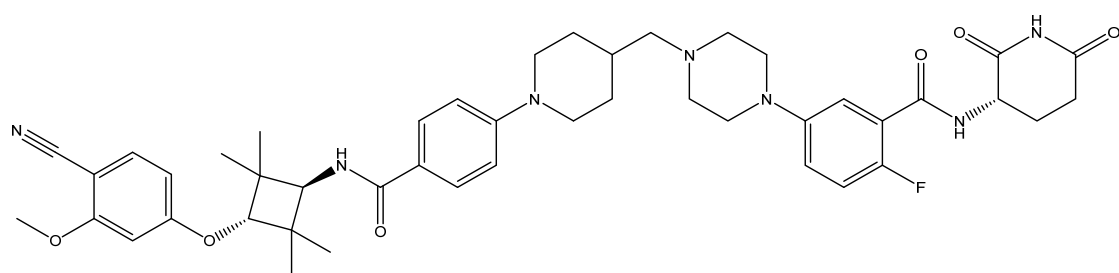
15

20

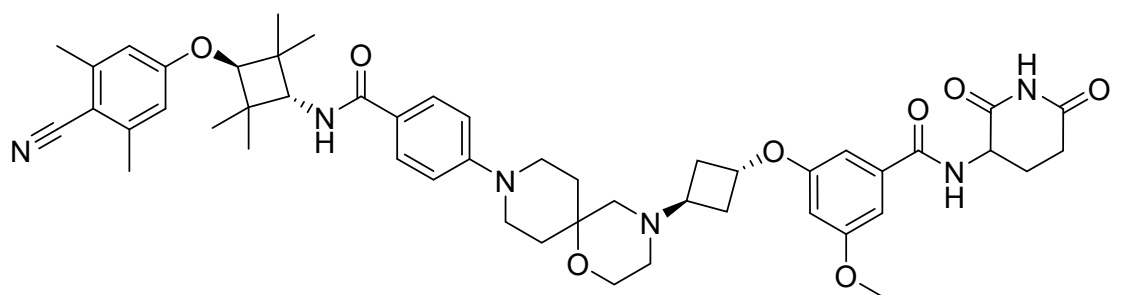
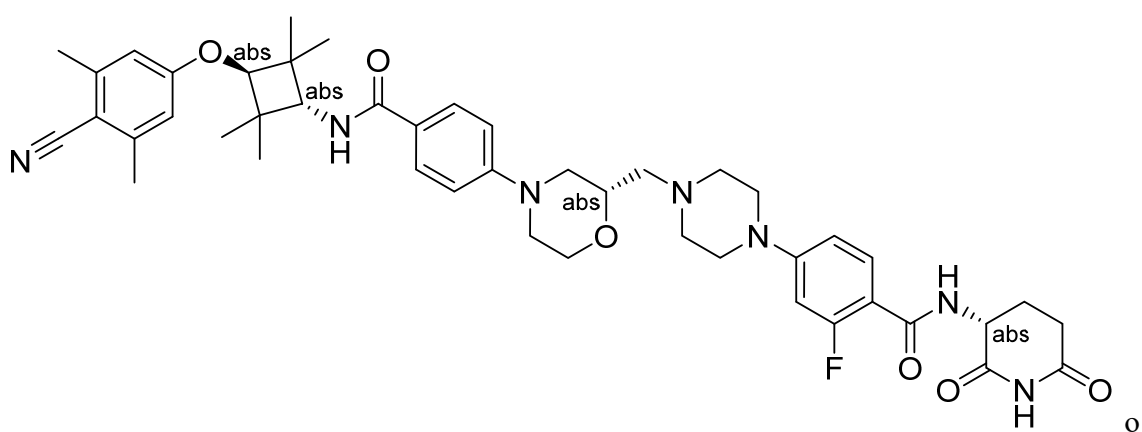
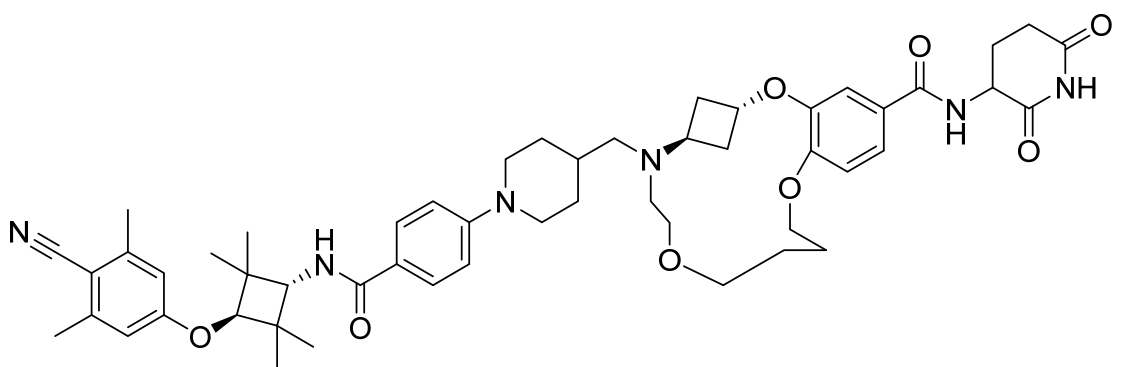
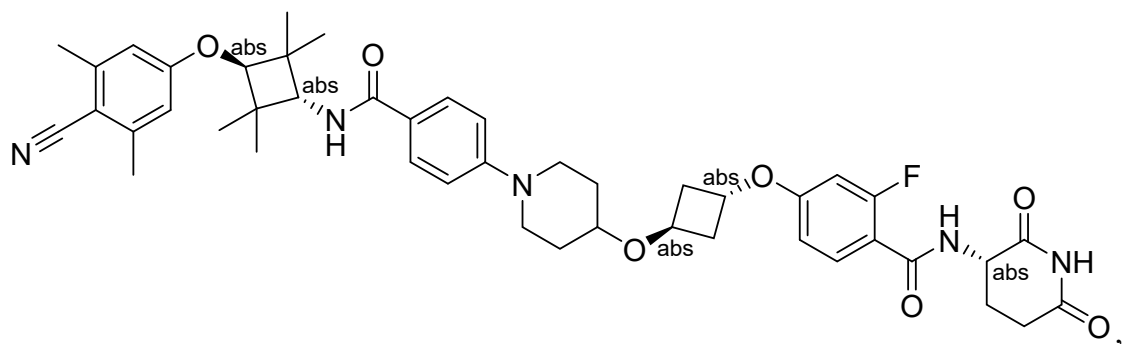
25

30





30



o una sal, enantiómero, estereoisómero o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En una modalidad, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto bifuncional descrito en la presente descripción y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En una modalidad, la composición se formula como una tableta, y comprende uno o más de los siguientes: emulsionante; surfactante; aglutinante; desintegrante; deslizante; y lubricante.

En una modalidad, la composición comprende además una cantidad efectiva de al menos un agente antineoplásico adicional.

10 En una modalidad, el agente antineoplásico es estramustina, docetaxel, ketoconazol, goserelina, histrelina, triptorelina, buserelina, ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, pamidronato o zolendronato.

En una modalidad, la solicitud proporciona un método para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto bifuncional descrito en la presente descripción o una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

15 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto bifuncional se administra por vía oral al sujeto.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto bifuncional se administra al sujeto una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

20 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto bifuncional se administra al sujeto una vez al día.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto bifuncional se administra al sujeto todo a la vez o se administra en dos, tres o cuatro dosis divididas.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto bifuncional es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1,000 mg.

25 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto bifuncional es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 750 mg.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto bifuncional es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg.

30 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto bifuncional es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg.

En una modalidad, el sujeto está en un estado posprandial al momento de la administración.

En una modalidad, el sujeto está en ayunas al momento de la administración.

En una modalidad, el método comprende además administrar una cantidad efectiva de al menos un agente antineoplásico adicional al sujeto que lo necesita.

En una modalidad, el agente antineoplásico es abiraterona, estramustina, docetaxel, ketoconazol, goserelina, histrelina, triptorelina, buserelina, ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, pamidronato o zolendronato.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos una mutación tumoral somática de AR.

En una modalidad, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente al castrado.

En una modalidad, el cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico.

En una modalidad, la solicitud proporciona un método para tratar el cáncer de próstata en una subpoblación de sujetos con cáncer de próstata, que comprende:

seleccionar a un sujeto con cáncer de próstata para el tratamiento en base al estado del biomarcador tumoral AR somático del sujeto; y

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto bifuncional de Fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto bifuncional de Fórmula (I).

En una modalidad, el estado del biomarcador tumoral AR somático del sujeto comprende al menos una mutación tumoral somática de AR.

En una modalidad, el estado del biomarcador AR del sujeto se determina mediante análisis de ADNtc, hibridación fluorescente in situ, inmunohistoquímica, análisis de PCR o secuenciación.

En una modalidad, el estado del biomarcador AR del sujeto se determina en una muestra de sangre derivada del sujeto.

En una modalidad, el estado del biomarcador AR del sujeto se determina en una biopsia sólida derivada del tumor del sujeto.

En una modalidad, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente al castrado.

En una modalidad, el cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico.

En una modalidad, la al menos una mutación tumoral somática de AR se selecciona del grupo que consiste en L702H, M895V, M896V, T878A, F877L y H875Y.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman una parte de la descripción, ilustran varias modalidades de la presente descripción y, junto con la descripción, sirven para explicar los

principios de la descripción. Los dibujos son solo con el fin de ilustrar una modalidad de la descripción y no deben interpretarse como limitantes de la descripción. Otros objetivos, características y ventajas de la descripción se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras adjuntas que muestran modalidades ilustrativas de la descripción, en las cuales:

Las Figuras 1A y 1B son ilustraciones del principio general para la función de compuestos quiméricos dirigidos a la proteólisis. La Figura 1A representa compuestos quiméricos dirigidos a la proteólisis ilustrativos que comprenden un resto dirigido a proteína (PTM; *rectángulo sombreado oscuro*), un resto de unión a la ligasa de ubiquitina cereblon (CLM; *triángulo no sombreado*) y un resto enlazador (*línea negra*) que acopla o une el PTM al CLM. La Figura 1B ilustra el uso funcional de los compuestos quiméricos dirigidos a la proteólisis como se describe en la presente descripción. Brevemente, el CLM reconoce y se une a cereblon, una ligasa de ubiquitina E3, y el PTM se une y recluta una proteína diana intracelular lo que la acerca a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon. Típicamente, la ligasa de ubiquitina E3 cereblon forma un complejo con una proteína conjugadora de ubiquitina E2, y ya sea sola o mediante la proteína E2 cataliza la unión de ubiquitina (*círculos oscuros*) a una lisina en la proteína diana mediante un enlace isopeptídico. Después la proteína poliubiquitinada (*extremo derecho*) se vuelve diana de la degradación por parte de la maquinaria proteosómica de la célula.

La Figura 2 es un esquema que muestra la síntesis del Compuesto Núm. 4.

La Figura 3 es un esquema que muestra la síntesis del Compuesto Núm. 9.

La Figura 4 es un esquema que muestra la síntesis del Compuesto Núm. 17.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Todas las referencias a mutaciones de aminoácidos en el receptor de andrógenos se numeran con relación a la SEQ ID NO: 1, que se proporciona con la presente.

El término “ligasa de ubiquitina” se refiere a una familia de proteínas que facilitan la transferencia de ubiquitina a una proteína sustrato específica, lo que dirige a la proteína sustrato para la degradación. Por ejemplo, cereblon es una proteína ligasa de ubiquitina E3 que sola o en combinación con una enzima conjugadora de ubiquitina E2 provoca la unión de ubiquitina a una lisina en una proteína diana, y subsecuentemente se dirige a los sustratos proteicos específicos para la degradación por el proteasoma. Por lo tanto, la ligasa de ubiquitina E3 sola o en complejo con

una enzima conjugadora de ubiquitina E2 es responsable de la transferencia de la ubiquitina a proteínas diana. En general, la ligasa de ubiquitina está implicada en la poliubiquitinación de manera que una segunda ubiquitina se une a la primera; una tercera se une a la segunda, etcétera. La poliubiquitinación marca las proteínas para la degradación por el proteasoma. Sin embargo, hay algunos eventos de ubiquitinación que se limitan a la monoubiquitinación, en la que la ligasa de ubiquitina añade una única ubiquitina a una molécula sustrato. Las proteínas monoubiquitinadas no se dirigen al proteasoma para su degradación, sino que pueden alterarse en su ubicación o función celular, por ejemplo, mediante la unión a otras proteínas que tienen dominios que pueden unirse a la ubiquitina. Para complicar aún más las cosas, una E3 puede dirigirse a diferentes lisinas en la ubiquitina para formar cadenas. La lisina más común es la Lys48 en la cadena de ubiquitina. Esta es la lisina usada para formar la poliubiquitina, que es reconocida por el proteasoma.

Como se usa en la presente descripción, “compuesto”, “compuesto bifuncional” o “compuesto de la descripción”, como se usa en la presente descripción, se refiere a los compuestos descritos por estructura en las siguientes tablas y ejemplos.

El término “sustituido” u “opcionalmente sustituido” significará independientemente (es decir, donde aparece más que sustituyente, cada sustituyente es independiente de otro sustituyente) uno o más sustituyentes (independientemente hasta cinco sustituyentes, preferentemente hasta tres sustituyentes, a menudo 1 o 2 sustituyentes en un resto en un compuesto de acuerdo con la presente descripción y pueden incluir sustituyentes que en sí mismos pueden sustituirse adicionalmente) en una posición de carbono (o nitrógeno) en cualquier parte de una molécula dentro del contexto, e incluye como sustituyentes hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano (C-N), nitro (NO₂), halógeno (preferentemente, 1, 2 o 3 halógenos, especialmente en un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferentemente, C₁-C₁₀, con mayor preferencia, C₁-C₆), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido, por ejemplo, bencilo o benzoilo), grupo alcoxi (preferentemente, alquilo o arilo C₁-C₆, que incluyen fenilo y fenilo sustituido), tioéter (alquilo o arilo C₁-C₆), acilo (preferentemente, acilo C₁-C₆), éster o tioéster (preferentemente, alquilo o arilo C₁-C₆) que incluye éster de alquilenos (de manera que la unión está en el grupo alquilenos, en lugar de en la función de éster que está sustituido preferentemente con un grupo alquilo o arilo C₁-C₆), preferentemente, alquilo o arilo C₁-C₆, halógeno (preferentemente, F o Cl), amina (que incluye una alquilenamina cíclica de cinco o seis miembros, que incluye además una alquilamina C₁-C₆ o una dialquilamina C₁-C₆ cuyos grupos alquilo pueden sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo -N(alquilo C₀-C₆)C(O)(O-alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido (que puede estar

opcionalmente sustituido con una cadena de polietilenglicol a la que se une además un grupo alquilo que contiene un solo halógeno, preferentemente el sustituyente cloro), hidracina, amido, que está sustituido preferentemente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆ (que incluye una carboxamida que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆), alcohol (preferentemente, alquilo o arilo C₁-C₆), o ácido alcanoico (preferentemente, alquilo o arilo C₁-C₆). Los sustituyentes de acuerdo con la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, grupos – SiR₁R₂R₃ donde cada uno de R₁ y R₂ es como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción y R₃ es H o un grupo alquilo C₁-C₆, preferentemente R₁, R₂, R₃ en este contexto es un grupo alquilo C₁-C₃ (que incluye un grupo isopropilo o t-butilo). Cada uno de los grupos descritos anteriormente puede enlazarse directamente al resto sustituido o alternativamente, el sustituyente puede enlazarse al resto sustituido (preferentemente en el caso de un resto arilo o heterarilo) a través de un -(CH₂)_m- opcionalmente sustituido o alternativamente un grupo -(OCH₂)_m-, -(OCH₂CH₂)_m- o -(CH₂CH₂O)_m- opcionalmente sustituido, que puede sustituirse con uno cualquiera o más de los sustituyentes descritos anteriormente. Los grupos alquilenos -(CH₂)_m- o los grupos -(CH₂)_n- u otras cadenas tales como cadenas de etilenglicol, como se identificó anteriormente, pueden sustituirse en cualquier parte de la cadena. Los sustituyentes preferidos en grupos alquilenos incluyen grupos halógeno o alquilo C₁-C₆ (preferentemente C₁-C₃), que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C₁-C₆), hasta tres grupos halo (preferentemente F), o una cadena lateral de un aminoácido como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción y grupos amida opcionalmente sustituida (preferentemente carboxamida sustituida como se describió anteriormente) o uretano (a menudo con uno o dos sustituyentes alquilo C₀-C₆, cuyos grupo(s) puede(n) sustituirse adicionalmente). En ciertas modalidades, el grupo alquilenos (a menudo un único grupo metileno) se sustituye con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos, preferentemente el grupo alquilo C₁-C₄, con la máxima frecuencia grupos metilo u O-metilo o una cadena lateral de un aminoácido como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción. En la presente descripción, un resto en una molécula puede sustituirse opcionalmente con hasta cinco sustituyentes, preferentemente hasta tres sustituyentes. Con la máxima frecuencia, en la presente descripción, los restos que se sustituyen se sustituyen con uno o dos sustituyentes.

El término “sustituido” (cada sustituyente es independiente de cualquier otro sustituyente) también significará dentro de su contexto de uso alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, amido, carboxamido, sulfona, que incluye sulfonamida, ceto, carboxi, éster C₁-C₆ (oxiéster o

carboniléster), ceto C₁-C₆, uretano -O-C(O)-NR₁R₂ o -N(R₁)-C(O)-O-R₁, nitro, ciano y amina (especialmente que incluye un alquileo C₁-C₆-NR₁R₂, aminas mono- o disustituidas con alquilo C₁-C₆ que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos hidroxilo). Cada uno de estos grupos contiene, a menos que se indique de cualquier otra manera, dentro del contexto, entre 1 y 6 átomos de carbono. En ciertas modalidades, los sustituyentes preferidos incluirán, por ejemplo, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -(CH₂)_m- (aquí, m y n están en contexto, 1, 2, 3, 4, 5 o 6), -S-, -S(O)-, SO₂- o -NH-C(O)-NH-, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nSH, -(CH₂)_nCOOH, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_nO-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nOC(O)-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)O-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -(OCH₂)_nOH, -(CH₂O)_nCOOH, alquilo C₁-C₆, -(OCH₂)_nO-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂O)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆), -(OCH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂, -S(O)₂-R_s, -S(O)-R_s (R_s es alquilo C₁-C₆ o un grupo -(CH₂)_m-NR₁R₂), NO₂, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl), en dependencia del contexto del uso del sustituyente. R₁ y R₂ son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo C₁-C₆ (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor). El término “sustituido” también significará, dentro del contexto químico del compuesto definido y el sustituyente usado, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción. Los grupos alquileo también pueden sustituirse como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, preferentemente con grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos (se prefiere metilo, etilo o hidroximetilo o hidroxietilo, para proporcionar así un centro quiral), una cadena lateral de un grupo aminoácido como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, un grupo amido como se describió anteriormente en la presente descripción, o un grupo uretano grupo O-C(O)-NR₁R₂ donde R₁ y R₂ son como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, aunque numerosos grupos adicionales pueden usarse como sustituyentes. Varios restos opcionalmente sustituidos pueden sustituirse con 3 o más sustituyentes, preferentemente no más de 3 sustituyentes y preferentemente con 1 o 2 sustituyentes. Se observa que en los casos donde, en un compuesto en una posición particular de la molécula es necesaria una sustitución (principalmente, debido a la valencia), pero no se indica ninguna sustitución, entonces ese sustituyente se interpreta o se entiende que es H, a menos que el contexto de la sustitución lo sugiera de cualquier otra manera.

El término “arilo” o “aromático”, en contexto, se refiere a un radical aromático monovalente sustituido (como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción) o no sustituido

que tiene un único anillo (por ejemplo, benceno, fenilo, bencilo) o anillos condensados (por ejemplo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo) y que pueden unirse al compuesto de acuerdo con la presente descripción en cualquier posición estable disponible en el(los) anillo(s) o como se indica de cualquier otra manera en la estructura química presentada. Otros ejemplos de grupos arilo, en

5 contexto, pueden incluir sistemas de anillos aromáticos heterocíclicos, grupos “heteroarilo” que tienen uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo (monocíclico) tales como imidazol, furilo, pirrol, furanilo, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol o sistemas de anillos fusionados tales como indol, quinolina, indolizina, azaindolizina, benzofurazán, etc., entre otros, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente.

10 Entre los grupos heteroarilo que pueden mencionarse, se incluyen grupos heteroarilo que contienen nitrógeno tales como pirrol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, azaindolizina, purina, indazol, quinolina, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, imidazopiridina,

15 imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, pirimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, bencimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre, tales como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno, tales como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más heteroátomos

20 seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, tales como tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazán, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, furopirrol, piridoxazina, furopiridina, fuopirimidina, tienopirimidina y oxazol, entre otros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término “arilo sustituido” se refiere a un grupo carbocíclico aromático compuesto por al menos

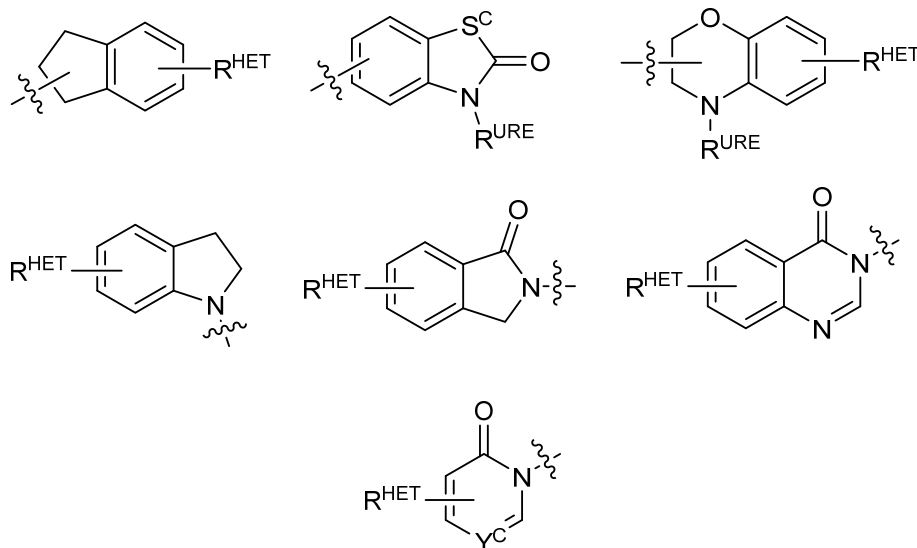
25 un anillo aromático o múltiples anillos condensados al menos uno de los cuales es aromático, en donde el(los) anillo(s) está(n) sustituido(s) con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo puede comprender un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) de: $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo (C_1-C_6), $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_n-C(O)$ -alquilo (C_0-C_6), $-(CH_2)_n-C(O)O$ -alquilo (C_0-C_6), $-(CH_2)_n-OC(O)$ -alquilo (C_0-C_6), amina, mono- o di-(alquilo C_1-C_6) amina en donde el

30 grupo alquilo en la amina está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferentemente F, Cl), OH, COOH, alquilo C_1-C_6 , preferentemente grupo CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 o CN (cada uno de los cuales puede sustituirse en las posiciones orto, meta y/o

para del anillo fenilo, preferentemente para), un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el grupo fenilo en sí está sustituido preferentemente con un grupo enlazador unido a un grupo ABM, que incluye un grupo ULM), y/o al menos uno de un grupo F, Cl, OH, COOH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂ o CN (en las posiciones orto, meta y/o para del anillo fenilo, preferentemente para), un grupo naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente un isoxazol opcionalmente sustituido que incluye un isoxazol sustituido con metilo, un oxazol opcionalmente sustituido que incluye un oxazol sustituido con metilo, un tiazol opcionalmente sustituido que incluye un tiazol sustituido con metilo, un isotiazol opcionalmente sustituido que incluye un isotiazol sustituido con metilo, un pirrol opcionalmente sustituido que incluye un pirrol sustituido con metilo, un imidazol opcionalmente sustituido que incluye un metilimidazol, un bencimidazol o metoxibencilimidazol opcionalmente sustituido, un oximidazol o metiloximidazol opcionalmente sustituido, un grupo diazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo triazol sustituido con metilo, un grupo piridina opcionalmente sustituido, que incluye un halo- (preferentemente, F) o un grupo piridina o un grupo oxapiridina sustituido con metilo (donde el grupo piridina se enlaza al grupo fenilo mediante un oxígeno), un furano opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido, un indol opcionalmente sustituido, indolizina o azaindolizina (2, 3 o 4-azaindolizina), una quinolina opcionalmente sustituida y sus combinaciones.

El término “heteroarilo” o “hetarilo” puede significar, pero no se limita de ninguna manera a una quinolina opcionalmente sustituida (que puede unirse al farmacóforo o sustituirse en cualquier átomo de carbono dentro del anillo de quinolina), un indol opcionalmente sustituido (que incluye dihidroindol), una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina opcionalmente sustituida (2, 3 o 4-azaindolizina) un bencimidazol opcionalmente sustituido, benzodiazol, benzoxofurano, un imidazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo), un diazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un benzofurano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo y/o tiol), un isotiazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido (preferentemente un 1,2,3-triazol sustituido con un grupo metilo, un grupo triisopropilsililo, un grupo -(CH₂)_m-O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo -

(CH₂)_m-C(O)-O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), una piridina opcionalmente sustituida (2-, 3 o 4-piridina) o un grupo de acuerdo con la estructura química:



en donde

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

R^{HET} es H, CN, NO₂, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF₃), O(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico -C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C₁-C₆ (preferentemente alquilo C₁-C₃);

R^{SS} es H, CN, NO₂, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), o un -C(O)(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo);

R^{URE} es H, un alquilo C₁-C₆ (preferentemente H o alquilo C₁-C₃) o un -C(O)(C₁-C₆ alquilo), cada uno de cuyos grupos está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente grupos flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y

Y^C es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO₂, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, o hasta tres

grupos halo (por ejemplo, CF₃), O(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico -C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C₁-C₆ (preferentemente alquilo C₁-C₃).

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

Los heterocíclicos ilustrativos incluyen: azetidino, bencimidazolilo, 1,4-benzodioxano, 1,3-
10 benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, dihidroimidazolilo, dihidropirano, dihidrofuranilo, dioxano, dioxolanilo, etilenurea, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furilo, homopiperidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piridona, 2-pirrolidona, piridina, piperazinilo, , N-metilpiperazinilo, piperidinilo,
15 ftalimida, succinimida, pirazinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahydroquinolina, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tetrahidrotiofeno, oxano, oxetanilo, oxatolanilo, entre otros.

Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,
20 cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, —SO-alquilo, —SO-alquilo sustituido, —SOarilo, —SO-heteroarilo, —SO₂-alquilo, —
25 SO₂-alquilo sustituido, —SO₂-arilo, oxo (=O) y -SO₂-heteroarilo. Tales grupos heterocíclicos pueden tener un único anillo o múltiples anillos condensados. Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol,
30 carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo y similares, así como también heterociclos que contienen N-alcoxi-nitrógeno. El

término “heterocíclico” también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos se fusiona a un anillo de benceno o un anillo de ciclohexano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares).

El término “cicloalquilo” puede significar, pero no se limita de ninguna manera a grupos univalentes derivados de grupos alquilo monocíclicos o policíclicos o cicloalcanos, como se define en la presente descripción, por ejemplo, grupos hidrocarburos monocíclicos saturados que tienen de tres a veinte átomos de carbono en el anillo, que incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. El término “cicloalquilo sustituido” puede significar, pero no se limita de ninguna manera a un grupo alquilo monocíclico o policíclico y que se sustituye con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carboxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, mientras que los grupos sustituyentes genéricos tienen significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes como se definen en esta leyenda.

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

El término “espirociclo” o “cicloalquilo fusionado con espiro” se refiere a un grupo alquilo policíclico que contiene al menos dos anillos, en el que dos anillos comparten exactamente un átomo del anillo. El término “espiroheterociclo” o “heterocicloalquilo fusionado con espiro” se refiere a un grupo cicloalquilo fusionado con espiro en el que al menos un átomo de carbono en el anillo de su estructura cíclica se reemplaza con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, S y P. Los grupos cicloalquilo fusionado con espiro y heterocicloalquilo fusionado con espiro pueden definirse además, por el número de anillos, por ejemplo, bicíclico, tricíclico, tetracíclico, etc.

El término “cicloalquilo con puente” o se refiere a un grupo alquilo policíclico que contiene al menos dos anillos, en el que dos anillos comparten al menos tres átomos del anillo. El término

“heterociclo con puente” se refiere a grupos cicloalquilo con puente en los que al menos un átomo de carbono en el anillo de su estructura cíclica se reemplaza con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, S y P. Los grupos cicloalquilo con puente y heterocicloalquilo fusionado con espiro pueden definirse además por su número de anillos, por ejemplo, bicíclico, tricíclico, tetracíclico, etc.

“Halógeno” o “halo” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

“Alquilo C₁-C₆” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo.

“Sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente descripción con respecto a un compuesto de la descripción, significa una forma de sal del compuesto de la descripción, así como también hidratos de la forma de sal con una o más moléculas de agua presentes. Tales formas de sal e hidratadas retienen la actividad biológica del compuesto de la descripción y no son biológica o de cualquier otra manera inconvenientes, es decir, exhiben efectos toxicológicos mínimos, si los hubiera. Las “sales farmacéuticamente aceptables” representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

El término “isómero” se refiere a sales y/o compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de girar el plano de la luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, las sales de los compuestos de la

descripción pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales.

Los compuestos de la descripción pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas tales como, por ejemplo, hidratos.

- 5 “Solvato” significa una forma de adición de solvente que contiene cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolato, metanolato y similares. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, para formar así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato; cuando el solvente es alcohol, el solvato
10 formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, dicha combinación puede formar uno o más hidratos. En los hidratos, las moléculas de agua se unen a través de valencias secundarias mediante fuerzas intermoleculares, en particular puentes de hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen agua como la llamada agua cristalina en relaciones
15 estequiométricas, donde las moléculas de agua no tienen que ser equivalentes con respecto a su estado de unión. Ejemplos de hidratos son los sesquihidratos, monohidratados, dihidratos o trihidratos. Igualmente adecuados son los hidratos de sales de los compuestos de la descripción.

- “Derivado isotópico”, como se hace referencia en la presente descripción, se refiere a un compuesto de la descripción que está enriquecido o marcado isotópicamente (con respecto a uno o
20 más átomos del compuesto) con uno o más isótopos estables. Por lo tanto, en esta solicitud, los compuestos de la descripción incluyen, por ejemplo, compuestos que están enriquecidos isotópicamente o marcados con uno o más átomos tales como deuterio.

- Cáncer de próstata metastásico, o metástasis, se refiere al cáncer de próstata que se ha extendido más allá de la próstata a otras partes del cuerpo, por ejemplo, huesos, ganglios linfáticos, hígado,
25 pulmones, cerebro.

- Cáncer de próstata resistente al castrado o cáncer de próstata resistente a la castración (o cáncer de próstata que es resistente al castrado o la castración) es un tipo de cáncer de próstata que continúa su crecimiento incluso cuando la cantidad de testosterona en el cuerpo se reduce a niveles muy
bajos.

- 30 El cáncer de próstata metastásico resistente al castrado es un tipo de cáncer de próstata que ha hecho metástasis y continúa su crecimiento incluso cuando la cantidad de testosterona en el cuerpo se reduce a niveles muy bajos.

Como se usa en la presente descripción, “tratamiento” describe el manejo y cuidado de un sujeto con el fin de combatir una enfermedad, afección, o trastorno e incluye disminuir o aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en la presente descripción, “prevención” describe detener la aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno.

“Administración” se refiere a introducir un agente, tal como un compuesto de la descripción en un sujeto. Los términos relacionados “administrar” y “administración de” (y equivalentes gramaticales) se refieren tanto a la administración directa, que puede ser la administración a un sujeto por parte de un profesional médico o por autoadministración por parte del sujeto, y/o a la administración indirecta, que puede ser el acto de recetar un fármaco. Por ejemplo, un médico que le indica a un paciente que se autoadministre un fármaco y/o le proporciona una receta a un paciente para un fármaco está administrando el fármaco al paciente.

Los términos “coadministración” y “coadministrar” o “terapia combinada” se refieren tanto a la administración simultánea (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como a la administración con variación en el tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos en un momento diferente de la administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre y cuando los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente en cierto grado, preferentemente en cantidades efectivas, al mismo tiempo. En ciertos aspectos preferidos, uno o más de los presentes compuestos descritos en la presente descripción, se coadministran en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, que incluye especialmente un agente antineoplásico. En aspectos particularmente preferidos, la coadministración de compuestos da como resultado actividad y/o terapia sinérgica, que incluye actividad antineoplásica.

“Cantidad terapéuticamente efectiva”, como se usa en la presente descripción, significa una cantidad de la base libre de un compuesto de la descripción que es suficiente para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad especificada (por ejemplo, cáncer de próstata), síntoma de la enfermedad, trastorno o afección, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibitorio detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva para un sujeto particular puede depender del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y el alcance de la afección; y si se administrarán al sujeto agentes terapéuticos adicionales. Las cantidades terapéuticamente efectivas para una situación determinada pueden determinarse mediante la experimentación habitual que está dentro de la habilidad y el criterio del médico.

“C_{máx}”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la concentración plasmática máxima (pico) observada de un compuesto especificado en el sujeto después de la administración de una dosis de ese compuesto al sujeto.

“AUC”, como se usa en la presente descripción, se refiere al área total bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, que es una medida de la exposición a un compuesto de interés, y es la integral de la curva de concentración plasmática-tiempo después de una dosis única o en estado estacionario. El AUC se expresa en unidades de ng*H/ml (ng x H/ml), donde “H” se refiere a las horas.

“AUC_{tau}”, como se usa en la presente descripción, se refiere al AUC desde las 0 horas hasta el final de un intervalo de dosis.

“AUC₀₋₂₄” significa el AUC de 0 horas a 24 horas después de la administración de una dosis única.

“Liberación controlada” o “CR” como se usa en la presente descripción con respecto a una forma farmacéutica oral se refiere a cuando un compuesto de la descripción se libera desde la forma farmacéutica de acuerdo con un perfil predeterminado que puede incluir cuándo y dónde se produce la liberación después de la administración oral y/o una tasa de liberación especificada durante un período de tiempo especificado

“Agente de liberación controlada” como se usa en la presente descripción con respecto a una forma farmacéutica oral de la descripción se refiere a una o más sustancias o materiales que modulan la liberación de un compuesto de la descripción desde la forma farmacéutica. Los agentes de liberación controlada pueden ser materiales orgánicos o inorgánicos, naturales o sintéticos, tales como materiales poliméricos, triglicéridos, derivados de triglicéridos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos, talco, ácido bórico, sílice coloidal y sus combinaciones.

El “recubrimiento entérico” como se usa en la presente descripción con respecto a una forma farmacéutica de la descripción se refiere a un material dependiente del pH que rodea un núcleo que comprende un compuesto de la descripción y que permanece sustancialmente intacto en el entorno ácido del estómago, pero que se disuelve en el entorno de pH de los intestinos.

“Gastrorresistente” o “GR” tal como se aplica a una forma farmacéutica oral CR descrita en la presente descripción significa que la liberación de un compuesto de la descripción en el estómago de un sujeto no debe superar el 5 %, 2.5 %, 1 % o 0.5 % de la cantidad total del compuesto de la descripción en la forma farmacéutica.

“Forma farmacéutica oral” como se usa en la presente descripción se refiere a un producto farmacéutico que contiene una cantidad (dosis) especificada de un compuesto de la descripción

como el ingrediente activo, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y componentes inactivos (excipientes), formulados en una configuración particular que es adecuada para la administración oral, tal como una tableta, líquido o cápsula oral. En una modalidad, las composiciones están en la forma de una tableta que puede ranurarse.

- 5 El término “portador”, como se usa en esta descripción, abarca excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables y significa un material, composición o vehículo, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, implicado en portar o transportar un agente farmacéutico desde un órgano, o porción del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo de un sujeto.
- 10 El término “aproximadamente” como parte de una expresión cuantitativa tal como “aproximadamente X”, incluye cualquier valor que sea 10 % mayor o menor que X, y también incluye cualquier valor numérico que esté entre $X-10\%$ y $X+10\%$. Por lo tanto, por ejemplo, un peso de aproximadamente 40 g incluye un peso de entre 36 a 44 g.
- “Que comprende” o “comprende” como se aplica a una forma farmacéutica, composición, uso, método o proceso particular descrito o reivindicado en la presente descripción significa que la forma farmacéutica, composición, uso, método o proceso particular incluye todos los elementos mencionados en una descripción o reivindicación específica, pero no excluye otros elementos.
- 15 “Consiste esencialmente en” y “que consiste esencialmente en” significa que la composición, forma farmacéutica, método, uso o proceso descrito o reivindicado no excluye otros materiales o etapas que no afectan materialmente las propiedades físicas, farmacológicas, farmacocinéticas o efectos terapéuticos de la composición, forma farmacéutica, método, uso o proceso. “Consiste en” y “que consiste en” significan la exclusión de más de elementos residuales de otros ingredientes y métodos sustanciales o etapas del proceso.
- 20 “Estado de ayuno” o “en ayunas” como se usa para describir un sujeto significa que el sujeto no ha comido durante al menos 4 horas antes de un punto de tiempo de interés, tal como el momento de la administración de un compuesto de la descripción. En una modalidad, un sujeto en ayunas no ha comido durante al menos cualquiera de 6, 8, 10 o 12 horas antes de la administración de un compuesto de la descripción.
- 25 “Condición posprandial” o “estado posprandial” como se usa para describir a un sujeto en la presente descripción significa que el sujeto ha comido menos de 4 horas antes de un punto de tiempo de interés, tal como el momento de la administración de un compuesto de la descripción.
- 30

En una modalidad, un sujeto en estado posprandial ha comido dentro de al menos cualquiera de 3, 2, 1 o 0.5 horas antes de la administración de un compuesto de la descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término “agente antineoplásico” se usa para describir un agente antineoplásico, o un agente terapéutico administrado simultáneamente con un agente antineoplásico (por ejemplo, palonosetrón), el cual puede coadministrarse y/o coformularse con un compuesto de la descripción para tratar el cáncer, y los efectos secundarios asociados con el tratamiento del cáncer. Estos agentes incluyen: por ejemplo, everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, mIN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor del VEGFR, un inhibidor de TK del EGFR, un inhibidor de la cinasa aurora, un modulador de PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor del c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de TK del EGFR, un inhibidor de IGFR-TK, un anticuerpo anti-HGF, un inhibidor de la cinasa de PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1/2, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor de punto de regulación 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de Map cinasa (mek), un anticuerpo trampa contra VEGF, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersén, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, lucantona, LY317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentán, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES(dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinometil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569,

PKI-166, GW-572016, Ionafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido
 hidroxámico de suberoil analida, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib,
 KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna del Bacillus Calmette-
 Guerin (BCG), adriamicina, bleomicina, buserelina, busulfán, carboplatino, carmustina,
 5 clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina,
 dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona,
 fluoximesterona, flutamida, gleevec, gemcitabina, hidroxíurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib,
 leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato,
 mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreótido, oxaliplatino, pamidronato,
 10 pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina,
 tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-
 retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-
 desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol,
 valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3,
 15 neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-
 12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina,
 trastuzumab, denileucina difitox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sin cremofor,
 docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno,
 pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424,
 20 HMR-3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-
 (2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002,
 LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEG-
 filgrastim, darbepoyetina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos,
 zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos,
 25 histrelin, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón
 alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-
 11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido retinoico todo trans, ketoconazol, interleucina-2, megestrol,
 inmunoglobulina, mostaza de nitrógeno, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos,
 decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de arsénico, cortisona,
 30 editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposomal, Edwina-asparaginasa, estroncio 89,
 casopitant, netupitant, un antagonista del receptor NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina,
 hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol,

dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoyetina alfa, darbepoyetina alfa y mezclas de los mismos. En una modalidad, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en abiraterona, estramustina, docetaxel, ketoconazol, goserelina, histrelina, triptorelina, buserelina, ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, pamidronato y zolendronato. En una modalidad, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de FLT-3, inhibidor del receptor de andrógenos, inhibidor de VEGFR, inhibidor de TK del EGFR, inhibidor de aurora cinasa, modulador de PIK-1, inhibidor de Bcl-2, Inhibidor de HDAC, inhibidor de c-Met, inhibidor de PARP, inhibidor de CDK 4/6, anticuerpo anti-HGF, inhibidor de TK del IGFR, inhibidor de la cinasa de PI3, inhibidor de AKT, inhibidor de JAK/STAT, inhibidor de punto de regulación 1, inhibidor de punto de regulación 2, inhibidor de la cinasa de adhesión focal, inhibidor de Map cinasa, anticuerpo trampa contra VEGF y agente de castración química.

En una modalidad, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en temozolomida, capecitabina, irinotecán, tamoxifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES, estradiol, estrógeno, bevacizumab, acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidprogesterona, raloxifeno, acetato de megestrol, carboplatino, cisplatino, dacarbazina, metotrexato, vinblastina, vinorelbina, topotecán, finasterida, arzoxifeno, fulvestrant, prednisona, abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida, sipuleucel-T, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab (Tecentriq), avelumab (Bavencio), durvalumab (Imfinzi), docetaxel (Taxotere), cabazitaxel (Jevtana), mitoxantrona (Novantrona), estramustina (Emcyt), docetaxel, ketoconazol, histrelina, triptorelina, buserelina, ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, pamidronato y zolendronato.

El acetato de abiraterona es un fármaco disponible comercialmente para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración desarrollado por Janssen y vendido bajo la marca comercial Zytiga®.

Los artículos “un” y “una” se usan en esta descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

El término “y/o” se usa en esta descripción para referirse a “y” u “o” a menos que se indique de cualquier otra manera.

Los términos “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente en la presente descripción, y se refieren a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o rhesus.

En una modalidad, el sujeto es un ser humano.

- 5 En una modalidad, el sujeto es un ser humano al que se le ha diagnosticado cáncer de próstata.

En una modalidad, el sujeto es un humano a quien se le ha diagnosticado cáncer de próstata metastásico.

En una modalidad, el sujeto es un humano a quien se le ha diagnosticado cáncer de próstata resistente al castrado.

- 10 En una modalidad, el sujeto es un ser humano al que se le ha diagnosticado cáncer de próstata metastásico resistente al castrado.

Compuestos de la descripción

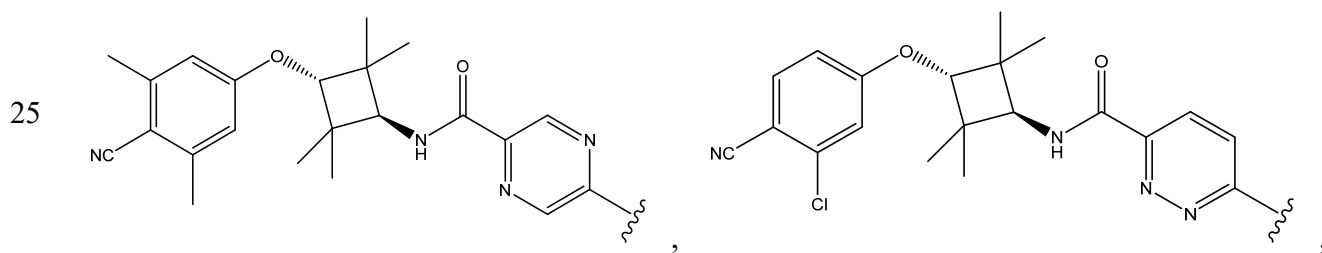
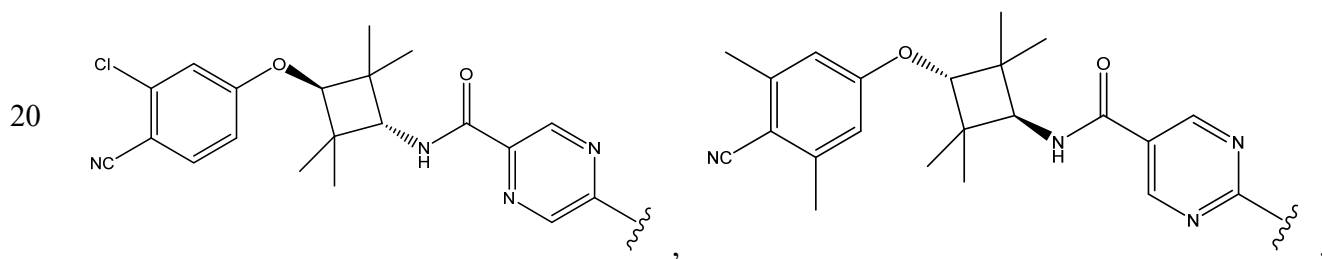
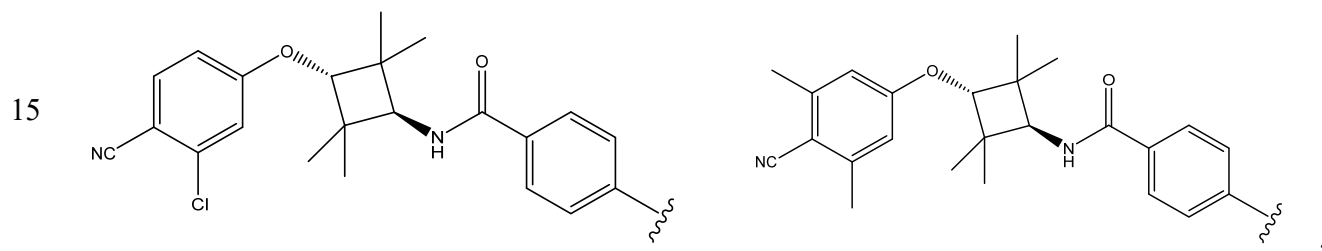
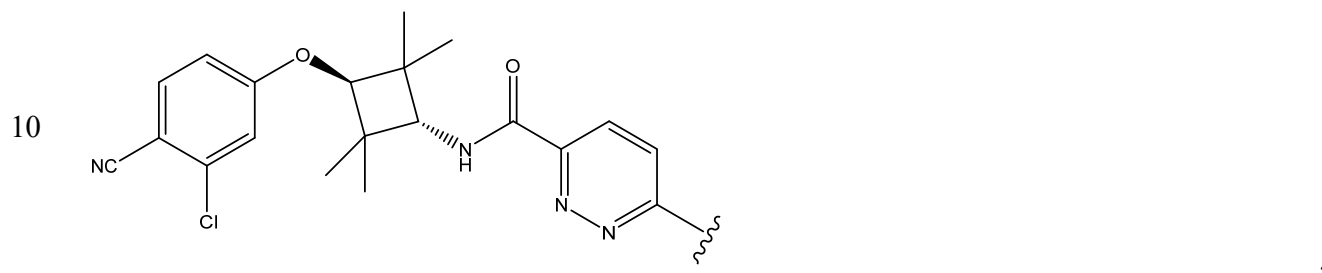
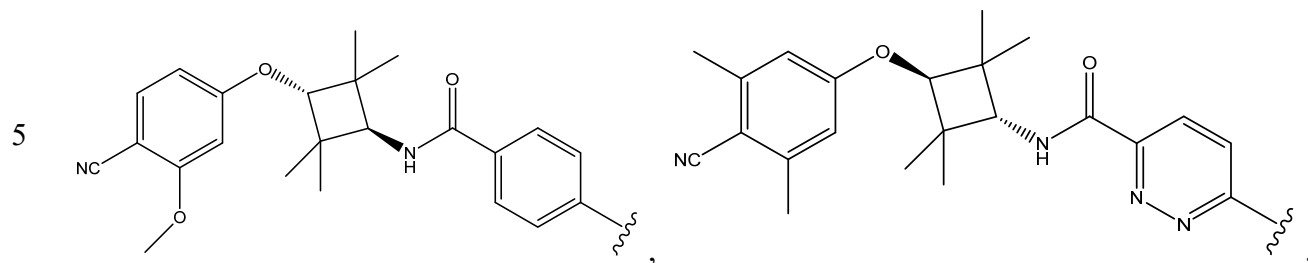
En un aspecto, la solicitud se refiere a unos compuestos bifuncionales o multifuncionales útiles para regular la actividad de la proteína al inducir la degradación de una proteína diana. En algunas

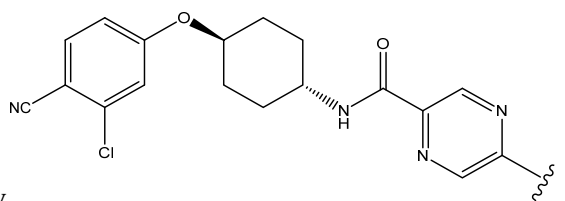
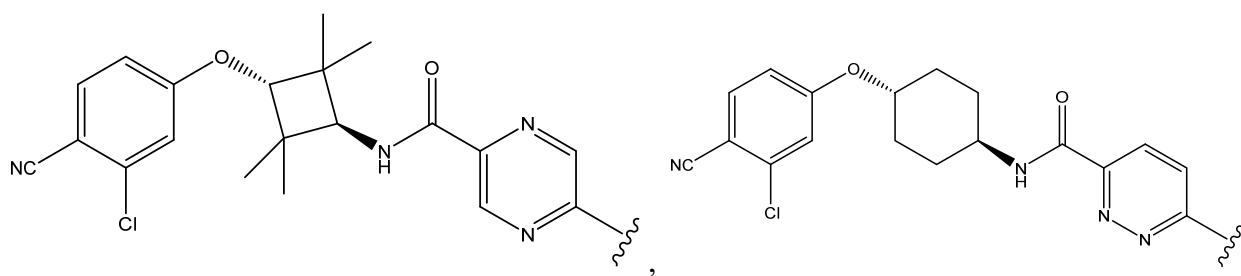
- 15 modalidades, el compuesto bifuncional comprende un resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 y un resto dirigido a proteína, preferentemente enlazado a través de un resto enlazador, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, en donde el resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 se acopla al resto dirigido a proteína y en donde el resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 reconoce una proteína de la vía de ubiquitina (por ejemplo, una ligasa de ubiquitina, preferentemente una ligasa de ubiquitina E3) y el resto dirigido a proteína reconoce la proteína diana de manera que la degradación de la proteína diana se producirá cuando la proteína diana se coloca cerca de la ligasa de ubiquitina, lo que da como resultado así la degradación/inhibición de los efectos de la proteína diana y el control de los niveles de proteína. En ciertas modalidades, el compuesto bifuncional comprende un CLM acoplado, por ejemplo, enlazado covalentemente, 20 directa, o indirectamente, a un enlazador químico L, y un PTM, que puede representarse como:

PTM-L-CLM

El CLM reconoce y se une a cereblon, una ligasa de ubiquitina E3. El PTM es un resto de unión a proteína de molécula pequeña que se une y recluta una proteína diana intracelular o polipéptido que la acerca al CLM para efectuar la degradación de la proteína diana, lo que da como resultado la ubiquitinación de la proteína diana. En ciertas modalidades, el PTM es un resto de unión a AR (ABM). 30

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, el PTM comprende la siguiente estructura química:

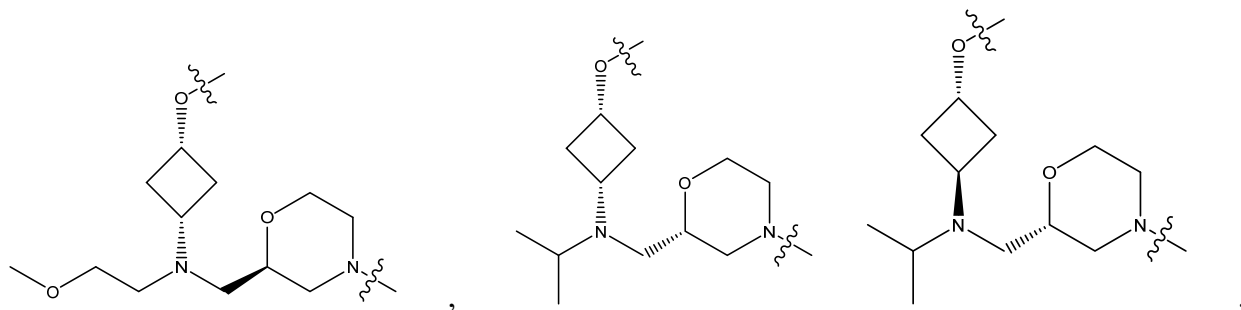
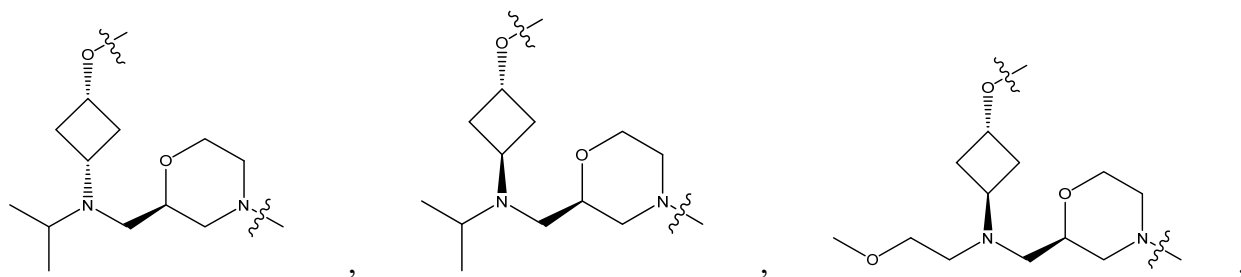
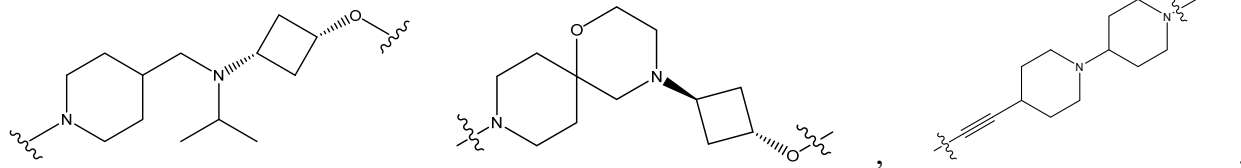
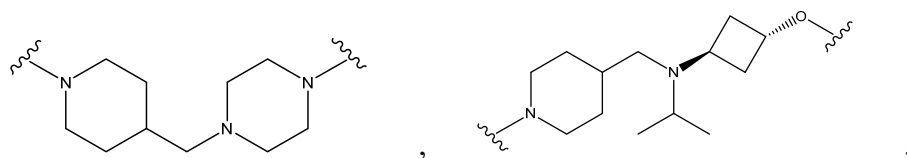


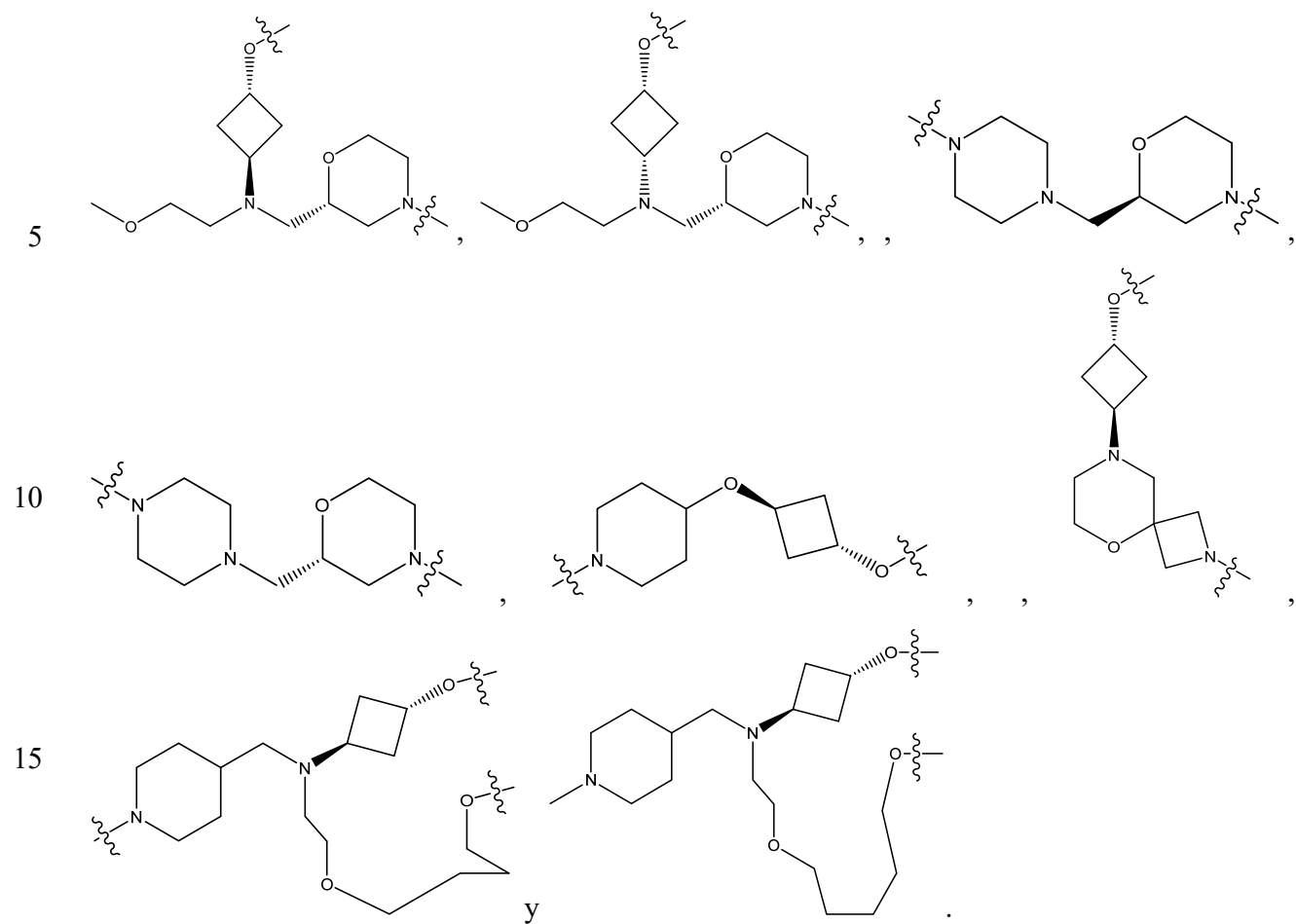


y

10 En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, el L comprende la siguiente

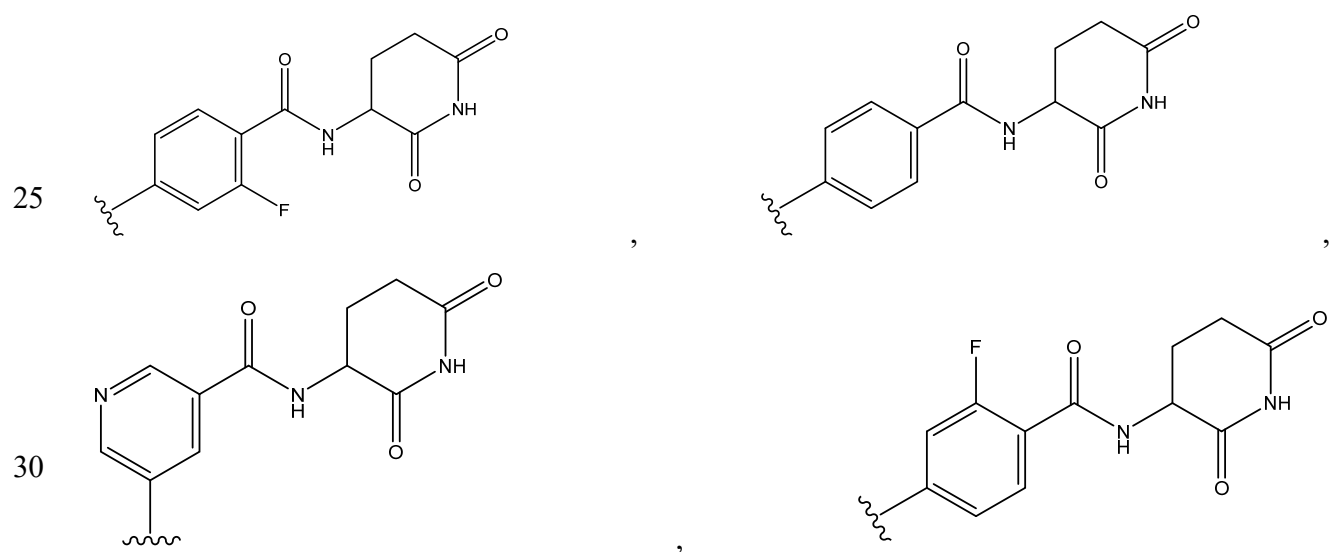
estructura química:



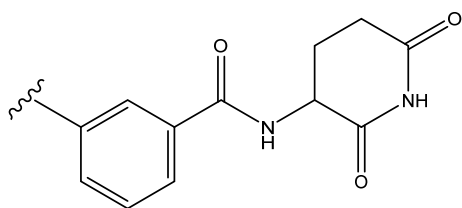


En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, el CLM comprende las

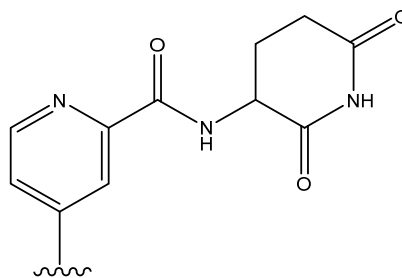
20 siguientes estructuras químicas:



5

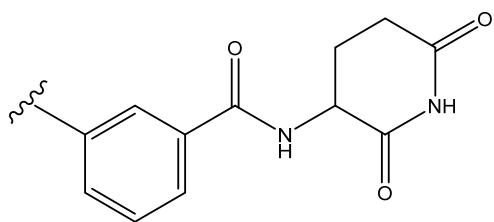


,

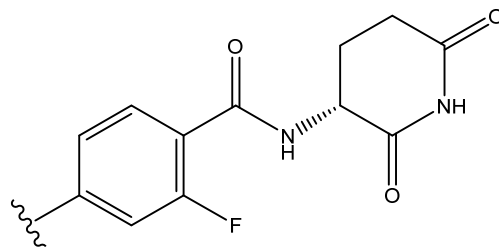


,

10

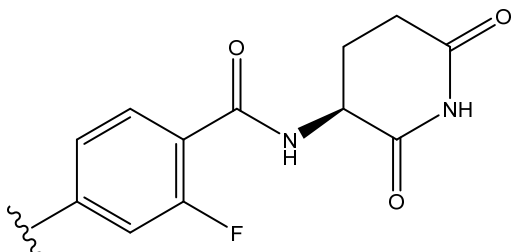


,

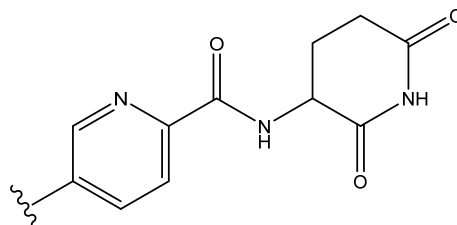


,

15

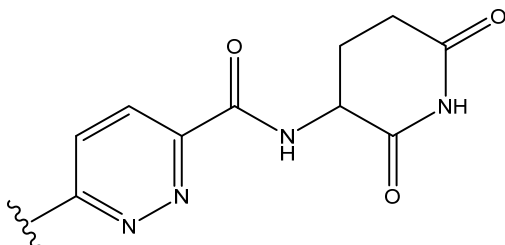


,

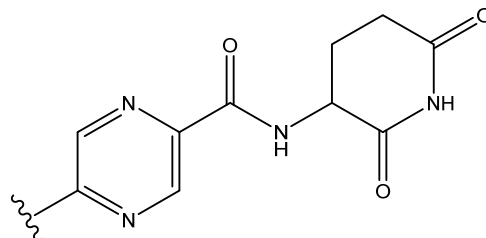


,

20

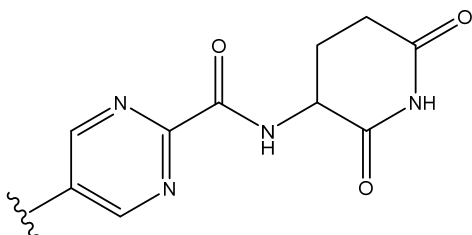


,

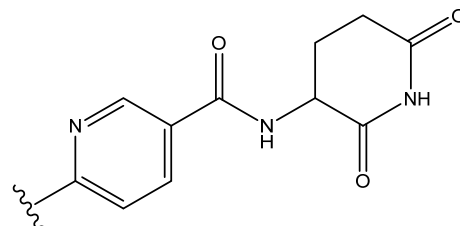


,

25

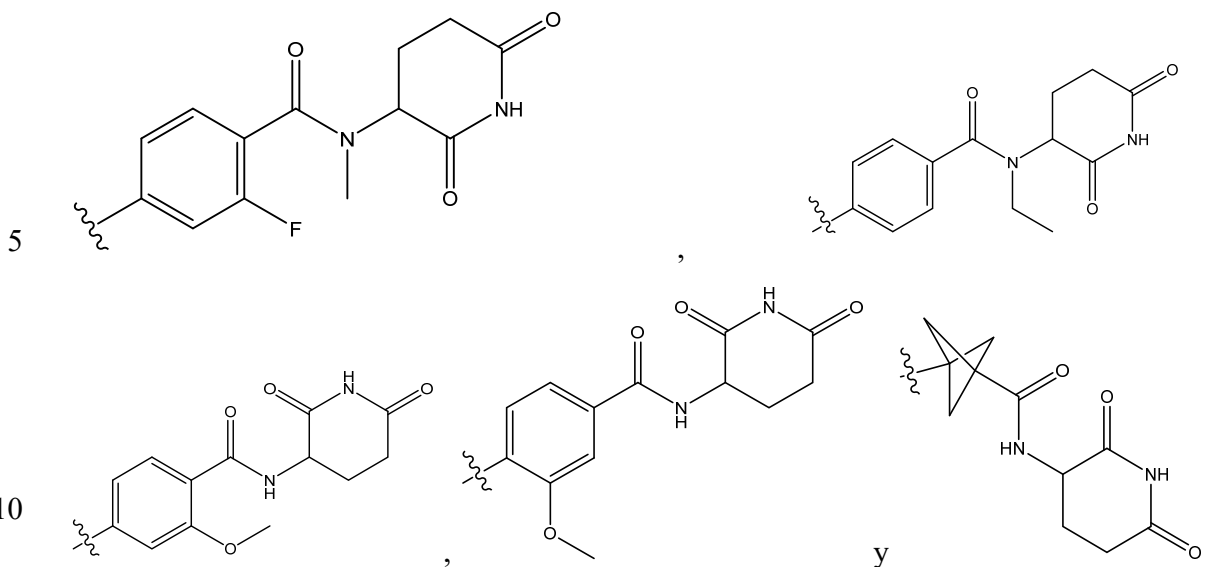


,



,

30

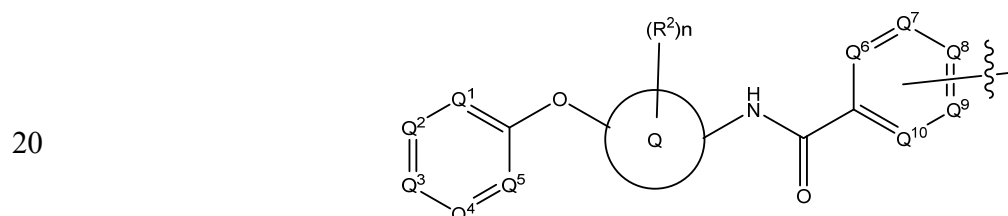


En otro aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto bifuncional que tiene la estructura:

ABM-L-CLM,

o una sal, solvato, enantiómero, estereoisómero o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde:

(a) ABM es un resto de unión al receptor de andrógenos (AR) que tiene la estructura:



en donde:

Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 y Q^5 son cada uno independientemente CR^1 o N ;

25 $\bigcirc_Q$ es cicloalquilo de 4-6 miembros, arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros o heteroarilo de 4-6 miembros, en donde el heterocicloalquilo o heteroarilo comprende 0-4 heteroátomos;

Q^6, Q^7, Q^8, Q^9 y Q^{10} son cada uno independientemente CR^3 o N ;

30 Cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H , alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, halógeno y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado

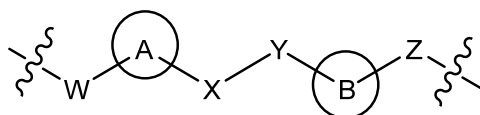
opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

Cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, halógeno y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado
5 opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

Cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, ciano, halógeno y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado
10 opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

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

(b) L es un resto de enlace químico que tiene la estructura:



15 en donde:

el ABM está enlazado a W y el CLM está enlazado a Z o

el ABM está enlazado a Z y el CLM está enlazado a W;

W está ausente o $\text{---}\text{C}\equiv\text{C}\text{---}$

20 $\text{\textcircled{A}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros, heterociclo de 4-7 miembros o heterocicloalquilo espirobicíclico, donde cada anillo en el espirociclo es de 4-7 miembros;

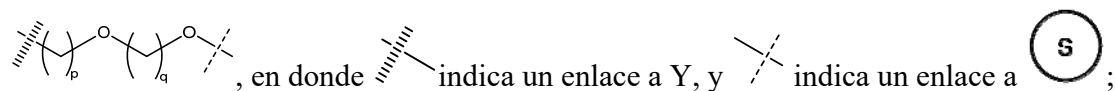
X es $-\text{CH}_2-$ o está ausente;

Y es $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ o está ausente;

25 $\text{\textcircled{B}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros;

Z es $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{O}-$ o está ausente;

R^6 es H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, o



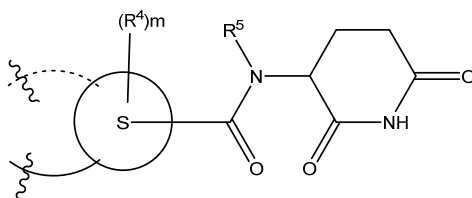
30 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado y alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado;

p es 1, 2, 3 o 4; y

q es 1, 2, 3, 4 o 5;

(c) CLM es el resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon que tiene la estructura:

5



En donde:

10



es arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 4-7 miembros o cicloalquilo bicíclico con puente;



indica que el resto de enlace L se conecta al anillo S mediante uno o dos enlaces covalentes;

Cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, halógeno y alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

15

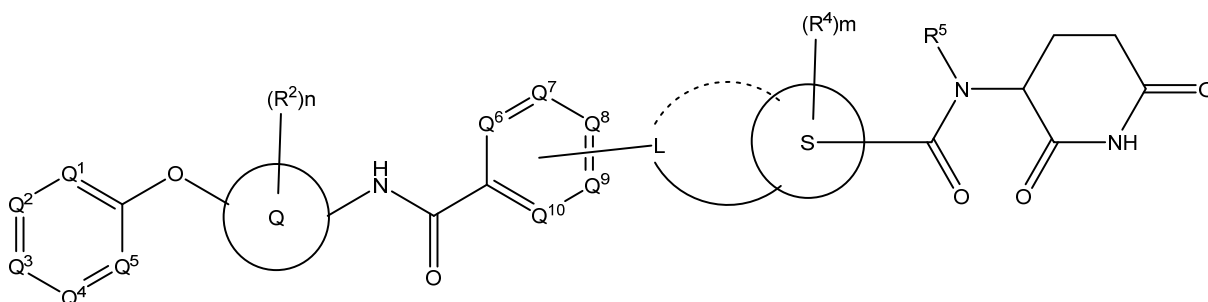
R⁵ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

20

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otro aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (I):

25



(I)

30

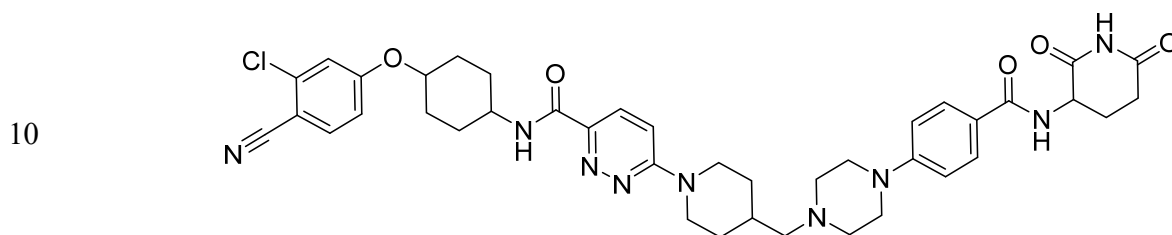
o una sal, solvato, enantiómero, estereoisómero o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En algunas modalidades, cuando $\textcircled{\text{S}}$ es piridilo, $\textcircled{\text{Q}}$ es tetrametilciclobutilo, Q^2 es CR^1 y Q^4 es CR^1 , entonces R^1 no es cloro

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) no es N-(4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) no es



En algunas modalidades, L es



en donde:

$\textcircled{\text{A}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros;

Y es $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ o está ausente;

20 R^6 es H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado; y

$\textcircled{\text{B}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros.

En algunas modalidades, L es



en donde:

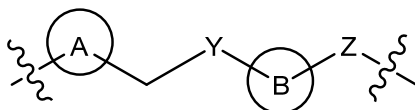
$\textcircled{\text{A}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros;

Y es $-\text{NR}^6-$ u $-\text{O}-$;

30 R^6 es H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado; y

5 $\textcircled{\text{B}}$ es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros.

En algunas modalidades, L es



En donde:

10 $\textcircled{\text{A}}$ es piperidinilo o morfolinilo;

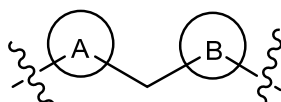
Y es $-\text{NR}^6-$ u $-\text{O}-$;

R^6 es

$\textcircled{\text{B}}$ es ciclobutilo; y

Z es $-\text{O}-$.

15 En algunas modalidades, L es



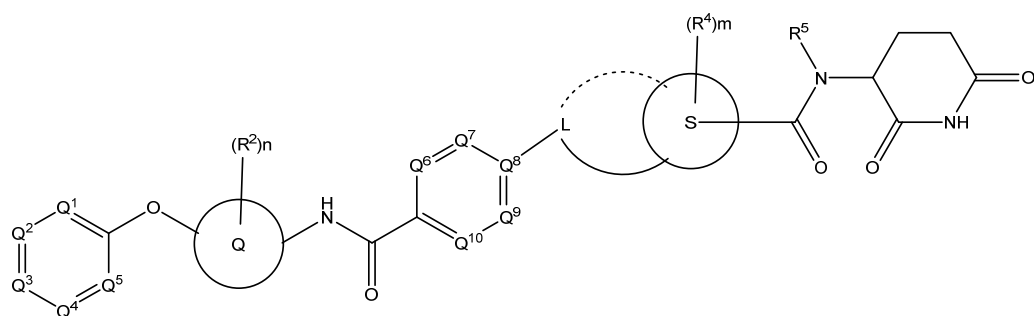
En donde:

20 $\textcircled{\text{A}}$ es piperidinilo o morfolinilo; y

$\textcircled{\text{B}}$ es piperazinilo.

En algunas modalidades, $\textcircled{\text{A}}$ es piperidinilo.

25 En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib):

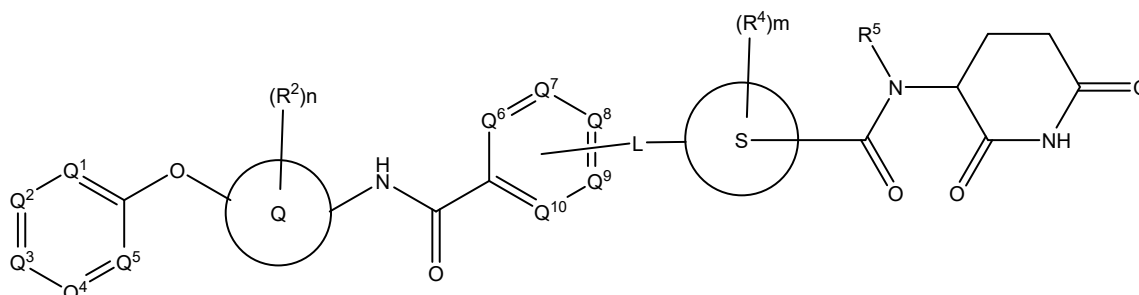


(Ib),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic):

5



10

(Ic),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En algunas modalidades, Q¹-Q⁵ son cada uno CR¹. En algunas modalidades, entre 1-3 de Q¹-Q⁵ es N. En algunas modalidades, exactamente 1 de Q¹-Q⁵ es N. En algunas modalidades, exactamente 2 de Q¹-Q⁵ es N. En algunas modalidades, exactamente 3 de Q¹-Q⁵ es N.

15 En algunas modalidades, Q⁶-Q¹⁰ son cada uno CR¹. En algunas modalidades, entre 1-3 de Q⁶-Q¹⁰ es N. En algunas modalidades, exactamente 1 de Q⁶-Q¹⁰ es N. En algunas modalidades, exactamente 2 de Q⁶-Q¹⁰ es N. En algunas modalidades, exactamente 3 de Q⁶-Q¹⁰ es N.

En algunas modalidades, Q¹ es CH, Q² es C(CH₃), Q³ es C(CN), Q⁴ es C(CH₃) y Q⁵ es CH.

En algunas modalidades, Q¹ es CH, Q² es C(OCH₃), Q³ es C(CN), Q⁴ es CH y Q⁵ es CH.

20 En algunas modalidades, Q¹ es CH, Q² es C(Cl), Q³ es C(CN), Q⁴ es CH y Q⁵ es CH.

En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en CN y CH₃. En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en CN y OCH₃. En algunas modalidades, R¹ se selecciona del grupo que consiste en CN y Cl. En algunas modalidades, al menos un R¹ es CF₃.

25 En algunas modalidades,  es cicloalquilo de 4-6 miembros. En algunas modalidades,  es

ciclobutilo o ciclohexilo. En algunas modalidades,  es ciclobutilo. En algunas modalidades,

 es ciclopentilo. En algunas modalidades,  es ciclohexilo.

30 En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4.

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado. En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo. En algunas modalidades, R^2 es propilo. En algunas modalidades, R^2 es n-propilo. En algunas modalidades, R^2 es isopropilo. En algunas modalidades, R^2 es butilo. En algunas modalidades, R^2 es n-butilo. En algunas modalidades, R^2 es isobutilo. En algunas modalidades, R^2 es sec-butilo. En algunas modalidades, R^2 es terc-butilo. En algunas modalidades, R^2 es pentilo. En algunas modalidades, R^2 es hexilo.

En algunas modalidades, $\textcircled{S}$ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo. En

10 algunas modalidades, $\textcircled{S}$ es fenilo. En algunas modalidades, $\textcircled{S}$ es piridinilo. En algunas

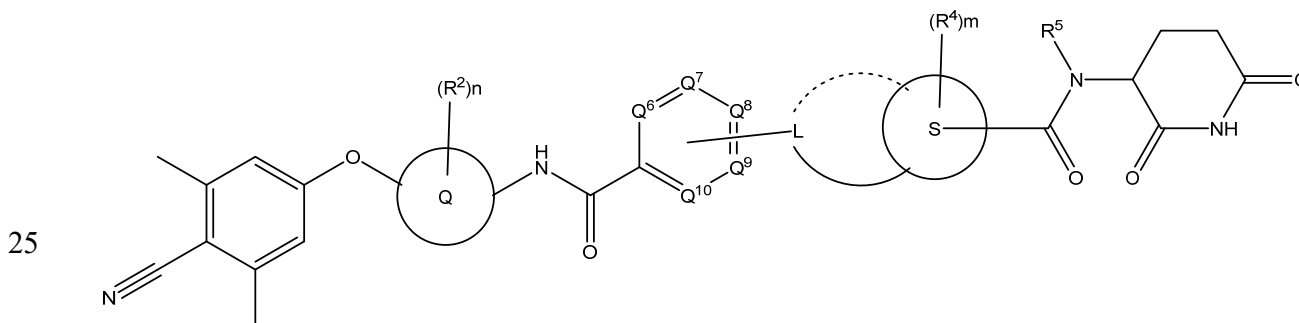
modalidades, $\textcircled{S}$ es piridazinilo. En algunas modalidades, $\textcircled{S}$ es pirimidinilo. En algunas

modalidades, $\textcircled{S}$ es pirazinilo.

15 En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, metoxi, etoxi, metilo y etilo. En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, metoxi y metilo.

En algunas modalidades, m es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2.

20 En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Id):



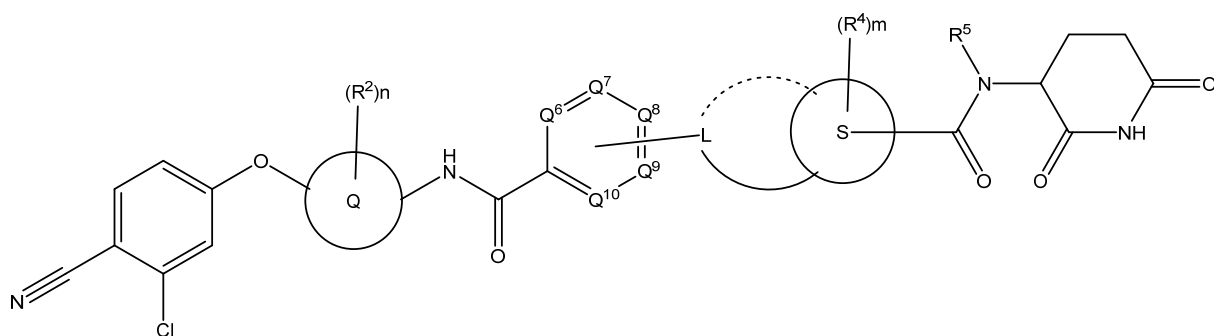
(Id),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ie):

30

5



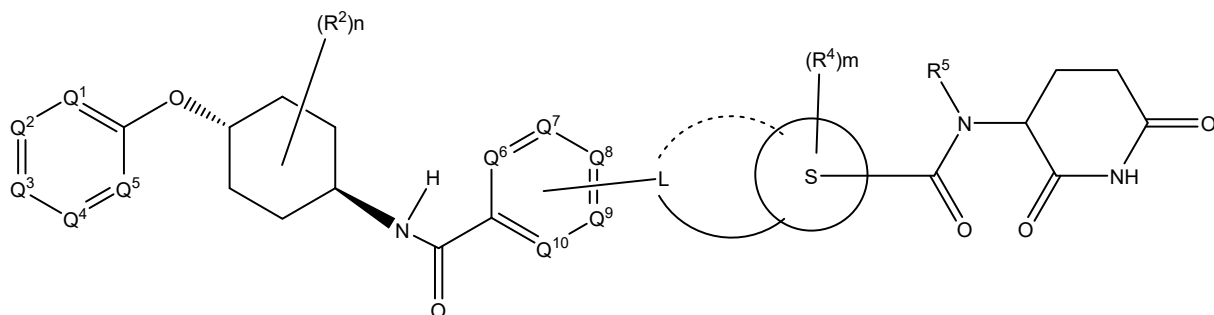
(Ie),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

10

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (If):

15

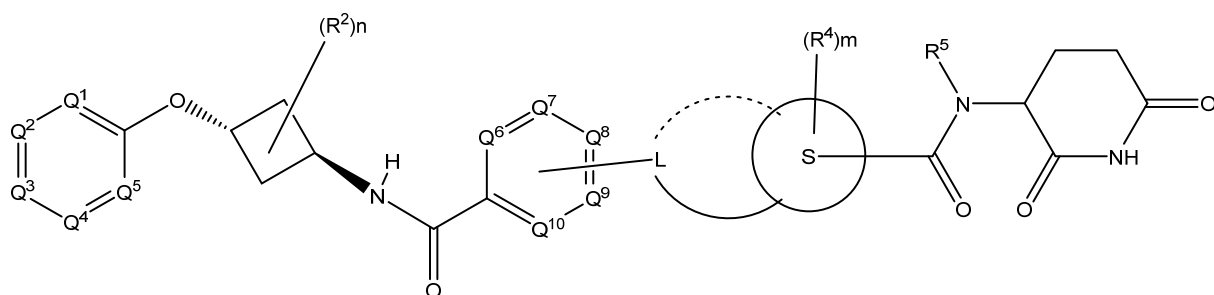


(If),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ig):

20



25

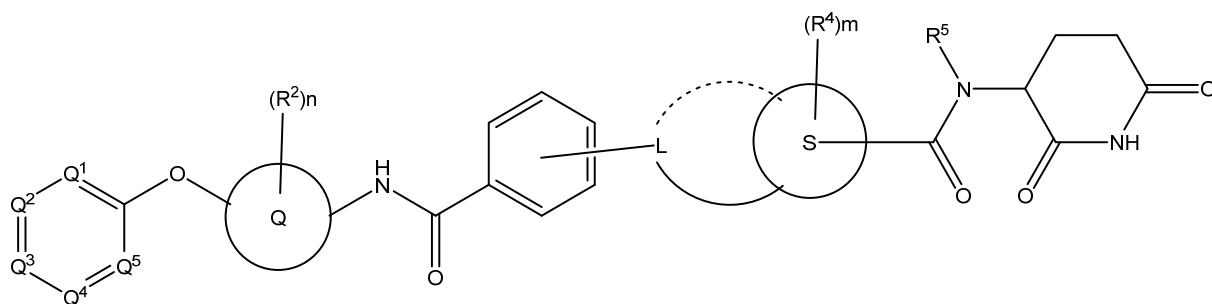
(Ig),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ih):

30

5



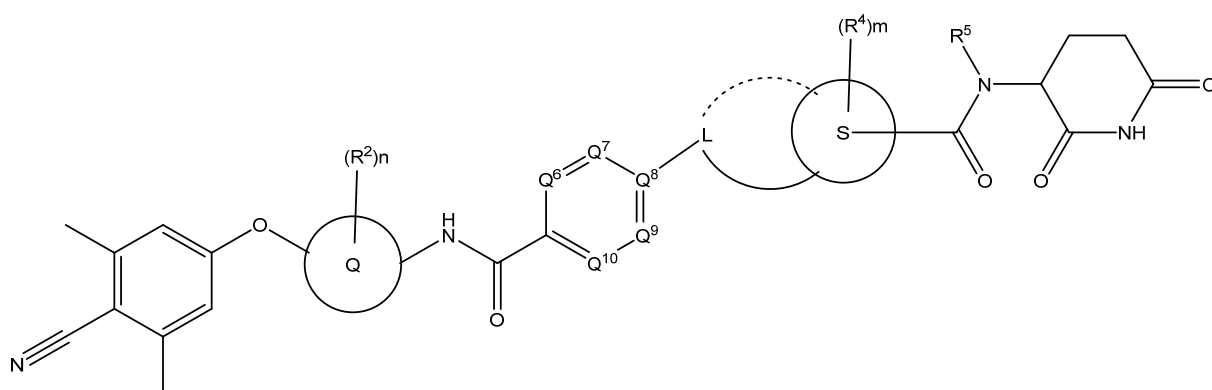
(Ih),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ii):

10

15



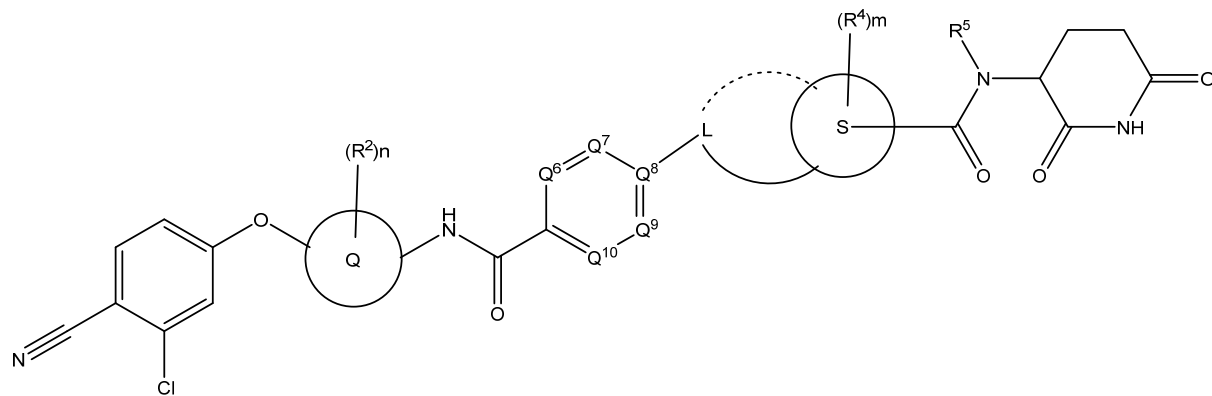
(Ii),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ij):

20

25



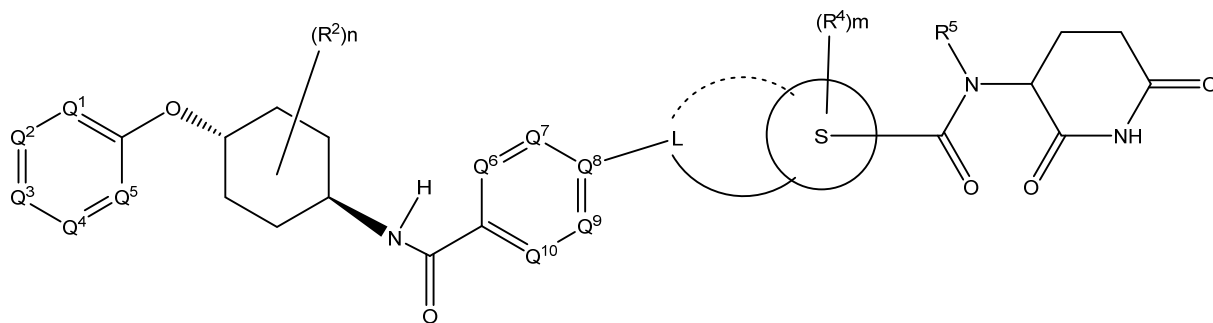
(Ij),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

30

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ik):

5

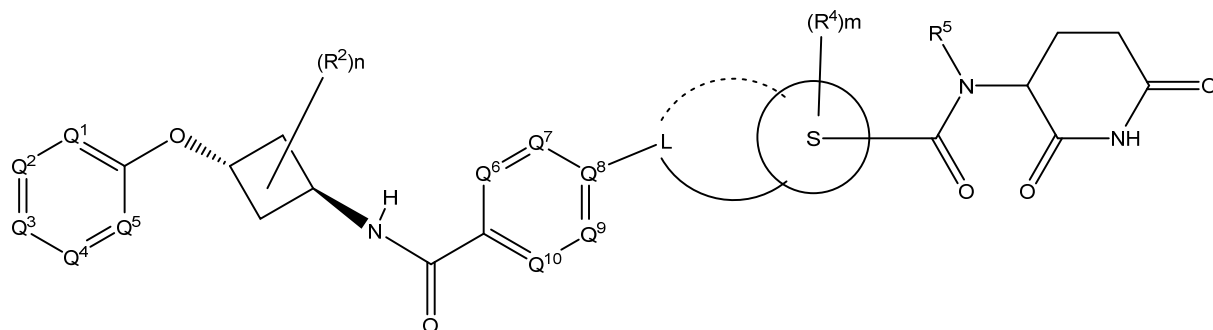


(Ik),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (II):

10



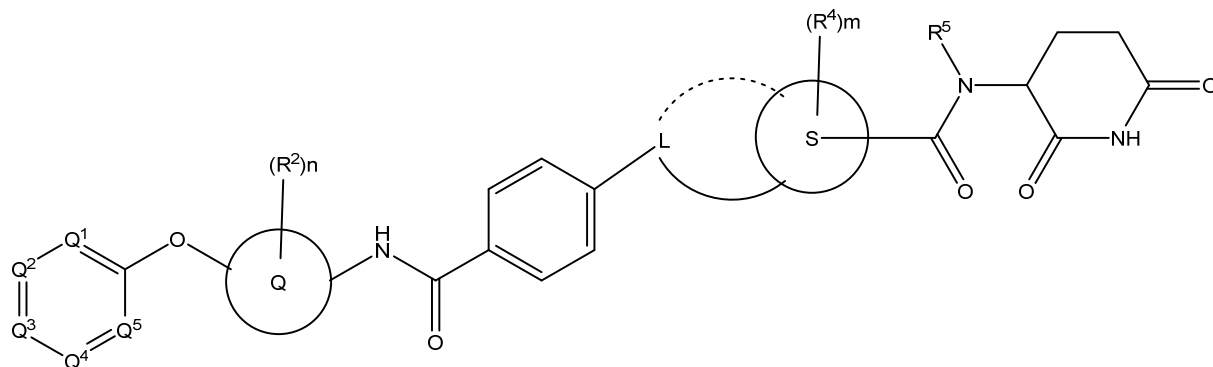
15

(II),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Im):

20



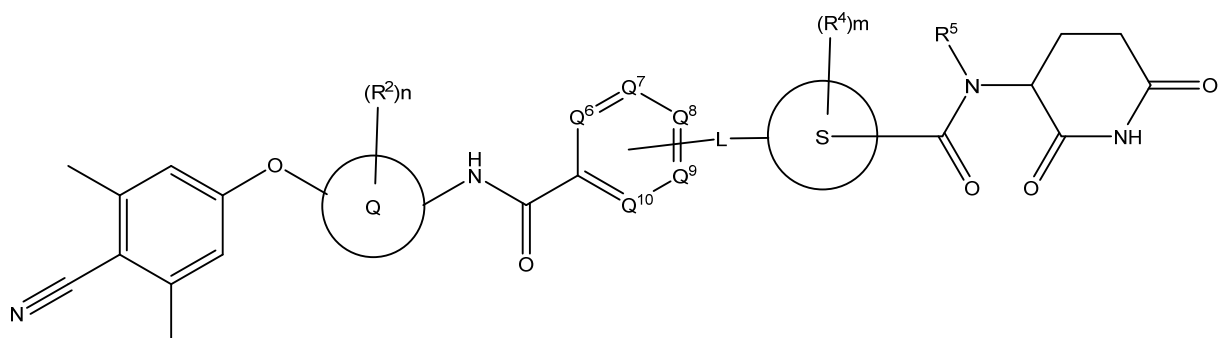
25

(Im),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Io):

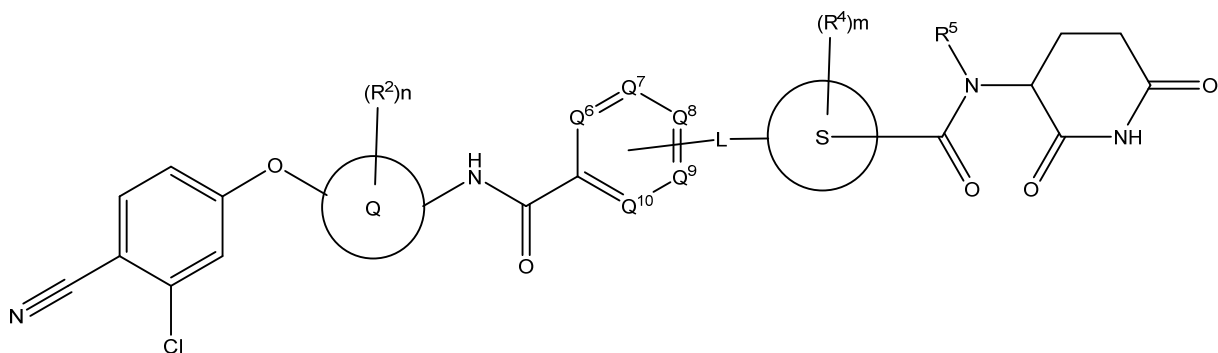
30



(In),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

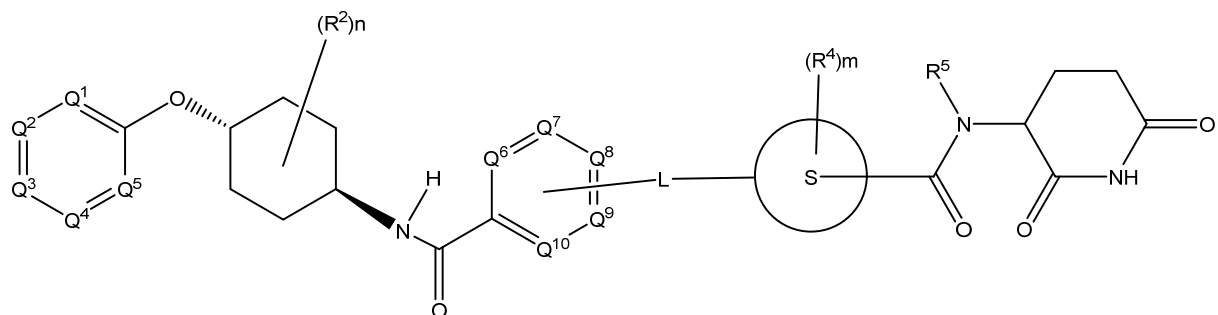
En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ip):



(Io),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ip):

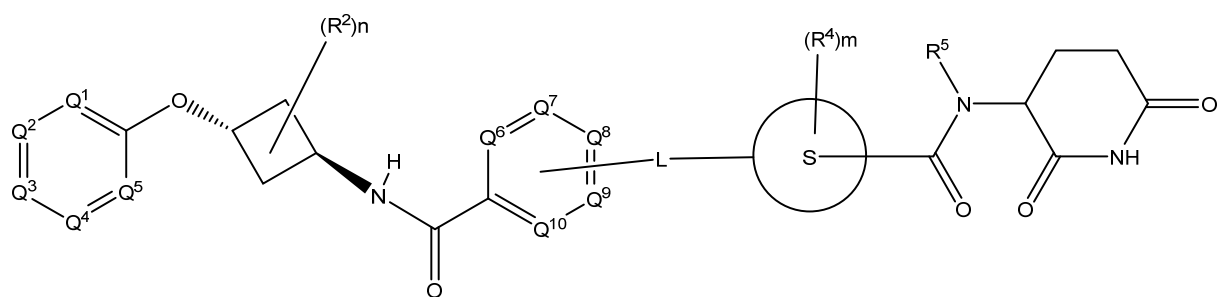


(Ip),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Ir):

5



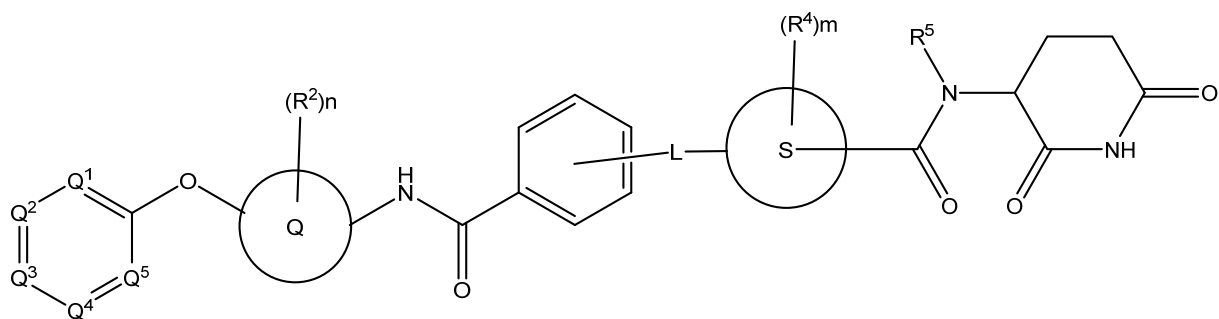
(Iq),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto de Fórmula (Is):

10

15



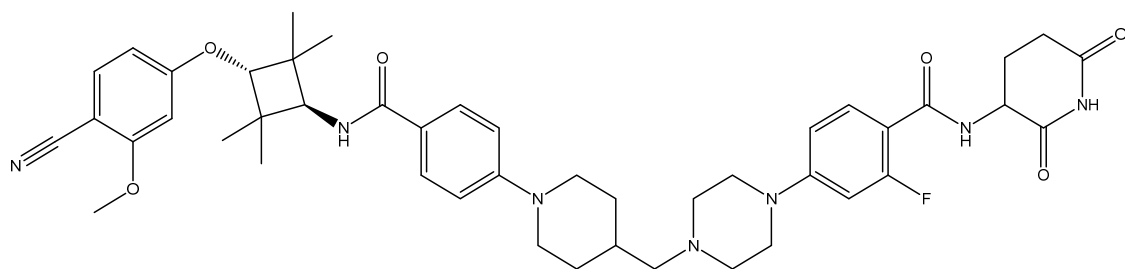
(Ir),

en donde todas las variables son como se definen en la presente descripción.

En otro aspecto, la solicitud se refiere a un compuesto, en donde el compuesto es:

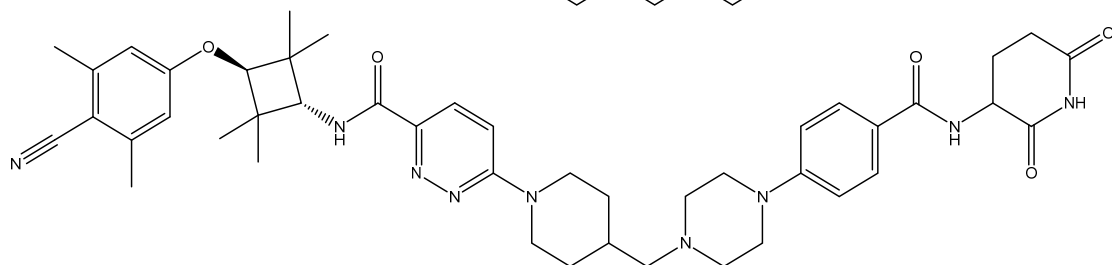
20

1

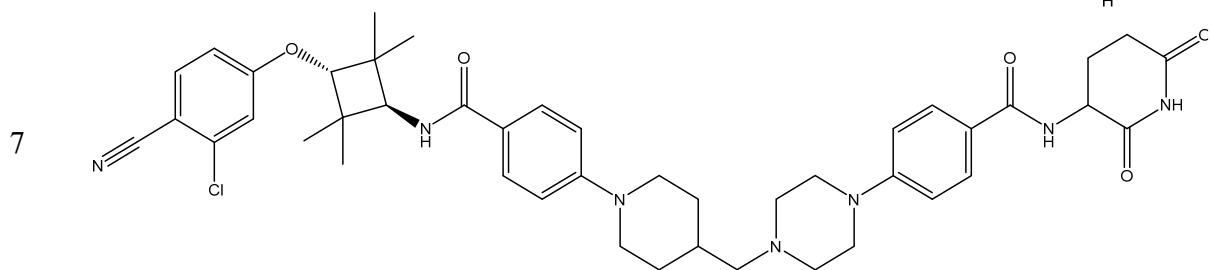
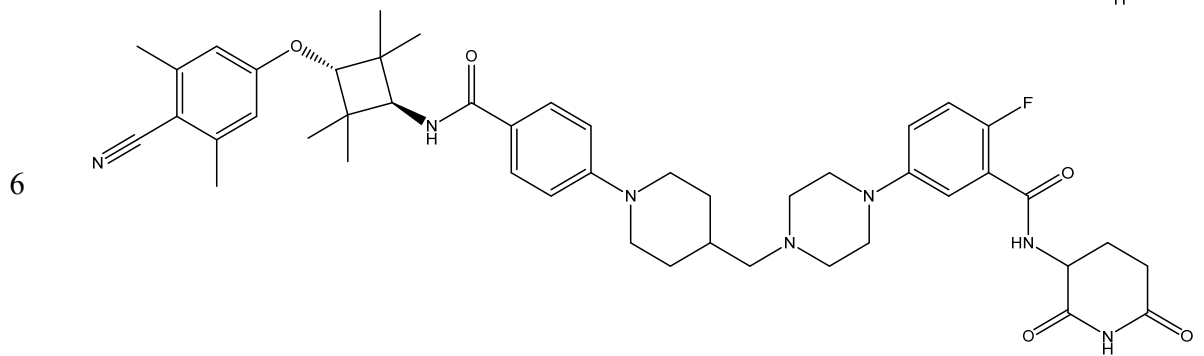
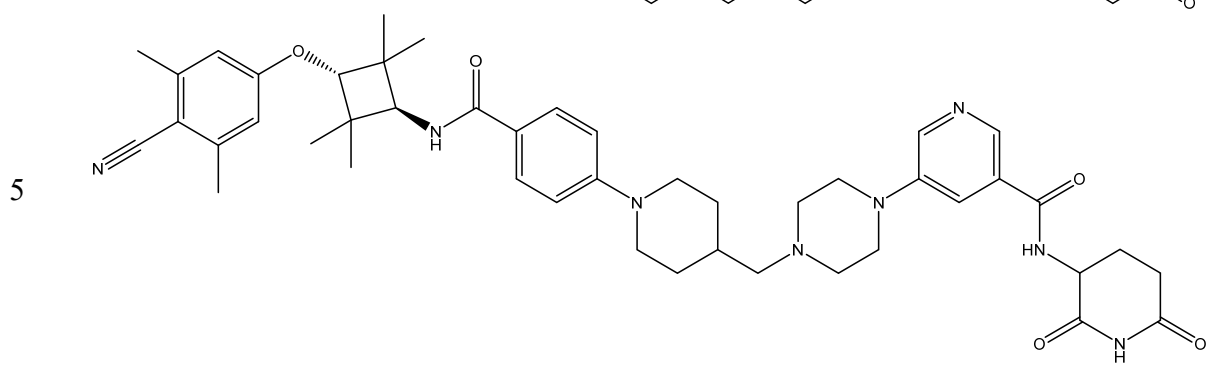
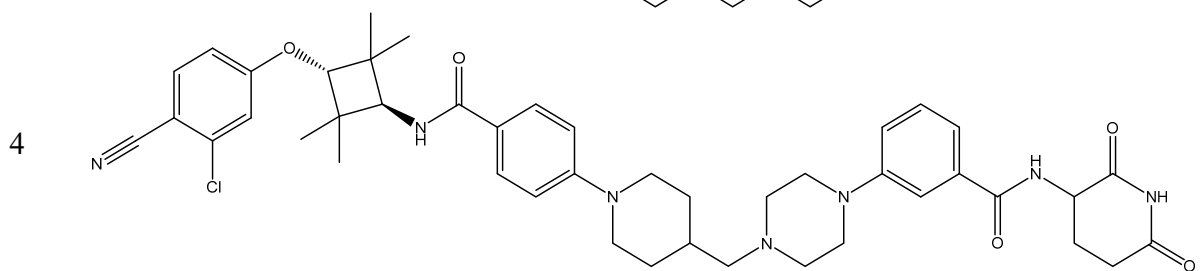
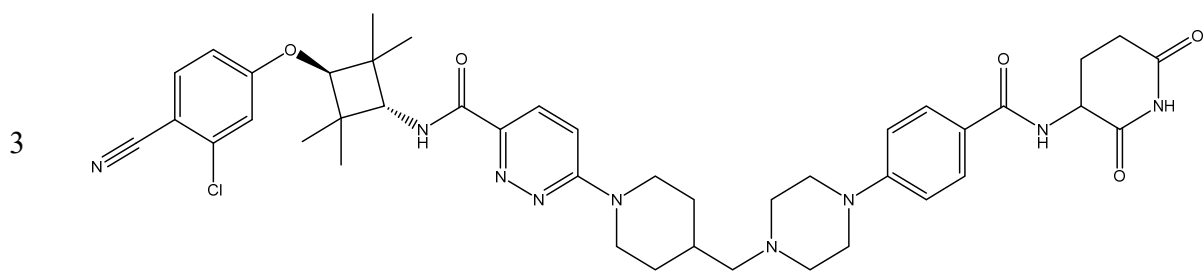


25

2

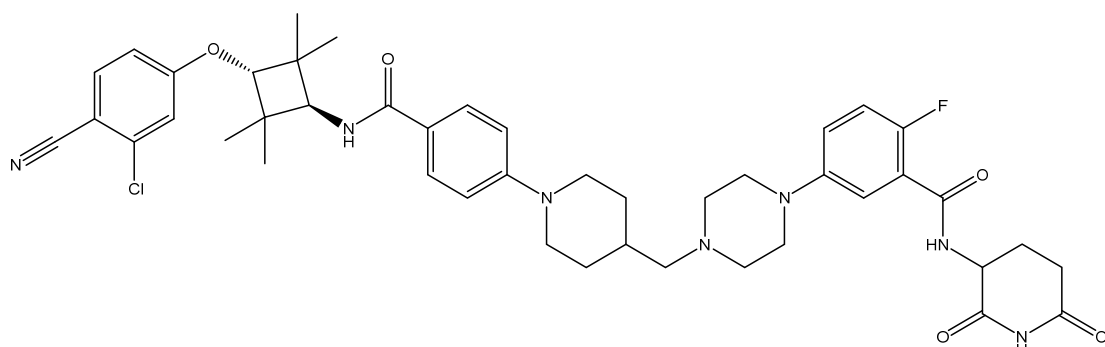


30



30

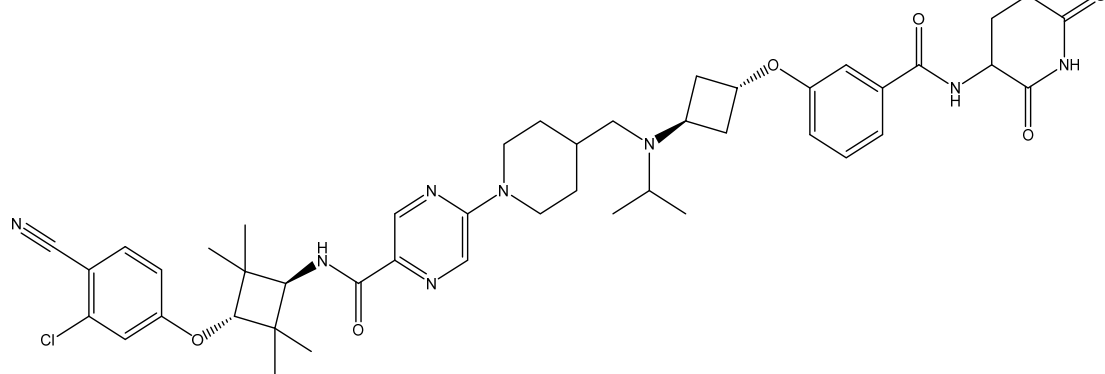
8



5

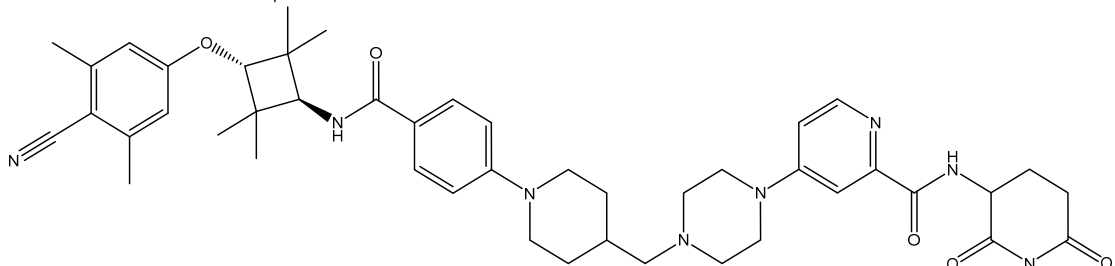
10

9



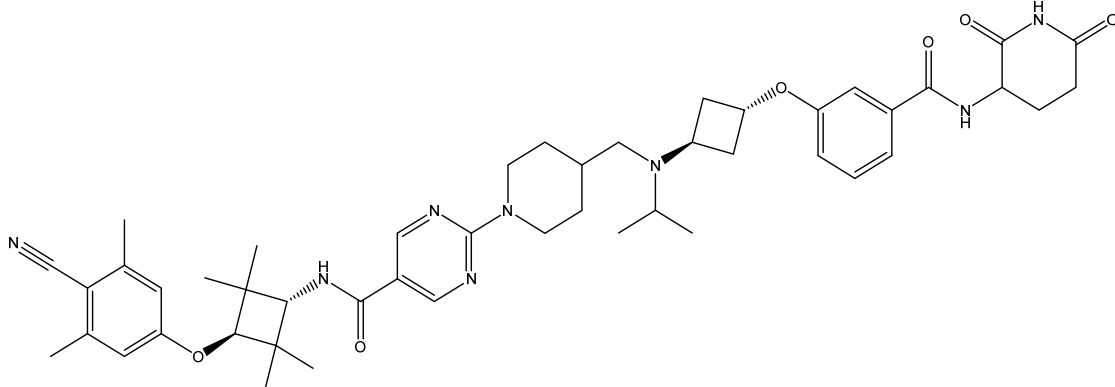
15

10



20

11

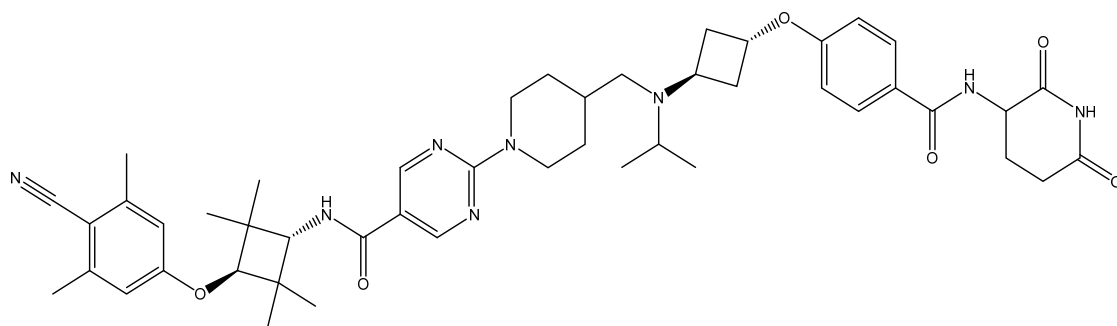


25

30

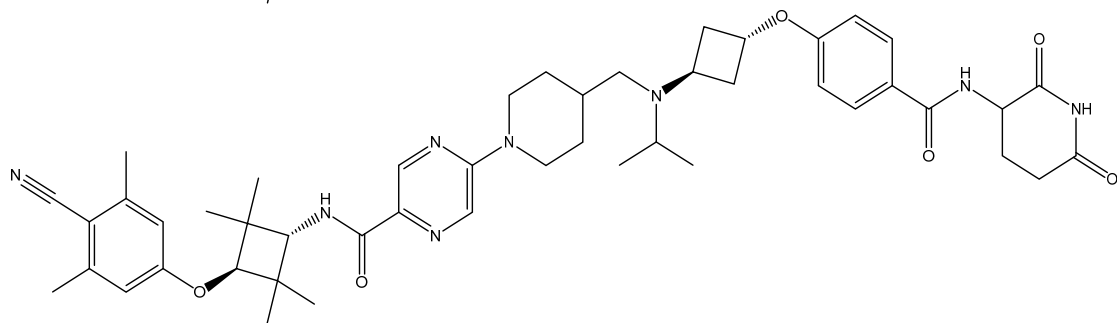
12

5



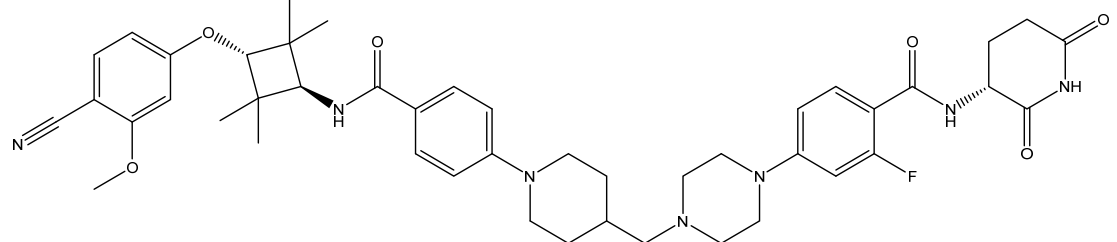
10

13



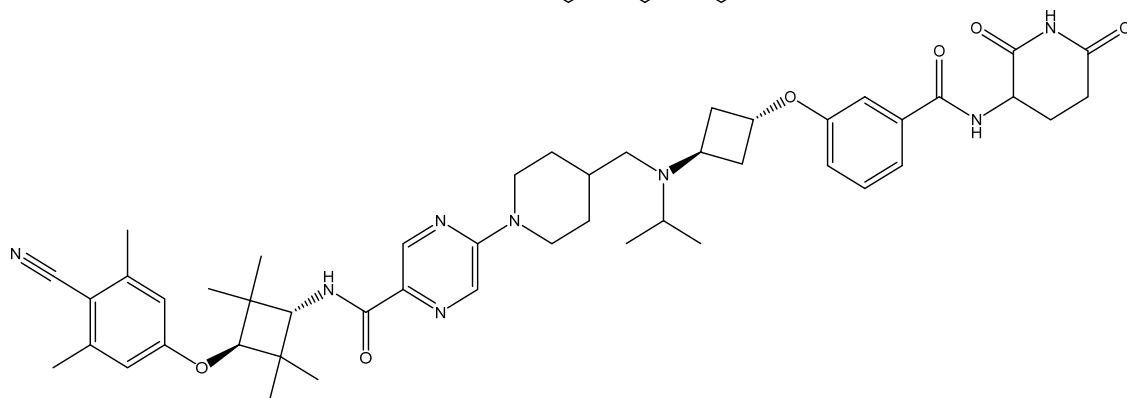
15

14



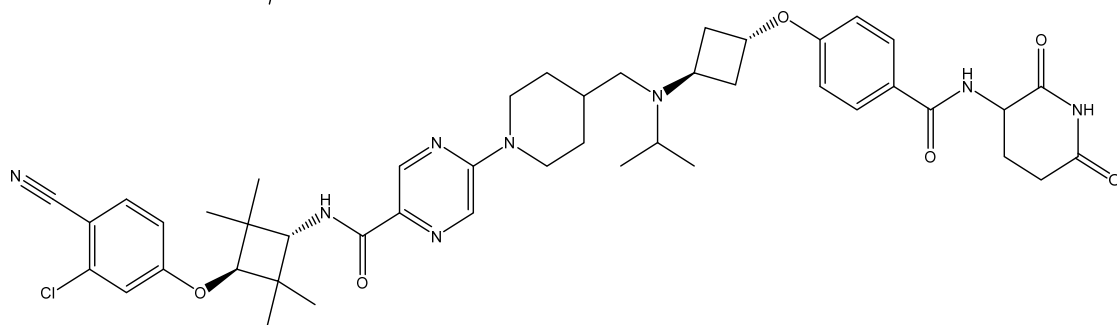
20

15

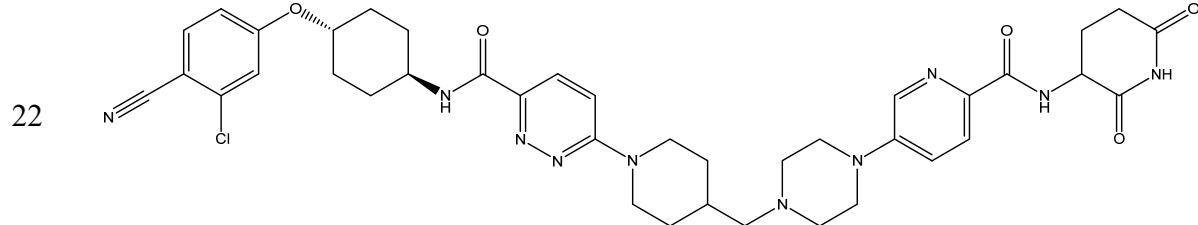
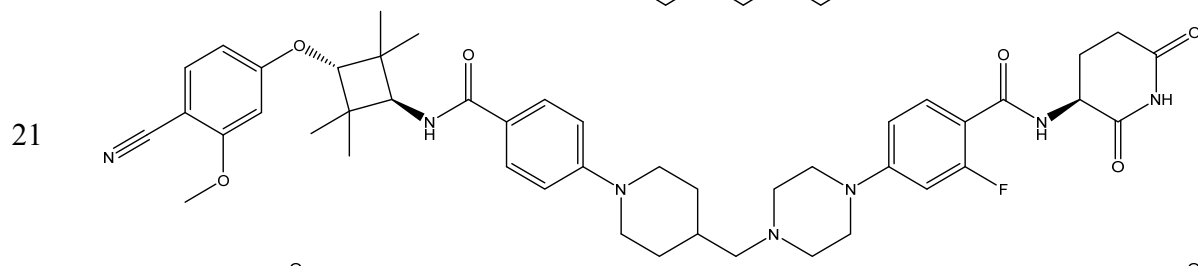
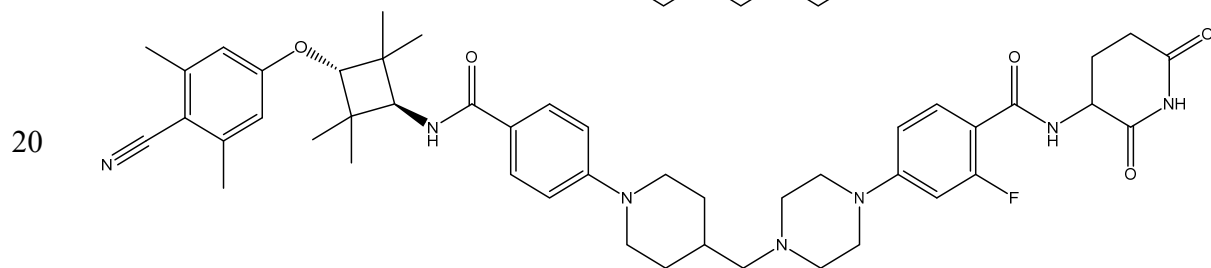
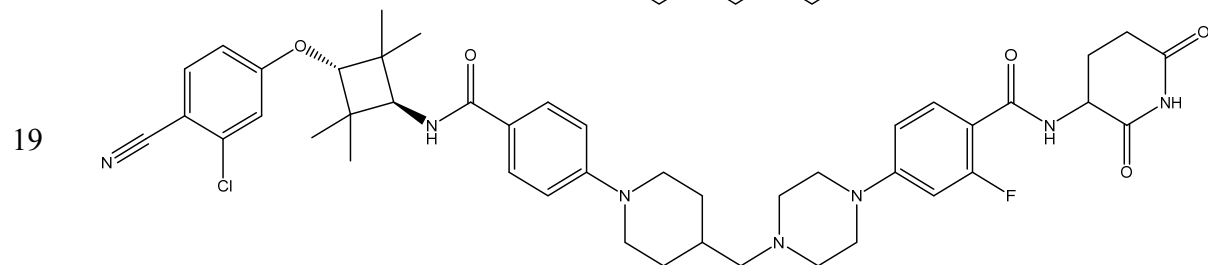
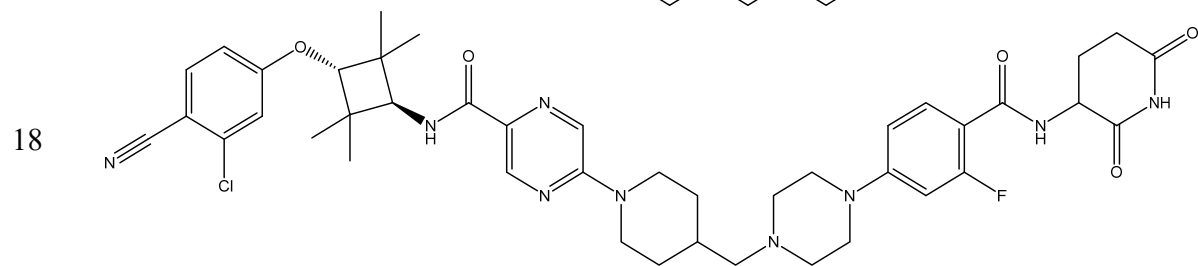
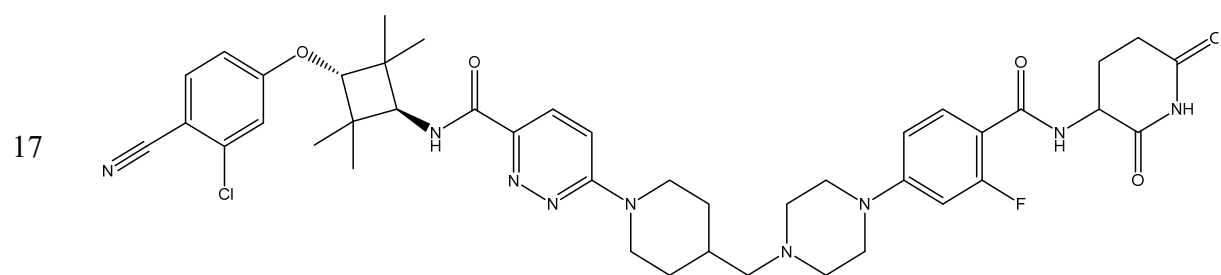


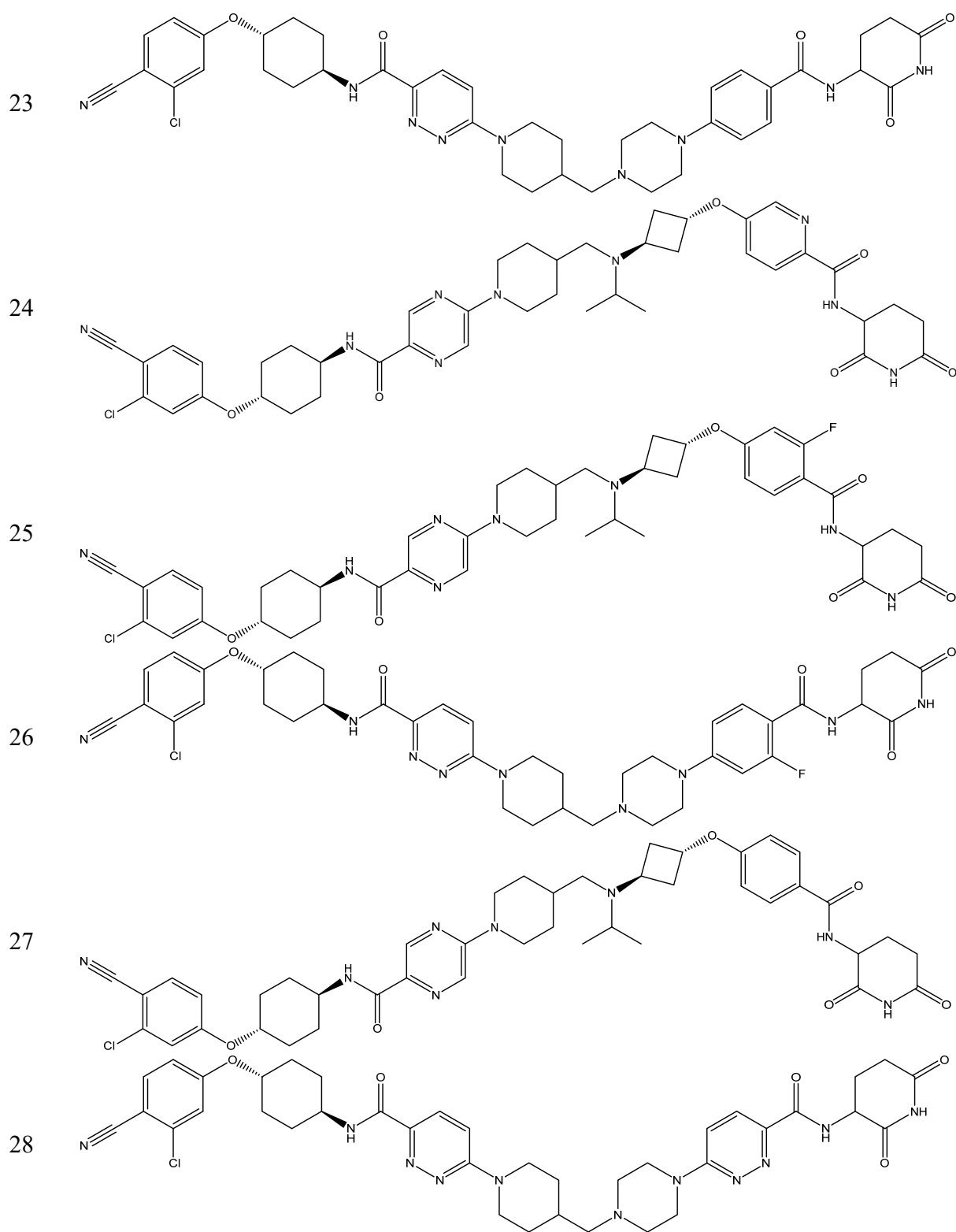
25

16

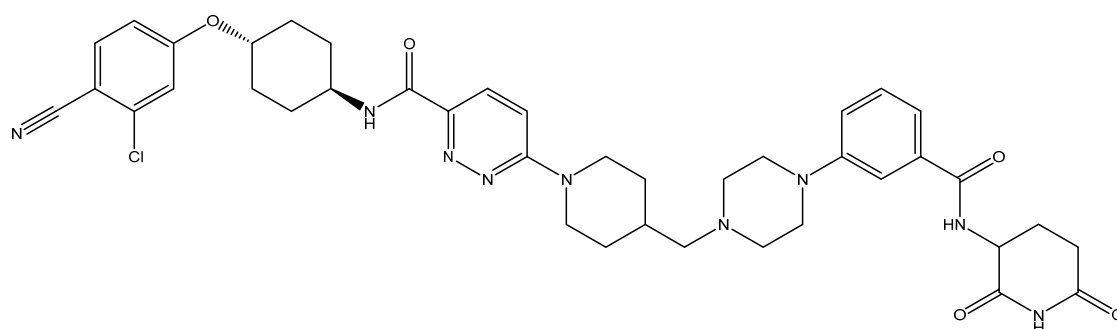


30



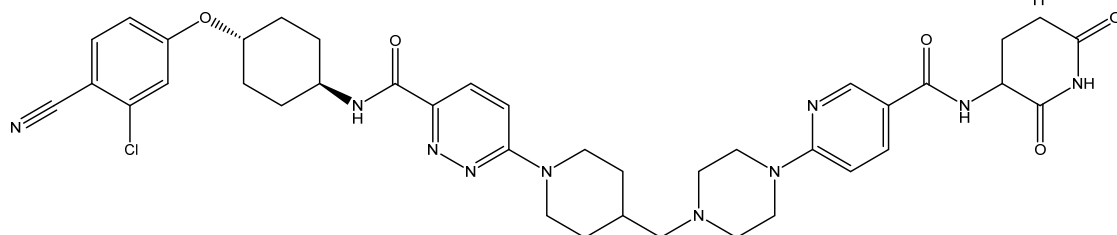


29



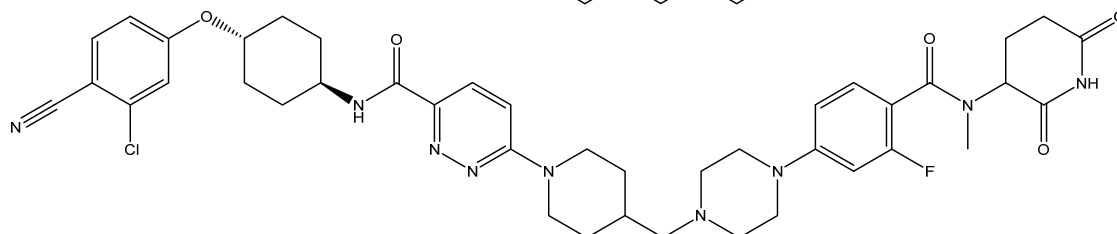
5

30



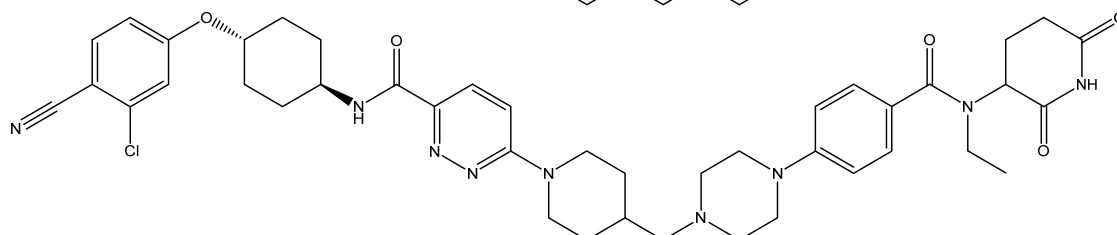
10

31



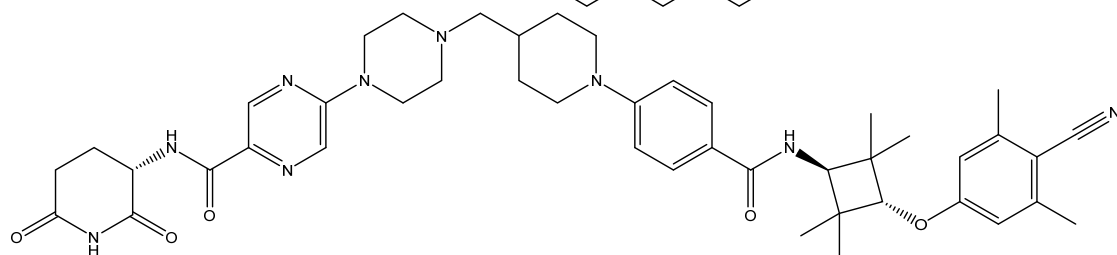
15

32



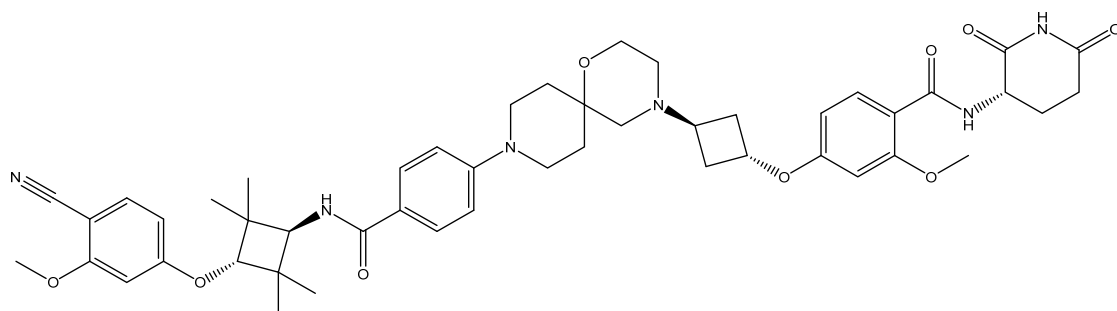
20

33



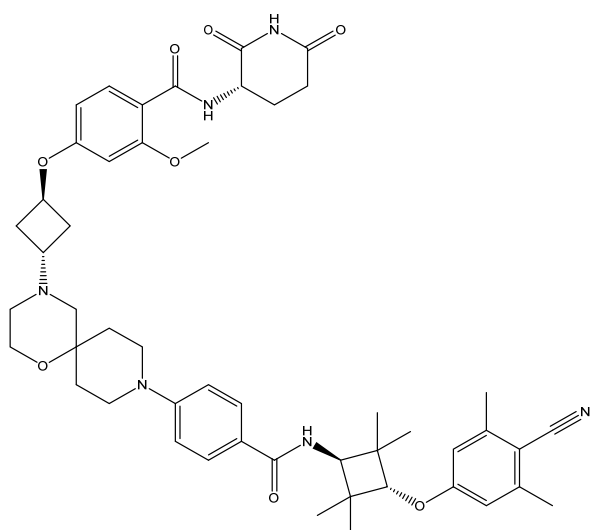
25

34

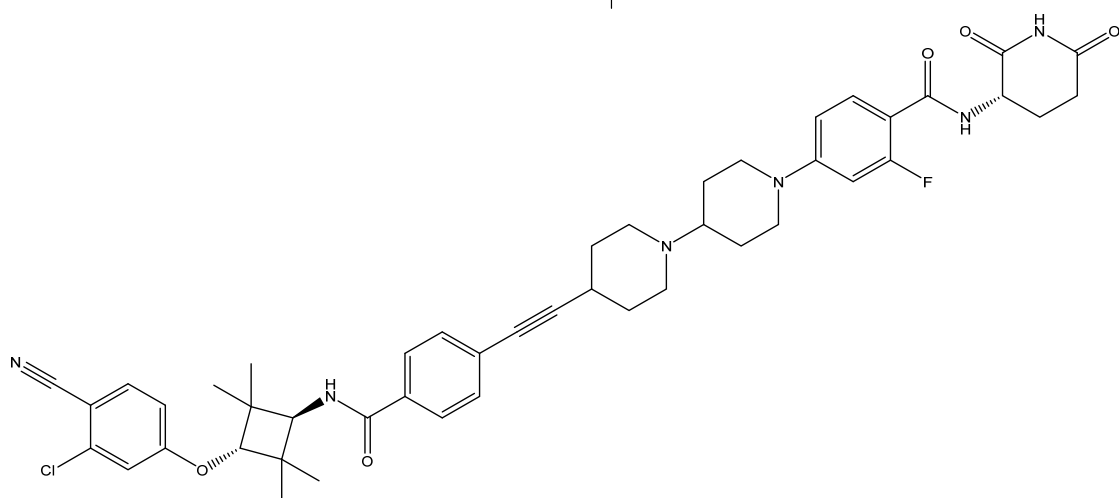


30

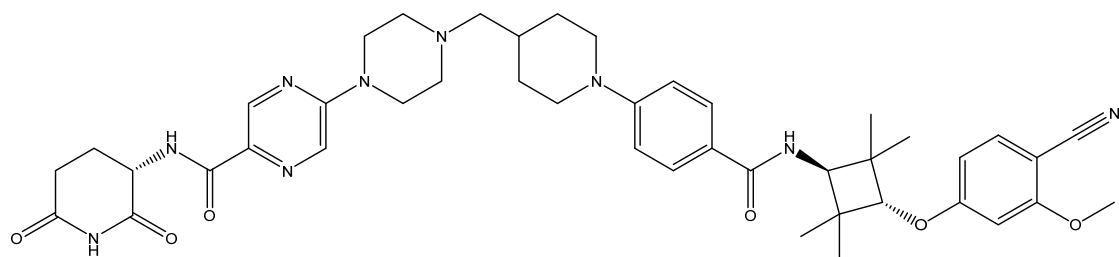
35



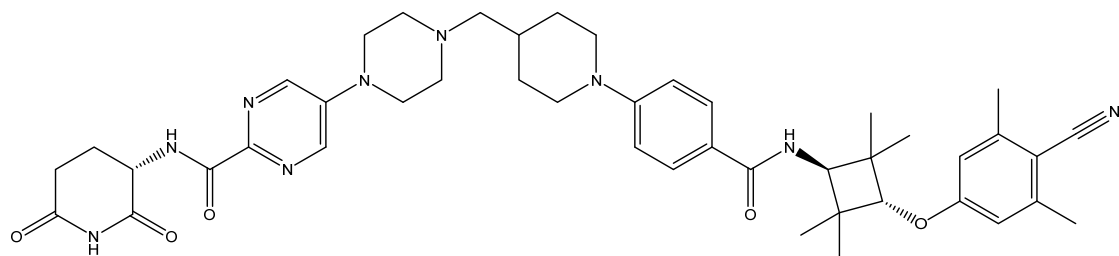
36



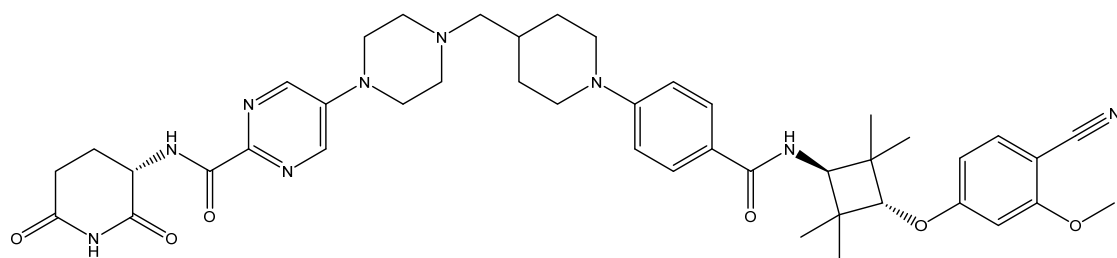
37



38

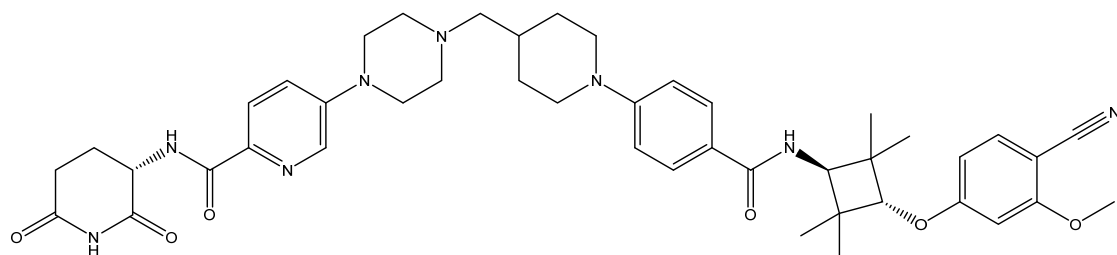


39



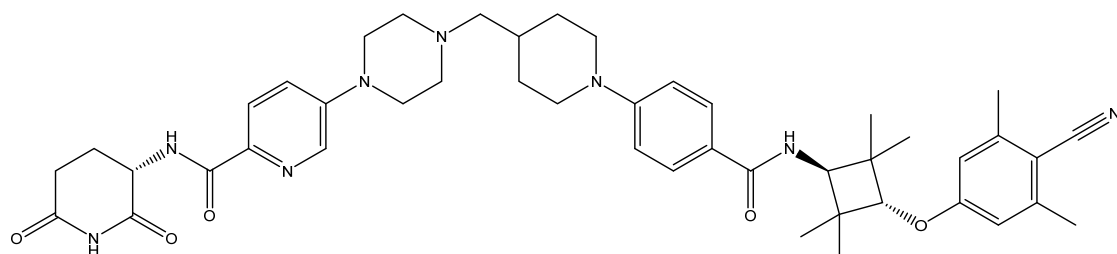
5

40



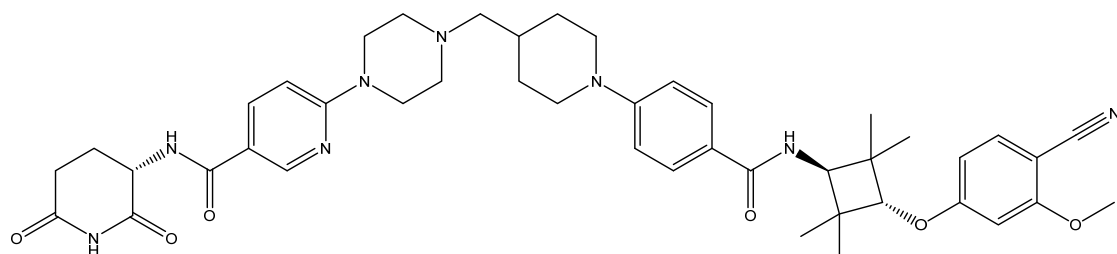
10

41



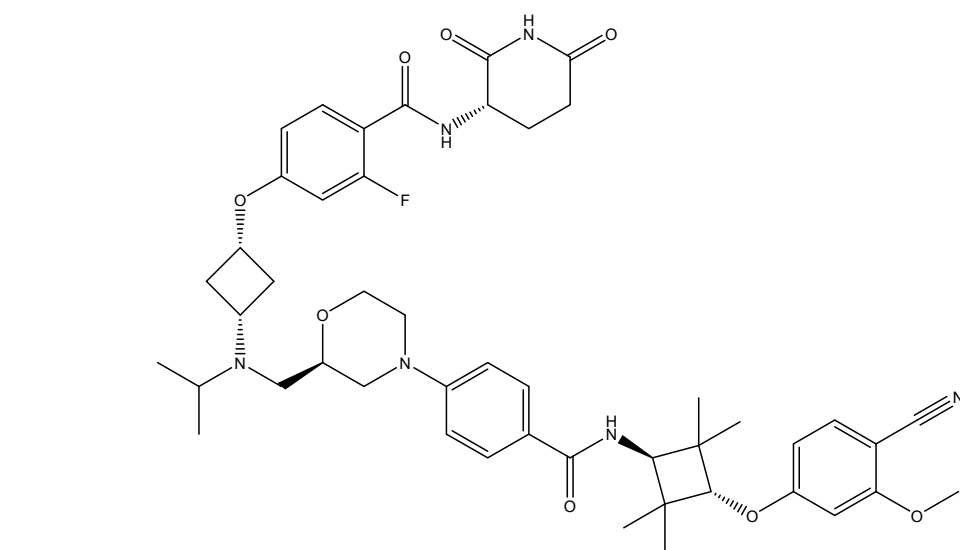
15

42



20

43



25

30

44

5

10

45

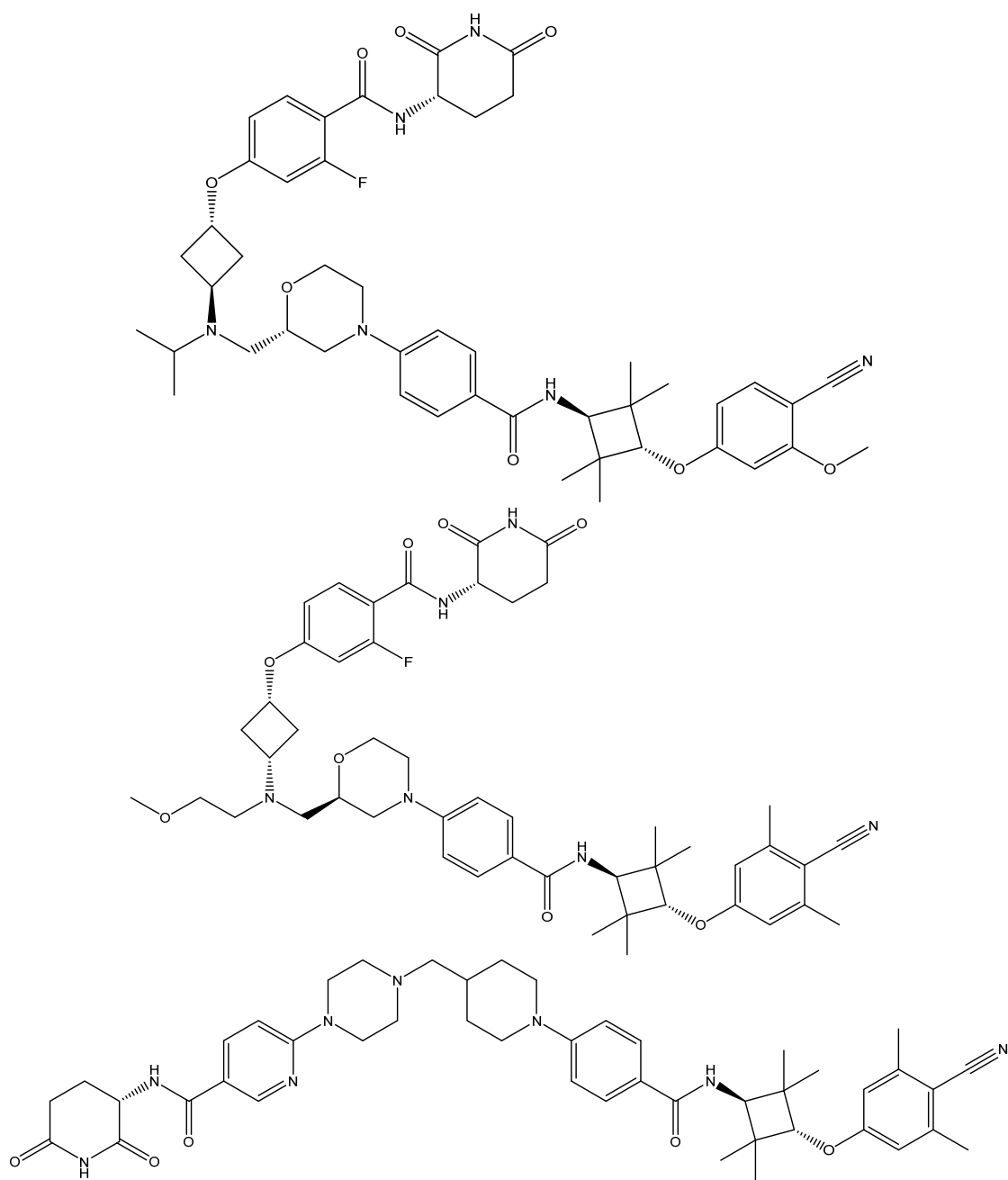
15

20

46

25

30



47

5

10

48

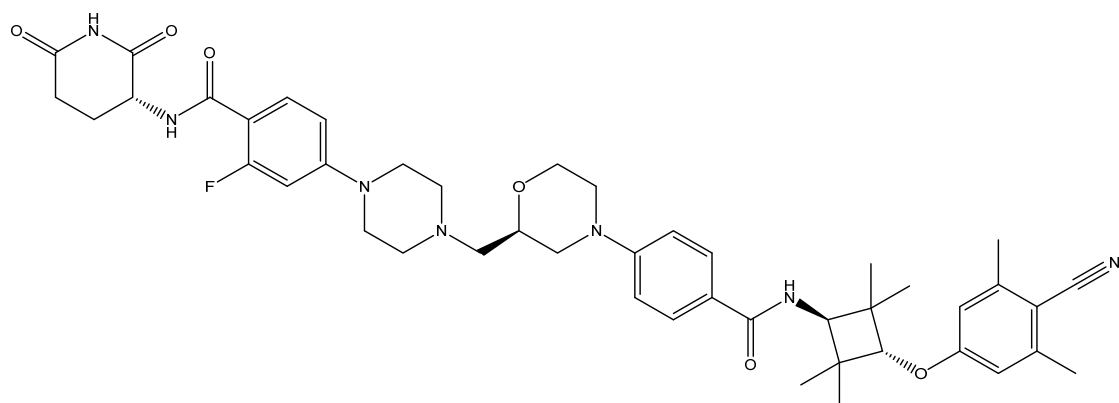
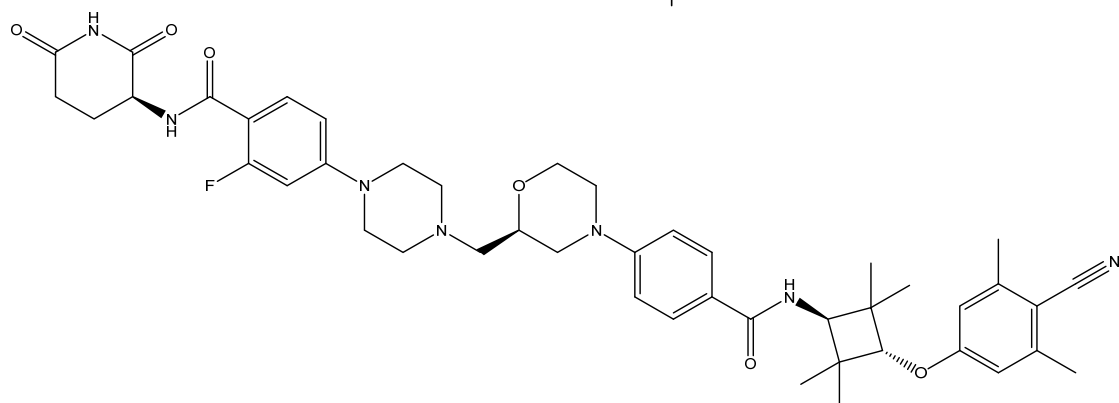
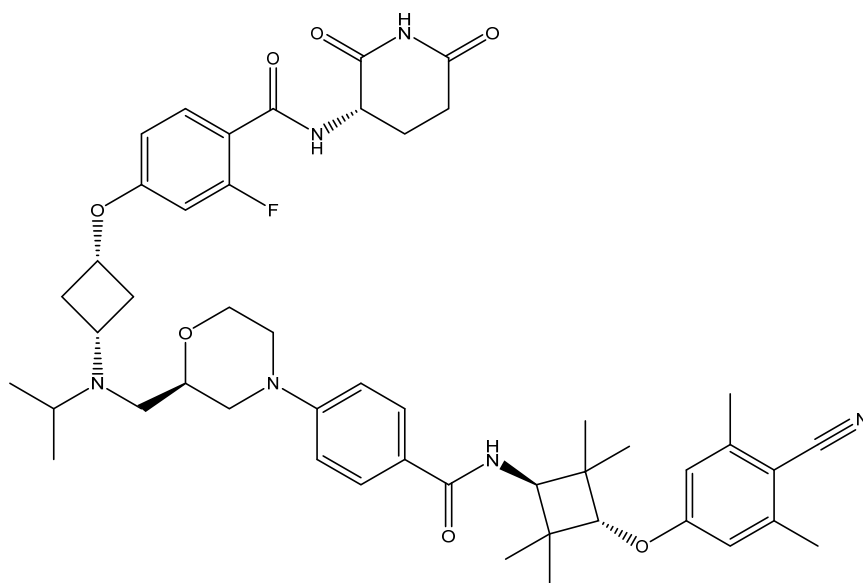
15

20

49

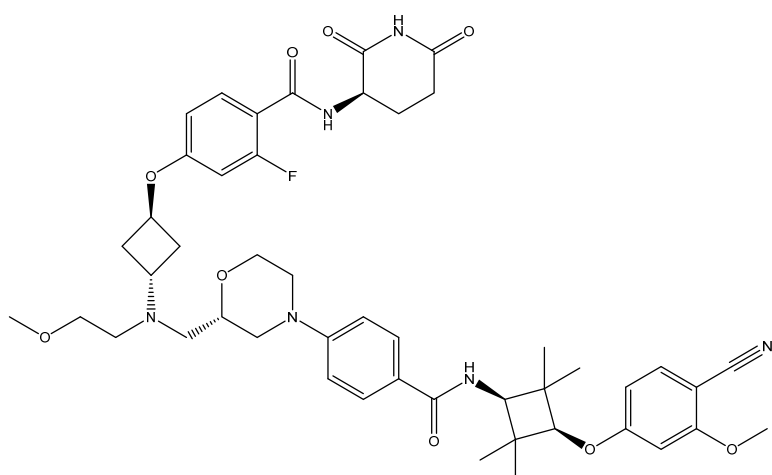
25

30



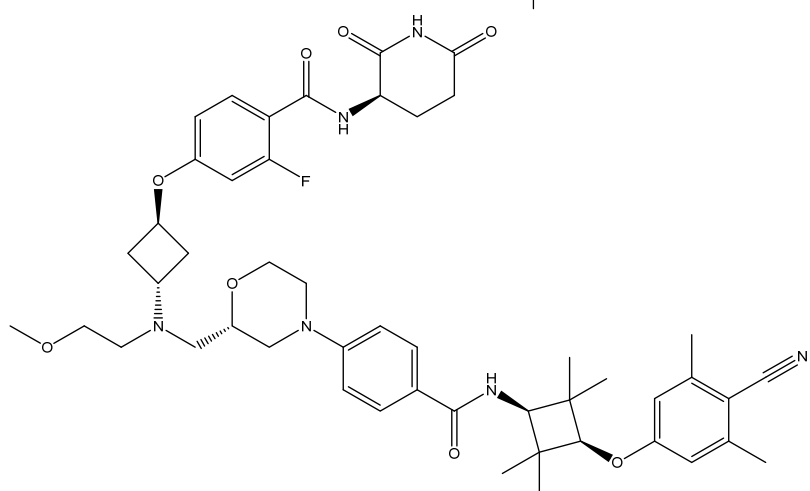
50

5



51

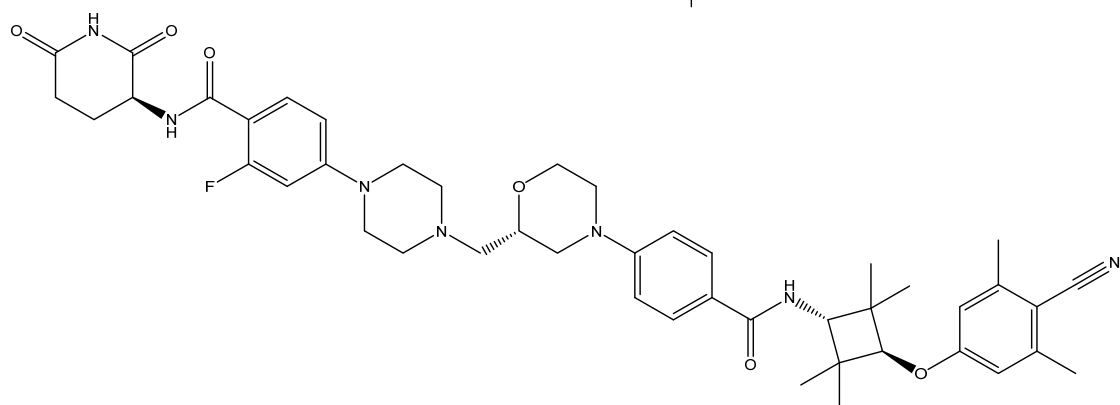
10



15

52

20



25

30

53

5

10

15

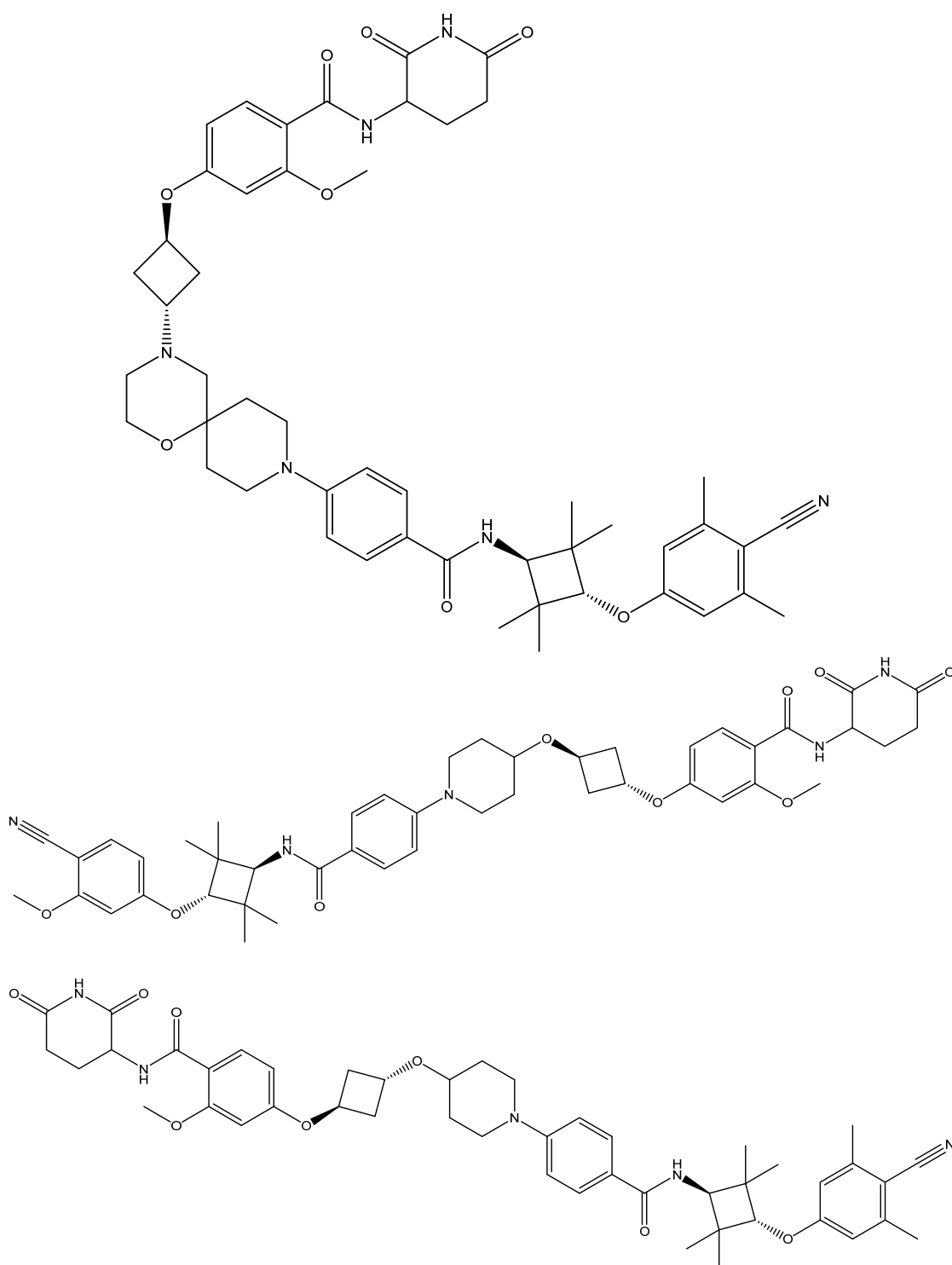
54

20

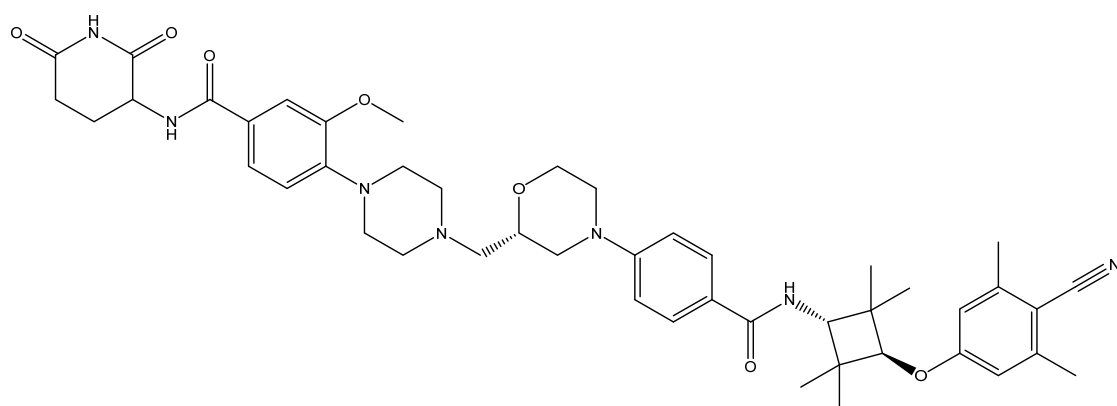
55

25

30

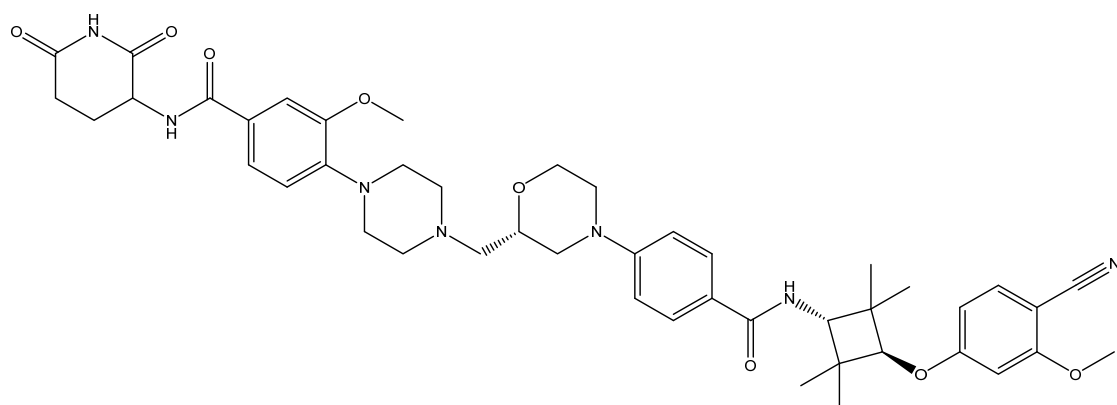


56



5

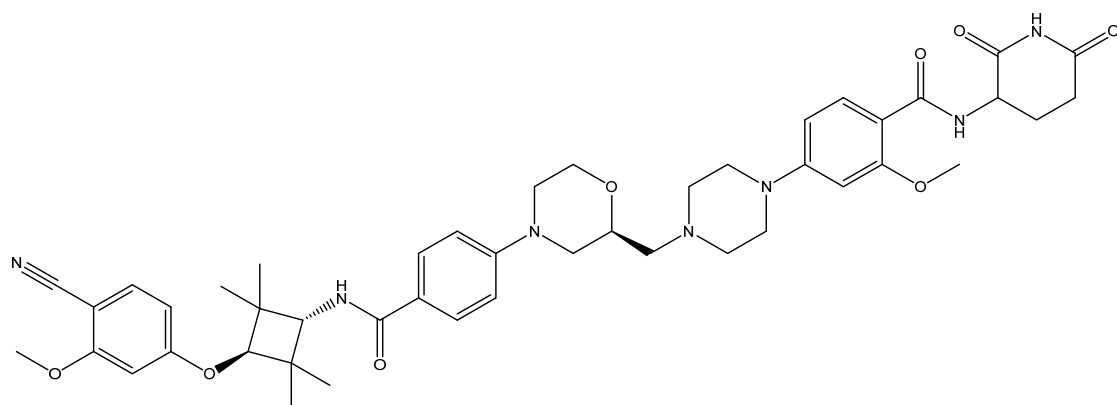
57



10

15

58

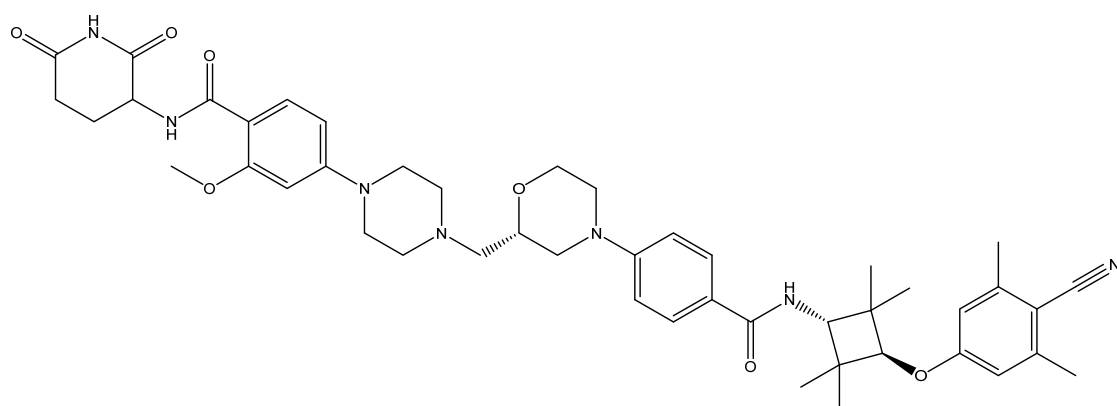


20

25

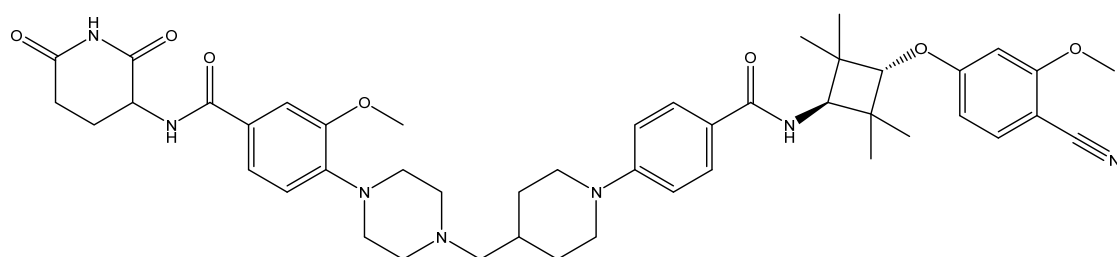
30

59



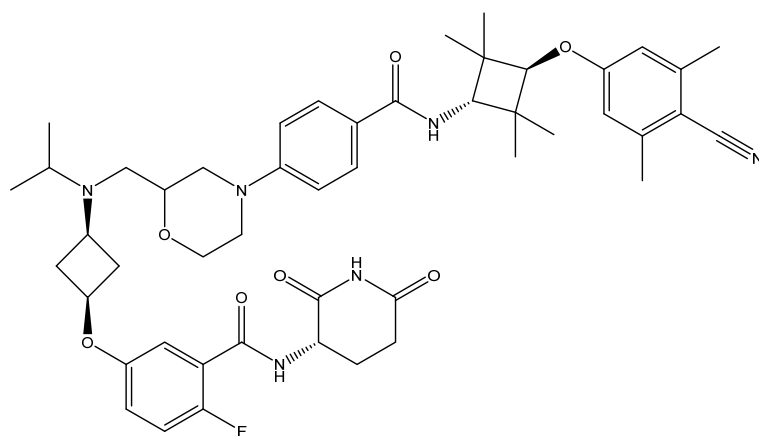
5

60



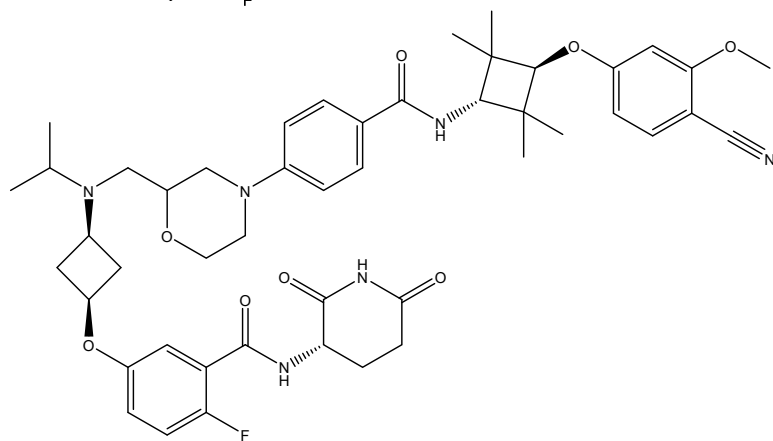
10

61



20

62



25

30

63

5

10

64

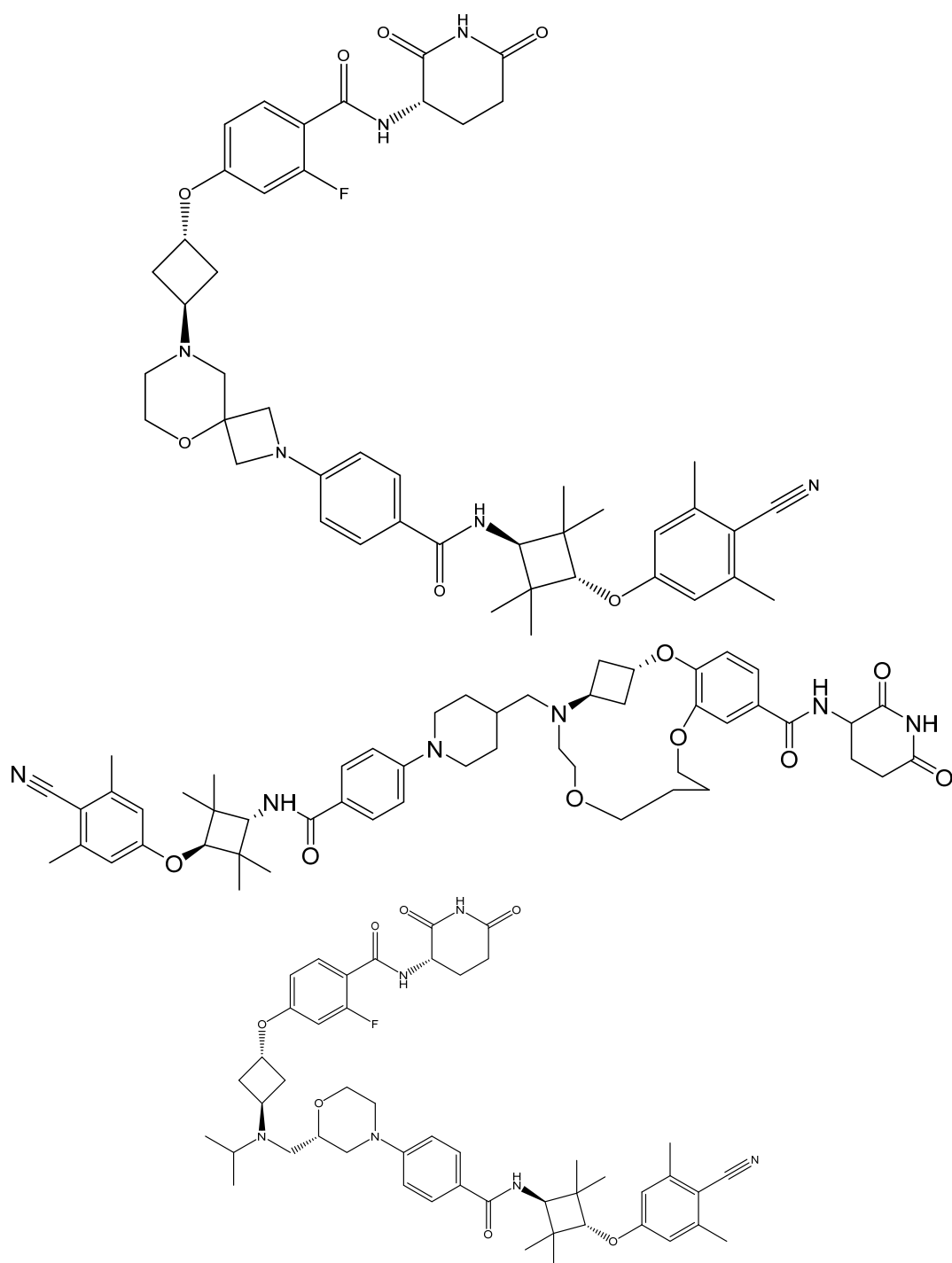
15

20

65

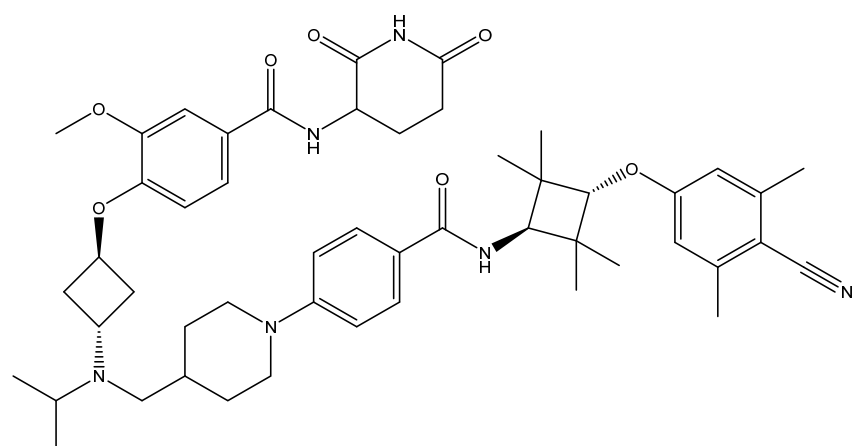
25

30



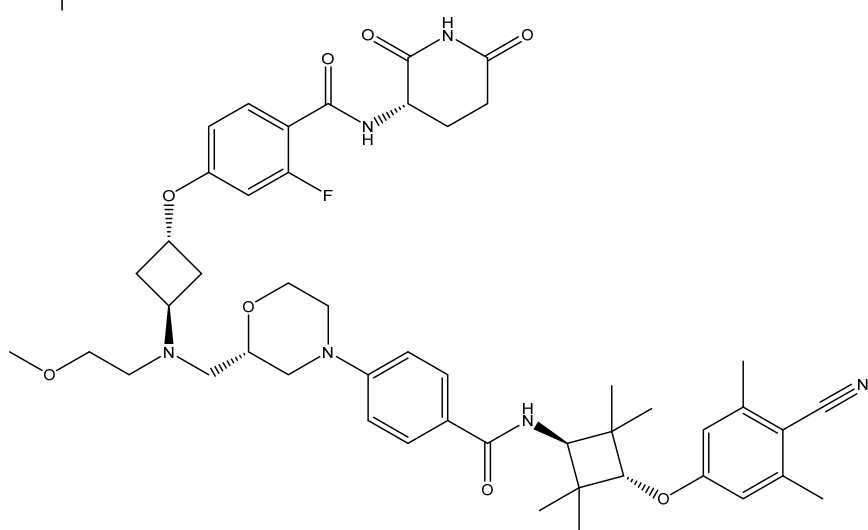
66

5



67

10

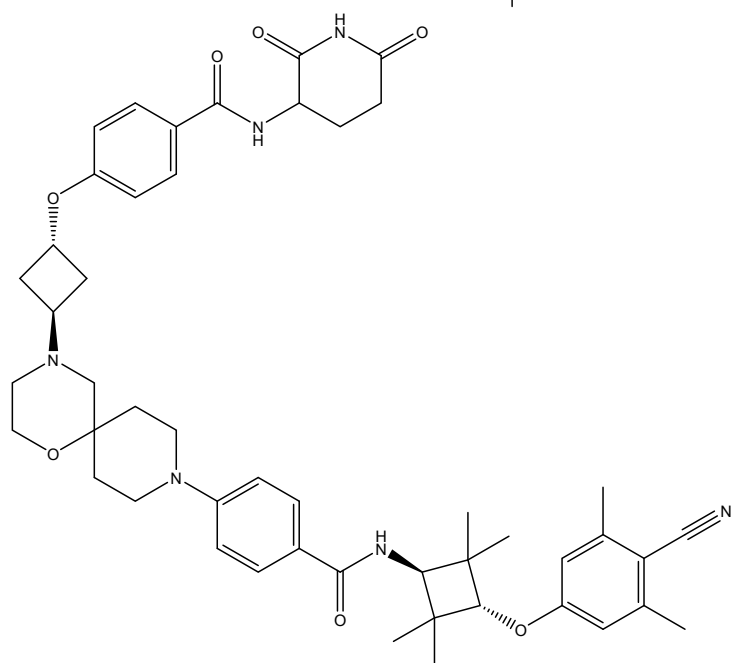


68

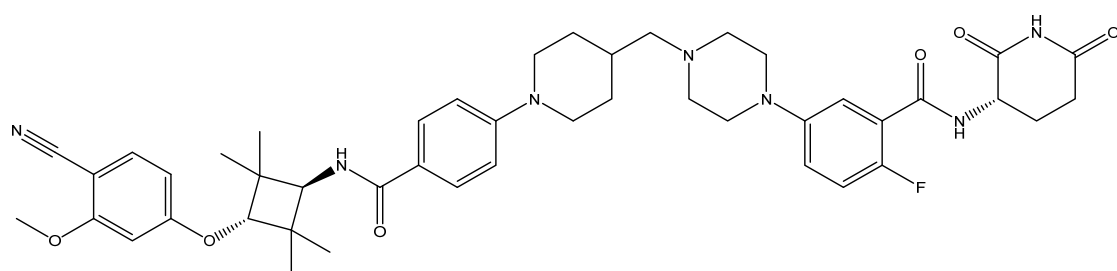
20

25

30

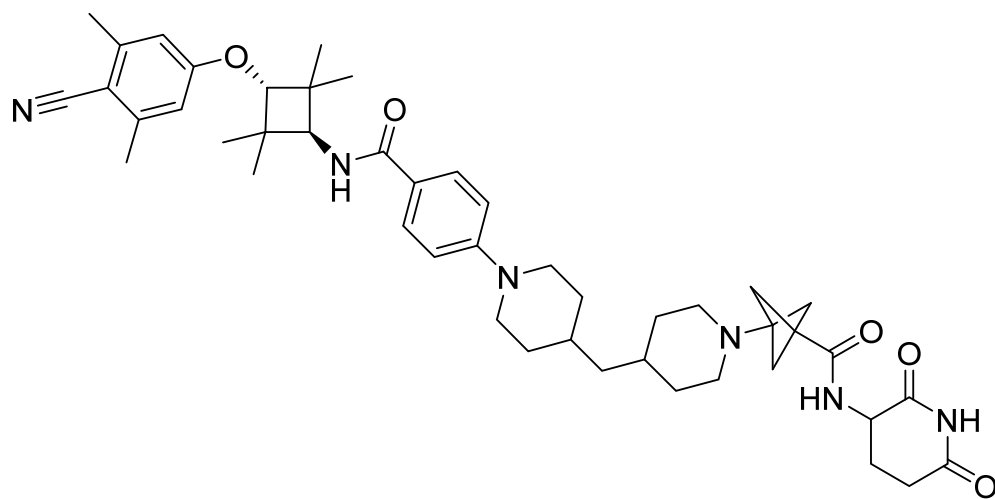


69



5

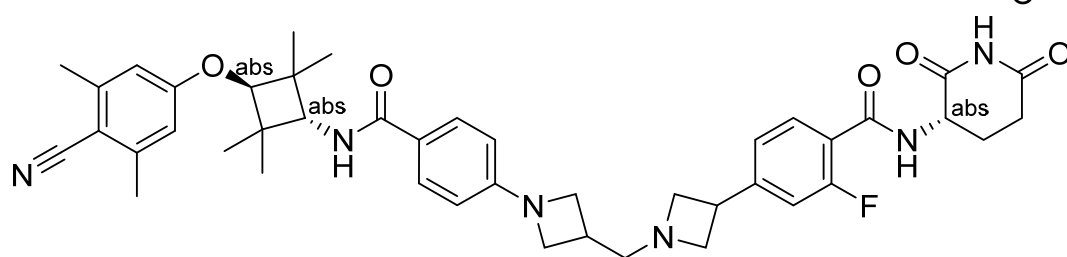
70



10

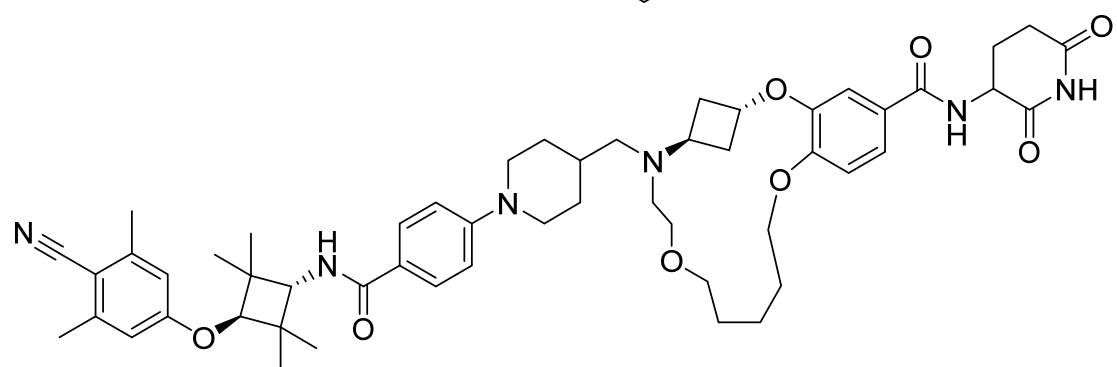
15

71



20

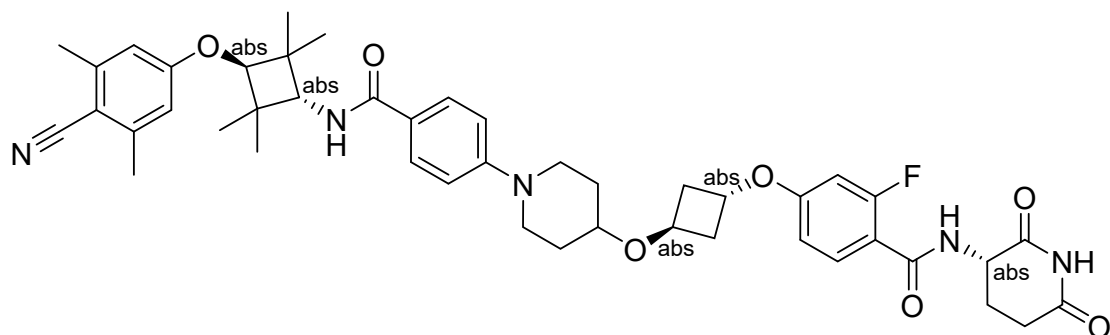
72



25

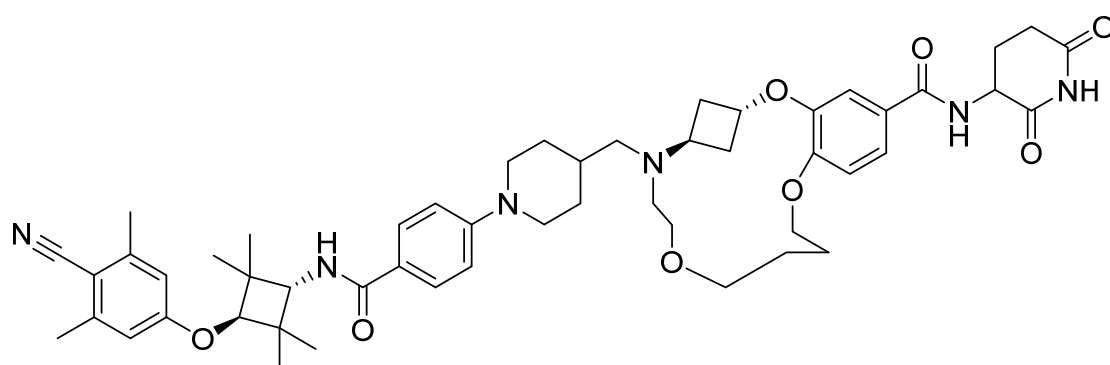
30

73



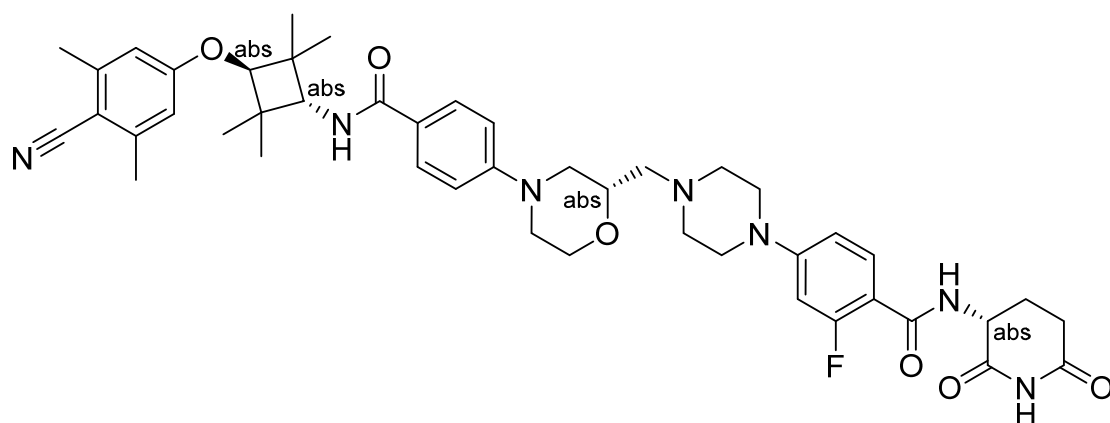
5

74



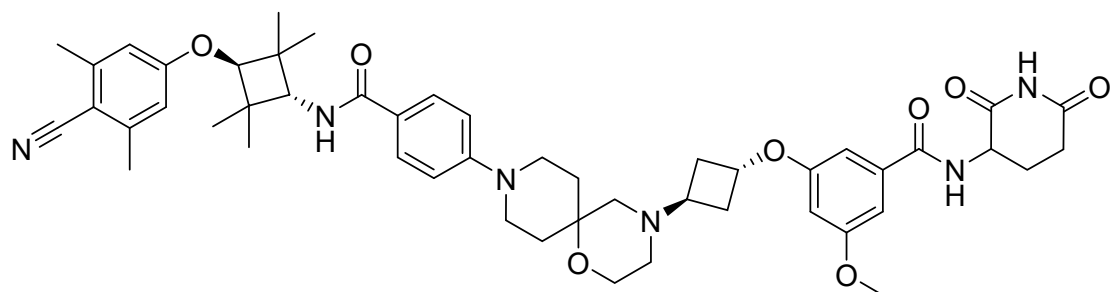
10

75



20

76



25

30 o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la descripción puede sintetizarse mediante el uso de métodos y procedimientos estándar de síntesis para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales, que incluyen el uso de grupos protectores, como puede obtenerse de la bibliografía científica relevante o de los libros de texto de referencia estándar en el campo en vista de esta descripción. Aunque no se limita a una o varias fuentes, los libros de referencia reconocidos de síntesis orgánica incluyen: Smith, M.B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5^{ta} ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3^{ra}; John Wiley & Sons: Nueva York, 1999. Los métodos de síntesis descritos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2018/0099940 y la publicación internacional núm. 2018/144649 se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

En una modalidad, los compuestos de la descripción pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos y métodos descritos en la presente descripción, que incluyen, por ejemplo, donde se indica en la Tabla 1. Otros compuestos bifuncionales de la descripción pueden prepararse mediante el uso de métodos similares de intermediarios comunes o derivados de los mismos.

Tabla 1. Vías de síntesis para preparar varios compuestos de la descripción

Núm. de compuesto	Vía de síntesis
1	Ejemplo 3
3	Ejemplo 4
4	Figura 2
5	Ejemplo 5
9	Figura 3
14	Ejemplo 6
15	Ejemplo 7
16	Figura 4
21	Ejemplo 8
23	Ejemplo 9
24	Ejemplo 10
27	Ejemplo 11
28	Ejemplo 12
33	Ejemplo 13
34	Ejemplo 14
35	Ejemplo 15
37	Ejemplo 16
38	Ejemplo 17
39	Ejemplo 18
40	Ejemplo 19
41	Ejemplo 20

43 y 44	Ejemplo 21
48 y 49	Ejemplo 22
64	Ejemplo 23
70	Ejemplo 24

5 Métodos de ubiquitinación/degradación de una proteína diana en una célula

La presente descripción proporciona un método de ubiquitinación/degradación de una proteína diana en una célula. El método comprende administrar una composición bifuncional que comprende un resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 y un resto dirigido a proteína, preferentemente enlazado a través de un resto enlazador, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, en donde el resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 se acopla al resto dirigido a proteína y en donde el resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 reconoce una proteína de la vía de ubiquitina (por ejemplo, una ligasa de ubiquitina, preferentemente una ligasa de ubiquitina E3) y el resto dirigido a proteína reconoce la proteína diana de manera que la degradación de la proteína diana se producirá cuando la proteína diana se coloca cerca de la ligasa de ubiquitina, lo que da como resultado así la degradación/inhibición de los efectos de la proteína diana y el control de los niveles de proteína. El control de los niveles de proteína proporcionados por la presente descripción proporciona el tratamiento de un estado o afección patológica, que se modula a través de la proteína diana al reducir el nivel de esa proteína en las células de un paciente.

En un aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que degrada la proteína del receptor de andrógenos (AR). En una modalidad, el AR degradado por el compuesto de Fórmula (I) es AR de tipo silvestre. En una modalidad, el AR degradado por el compuesto de Fórmula (I) es una forma mutante de AR.

En una modalidad, la forma mutante de AR degradada por el compuesto de Fórmula (I) comprende al menos una mutación tumoral somática de AR. En una modalidad, la al menos una mutación tumoral somática de AR se selecciona de L702H, M895V, M896V, T878A, F877L y H875Y.

En una modalidad, la forma mutante de AR degradada por el compuesto de Fórmula (I) comprende al menos dos mutaciones tumorales somáticas de AR. En una modalidad, las al menos dos mutaciones tumorales somáticas de AR se seleccionan de L702H, M895V, M896V, T878A, F877L y H875Y.

En una modalidad, la presente descripción está dirigida a un método para tratar en un paciente que lo necesita un estado o afección patológica modulada a través de una proteína donde la degradación de esa proteína producirá un efecto terapéutico en ese paciente, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I),
5 opcionalmente en combinación con otro agente antineoplásico. El estado o afección patológica puede ser una enfermedad provocada por un agente microbiano u otro agente exógeno tal como un virus, bacterias, hongos, protozoos, u otro microbio o puede ser un estado patológico provocado por la sobreexpresión de una proteína, que conduce a un estado y/o afección patológica.

Métodos de tratamiento

10 En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un método para tratar y/o prevenir el cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción, o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un método para tratar y/o prevenir el cáncer que
15 comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes antineoplásicos adicionales.

Los métodos para tratar el cáncer descritos en la presente descripción dan como resultado una
20 reducción en el tamaño del tumor. Alternativamente o además, el cáncer es cáncer metastásico y este método de tratamiento incluye la inhibición de la invasión de células cancerosas metastásicas.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de próstata.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de próstata metastásico.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de próstata resistente al castrado.

25 En una modalidad, el cáncer es cáncer de próstata metastásico resistente al castrado (mCRPC).

En una modalidad, el sujeto que padece cáncer de próstata (por ejemplo, mCRPC) tendrá una respuesta diferente al tratamiento con un compuesto de la descripción o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en dependencia del estado del biomarcador AR del sujeto, *es decir*, si el sujeto tiene
30 una o más mutaciones tumorales somáticas de AR.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos una mutación tumoral somática de AR.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de L702.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de L702H.

- 5 En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de M895.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de M895V.

- 10 En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de M896.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de M896V.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de T878.

- 15 En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de T878A.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de F877.

- 20 En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de F877L.

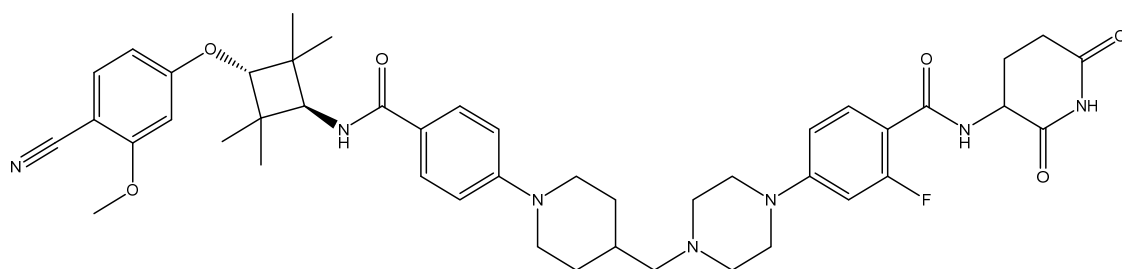
En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de H875.

En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos la mutación tumoral somática de AR de H875Y.

- 25 En una modalidad, el sujeto con cáncer de próstata comprende al menos dos mutaciones tumorales somáticas de AR.

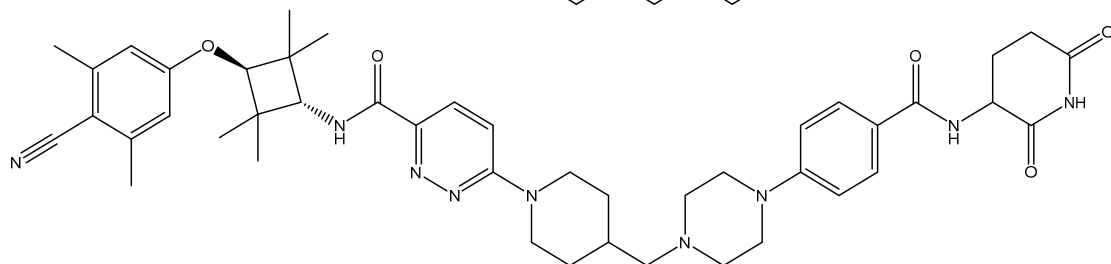
En un aspecto, la solicitud se refiere a un método para tratar el cáncer de próstata con un compuesto de la descripción, en donde el compuesto de la descripción es:

1



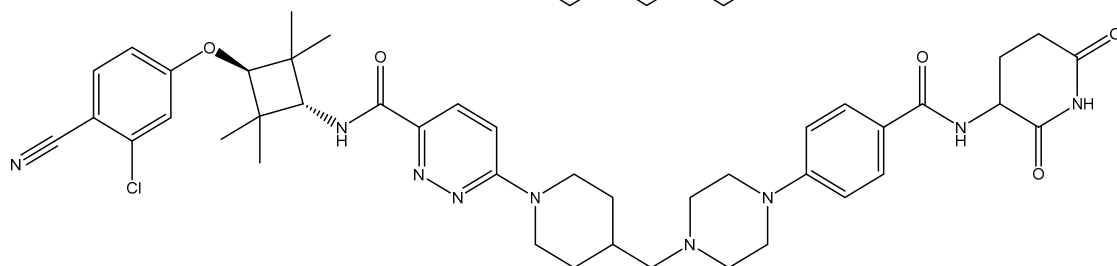
5

2



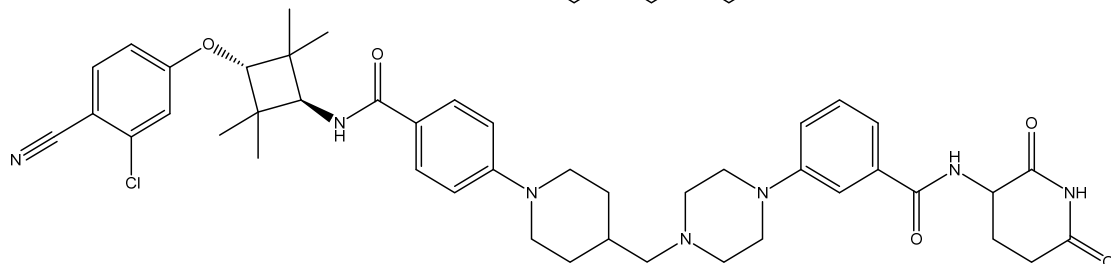
10

3



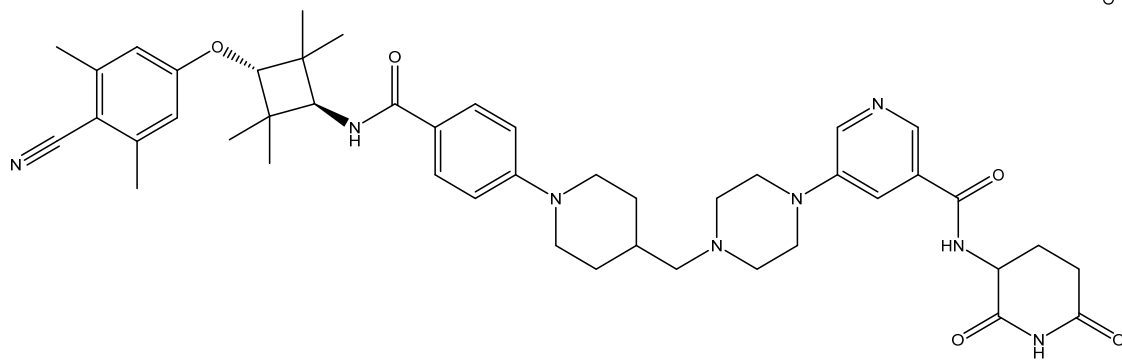
15

4



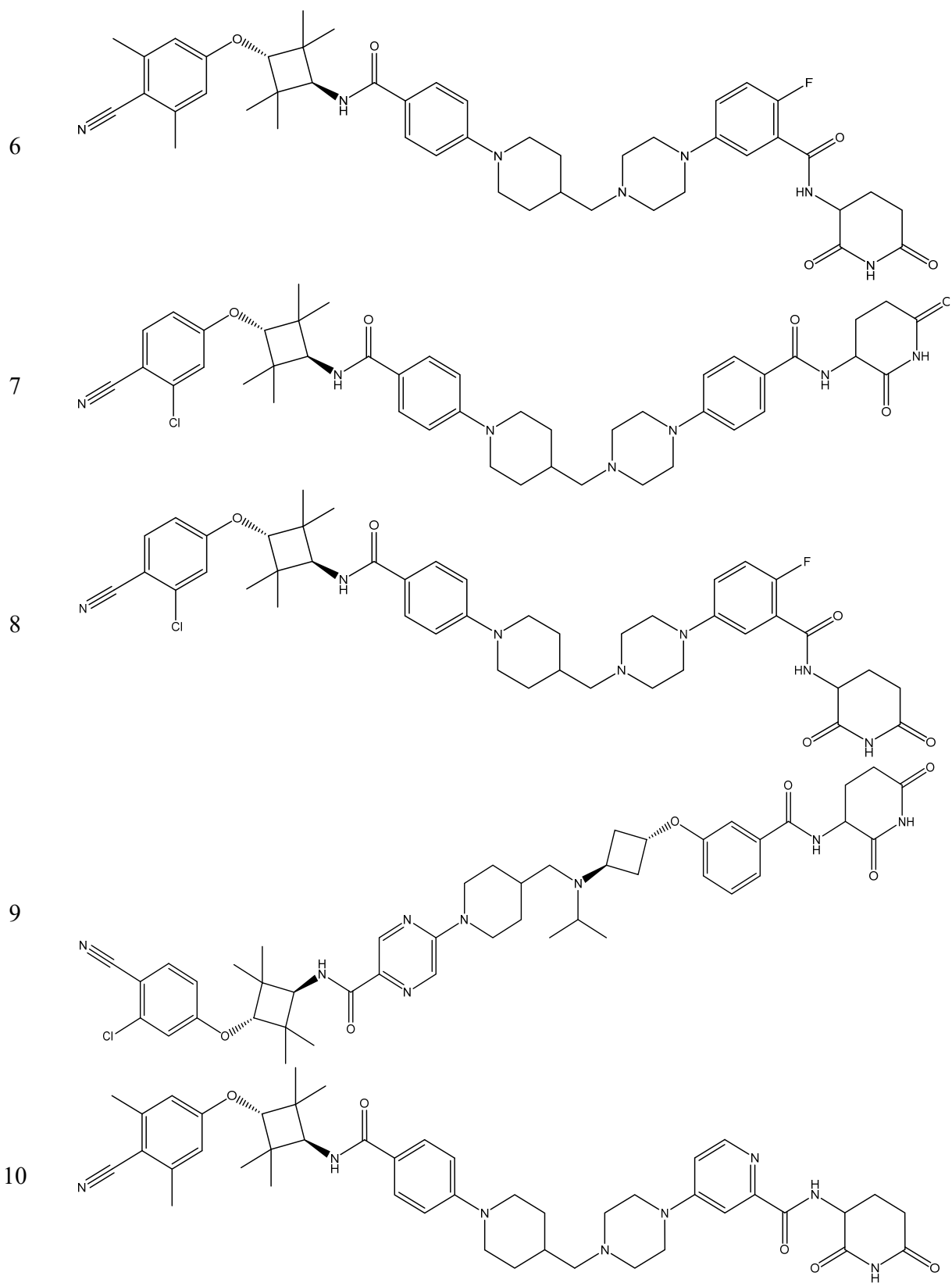
20

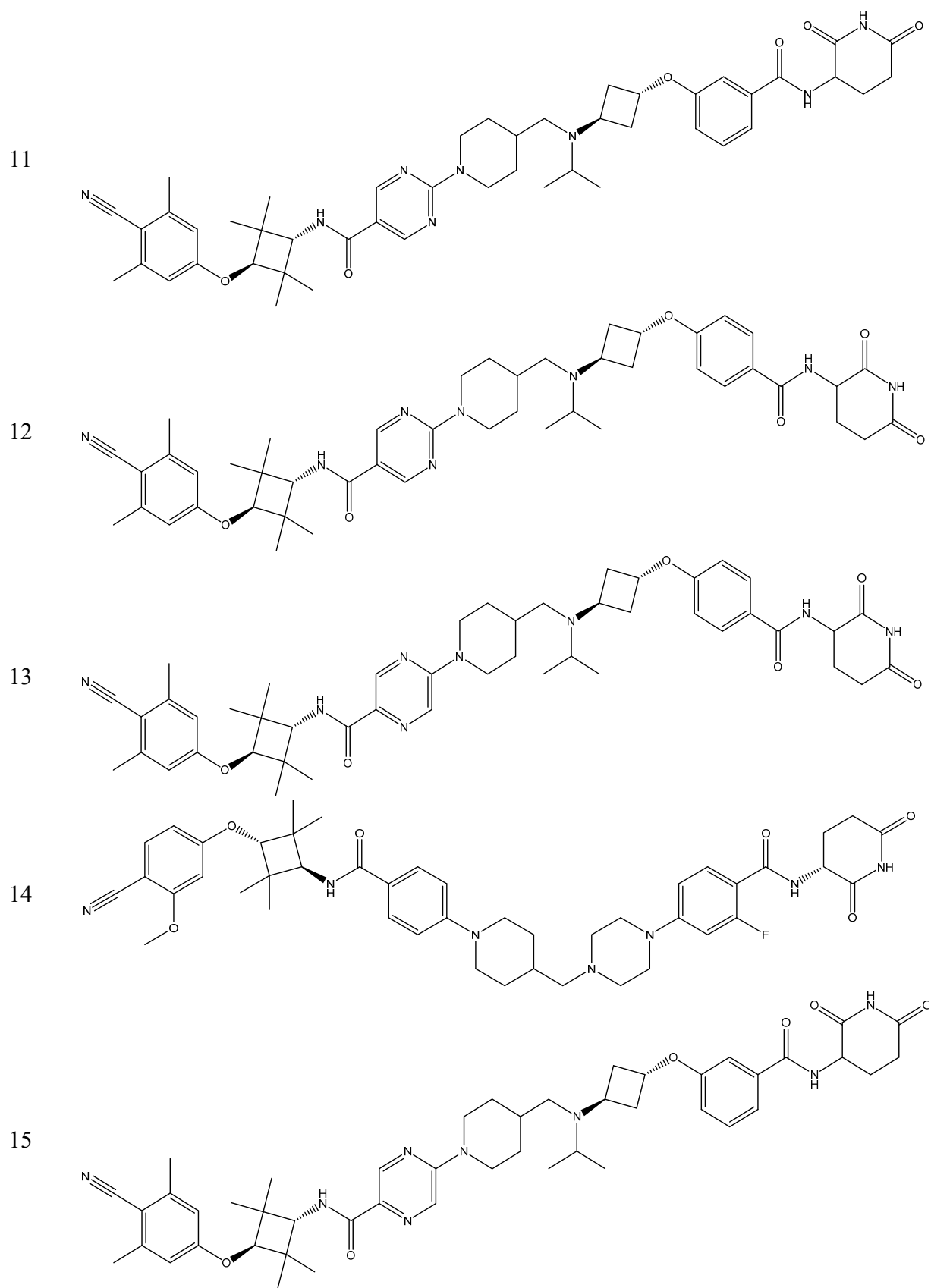
5



25

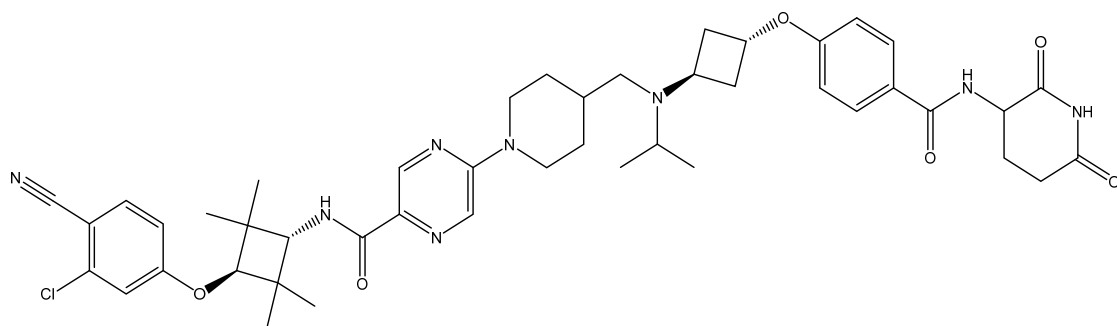
30





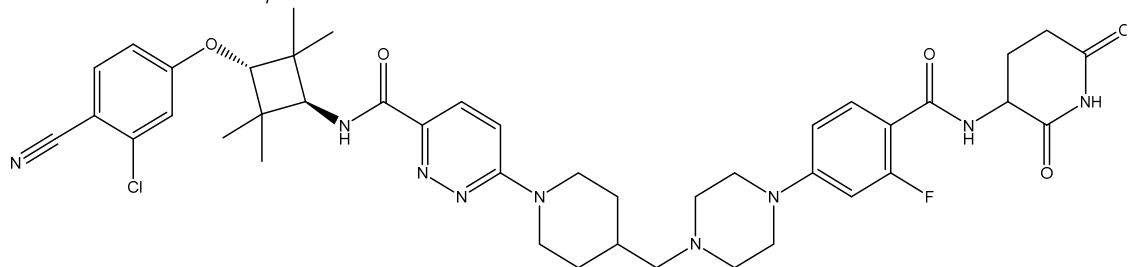
16

5



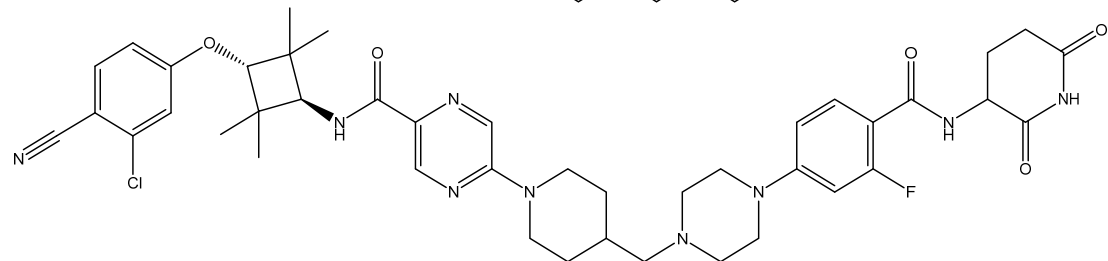
17

10



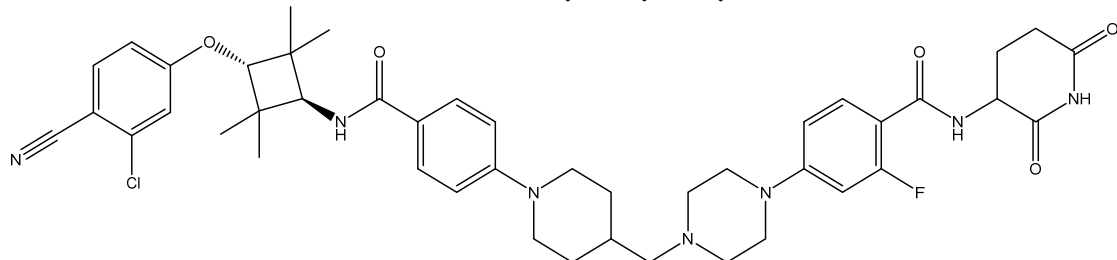
18

15



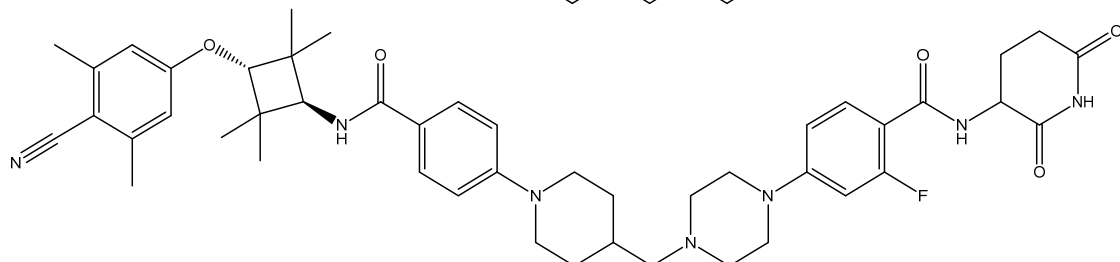
19

20



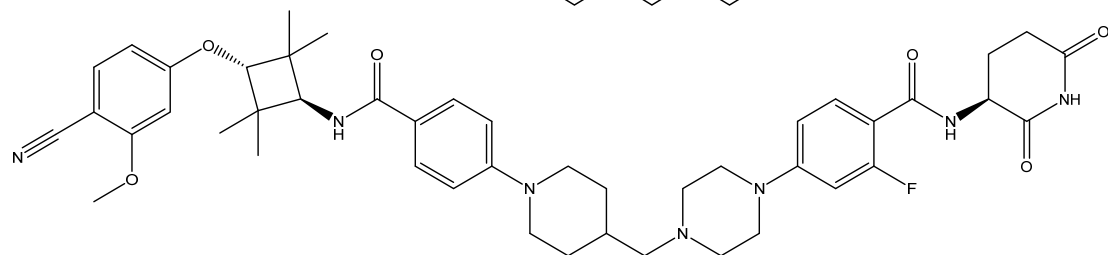
20

25

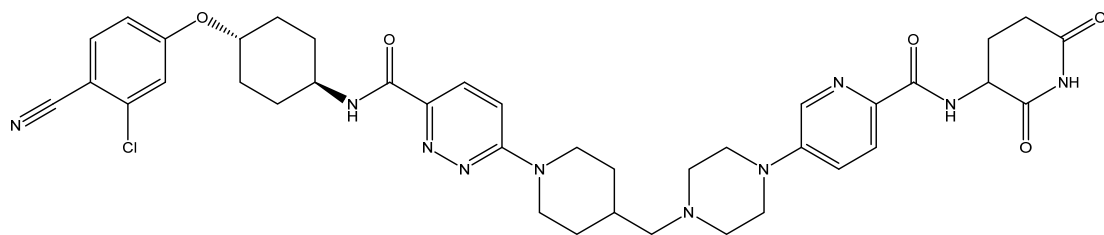


21

30

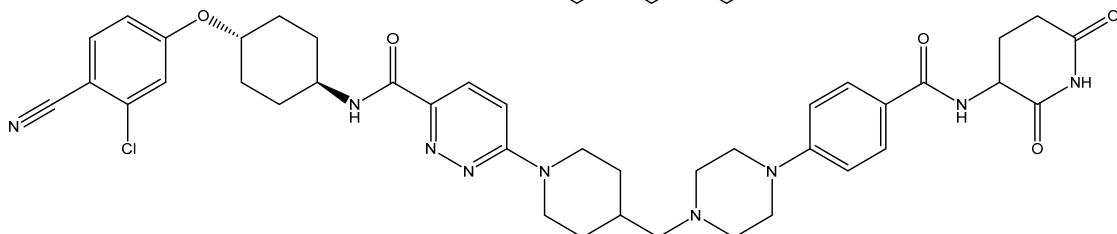


22



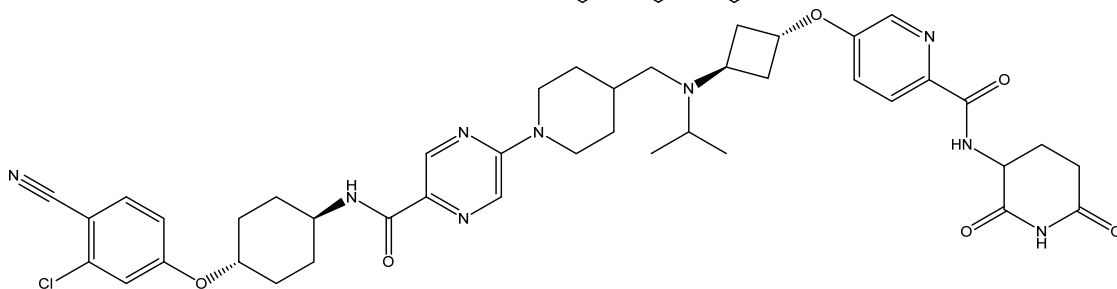
5

23



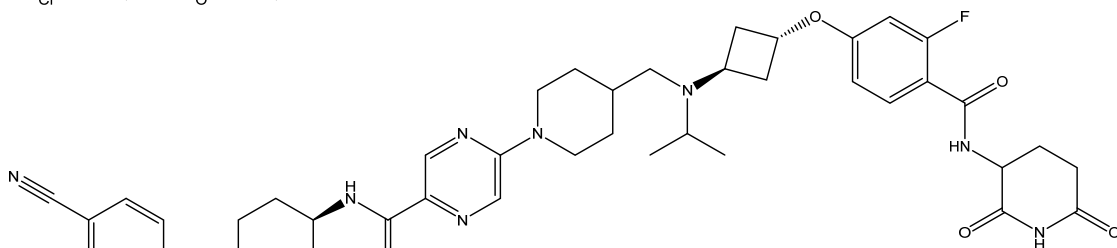
10

24



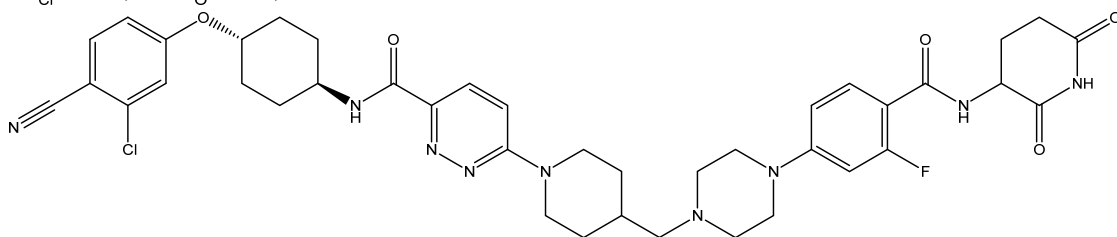
15

25



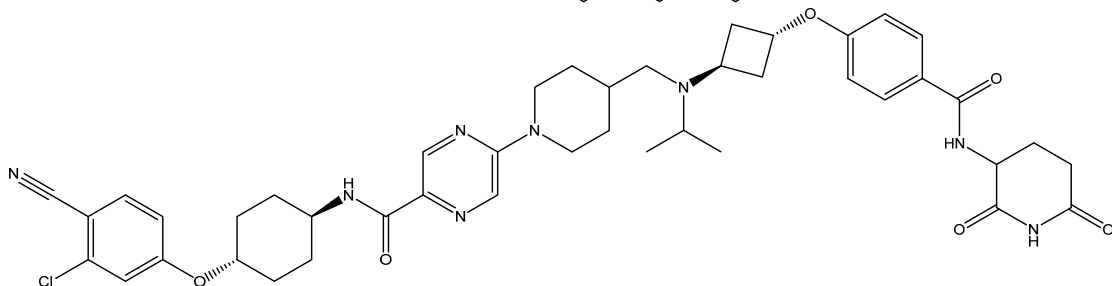
20

26



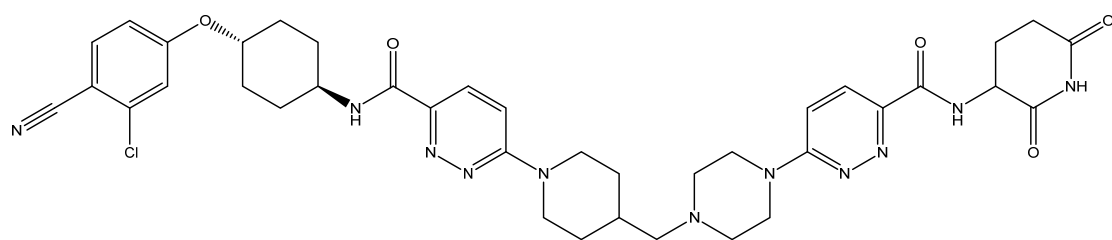
25

27



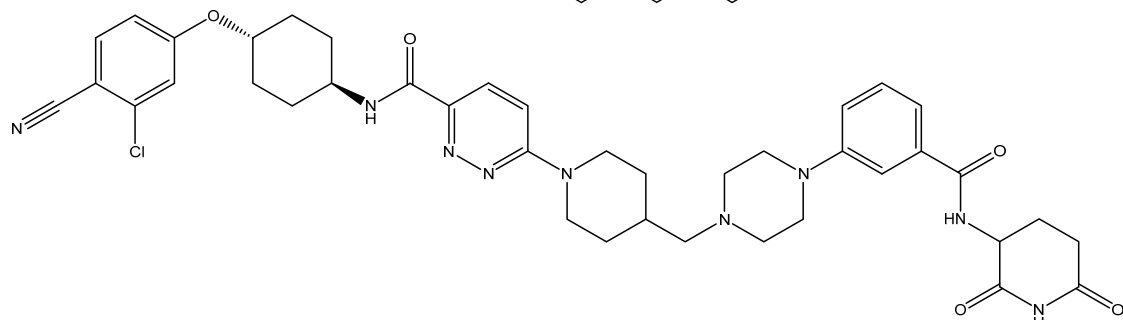
30

28



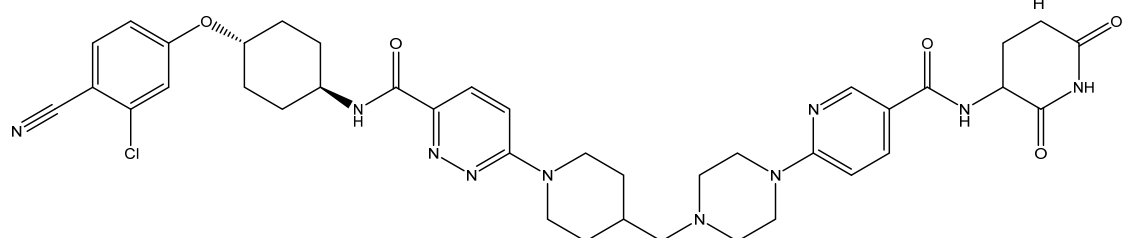
5

29



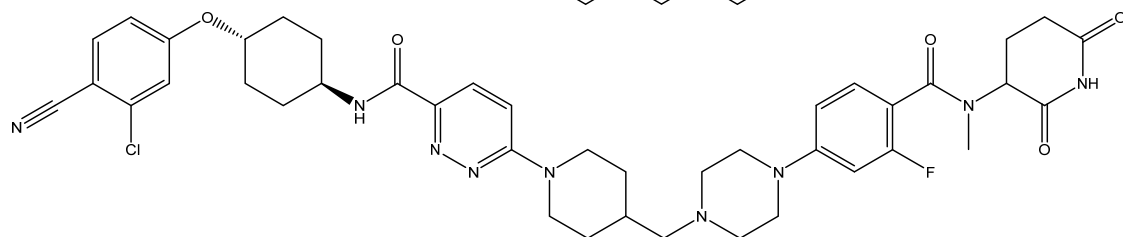
10

30



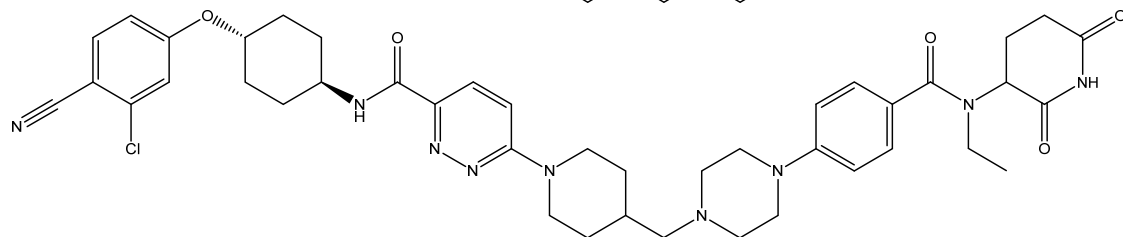
15

31



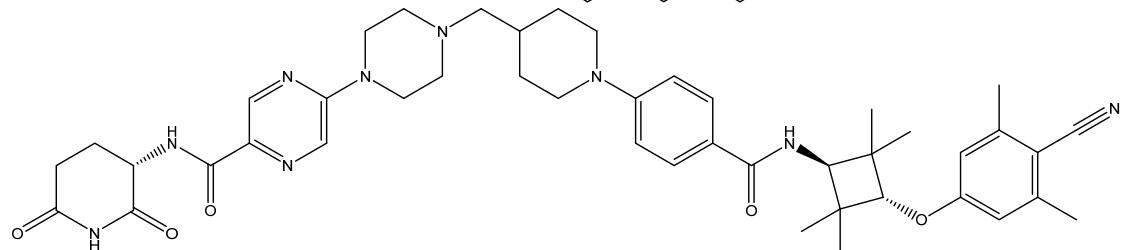
20

32



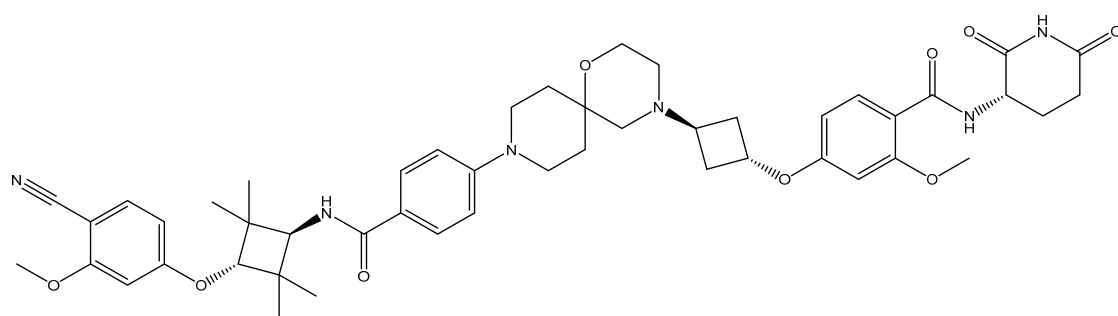
25

33



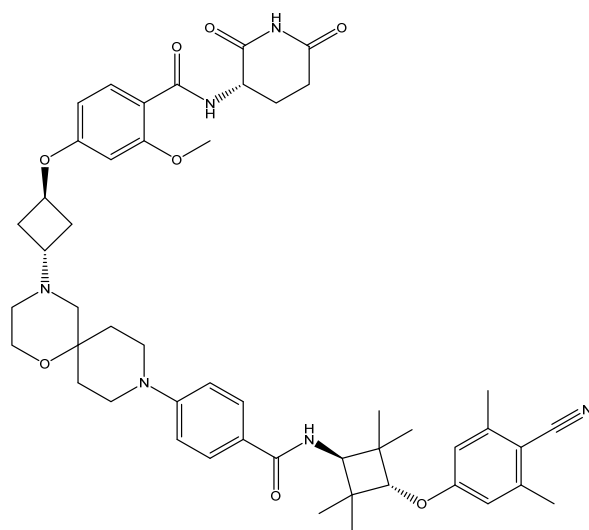
30

34



5

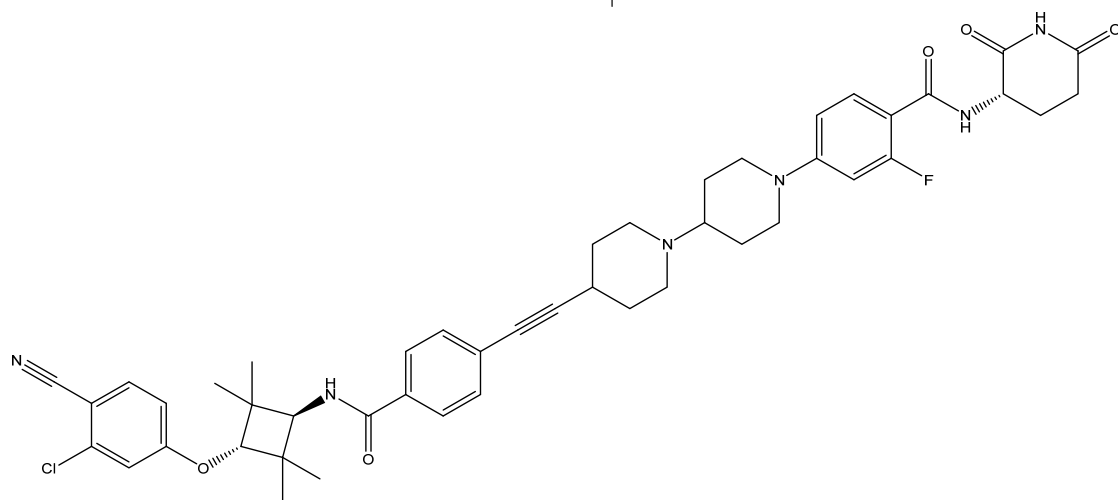
35



10

15

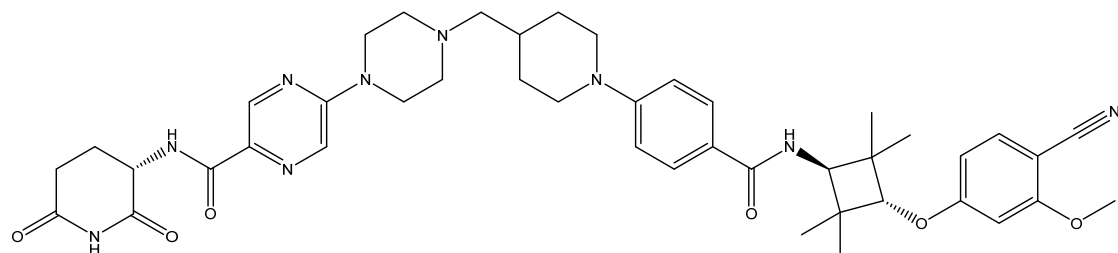
36



20

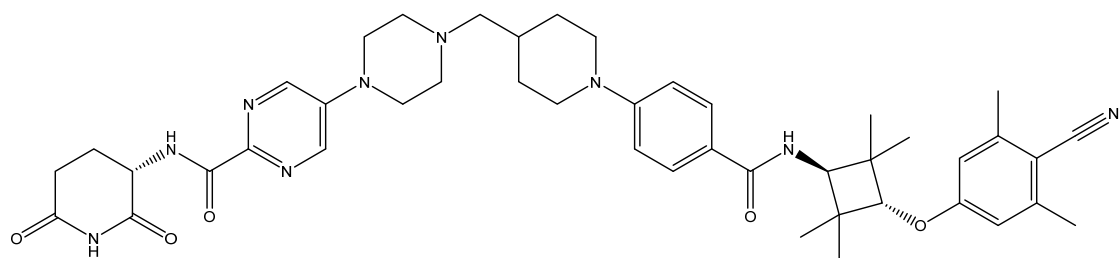
25

37



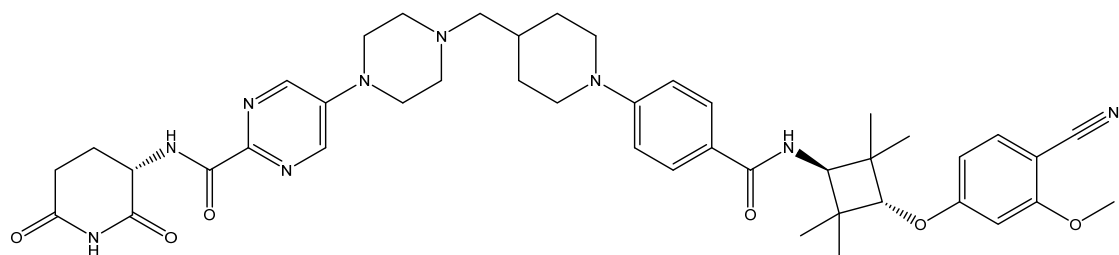
30

38



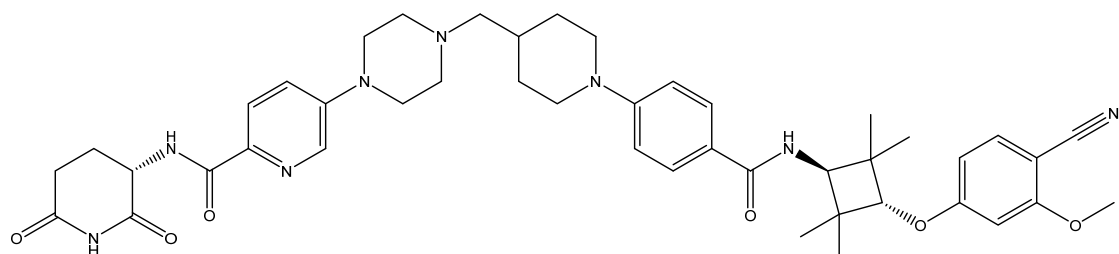
5

39



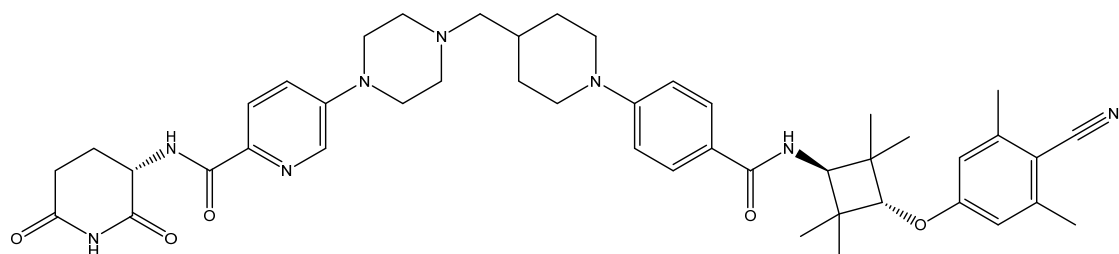
10

40



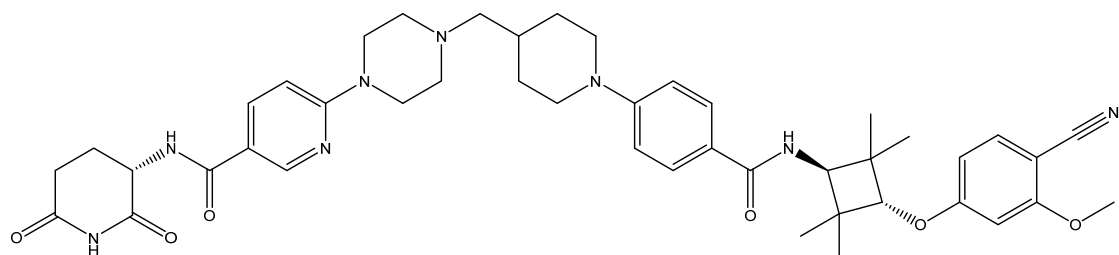
15

41



20

42

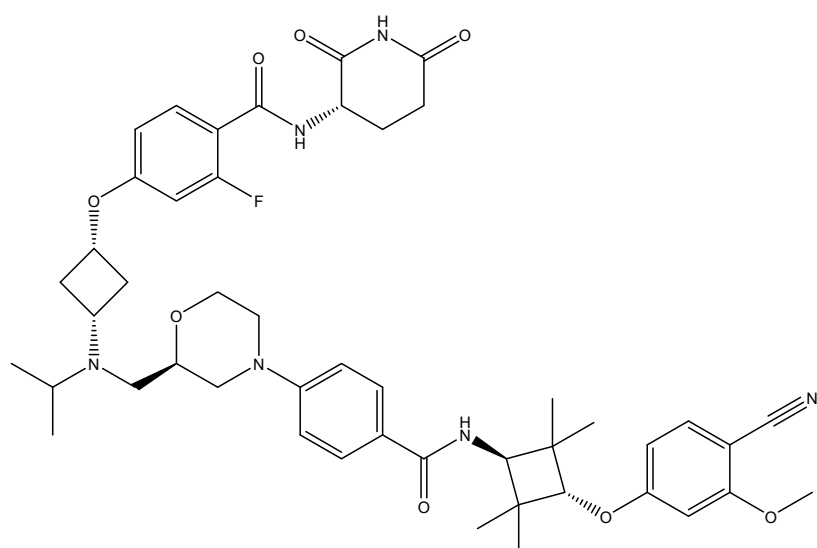


25

30

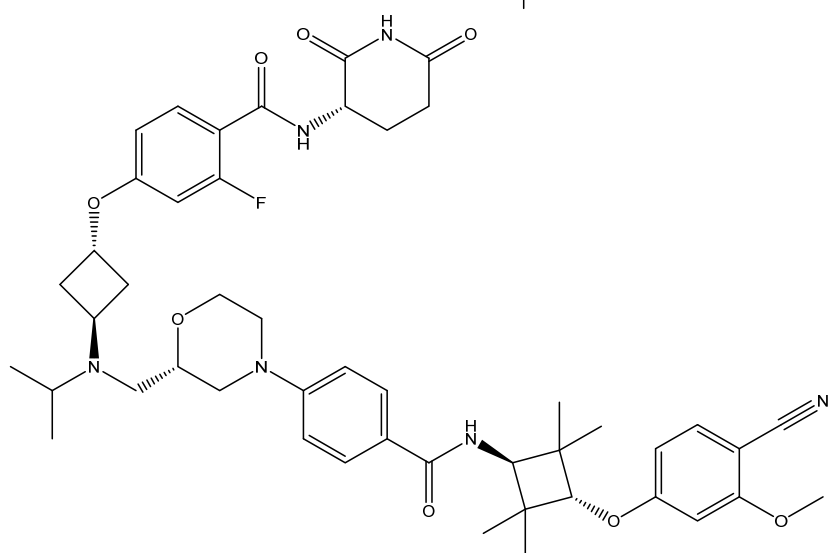
43

5



44

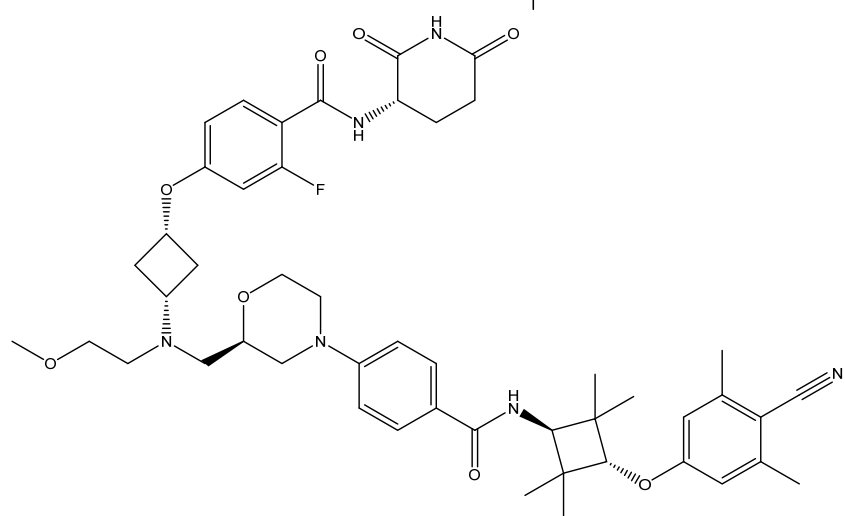
15



20

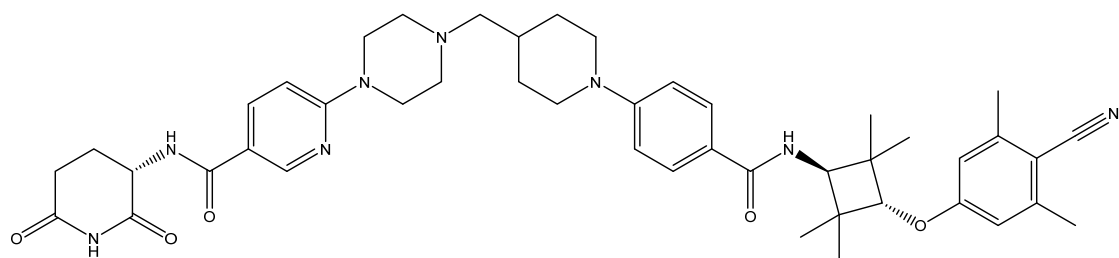
45

25



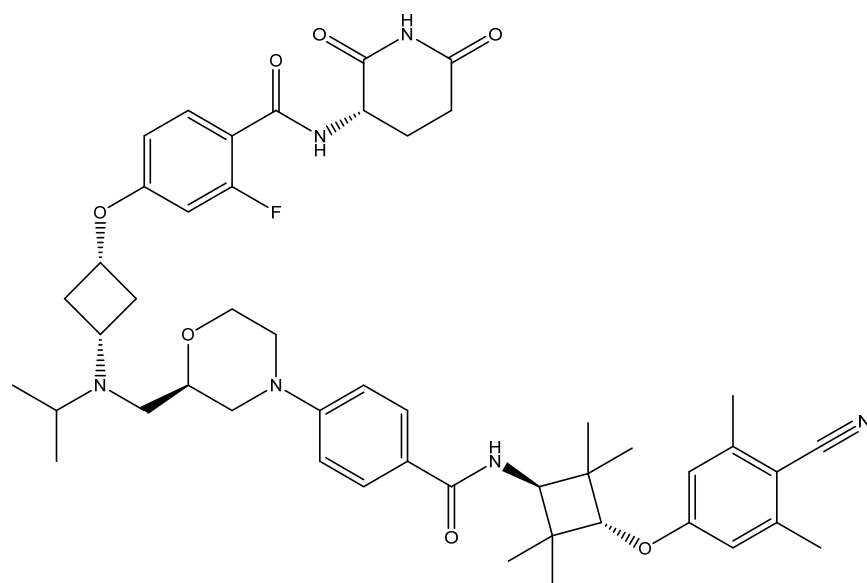
30

46



5

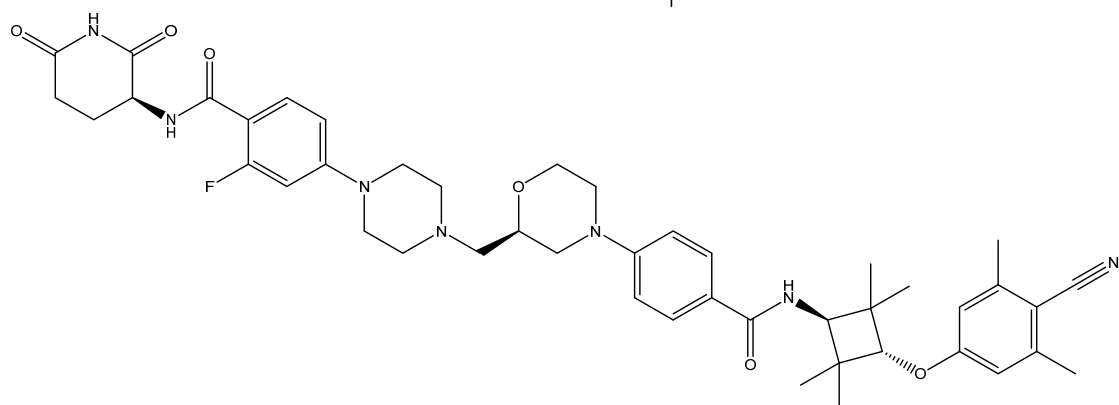
47



10

15

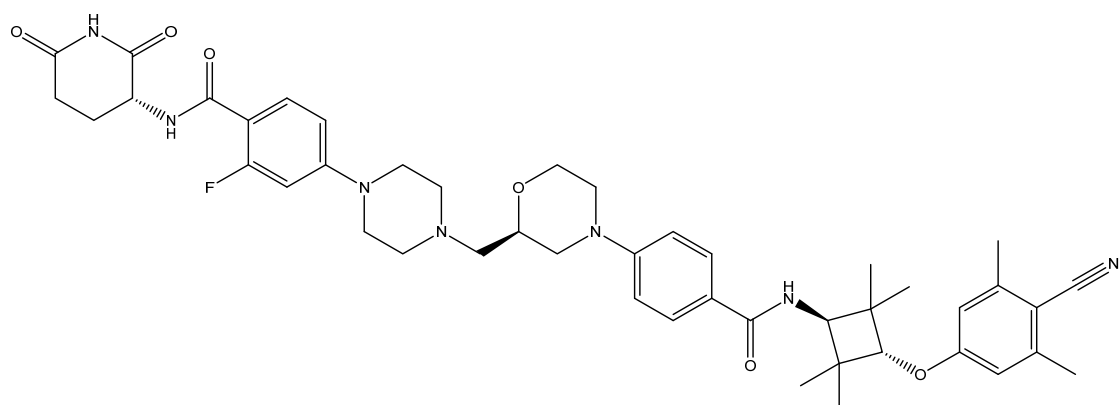
48



20

25

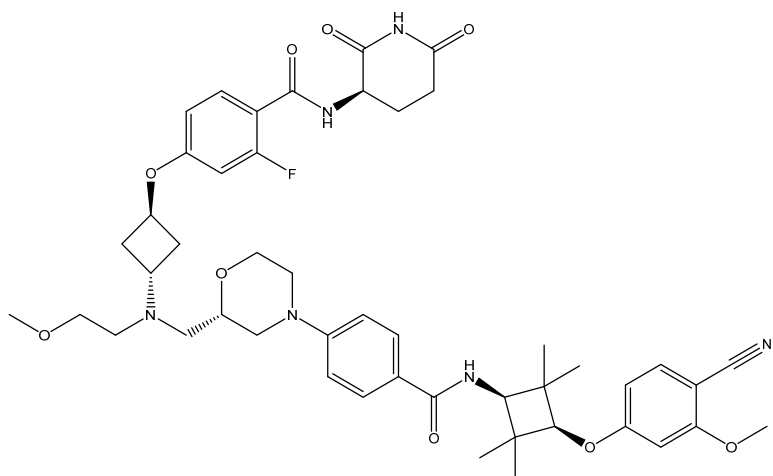
49



30

50

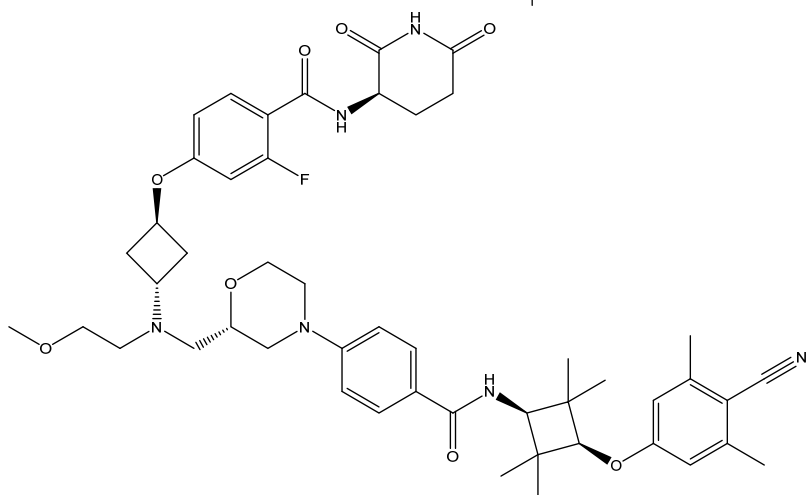
5



10

51

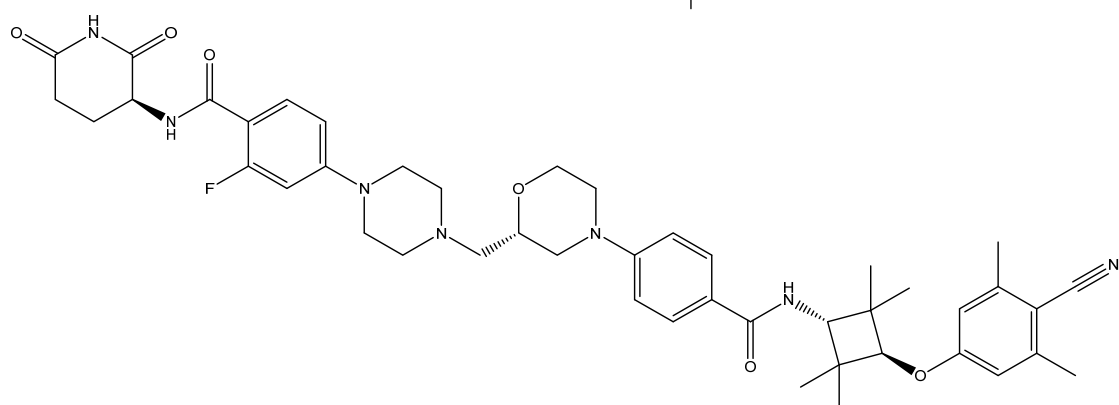
15



20

52

25



30

53

5

10

15

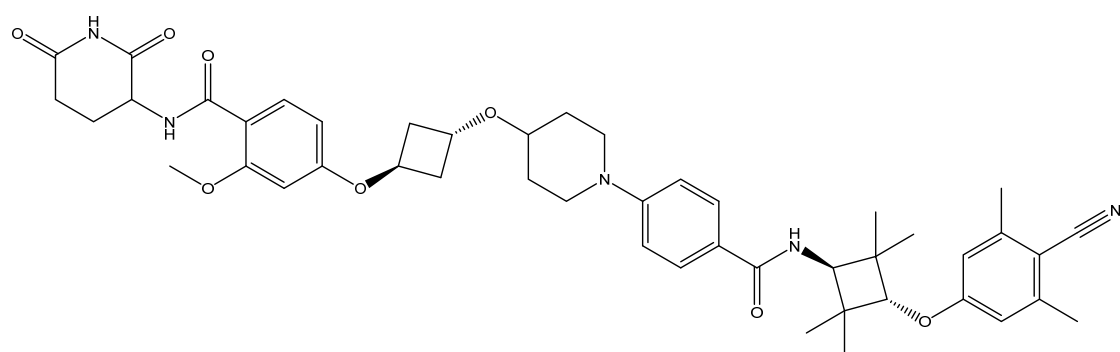
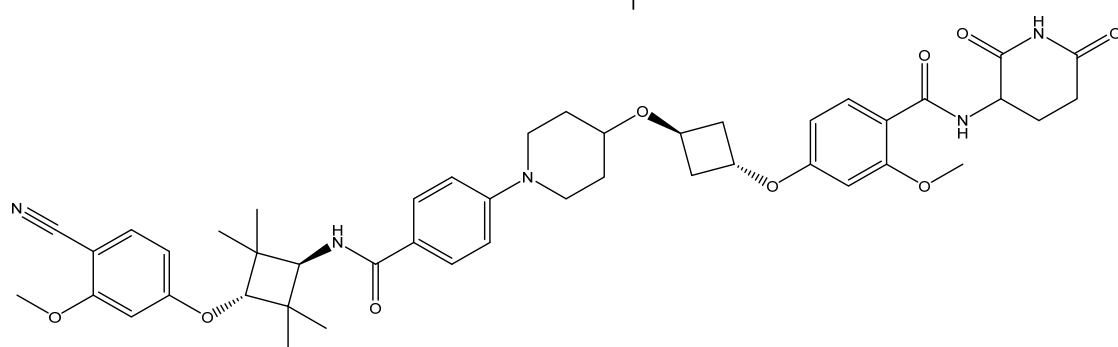
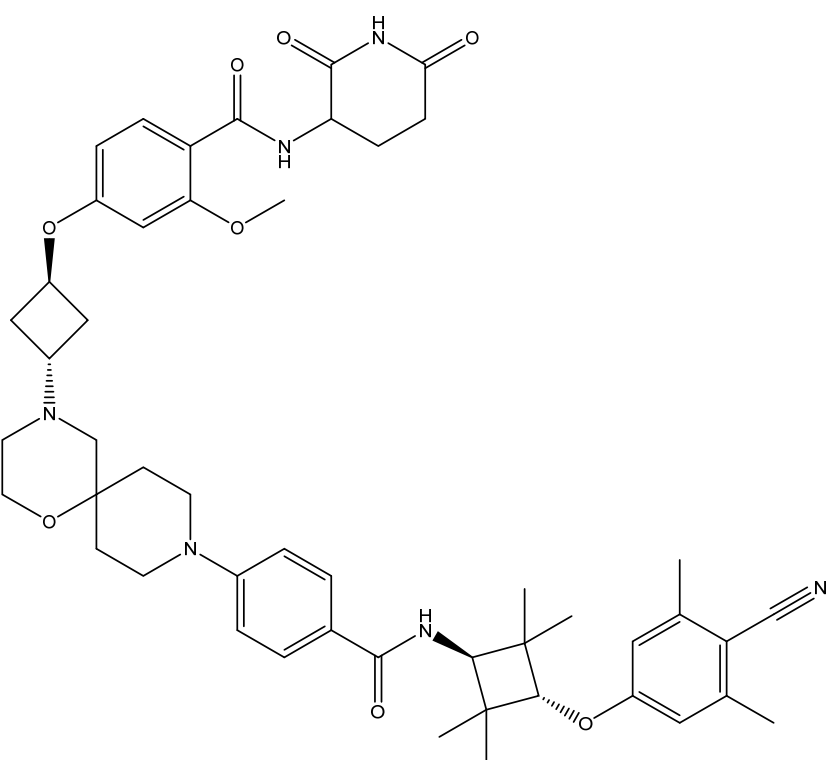
54

20

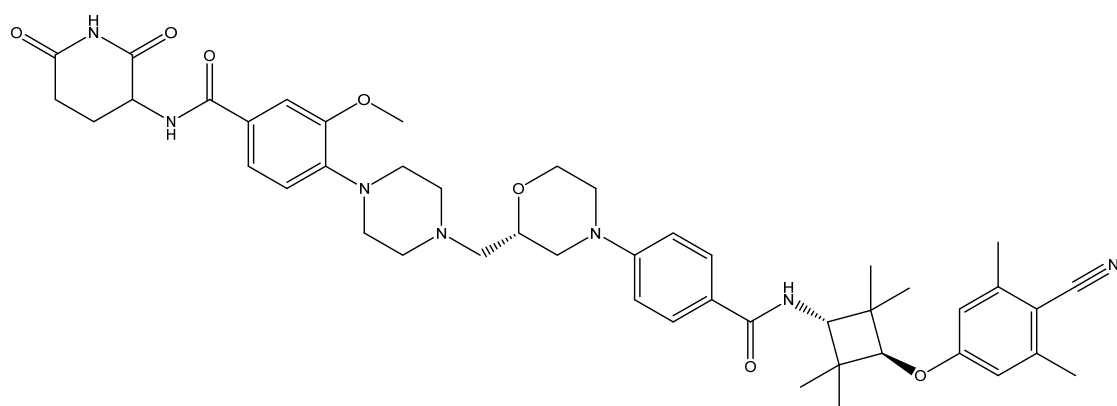
55

25

30

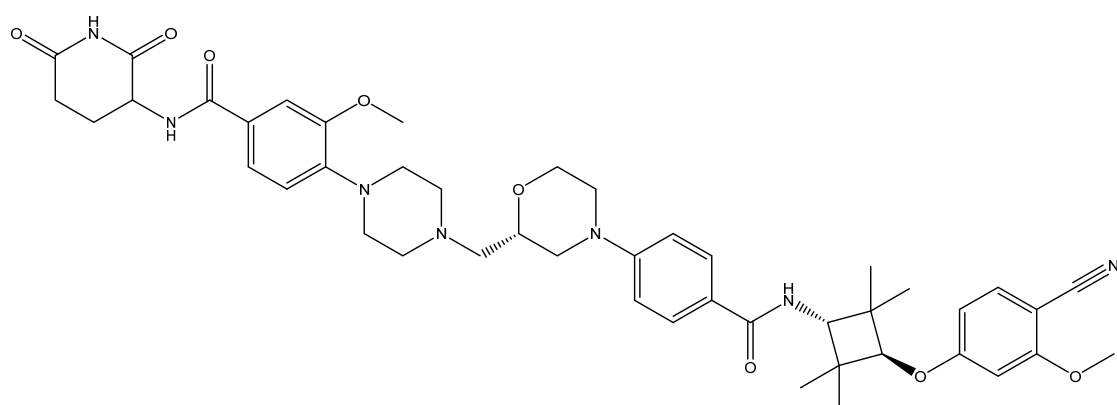


56



5

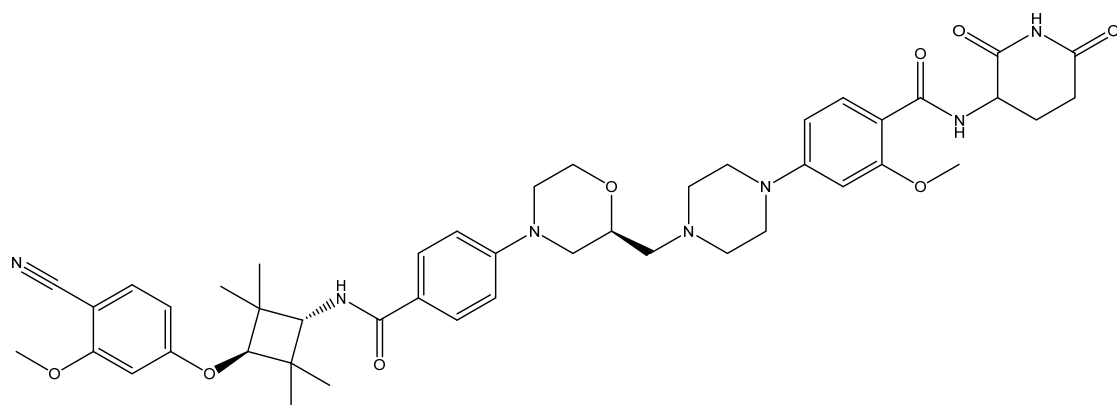
57



10

15

58

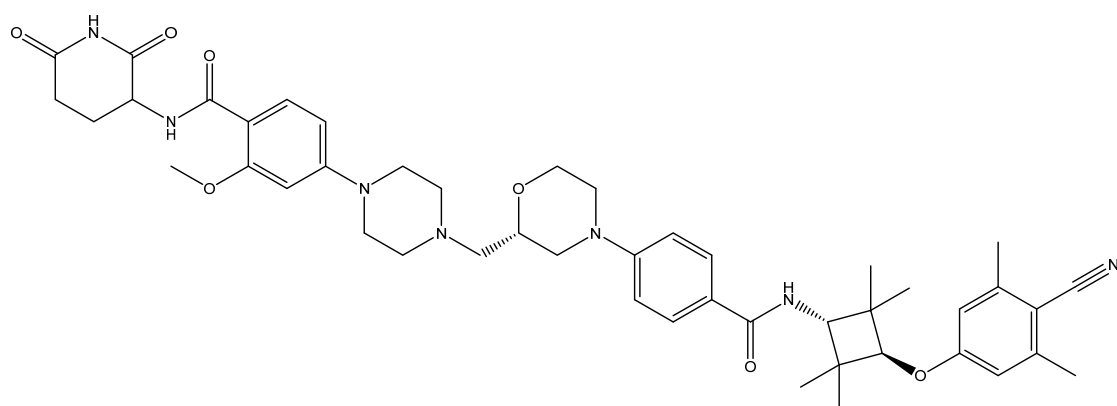


20

25

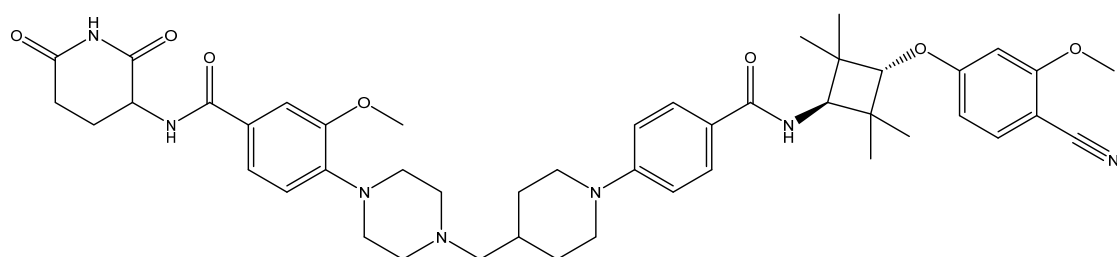
30

59



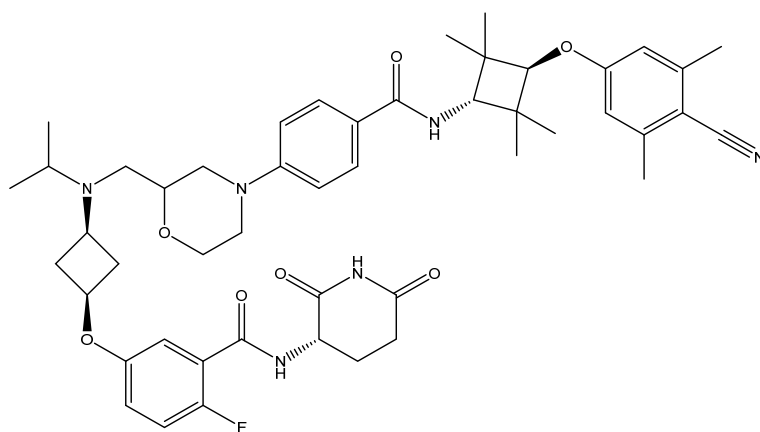
5

60



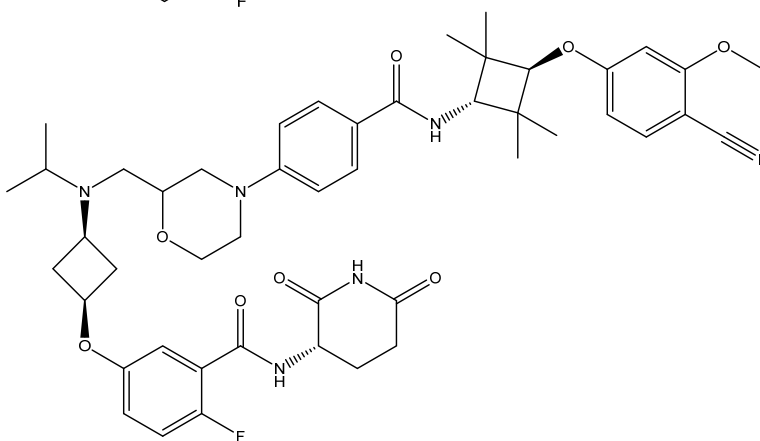
10

61



20

62



25

30

63

5

10

64

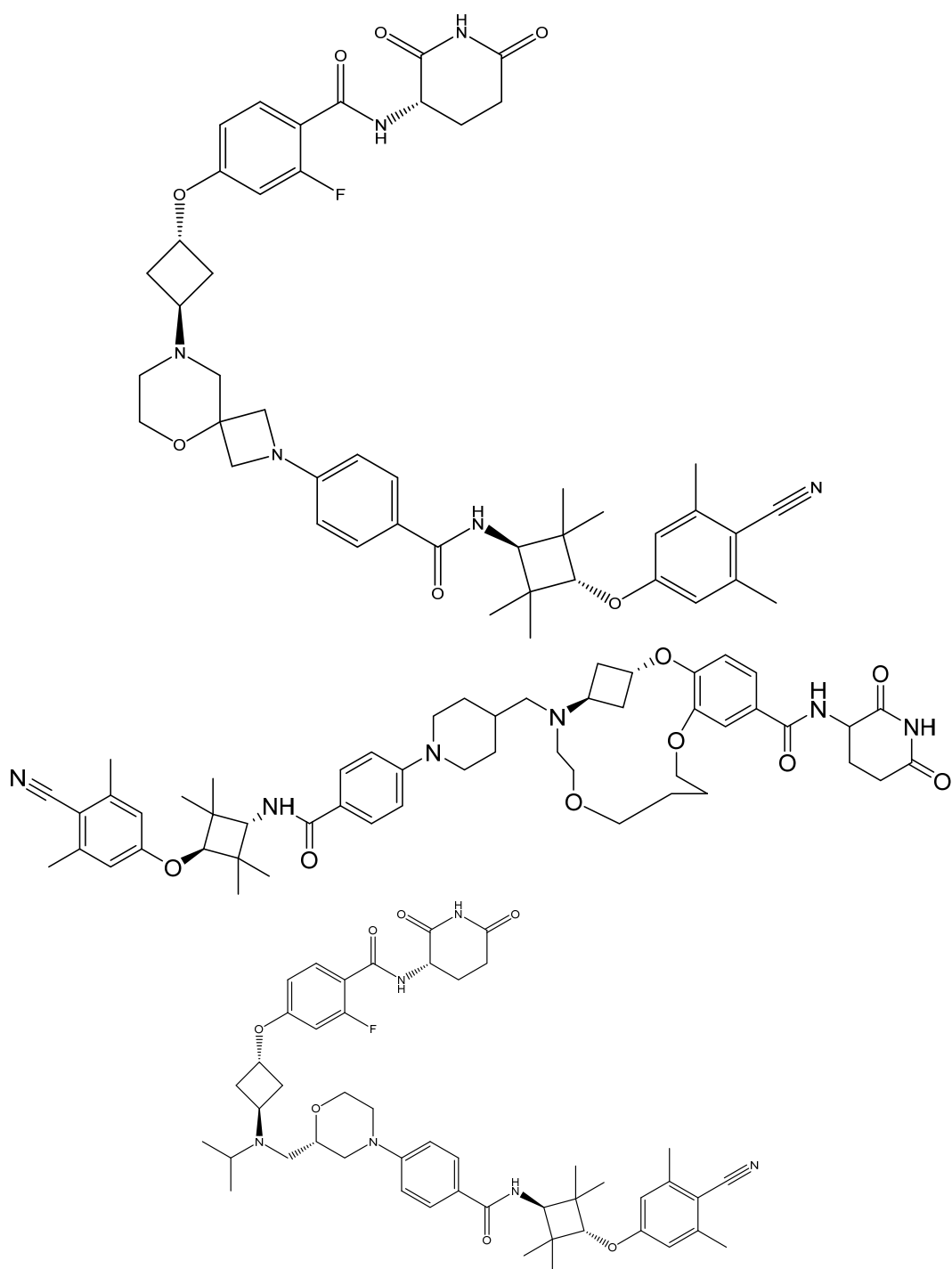
15

20

65

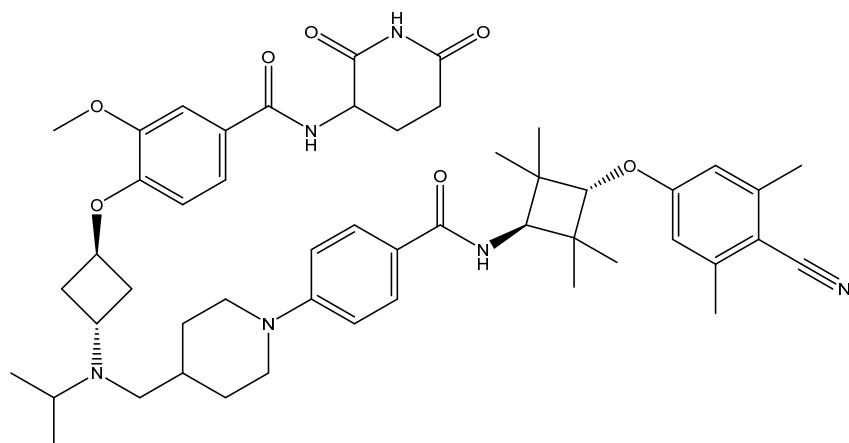
25

30



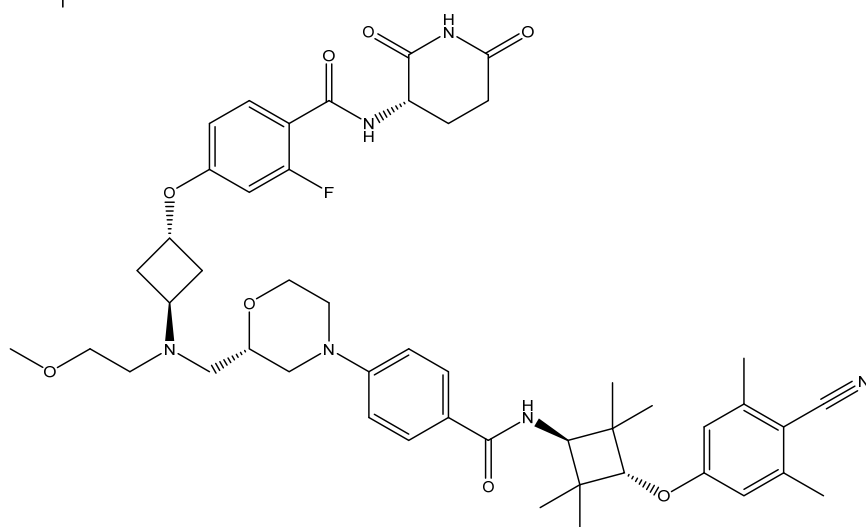
66

5



67

10

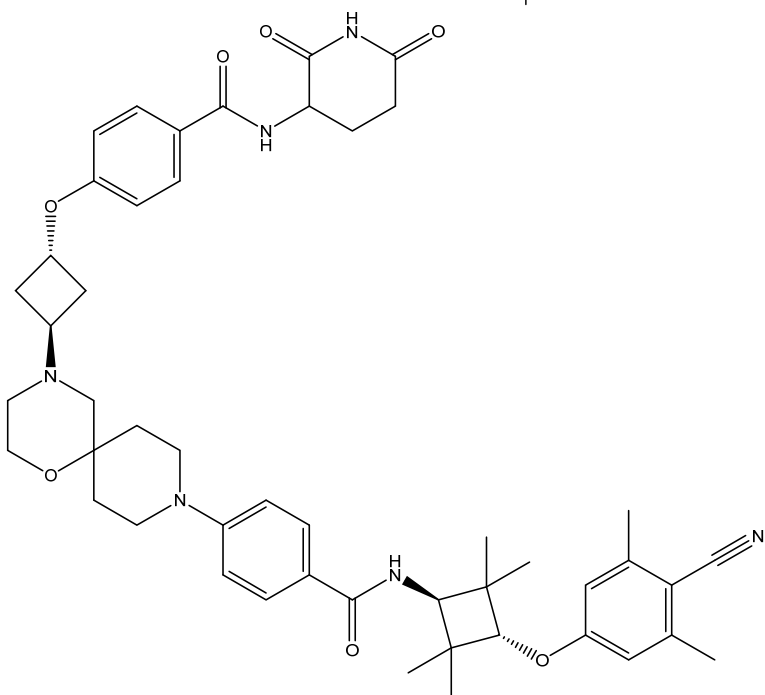


68

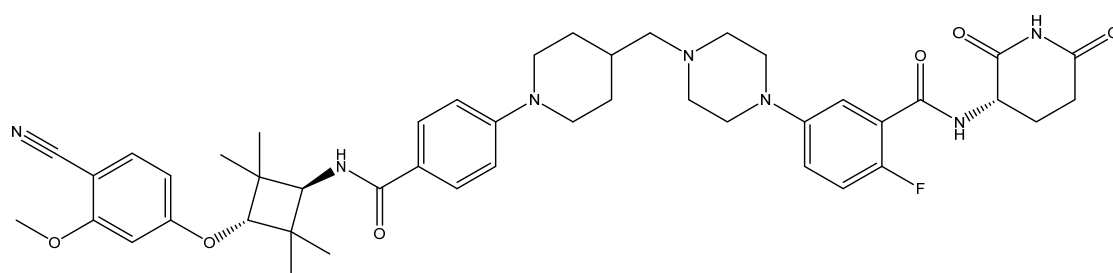
20

25

30

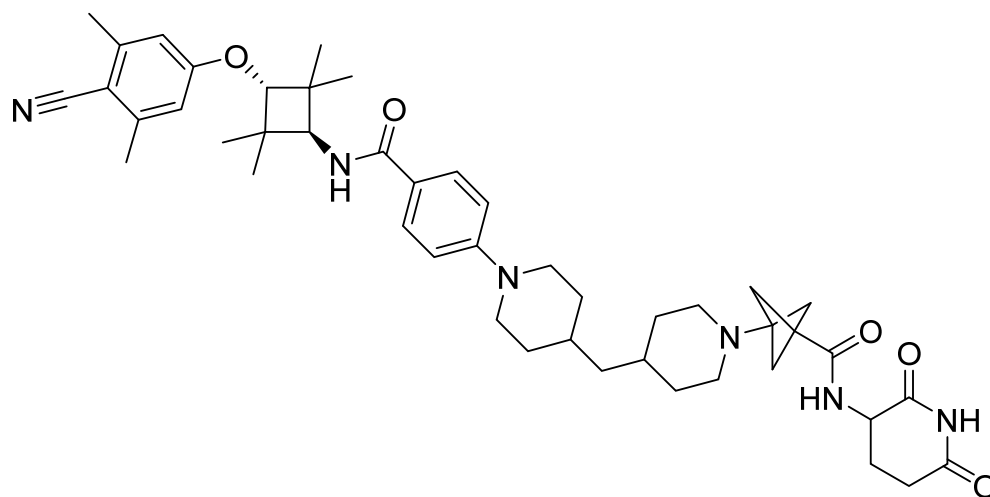


69



5

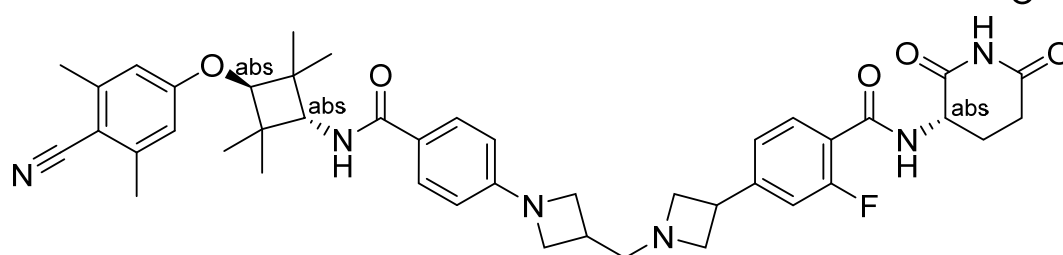
70



10

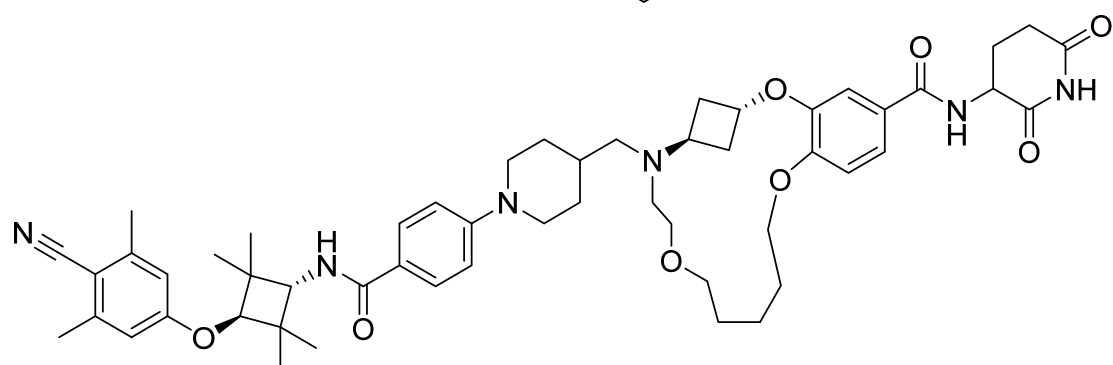
15

71



20

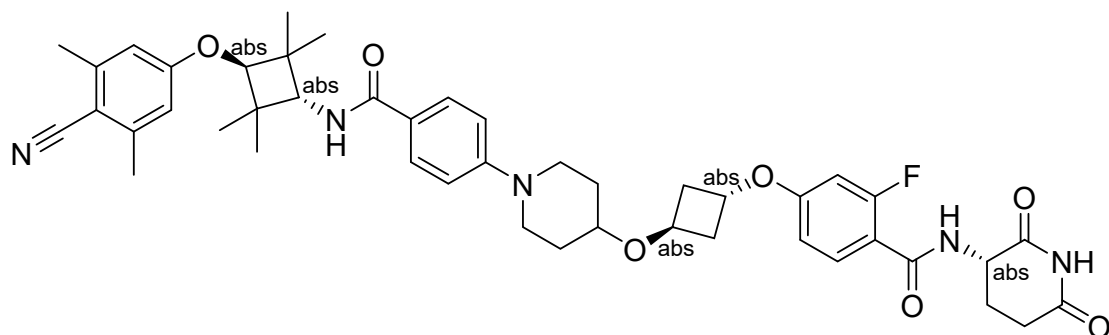
72



25

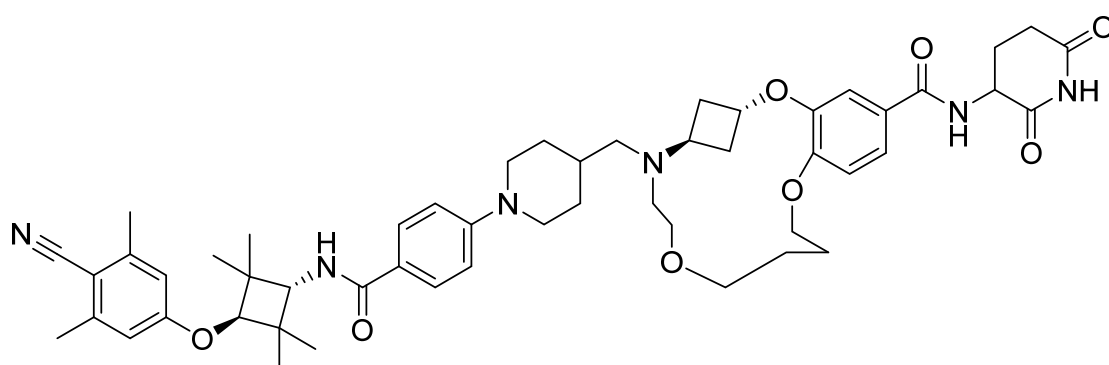
30

73



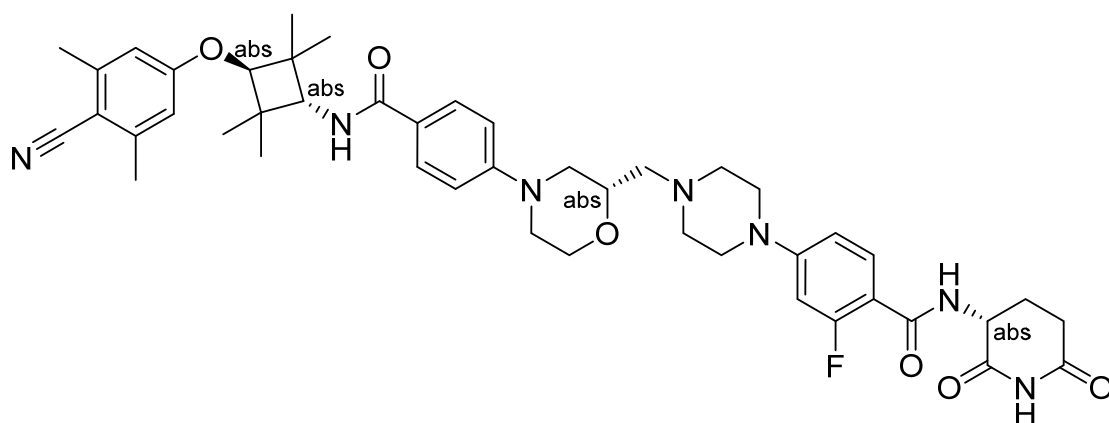
5

74



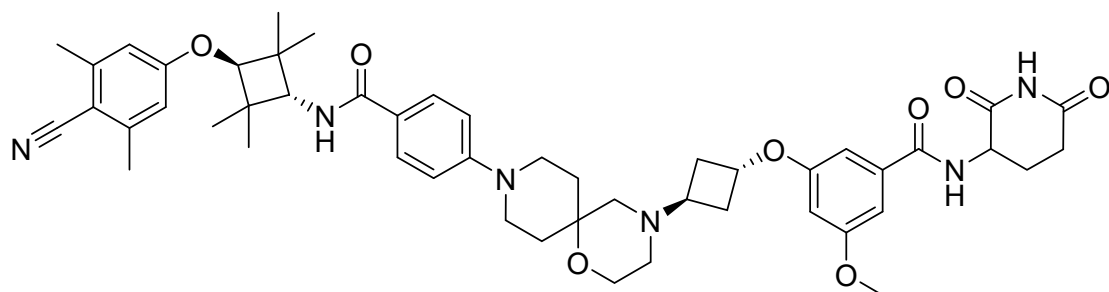
10

75



20

76



25

30 o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la solicitud se refiere al tratamiento del cáncer de próstata con un compuesto de la descripción en combinación con otro agente antineoplásico. En una modalidad, el cáncer de próstata tratado con la combinación de un compuesto de la descripción y otro agente antineoplásico es cáncer de próstata metastásico. En una modalidad, el cáncer de próstata tratado con la combinación de un compuesto de la descripción y otro agente antineoplásico es cáncer de próstata resistente al castrado o resistente a la castración. En una modalidad, el cáncer de próstata tratado con la combinación de un compuesto de la descripción y otro agente antineoplásico es cáncer de próstata metastásico resistente al castrado. En una modalidad, el otro agente antineoplásico es abiraterona, estramustina, docetaxel, ketoconazol, goserelina, histrelina, triptorelina, buserelina, ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, pamidronato, zolendronato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad, el otro agente antineoplásico es abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una modalidad, el otro agente antineoplásico es acetato de abiraterona.

En un aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el tamaño de un tumor. Una reducción en el tamaño de un tumor también puede denominarse “regresión tumoral”. Preferentemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en un 5 % o más con relación a su tamaño antes del tratamiento; con mayor preferencia, el tamaño del tumor se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia, se reduce en más de un 75 % o más. El tamaño de un tumor puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, el tamaño de un tumor puede medirse como un diámetro tumoral.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción del volumen tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, el volumen tumoral se reduce en un 5 % o más con relación a su volumen antes del tratamiento; con mayor preferencia, el volumen tumoral se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y, con la máxima preferencia, se reduce en más de un 75 % o más. El volumen tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una disminución en la cantidad de tumores. Preferentemente, después del tratamiento, la cantidad de tumores se reduce en un 5 % o más con relación a la cantidad antes del tratamiento; con mayor preferencia, la cantidad de tumores se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia, se reduce en más de un 75 %. La cantidad de tumores puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, la cantidad de tumores puede medirse mediante el recuento de los tumores visibles a simple vista o a un aumento especificado. En un aspecto preferido, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una disminución en la cantidad de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Preferentemente, después del tratamiento, la cantidad de lesiones metastásicas se reduce en un 5 % o más con relación a la cantidad antes del tratamiento; con mayor preferencia, la cantidad de lesiones metastásicas se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia, se reduce en más de un 75 %. La cantidad de lesiones metastásicas puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, la cantidad de lesiones metastásicas puede medirse mediante el recuento de las lesiones metastásicas visibles a simple vista o con un aumento especificado. En un aspecto preferido, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe portador solo. Preferentemente, el tiempo de supervivencia promedio aumenta en más de 30 días; con mayor preferencia, en más de 60 días; con mayor preferencia, en más de 90 días; y con la máxima preferencia, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. En un aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población de la duración promedio de la supervivencia después del inicio del tratamiento con un agente o compuesto activo de la descripción. En otro aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población también

puede medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un agente o compuesto activo de la descripción.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferentemente, el tiempo de supervivencia promedio aumenta en más de 30 días; con mayor preferencia, en más de 60 días; con mayor preferencia, en más de 90 días; y con la máxima preferencia, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. En un aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante el cálculo para una población de la duración promedio de la supervivencia después del inicio del tratamiento con un agente o compuesto activo de la descripción. En otro aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante el cálculo para una población de la duración promedio de la supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto de la descripción.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una disminución en la tasa de crecimiento tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, la tasa de crecimiento tumoral se reduce en al menos 5 % con relación a la tasa de crecimiento antes del tratamiento; con mayor preferencia, la tasa de crecimiento tumoral se reduce en al menos 10 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos 20 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos 30 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos 40 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos 50 %; aún con mayor preferencia, se reduce en al menos 50 %; y con la máxima preferencia, se reduce en al menos 75 %. La tasa de crecimiento tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, la tasa de crecimiento tumoral se mide de acuerdo con un cambio en el diámetro tumoral por unidad de tiempo.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una disminución en la regeneración tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, la regeneración tumoral es menor que 5 %; con mayor preferencia, la regeneración tumoral es menor que 10 %; con mayor preferencia, menor que 20 %; con mayor preferencia, menor que 30 %; con mayor preferencia, menor que 40 %; con mayor preferencia, menor que 50 %; aún con mayor preferencia, menor que 50 %; y con la máxima preferencia, menor que 75 %. La regeneración tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, el regeneración tumoral se mide por

medición de un aumento en el diámetro de un tumor después de una reducción previa del tumor tras el tratamiento. En otro aspecto preferido, una disminución en la regeneración tumoral se indica por la no reaparición de tumores después de concluido el tratamiento.

Las dosis del compuesto de la descripción para cualquiera de los métodos y usos descritos en la presente descripción varían en dependencia del agente, la edad, el peso, y la afección clínica del sujeto receptor, y la experiencia y el criterio del médico o profesional que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosis seleccionada.

La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción puede administrarse una o más veces durante un día hasta 30 o más días, seguido de 1 o más días sin administración del compuesto. Este tipo de programa de tratamiento, es decir, la administración de un compuesto de la descripción en días consecutivos seguido de la no administración del compuesto en días consecutivos puede denominarse ciclo de tratamiento. Un ciclo de tratamiento puede repetirse tantas veces como sea necesario para lograr el efecto previsto.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción es 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, o 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, veinte, veinticinco, treinta días consecutivos, o, una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más a diario, en dosis únicas o divididas, durante 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más tiempo.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción es de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 80 a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 110 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 120 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 130 a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 140 a aproximadamente 170 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 160 a aproximadamente 190 mg, de aproximadamente 170 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 180 a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 190 a aproximadamente 220 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 230 mg, de aproximadamente 210 a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 220 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 230 a aproximadamente 260 mg, de aproximadamente 240 a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 250 a aproximadamente 280 mg, de aproximadamente 260 a aproximadamente 290 mg, de aproximadamente 270 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 280 a aproximadamente 310 mg, de aproximadamente 290 a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 330 mg, de aproximadamente 310 a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 320 a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 330 a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 340 a aproximadamente 370 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 360 a aproximadamente 390 mg, de aproximadamente 370 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 380 a aproximadamente 410 mg, de aproximadamente 390 a aproximadamente 420 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 430 mg, de aproximadamente 410 a aproximadamente 440 mg, de aproximadamente 420 a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 430 a aproximadamente 460 mg, de aproximadamente 440 a aproximadamente 470 mg, de aproximadamente 450 a aproximadamente 480 mg, de aproximadamente 460 a aproximadamente 490 mg, de aproximadamente 470 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 480 a aproximadamente 510 mg, de aproximadamente 490 a aproximadamente 520 mg, de aproximadamente 500 a aproximadamente 530 mg, de aproximadamente 510 a aproximadamente 540 mg, de aproximadamente 520 a aproximadamente 550 mg, de

aproximadamente 530 a aproximadamente 560 mg, de aproximadamente 540 a aproximadamente 570 mg, de aproximadamente 550 a aproximadamente 580 mg, de aproximadamente 560 a aproximadamente 590 mg, de aproximadamente 570 a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 580 a aproximadamente 610 mg, de aproximadamente 590 a aproximadamente 620 mg, de aproximadamente 600 a aproximadamente 630 mg, de aproximadamente 610 a aproximadamente 640 mg, de aproximadamente 620 a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 630 a aproximadamente 660 mg, de aproximadamente 640 a aproximadamente 670 mg, de aproximadamente 650 a aproximadamente 680 mg, de aproximadamente 660 a aproximadamente 690 mg, de aproximadamente 670 a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 680 a aproximadamente 710 mg, de aproximadamente 690 a aproximadamente 720 mg, de aproximadamente 700 a aproximadamente 730 mg, de aproximadamente 710 a aproximadamente 740 mg, de aproximadamente 720 a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 730 a aproximadamente 760 mg, de aproximadamente 740 a aproximadamente 770 mg, de aproximadamente 750 a aproximadamente 780 mg, de aproximadamente 760 a aproximadamente 790 mg, de aproximadamente 770 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 780 a aproximadamente 810 mg, de aproximadamente 790 a aproximadamente 820 mg, de aproximadamente 800 a aproximadamente 830 mg, de aproximadamente 810 a aproximadamente 840 mg, de aproximadamente 820 a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 830 a aproximadamente 860 mg, de aproximadamente 840 a aproximadamente 870 mg, de aproximadamente 850 a aproximadamente 880 mg, de aproximadamente 860 a aproximadamente 890 mg, de aproximadamente 870 a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 880 a aproximadamente 910 mg, de aproximadamente 890 a aproximadamente 920 mg, de aproximadamente 900 a aproximadamente 930 mg, de aproximadamente 910 a aproximadamente 940 mg, de aproximadamente 920 a aproximadamente 950 mg, de aproximadamente 930 a aproximadamente 960 mg, de aproximadamente 940 a aproximadamente 970 mg, de aproximadamente 950 a aproximadamente 980 mg, de aproximadamente 960 a aproximadamente 990 mg, o de aproximadamente 970 a aproximadamente 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más a diario en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse según el peso del paciente en kg, la superficie corporal en m² y/o la edad en años).

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción es de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres

veces, cuatro veces, o más a diario en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse según el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m² y/o la edad en años).

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción es de aproximadamente 70 mg, 105 mg, 140 mg, 175 mg, 210 mg, 245 mg, 280 mg, 315 mg, 350 mg, 385 mg, 420 mg, 455 mg, 490 mg, 525 mg, 560 mg, 595 mg, 630 mg, 665 mg o 700 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más a diario en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse según el peso del paciente en kg, la superficie corporal en m² y/o la edad en años).

La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción también puede variar de aproximadamente 0.01 mg/kg al día a aproximadamente 100 mg/kg al día. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción puede variar de aproximadamente 0.05 mg/kg al día a aproximadamente 10 mg/kg al día. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción puede variar de aproximadamente 0.075 mg/kg al día a aproximadamente 5 mg/kg al día. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción puede variar de aproximadamente 0.10 mg/kg al día a aproximadamente 1 mg/kg al día. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción puede variar de aproximadamente 0.20 mg/kg al día a aproximadamente 0.70 mg/kg al día.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción es aproximadamente 0.10 mg/kg al día, aproximadamente 0.15 mg/kg al día, aproximadamente 0.20 mg/kg al día, aproximadamente 0.25 mg/kg al día, aproximadamente 0.30 mg/kg al día, aproximadamente 0.35 mg/kg al día, aproximadamente 0.40 mg/kg al día, aproximadamente 0.45 mg/kg al día, aproximadamente 0.50 mg/kg al día, aproximadamente 0.55 mg/kg al día, aproximadamente 0.60 mg/kg al día, aproximadamente 0.65 mg/kg al día, aproximadamente 0.70 mg/kg al día, aproximadamente 0.75 mg/kg al día, aproximadamente 0.80 mg/kg al día, aproximadamente 0.85 mg/kg al día, aproximadamente 0.90 mg/kg al día, aproximadamente 0.95 mg/kg al día o aproximadamente 1.00 mg/kg al día.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción es aproximadamente 1.05 mg/kg al día, aproximadamente 1.10 mg/kg al día, aproximadamente 1.15 mg/kg al día, aproximadamente 1.20 mg/kg al día, aproximadamente 1.25 mg/kg al día, aproximadamente 1.30 mg/kg al día, aproximadamente 1.35 mg/kg al día, aproximadamente 1.40 mg/kg al día, aproximadamente 1.45 mg/kg al día, aproximadamente 1.50 mg/kg al día,

aproximadamente 1.55 mg/kg al día, aproximadamente 1.60 mg/kg al día, aproximadamente 1.65 mg/kg al día, aproximadamente 1.70 mg/kg al día, aproximadamente 1.75 mg/kg al día, aproximadamente 1.80 mg/kg al día, aproximadamente 1.85 mg/kg al día, aproximadamente 1.90 mg/kg al día, aproximadamente 1.95 mg/kg al día o aproximadamente 2.00 mg/kg al día.

- 5 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción es de aproximadamente 2 mg/kg al día, aproximadamente 2.5 mg/kg al día, aproximadamente 3 mg/kg al día, aproximadamente 3.5 mg/kg al día, aproximadamente 4 mg/kg al día, aproximadamente 4.5 mg/kg al día, aproximadamente 5 mg/kg al día, aproximadamente 5.5 mg/kg al día, aproximadamente 6 mg/kg al día, aproximadamente 6.5 mg/kg al día, aproximadamente 7 mg/kg al día, aproximadamente 7.5 mg/kg al día, aproximadamente 8.0 mg/kg al día, aproximadamente 8.5 mg/kg al día, aproximadamente 9.0 mg/kg al día, aproximadamente 9.5 mg/kg al día o aproximadamente 10 mg/kg al día.

- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción se administra al sujeto una vez al día. En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto del compuesto de la descripción puede administrarse al sujeto toda a la vez. En una modalidad, esta dosis diaria del compuesto de la descripción puede administrarse al sujeto en dos porciones (es decir, una dosis dividida). En una modalidad, esta dosis diaria del compuesto de la descripción puede administrarse al sujeto en tres dosis divididas. En una modalidad, esta dosis diaria del compuesto de la descripción puede administrarse al sujeto en cuatro dosis divididas. En una modalidad, esta dosis diaria del compuesto de la descripción puede administrarse al sujeto en cinco o más dosis divididas. En una modalidad, estas porciones o dosis divididas se administran al sujeto a intervalos regulares a lo largo del día, por ejemplo, cada 12 horas, cada 8 horas, cada 6 horas, cada 5 horas, cada 4 horas, etc.

- La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos animales, generalmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración adecuados. Dicha información puede usarse después para determinar las dosis y vías útiles para la administración en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, ED50 (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la población) y LD50 (la dosis letal para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y

puede expresarse como la relación LD50/ED50. Se prefieren composiciones farmacéuticas que exhiben índices terapéuticos grandes. La dosis puede variar dentro de este intervalo en dependencia de la forma farmacéutica empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

- 5 La dosis y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del compuesto de la descripción o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado patológico, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, la hora y la frecuencia de la administración, la(s) combinación(ones) de fármacos, las sensibilidades a las reacciones y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones
- 10 farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 3 a 4 días, cada semana, una vez cada dos semanas, o mensualmente en dependencia de la vida media y la tasa de depuración de la formulación particular.

En una modalidad, para los métodos para tratar el cáncer de próstata con la combinación del compuesto de la descripción y otro agente antineoplásico, la cantidad terapéuticamente efectiva del

15 compuesto de la descripción se describe en la presente descripción, y la cantidad terapéuticamente efectiva del agente antineoplásico es 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73,

20 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495,

25 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995,

30 o 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, o treinta

días consecutivos, o, una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más a diario, en dosis únicas o divididas, durante 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más tiempo.

En una modalidad, para los métodos para tratar el cáncer de próstata con la combinación del compuesto de la descripción y abiraterona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la

cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción se describe en la presente

descripción, y la cantidad terapéuticamente efectiva de abiraterona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4,

4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,

26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51,

52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77,

78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110,

115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210,

215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310,

315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410,

415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510,

515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610,

615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710,

715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810,

815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910,

915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, o 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, treinta días consecutivos, o, una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más a diario, en dosis únicas o divididas, durante 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más tiempo. En una modalidad, la abiraterona es acetato de abiraterona.

En una modalidad, para los métodos para tratar el cáncer de próstata con la combinación del compuesto de la descripción y el acetato de abiraterona, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la descripción se describe en la presente descripción, y la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de abiraterona es 1,000 mg administrados por vía oral una vez al día durante

uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, veinte, veinticinco, treinta o más días consecutivos, en dosis únicas o divididas. En una modalidad, el acetato de abiraterona se administra en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía

oral, dos veces al día. En una modalidad, la combinación del compuesto de la descripción y el acetato de abiraterona se administra al sujeto que lo necesita en ayunas. En una modalidad, el sujeto no come durante al menos dos horas antes, y al menos una hora después, de la administración de la combinación del compuesto de la descripción y el acetato de abiraterona.

- 5 En una modalidad, el compuesto de la descripción y el acetato de abiraterona se administran al sujeto simultáneamente. En una modalidad, el compuesto de la descripción y el acetato de abiraterona se administran al sujeto secuencialmente.

En una modalidad, el compuesto de la descripción y el agente antineoplásico se administran al sujeto en proximidad temporal.

- 10 En algunas modalidades, “proximidad temporal” significa que la administración del compuesto de la descripción se produce dentro de un período de tiempo antes o después de la administración del agente antineoplásico, de manera que el efecto terapéutico del compuesto de la descripción se superpone con el efecto terapéutico del agente antineoplásico. En algunas modalidades, el efecto terapéutico del compuesto de la descripción se superpone completamente con el efecto terapéutico

- 15 del agente antineoplásico. En algunas modalidades, “proximidad temporal” significa que la administración del compuesto de la descripción se produce dentro de un período de tiempo antes o después de la administración de un agente antineoplásico, de manera que hay un efecto sinérgico entre el compuesto de la descripción y el agente antineoplásico. En una modalidad, el agente antineoplásico es acetato de abiraterona.

- 20 La “proximidad temporal” puede variar de acuerdo con varios factores, que incluyen, pero sin limitarse a, la edad, sexo, peso, antecedentes genéticos, afección médica, antecedentes patológicos, y antecedentes de tratamiento del sujeto al que se administrarán los agentes terapéuticos; la enfermedad o afección a tratar o mejorar; el resultado terapéutico a lograr; la dosis, frecuencia de dosis, y la duración de la dosis de los agentes terapéuticos; la farmacocinética y farmacodinámica

- 25 de los agentes terapéuticos; y la(s) vía(s) a través de la(s) cual(es) se administran los agentes terapéuticos. En algunas modalidades, “proximidad temporal” significa dentro de 15 minutos, dentro de 30 minutos, dentro de una hora, dentro de dos horas, dentro de cuatro horas, dentro de seis horas, dentro de ocho horas, dentro de 12 horas, dentro de 18 horas, dentro de 24 horas, dentro de 36 horas, dentro de 2 días, dentro de 3 días, dentro de 4 días, dentro de 5 días, dentro de 6 horas,

- 30 dentro de una semana, dentro de 2 semanas, dentro de 3 semanas, dentro de 4 semanas, dentro de 6 semanas o dentro de 8 semanas. En algunas modalidades, la administración múltiple de un agente terapéutico puede producirse en proximidad temporal con una administración única de otro agente

terapéutico. En algunas modalidades, la proximidad temporal puede cambiar durante un ciclo de tratamiento o dentro de un régimen de dosis.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En una modalidad, el compuesto de la descripción se formula para la administración oral. Por ejemplo, en una modalidad, el compuesto de la descripción se formula como una tableta que comprende cero, uno, dos o más de cada uno de los siguientes: emulsionante; surfactante, aglutinante; desintegrante, deslizante; y lubricante.

En una modalidad, el emulsionante es hipromelosa.

En una modalidad, el surfactante es succinato de polietilenglicol de vitamina E.

10 En una modalidad, el aglutinante (también denominado relleno en la presente descripción) se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, monohidratado de lactosa, sacarosa, glucosa y sorbitol.

En una modalidad, el desintegrante es croscarmelosa de sodio.

En una modalidad, el deslizante se refiere a una sustancia usada para promover el flujo del polvo al reducir la cohesión entre partículas. En una modalidad, en las formas farmacéuticas de la descripción, el deslizante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio, sílice coloidal anhidra, almidón y talco.

En una modalidad, el lubricante se refiere a una sustancia que evita que los ingredientes se adhieran y/o se agrupen entre sí en las máquinas usadas en la preparación de las formas farmacéuticas de la descripción. En una modalidad, en las formas farmacéuticas de la descripción, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico y estearina vegetal.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la descripción pueden fabricarse de una manera que se conoce generalmente, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional mediante el uso de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento del compuesto de la descripción en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (donde son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación

extemporánea de dispersión o soluciones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser líquida en la medida en que exista una jeringabilidad fácil. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede llevarse a cabo mediante la inclusión en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del compuesto de la descripción en la cantidad requerida en un solvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del agente o compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución del mismo previamente esterilizada por filtración.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador farmacéuticamente aceptable comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse como tabletas. A los fines de la administración terapéutica oral, el compuesto de la descripción puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un portador líquido para el uso como un enjuague bucal, en donde el agente o compuesto en el portador líquido se aplica por

vía oral y se agita y se expectora o se traga. Los agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles pueden incluirse como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

Para la administración por inhalación, los agentes o compuestos se suministran en forma de pulverización de aerosol desde un recipiente o dispensador a presión, que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes adecuados para la barrera a atravesar. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse a través del uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los agentes o compuestos activos se formulan como pomadas, bálsamos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

En un aspecto, el compuesto de la descripción se prepara con portadores farmacéuticamente aceptables que protegerán el agente o compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposómicas (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también pueden usarse como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos Núm. 4,522,811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosis para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de unidad de dosis

como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente o compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosis de la solicitud están dictadas por y dependen directamente de las características únicas del compuesto de la descripción y el efecto terapéutico particular a lograr.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con las instrucciones para la administración.

Los modos ilustrativos de administración para el compuesto de la descripción incluyen la administración sistémica o local tal como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica. En una modalidad, el compuesto de la descripción se administra por vía oral. En una modalidad, el compuesto de la descripción se administra como una tableta, cápsula, comprimido, solución, suspensión, jarabe, gránulo, perla, polvo o píldora.

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

y/o g) un agente que mejora la absorción de la sal tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400 y/o PEG200.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir del compuesto de la descripción, o una sal o hidrato del mismo, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y tabletas pueden comprender de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para varias composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Las preparaciones de formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden, por ejemplo, prepararse mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, la sal descrita se disuelve o se mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de esta manera una solución o suspensión isotónica inyectable. Las proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas séricas pueden usarse para solubilizar los compuestos descritos.

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

Las preparaciones de aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones de formas sólidas que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

En dependencia del modo de administración previsto, las composiciones descritas pueden estar en forma farmacéutica sólida, semisólida o líquida, tal como, por ejemplo, inyectables, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosis unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Igualmente, también pueden administrarse en forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, intratecal, subcutánea o intramuscular, y todas usan formas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % de la base libre o sal descritos en peso o volumen.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la descripción pueden comprender además uno o más agentes antineoplásicos adicionales, que incluyen cualquiera de los descritos en la presente descripción.

Todas las cantidades de cualquier componente de una forma farmacéutica oral descrita en la presente descripción, por ejemplo, una tableta, que se indican en base al % en p/p se refieren al peso total de la forma farmacéutica oral, a menos que se indique de cualquier otra manera.

EJEMPLOS

La descripción se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de esta descripción en el alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en la presente descripción. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas modalidades y que no se pretende de este modo limitar el alcance de la descripción.

Debe entenderse además que puede recurrirse a varias otras modalidades, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente descripción y/o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Abreviaturas:

ACN: acetonitrilo

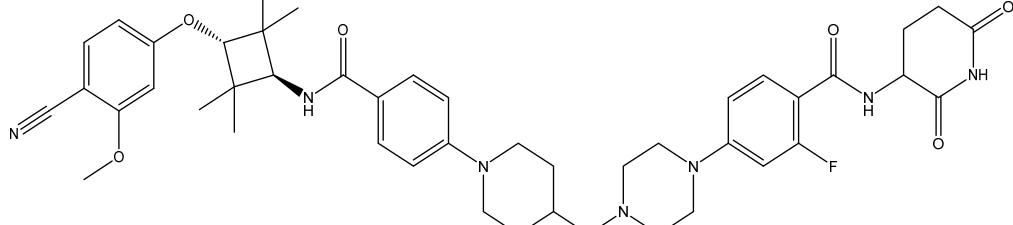
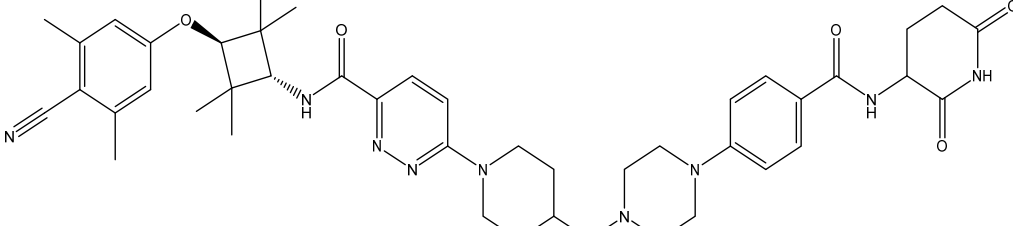
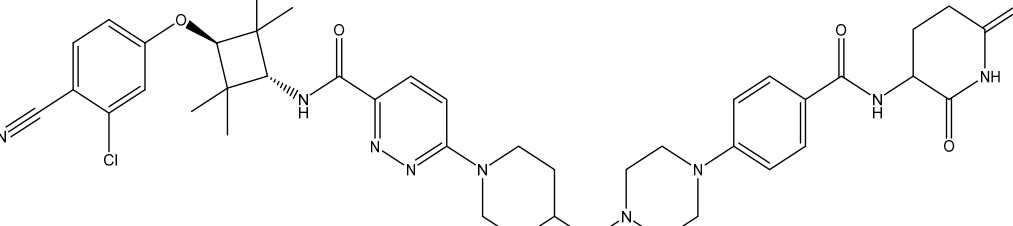
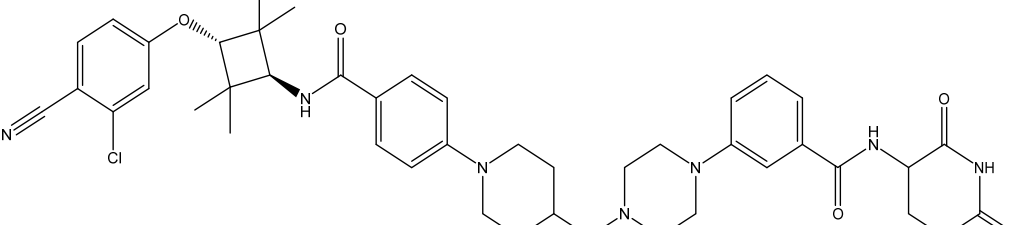
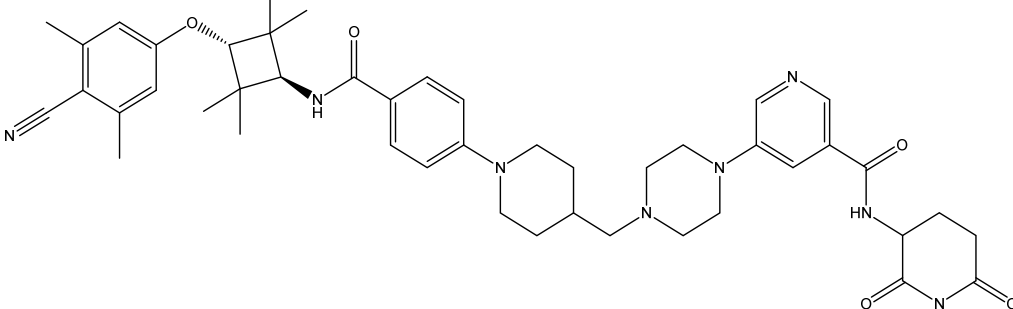
ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

BAST: trifluoruro de *N,N*-bis(2-metoxietil)aminosulfuro

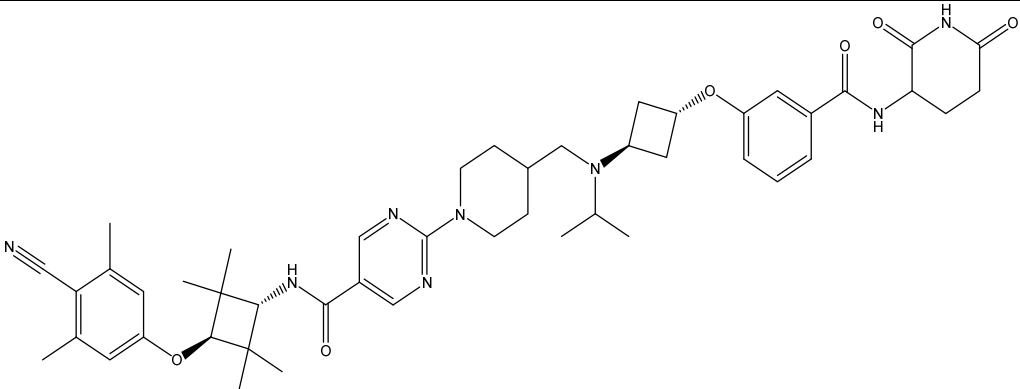
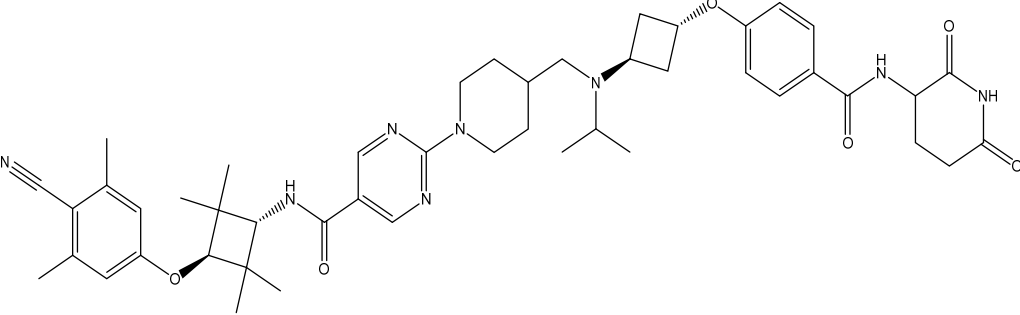
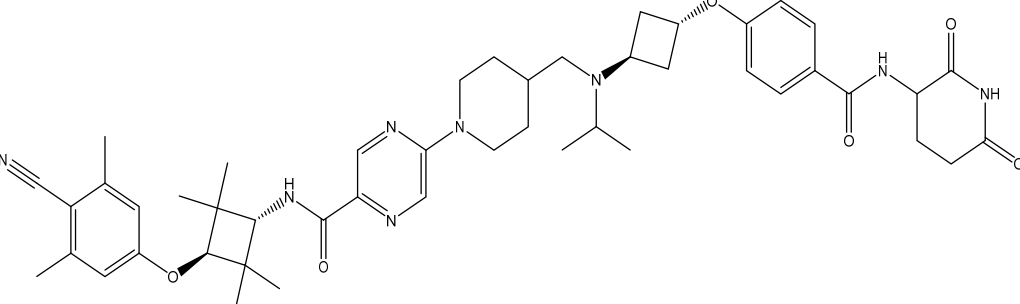
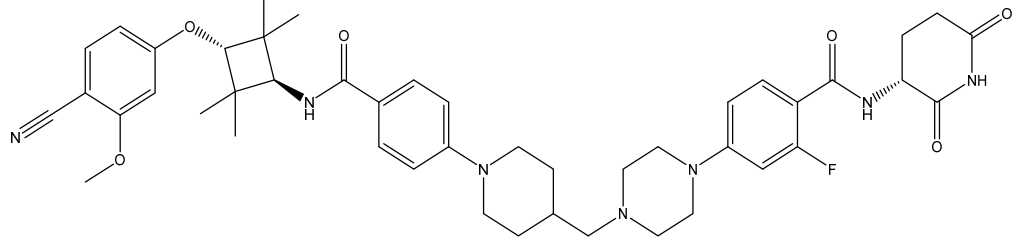
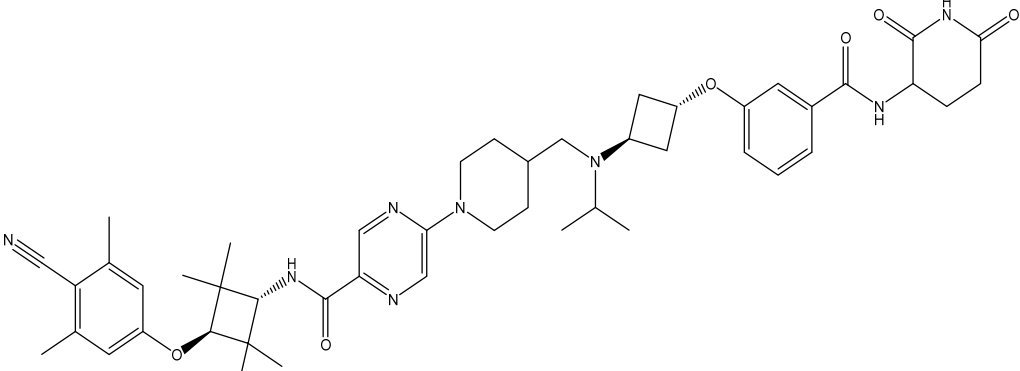
Binap: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

- Boc: *tert*-butoxicarbonilo
- BPO: peróxido de benzoilo
- Cbz: Carbonilbeciloxi
- DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre
- 5 DBE: 1,2-dibromoetano
- DCE: 1,2-dicloroetano
- DCM: diclorometano
- DEAD: azodicarboxilato de dietilo
- DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo
- 10 DIBAL: hidruro de disiobutilaluminio
- DIEA o DIPEA: diisopropiletilamina
- DMA: *N,N*-dimetilacetamida
- DMF: *N,N*-dimetilformamida
- DMP: Periodinano de Dess-Martin
- 15 DMSO: Dimetilsulfóxido
- EA: acetato de etilo
- EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
- 20 HBTU: Hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio
- HMDS: bis(trimetilsilil)amina
- HOBt: hidroxibenzotriazol
- HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento
- HMPA: hexametilfosforamida
- 25 LDA: diisopropilamida de litio
- LCMS: Cromatografía líquida – Espectrometría de masas
- MCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico
- MsCl: cloruro de metanosulfonilo
- M.W: microondas
- 30 NBS: *N*-bromosuccinimida
- MMM: *N*-metilmorfolina
- NMP: *N*-metilpirrolidona

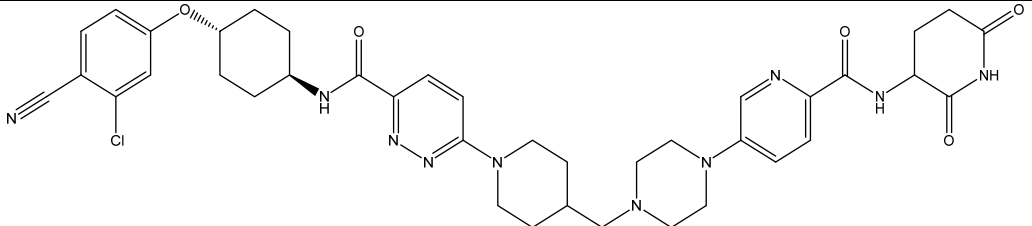
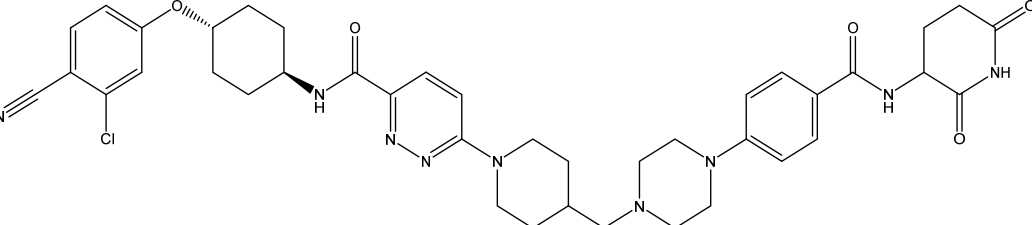
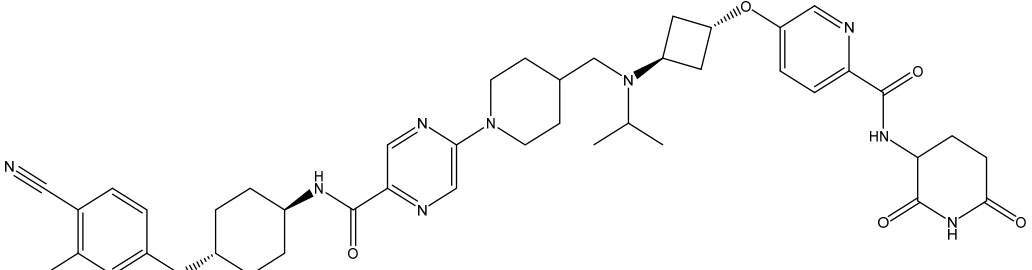
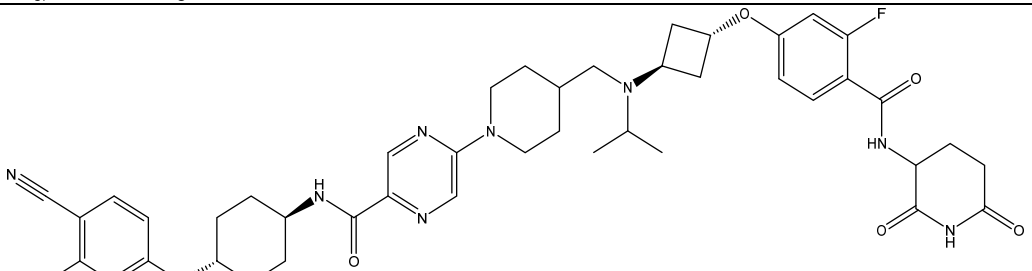
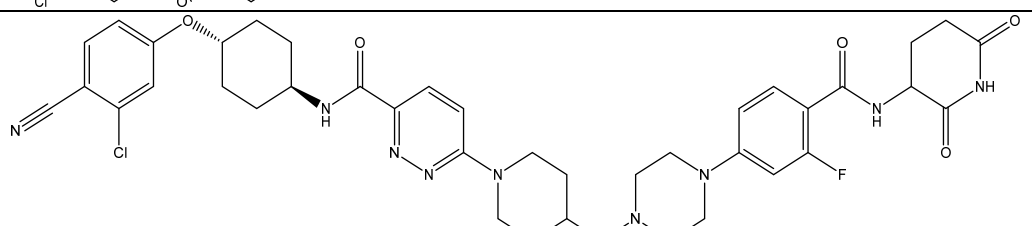
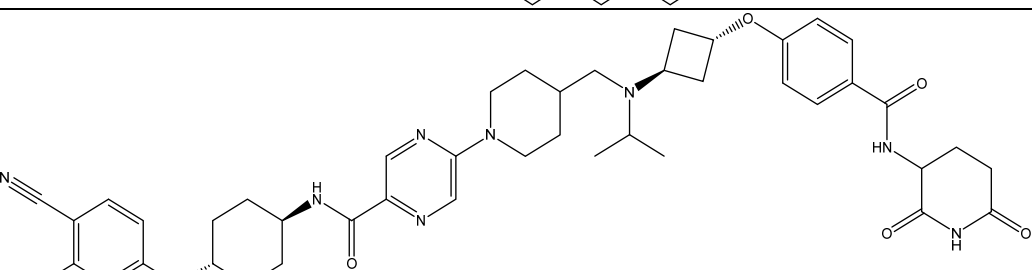
- PCC: clorocromato de piridinio
- Pd-118 o Pd(dtpf)Cl₂: 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno dicloropaladio
- Pd(dppf)Cl₂: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio
- Pd(dba)₂: bis(dibencilidenoacetona)paladio
- 5 Pd₂(dba)₃: Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio
- PPTS: p-toluenosulfonato de piridio
- PTSA: ácido p-toluenosulfónico
- RuPhos-Pd-G3: XPhos-Pd-G3: metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II)
- 10 RuPhos-Pd-G2: Cloro[(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II)
- SEM-Cl: cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
- SFC: cromatografía de fluidos supercríticos
- STAB: triacetoxiborohidruro de sodio
- 15 t-BuXPhos-Pd-G3: metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II)
- TEA: trietilamina
- THF: tetrahidrofurano
- TFA: ácido trifluoroacético
- 20 TLC: cromatografía en capa fina
- TMP: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
- TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido
- TosCl o TsCl: cloruro de p-toluenosulfonilo
- TsOH: ácido p-toluenosulfónico
- 25 XantPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
- XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2'4'6'-triisopropilbifenilo
- XPhos-Pd-G3: metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II)
- 12354-85-7: bis(diclorhidrato de pentametilciclopentadienilrodio)
- 30 Ejemplo 1 – Compuestos de la descripción

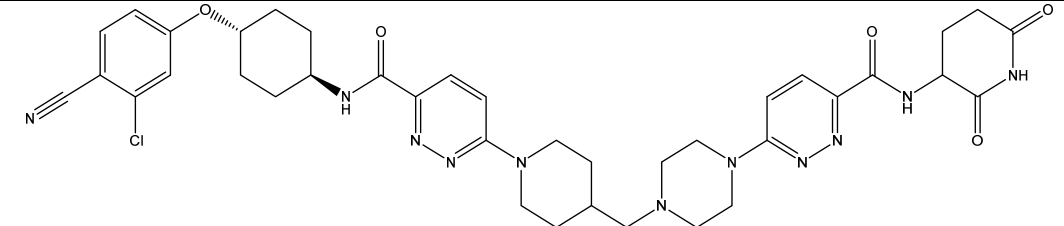
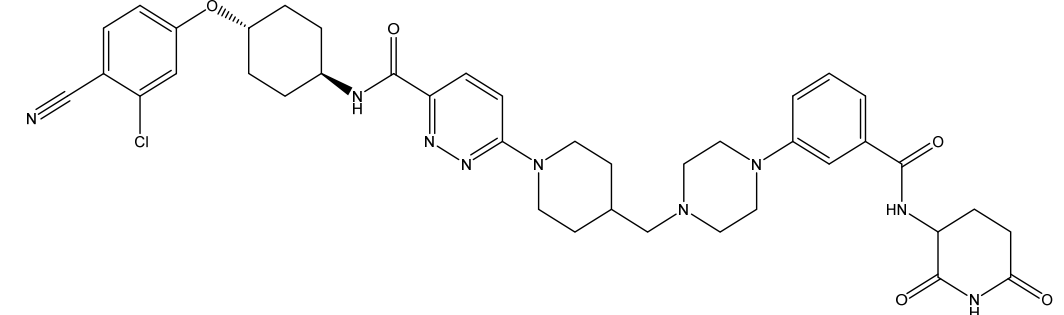
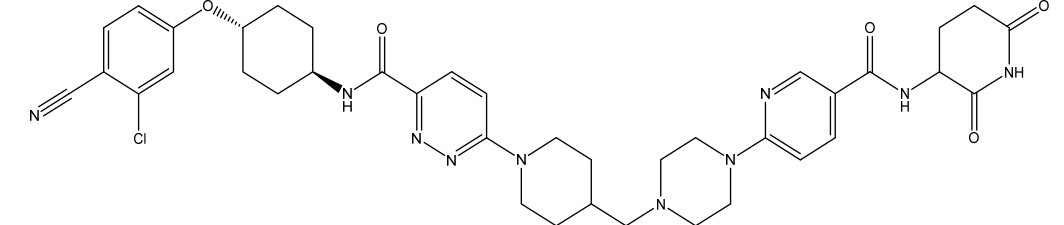
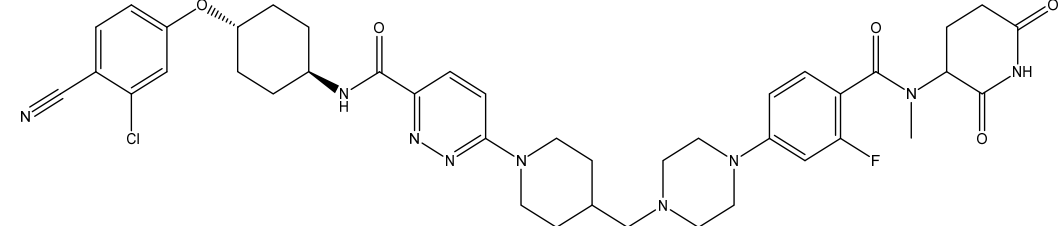
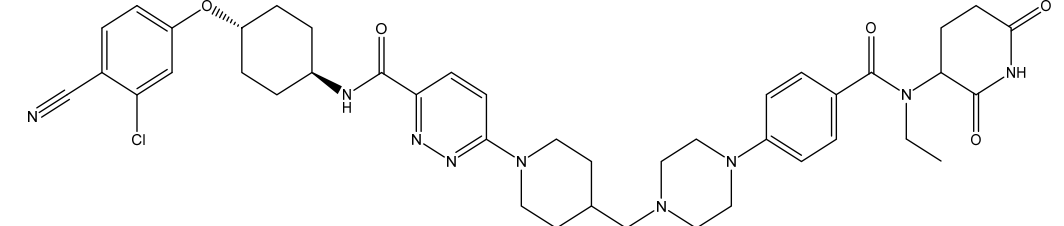
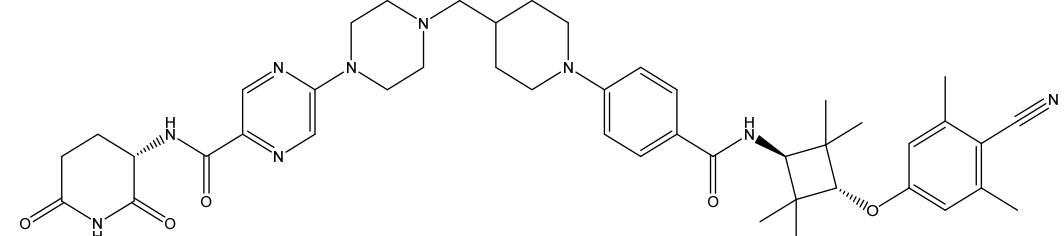
Núm. de compuesto	Estructura del compuesto
5 1	
10 2	
15 3	
20 4	
25 5	

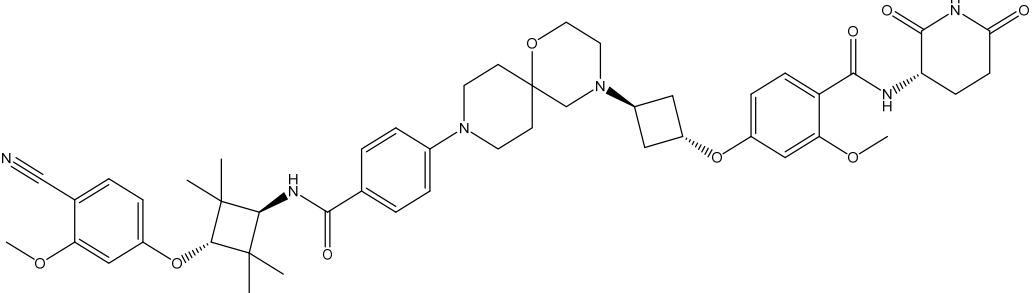
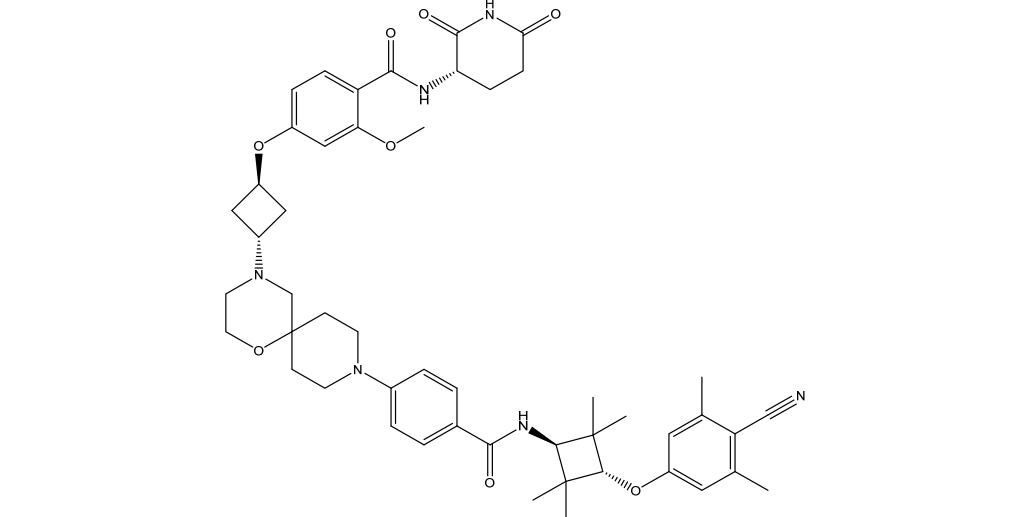
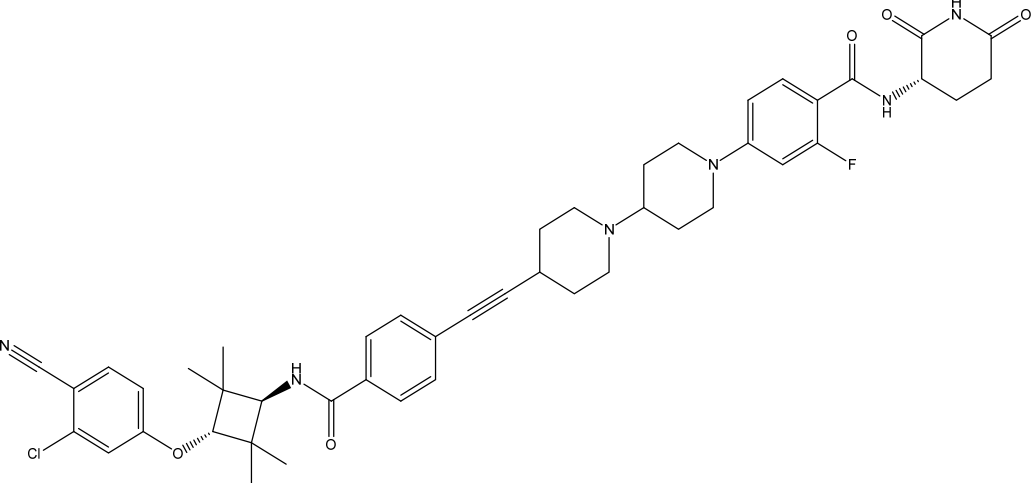
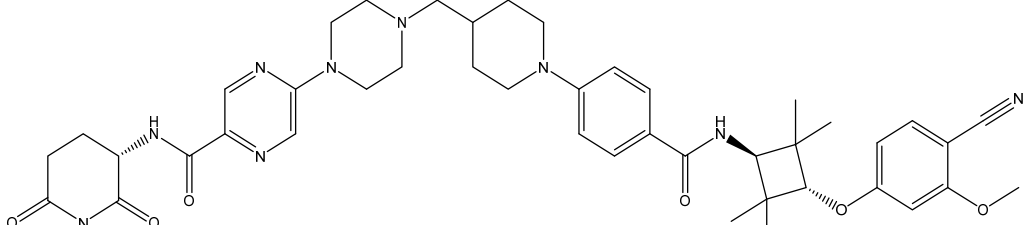
5	6	
10	7	
15	8	
20	9	
25	10	
30		

5	11	
10	12	
15	13	
20	14	
25	15	

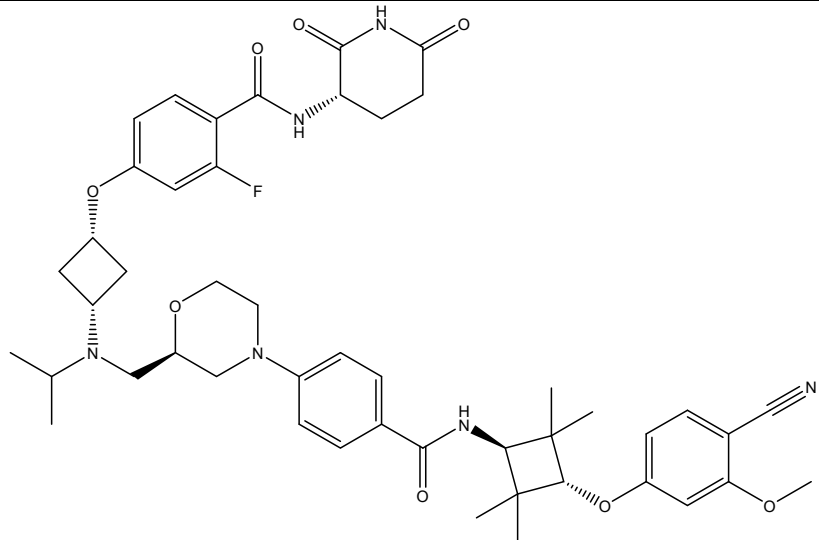
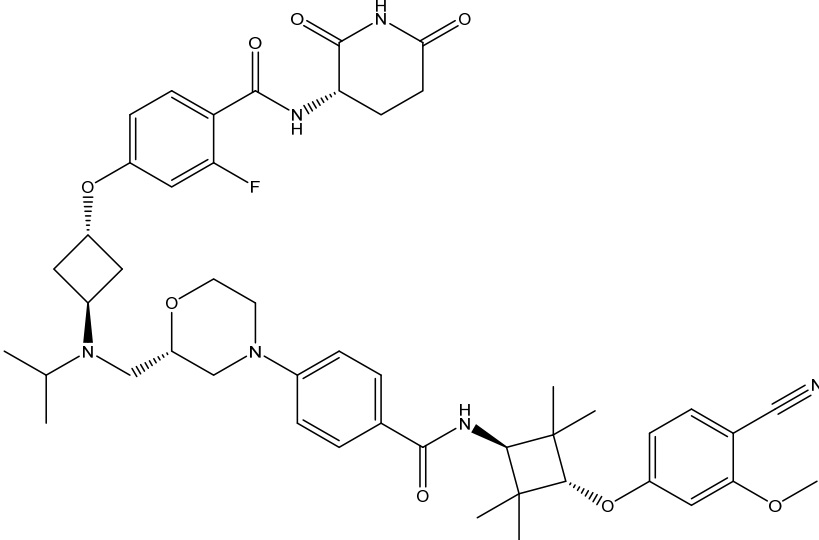
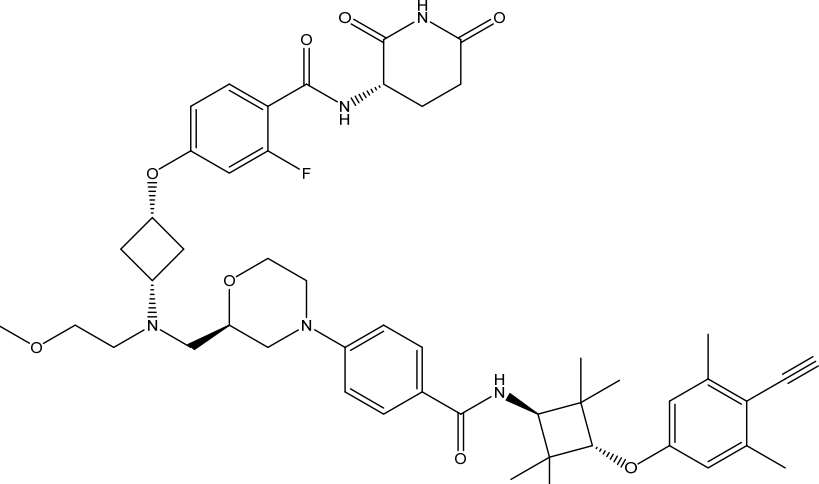
5	16	
10	17	
15	18	
20	19	
25	20	
30	21	

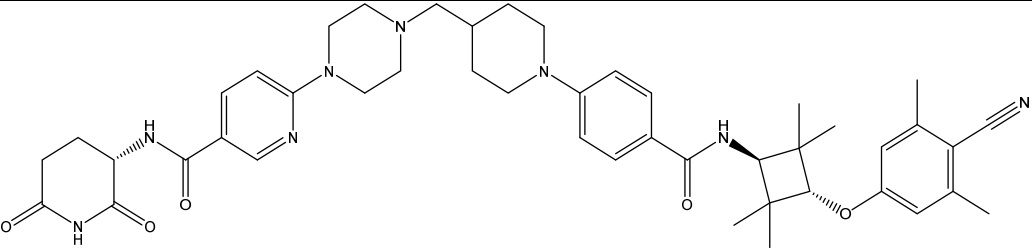
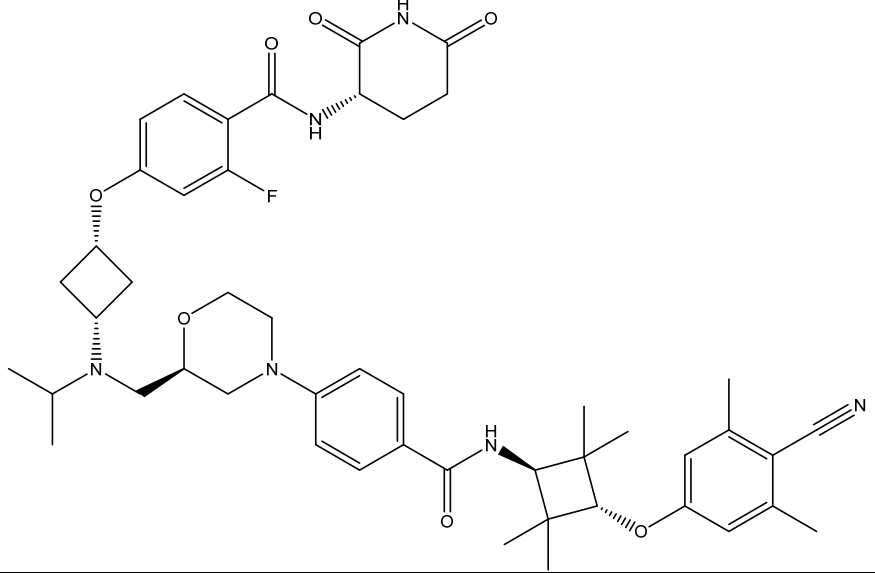
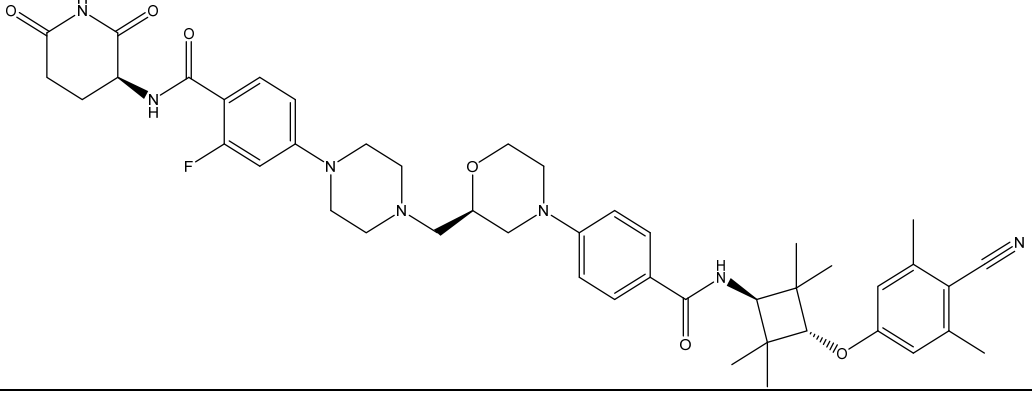
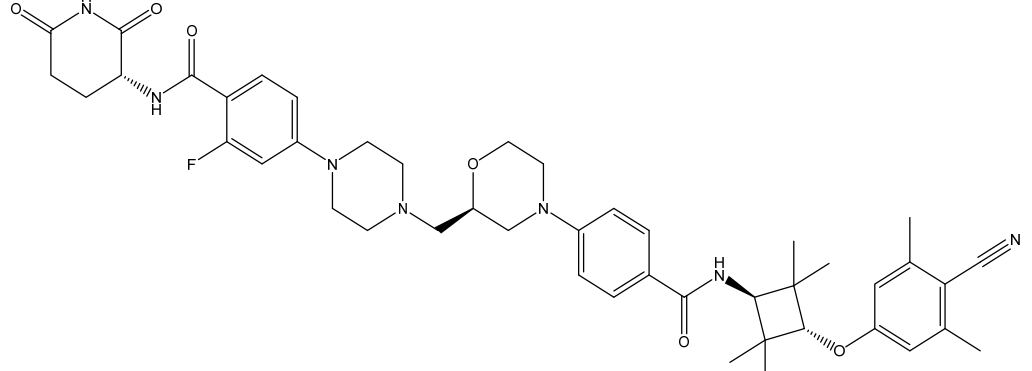
22	
23	
24	
25	
26	
27	

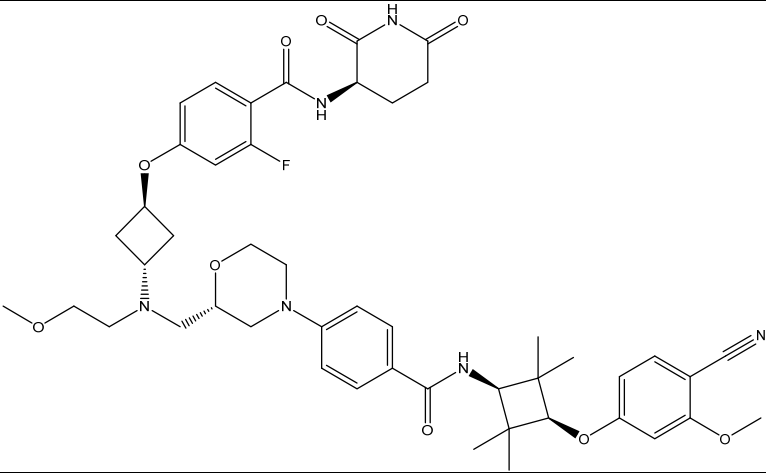
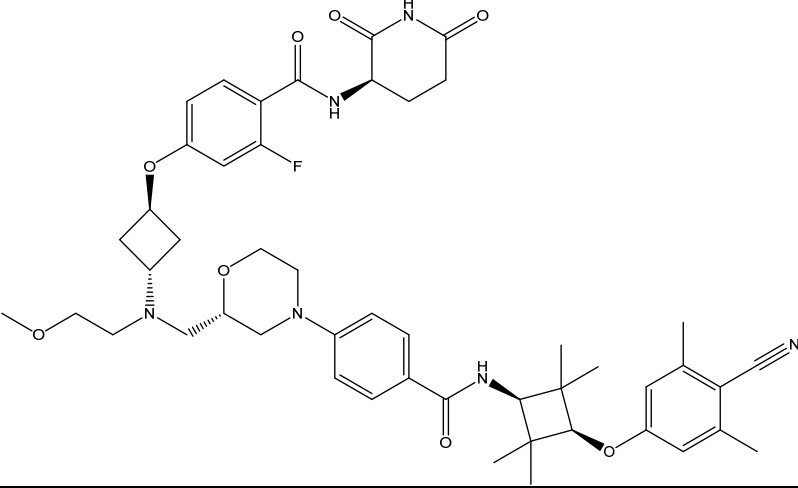
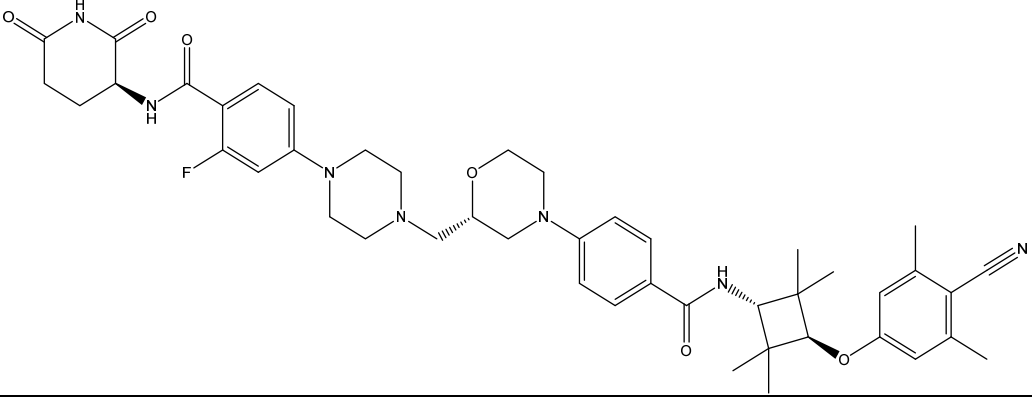
28	
29	
30	
31	
32	
33	

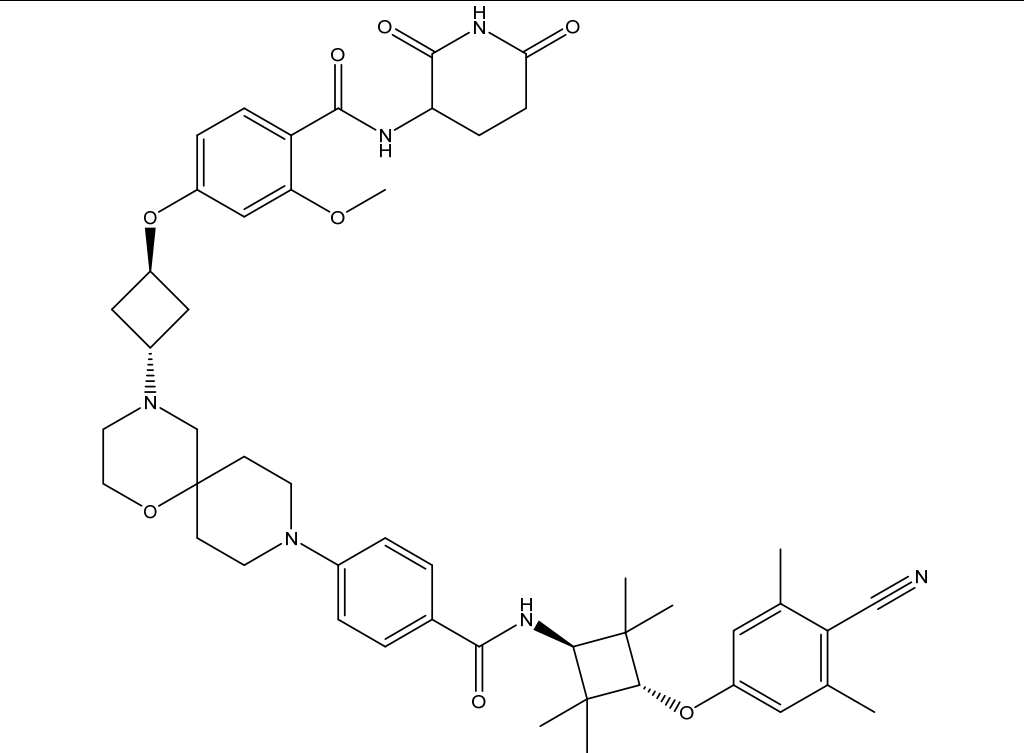
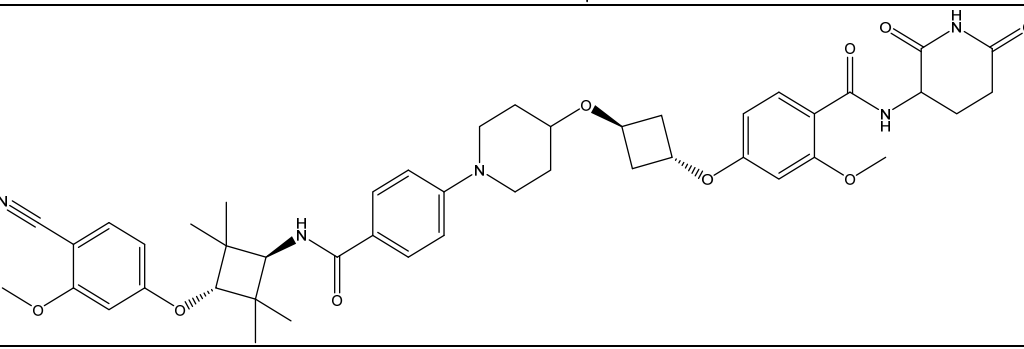
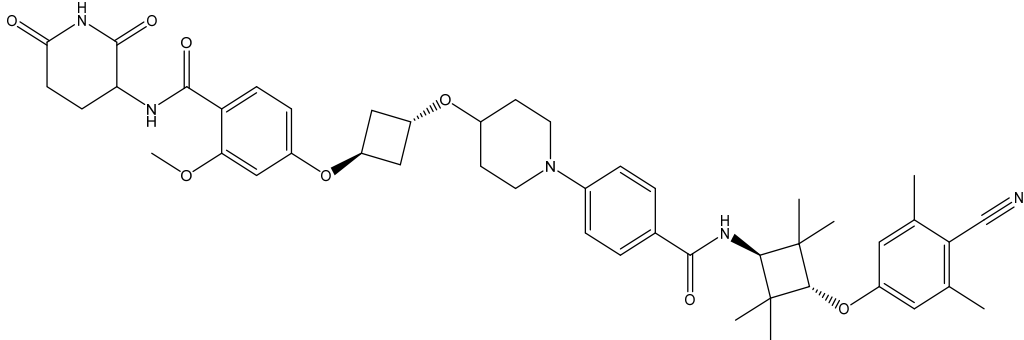
34	
35	
36	
37	

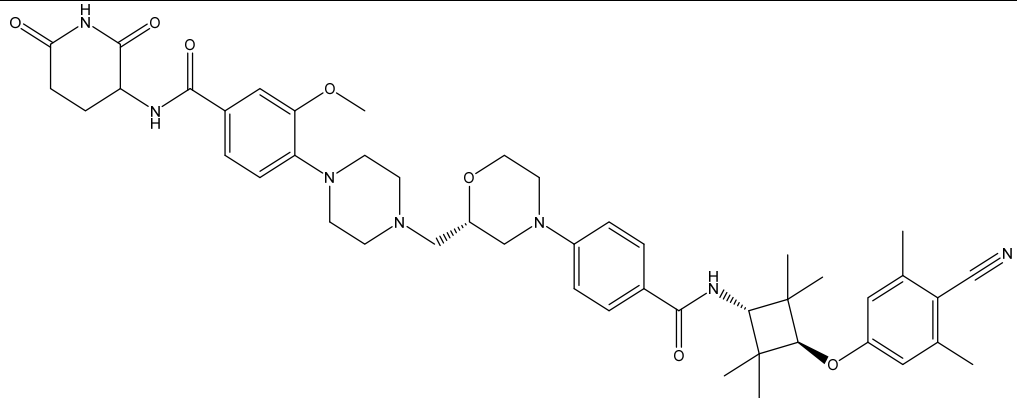
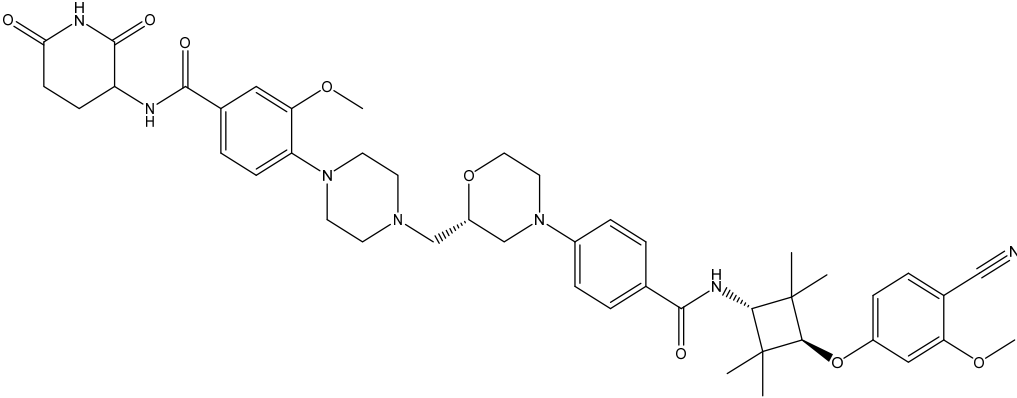
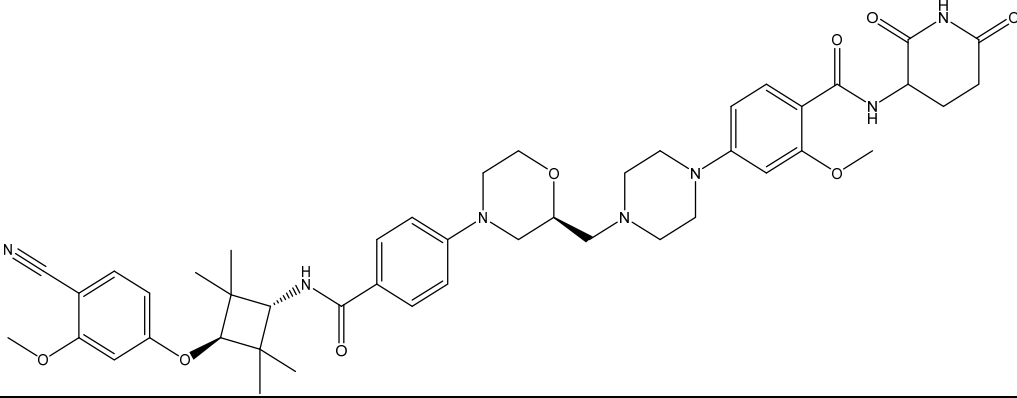
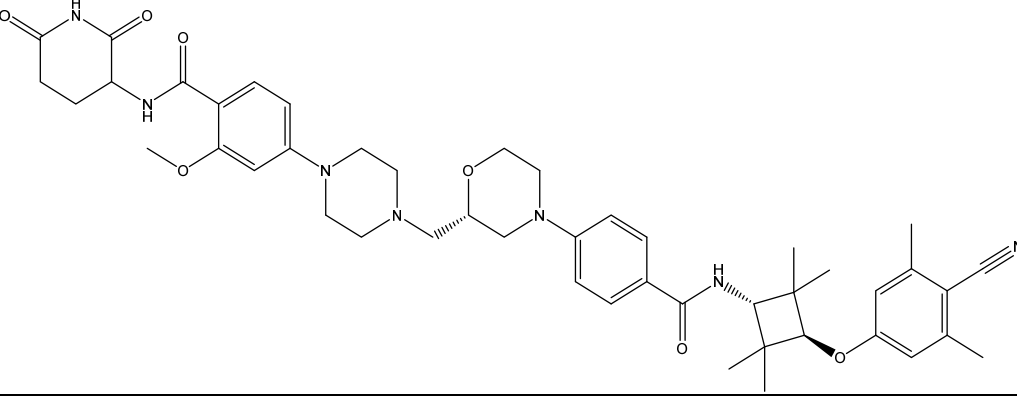
38	
39	
40	
41	
42	

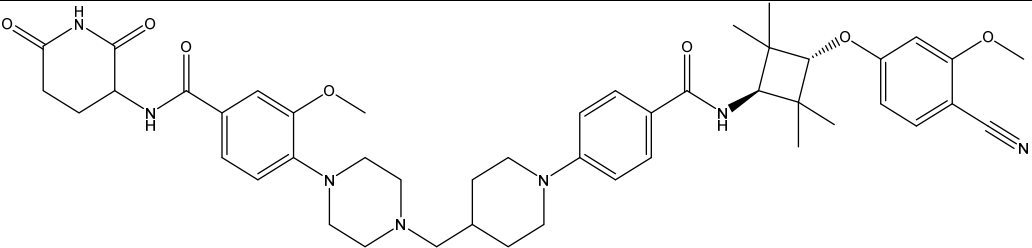
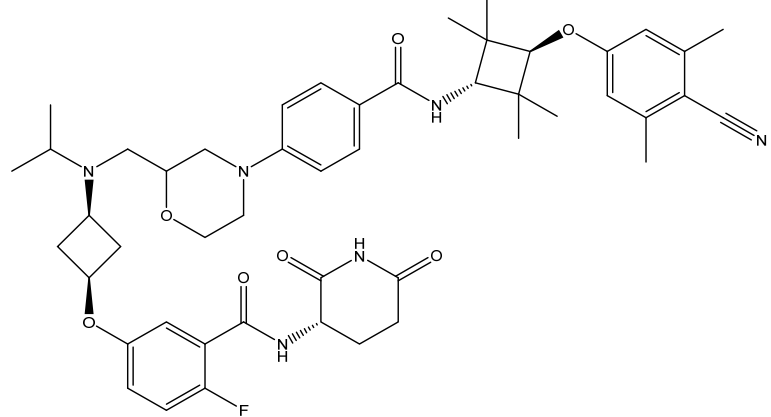
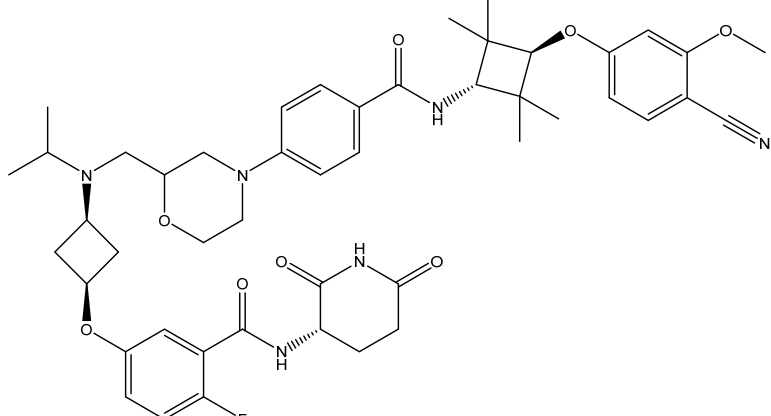
43	
44	
45	

46	
47	
48	
49	

50	
51	
52	

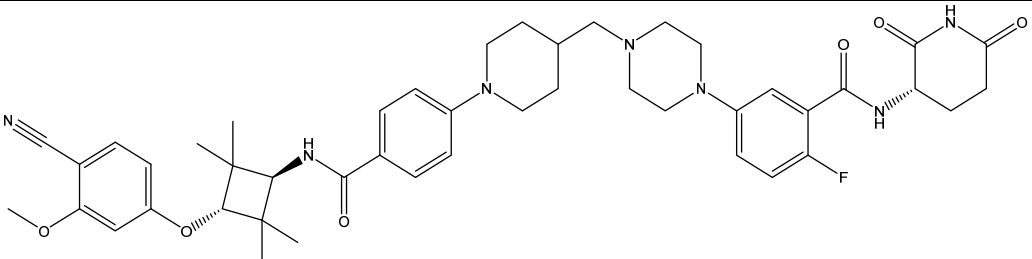
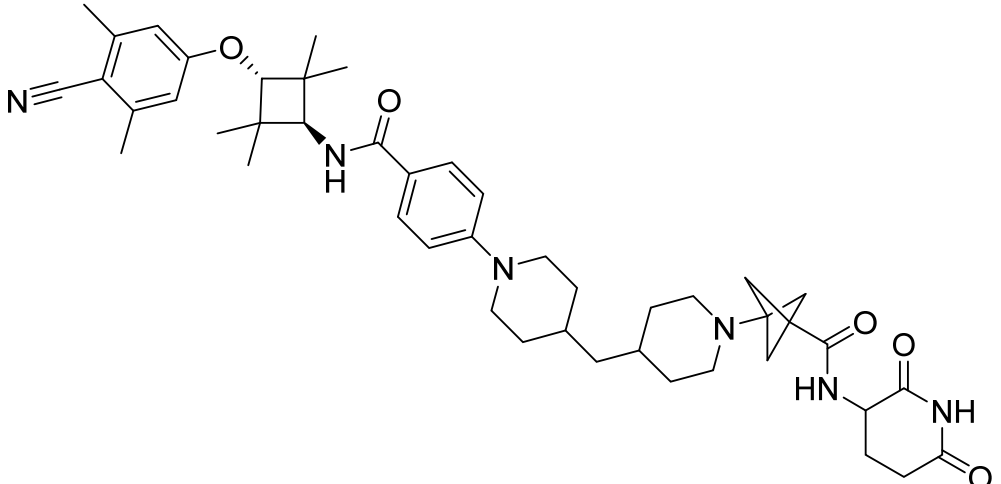
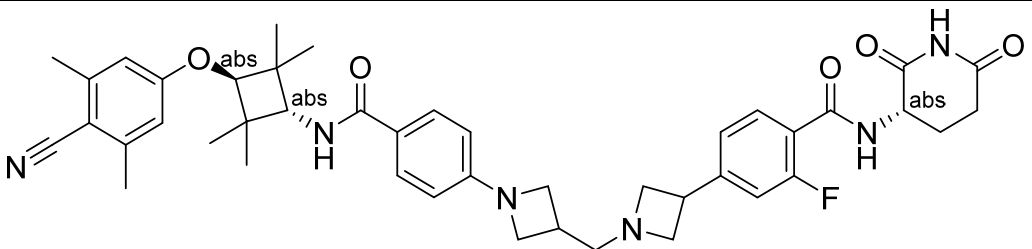
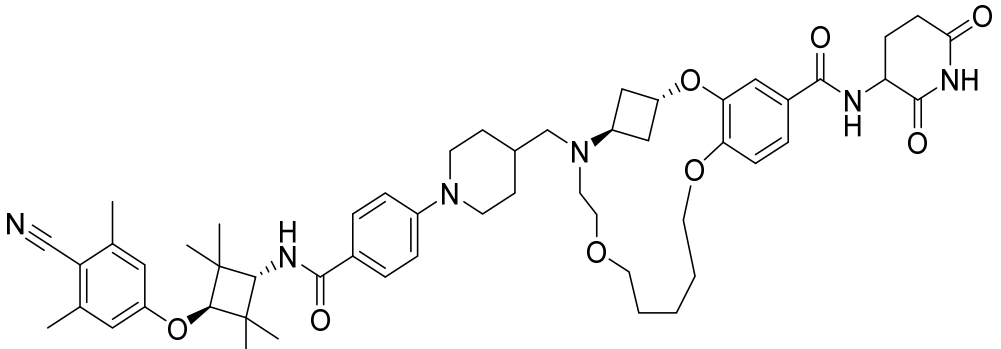
53 5 10	
54 20	
55 25	

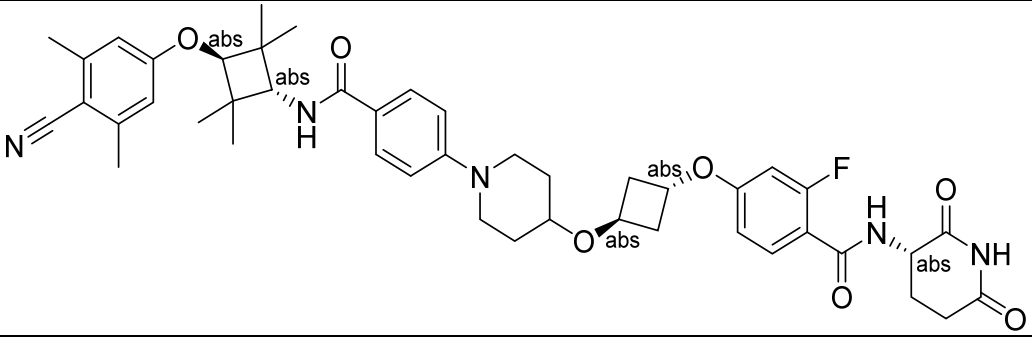
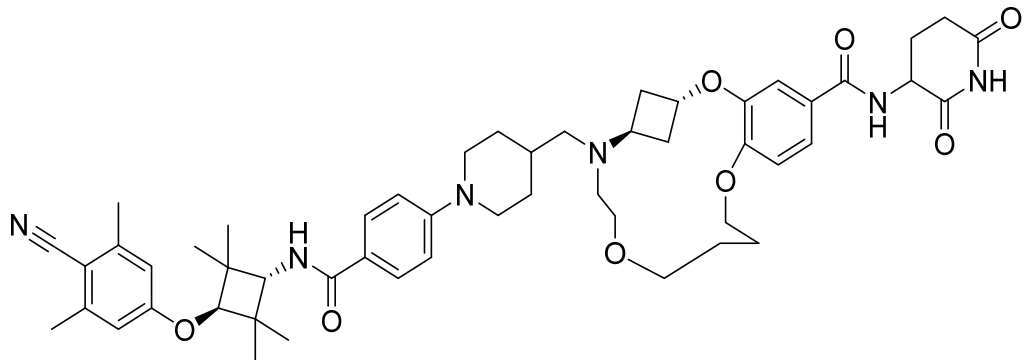
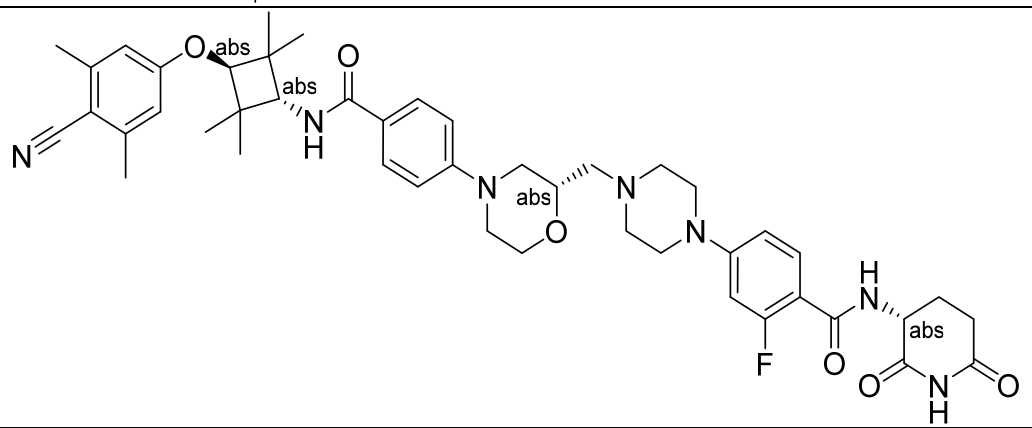
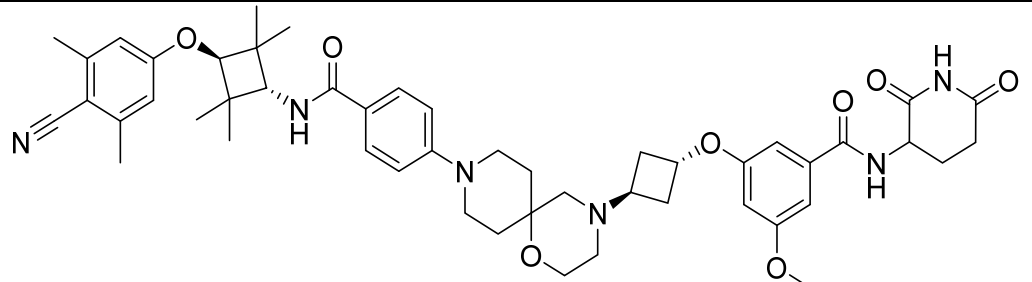
56	
57	
58	
59	

60	
61	
62	

63	
64	
65	

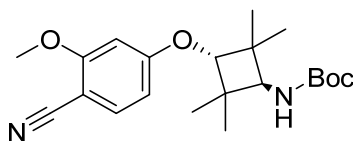
66	
67	
68	

69	
70	
71	
72	

5	73	
10	74	
15	75	
25	76	

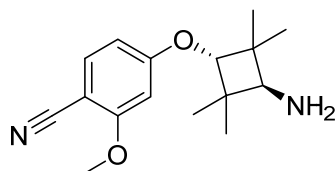
Ejemplo 2 - Síntesis del intermediario 4-((1R,3R)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-metoxibenzonitrilo

Etapa 1: Preparación de ((1R,3R)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamato de terc-butilo



A una solución de N-(3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil)carbamato de terc-butilo (10.00 g, 41.09 mmol, 1.00 eq) en dimetilformamida (100 ml) se añadió hidruro de sodio (3.29 g, 82.19 mmol, 60 % pureza, 2.00 eq) a 0 °C durante 0.5 h. Después a la mezcla se añadió en gotas una solución de 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo (6.83 g, 45.20 mmol, 1.10 eq) en dimetilformamida (10 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 3.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con solvente de cloruro de amonio saturado (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (300 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 8:1) para dar N-[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamato de terc-butilo (10.00 g, 26.70 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 6.76 - 6.59 (m, 2H) 6.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 4.12 (s, 1H) 3.89 (s, 3H) 3.64 - 3.44 (m, 1H) 1.41 (s, 9H) 1.13 (s, 6H) 1.06 (s, 6H).

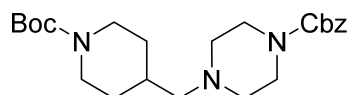
Etapla 2: Preparación de 4-((1R,3R)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-metoxibenzonitrilo



A una solución de N-[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamato de terc-butilo (10.00 g, 26.70 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió ácido clorhídrico / dioxano (4 M, 48.00 ml, 7.19 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2-metoxi-benzonitrilo (8.20 g, 26.38 mmol, 98 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido blanco. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (s, 3H) 7.64 (d, *J*=8.8 Hz, 1H) 6.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1H) 6.53 (d, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H) 4.31 (s, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.06 (d, *J*=5.2 Hz, 1H) 1.33 (s, 6H) 1.11 (s, 6H).

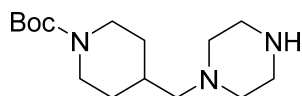
Ejemplo 3 - Síntesis de 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida (Compuesto 1)

Etapla 1: Preparación de 4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo



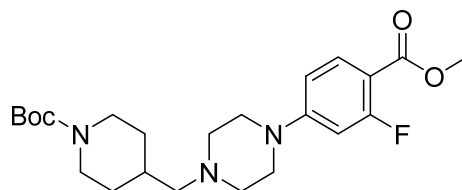
5 A una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10.00 g, 46.89 mmol, 1.00 eq) en metanol (20 ml) se añadió piperazina-1-carboxilato de bencilo (10.33 g, 46.89 mmol, 9.06 ml, 1.00 eq) a 25 °C y se agitó durante 10 h. Después a la mezcla se añadió cianoborohidruro de sodio (4.42 g, 70.33 mmol, 1.50 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 3/1) para dar 4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (15.00 g, 35.92 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.22 - 7.43 (m, 5H), 5.09 - 5.14 (m, 2H), 4.03 - 4.13 (m, 2H), 3.49 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.20 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.63 - 1.82 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.97 - 1.13 (m, 2H).

Etapla 2: Preparación de 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



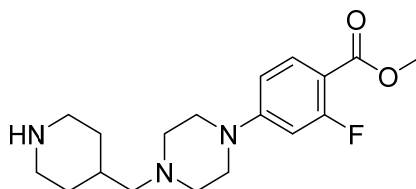
20 A una mezcla de 4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (8.00 g, 19.16 mmol, 1.00 eq) en etanol (50 ml) se añadió hidróxido de paladio en catalizador de carbón activado (2.69 g, 10 % de pureza). La mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. Después la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h en atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.50 g, 15.88 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite negro. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.00 - 4.10 (m, 1H), 3.96 - 4.12 (m, 1H), 3.29 - 3.43 (m, 1H), 2.81 - 2.95 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.42 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.19 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.80 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.01 - 1.12 (m, 2H).

30 Etapla 3: Preparación de 4-[[4-(3-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



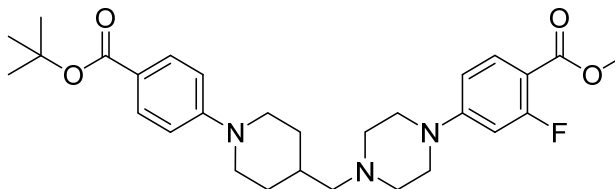
5 A una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzoato de metilo (500.00 mg, 2.15 mmol, 1.00 eq) en dioxano (6 ml) se añadió acetato de paladio(II) (24.09 mg, 107.28 μ mol, 0.05 eq), bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (133.60 mg, 214.56 μ mol, 0.10 eq), carbonato de cesio (1.54 g, 4.72 mmol, 2.20 eq) y 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (669.00 mg, 2.36 mmol, 1.10 eq) a 110 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el
10 filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1 a 1:1) para dar 4-[[4-(3-fluoro-4-metoxycarbonil-fenil)piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (750.00 mg, 1.72 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido pardo negro. LC/MS (ESI) m/z : 436.3 $[M+1]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.82 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=8.8, 2.0$, 1H), 6.50 (dd, $J=14.8, 2.4$, 1H), 4.03 - 4.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.23 - 3.36 (m, 4H), 2.71 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.47 - 2.57 (m, 4H), 2.22 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.59 - 1.71 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.02 - 1.18 (m, 2H).

Etapla 4: Preparación de 2-fluoro-4-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)benzoato de metilo



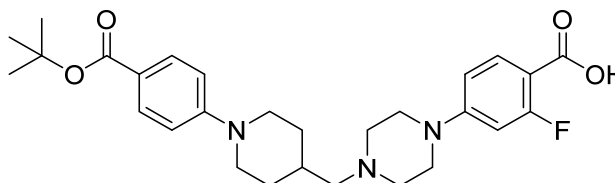
20 A una solución de 4-[[4-(3-fluoro-4-metoxycarbonil-fenil)piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.00 g, 2.30 mmol, 1.00 eq) en acetato de etilo (10 ml) se añadió clorhidrato / acetato de etilo (4 M, 574.01 μ l, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 2-fluoro-4-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]benzoato de metilo (850.00 mg, 2.29 mmol, 99 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z : 336.1 $[M+1]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.76 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.96 - 4.11 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.32 - 3.39 (m, 2H), 3.27 (d, $J=12.8$ Hz, 3H), 3.07 (d, $J=6.8$ Hz, 4H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.01 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.44 (q, $J=11.2$ Hz, 2H).

Etapa 5: Preparación de 4-(4-((1-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo



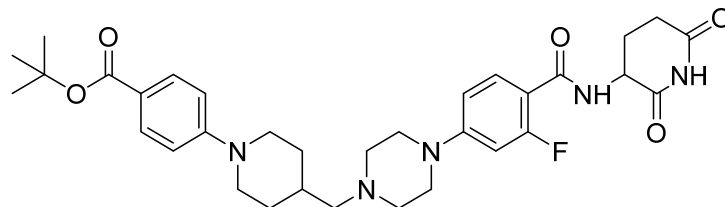
A una solución de 2-fluoro-4-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]benzoato de metilo (850.00 mg, 2.29 mmol, 1.00 eq, ácido clorhídrico) en dioxano (20 ml) se añadieron diacetoxipaladio (51.32 mg, 228.57 μ mol, 0.10 eq), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (213.49 mg, 342.86 μ mol, 0.15 eq), carbonato de cesio (1.86 g, 5.71 mmol, 2.50 eq) y 4-bromobenzoato de terc-butilo (705.25 mg, 2.74 mmol, 1.20 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice en gel (éter de petróleo / acetato de etilo = 20/1 a 3/1) para dar 4-[4-[[1-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-2-fluoro-benzoato de metilo (588.00 mg, 1.15 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z : 512.2 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Preparación de ácido 4-(4-((1-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoico



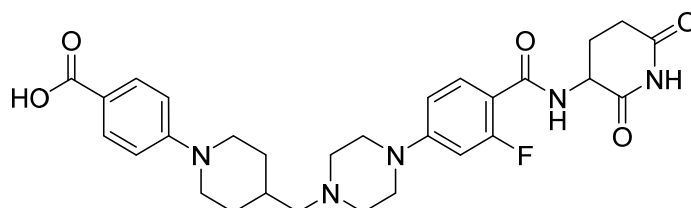
A una solución de 4-[4-[[1-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-2-fluorobenzoato de metilo (588.00 mg, 1.15 mmol, 1.00 eq) en metanol (8.00 ml) y agua (2.00 ml) se añadió LiOH·H₂O (144.68 mg, 3.45 mmol, 3.00 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 5-6 con ácido clorhídrico (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 1), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-[4-[[1-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-2-fluorobenzoico (563.00 mg, 1.13 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z : 498.2 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Preparación de 4-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butilo



A una solución de ácido 4-[4-[[1-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-2-fluoro-benzoico (563.00 mg, 1.13 mmol, 1.00 eq) en dimetilformamida (6 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (229.32 mg, 1.70 mmol, 1.50 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (325.35 mg, 1.70 mmol, 1.5 eq), diisopropiletilamina (731.15 mg, 5.66 mmol, 985.37 μ l, 5.00 eq) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (223.47 mg, 1.36 mmol, 1.20 eq, sal de clorhidrato). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y se separó un sólido púrpura. La mezcla se filtró para dar 4-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]benzoato de terc-butilo (600.00 mg, 987.31 μ mol, 87 % de rendimiento) como un sólido púrpura. LC/MS (ESI) m/z : 608.0 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.03 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.63 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.72 - 6.84 (m, 2H), 4.72 (td, J=12.8, 6.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.53 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.11 (dd, J=12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.79 (d, J=11.2 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.13 - 1.24 (m, 2H).

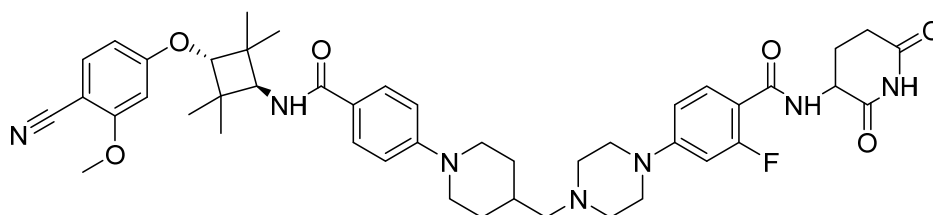
Etapa 8: Preparación de ácido 4-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoico



A una solución de 4-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]benzoato de terc-butilo (600.00 mg, 987.31 μ mol, 1.00 eq) en acetato de etilo (8 ml) se añadió ácido clorhídrico / acetato de etilo (4 M, 246.83 μ l, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 4-[4-[[4-[4-[(2,6-

dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]benzoico (510.00 mg, 924.57 μmol , 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z : 552.2 $[\text{M}+1]^+$.

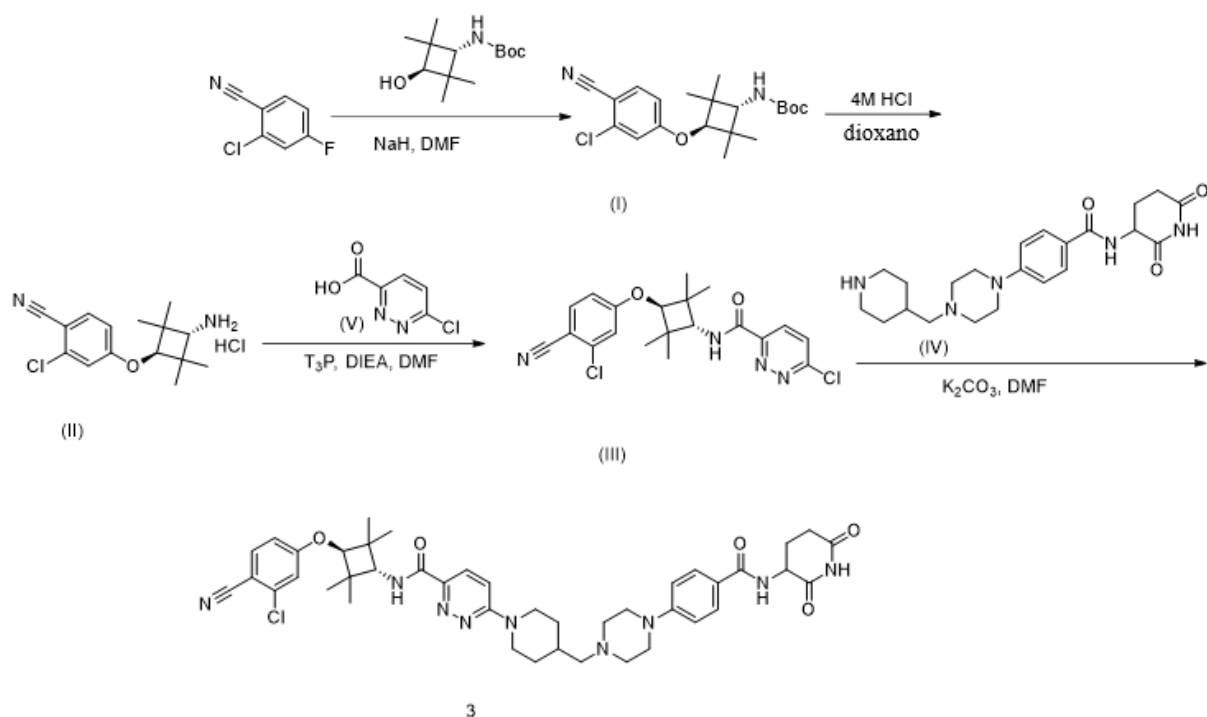
Etapa 9: Preparación de 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida



A una solución de ácido 4-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]benzoico (170.00 mg, 308.19 μmol , 1.00 eq) en dimetilformamida (2 ml) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (54.14 mg, 400.65 μmol , 1.30 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (76.80 mg, 400.65 μmol , 1.30 eq), diisopropiletilamina (199.16 mg, 1.54 mmol, 268.41 μl , 5.00 eq) y 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2-metoxibenzonitrilo (114.95 mg, 369.83 μmol , 1.20 eq, ácido clorhídrico). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h. La mezcla se filtró para dar el filtrado. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar 4-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-benzamida (55.10 mg, 64.42 μmol , 20 % de rendimiento, 99 % de pureza, ácido fórmico) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) m/z : 808.3 $[\text{M}+1]^+$; ^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.74 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.78 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.06 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.73 - 2.85 (m, 3H), 2.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.49 (s, 4H), 2.21 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.76 - 1.85 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.22 - 1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 6H).

Ejemplo 4 - Síntesis de N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenil]piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il]piridazina-3-carboxamida (Compuesto 3)

Esquema 1. Resumen de la síntesis del compuesto 3.



Etapa 1. Síntesis de N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (I)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de N-[(1r,3r)-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (312.9 mg, 1.29 mmol, 1 equiv) en DMF (10 ml), a la que se añadió NaH (154.4 mg, 3.86 mmol, 3 equiv, 60 %) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min y después se añadió 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (200 mg, 1.29 mmol, 1 equiv) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua (45 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 400 mg (crudo) de aceite de N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 379.17 [MH⁺], *t_R* = 1.1.46 min, (2.00 minutos de ejecución).

Etapa 2. Síntesis de 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (II)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (400 mg, 1.06 mmol, 1 equiv) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 20 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 250 mg

(crudo) de 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo como un aceite amarillo.

Etapa 3. Síntesis de 6-cloro-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridazina-3-carboxamida (III)

5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 2-cloro-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (250 mg, 0.90 mmol, 1 equiv), ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (142.17 mg, 0.90 mmol, 1 equiv), DIEA (347.70 mg, 2.69 mmol, 3 equiv), T₃P (856.00 mg, 2.69 mmol, 3 equiv) en DMF (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua (20 ml). La
10 mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice que eluye con acetato de etilo/éter de petróleo (0:100 a 6:1) para proporcionar 250 mg (66.49 %) de 6-cloro-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridazina-3-carboxamida como un sólido amarillo.

15 LC-MS (ES⁺): *m/z* 419.10 [MH⁺], *t_R* = 1.38 min, (2.00 minutos de ejecución).

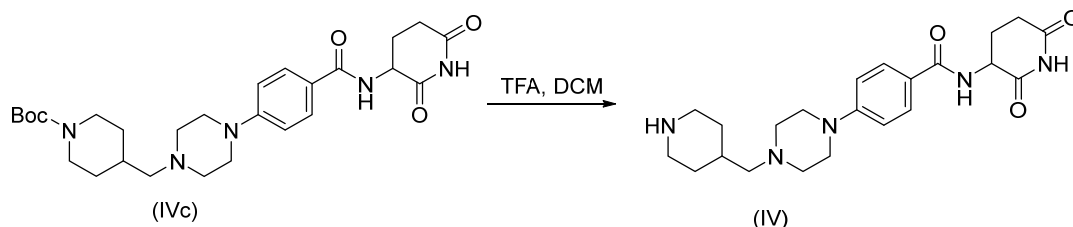
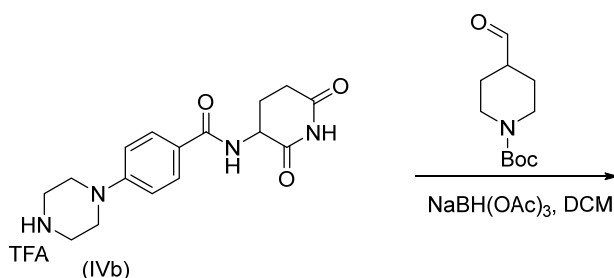
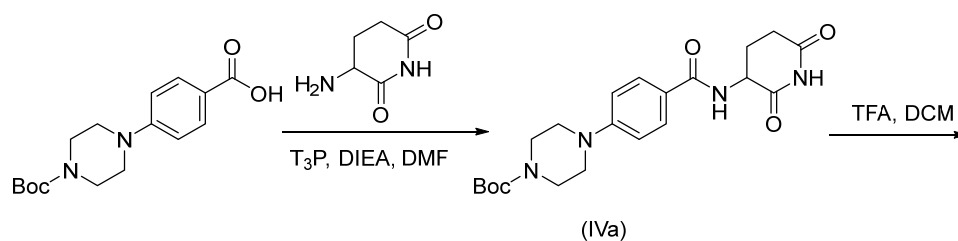
Etapa 4. Síntesis de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[4-[(piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]benzamida (i.v.)

Esquema 2. Resumen de la síntesis de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[4-[(piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]benzamida (IV).

20

25

30



Etapa 4a. Síntesis de 4-[4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (IVa)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 4-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]benzoico (1.30 g, 4.24 mmol, 1.00 equiv), 3-aminopiperidina-2,6-diona (543.70 mg, 4.24 mmol, 1.00 equiv), DIEA (1.64 g, 12.73 mmol, 3.00 equiv), T3P (4.05 g, 12.73 mmol, 3.00 equiv) en DMF (20 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 900 mg (crudo) de 4-[4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como aceite amarillo.

Etapa 4b. Síntesis de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(piperazin-1-il)benzamida (IVb)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 4-[4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 2.16 mmol, 1 equiv) en DCM (20 ml), a la que se añadió TFA (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1.5 h a temperatura

ambiente. La mezcla se concentró al vacío. Esto dio como resultado 600 mg (crudo) de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(piperazin-1-il)benzamida como aceite amarillo.

Etapa 4c. Síntesis de 4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (IVc)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(piperazin-1-il)benzamida (1.00 g, 3.16 mmol, 1.00 equiv), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.70 g, 3.28 mmol, 1.00 equiv), STAB (2.00 g, 0.01 mmol, 3 equiv) en DCM (25 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua (100 ml). La
10 mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 900 mg (crudo) de terc-butilo 4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato como un aceite amarillo.

Etapa 4d. Síntesis de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[4-[(piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]benzamida (IV)
15

- En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 4-[(4-[4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenil]piperazin-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0.97 mmol, 1.00 equiv) en DCM (10 ml), a lo que se añadió TFA (3 ml). La solución resultante se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. Esto dio como resultado en
20 350 mg (crudo) de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[4-[(piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]benzamida como un aceite amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 414.30 [MH⁺], tR = 0.703 min, (2.00 minutos de ejecución).

Etapa 5. Síntesis de N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenil]piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il]piridazina-3-carboxamida (3)

- 25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 6-cloro-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridazina-3-carboxamida (200 mg, 0.48 mmol, 1 equiv), N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[4-[(piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]benzamida (197.20 mg, 0.48 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (197.80 mg, 1.43 mmol, 3 equiv) en DMF (11 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo
30 se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Columna OBD XBridge Prep C18, 5 um, 19*150 mm; Fase móvil A: Agua (con 10 mmol/l de NH₄HCO₃), fase móvil B: CH₃CN; gradiente: 60 % de fase B hasta 70 % en 8 min; detector, UV. Después de la

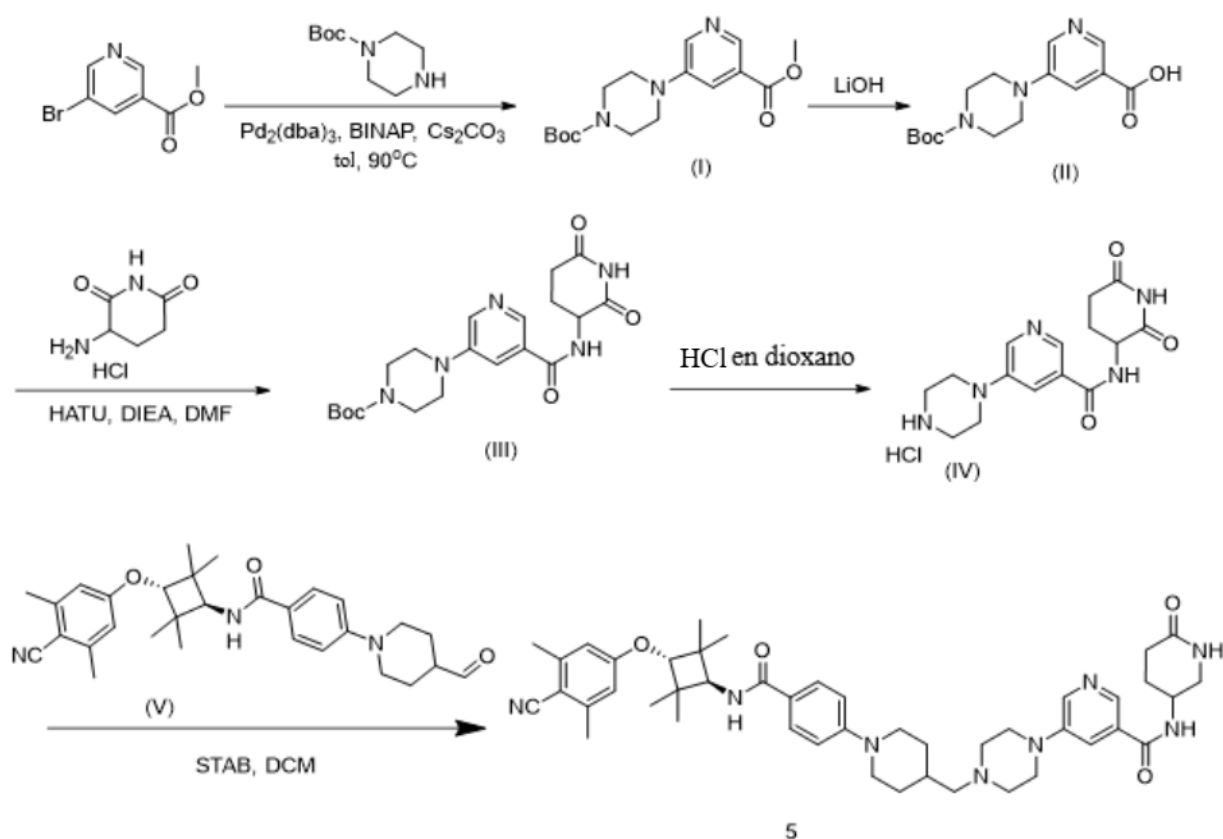
liofilización, 27,8 mg (7.32 %) de N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenil]piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il]piridazina-3-carboxamida como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ10.81 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.83 -7.81 (m, 1H), 7.77-7.45 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05-6.97(m, 3H), 4.76-4.74 (m,1H), 4.52-4.46 (m, 3H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.28-1.03 (m, 15H); LC-MS (ES⁺): *m/z* 796.35 [MH⁺], *t_R* = 1.95 min, (3.00 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₂H₅₀ClN₉O₅ [796.37]

Ejemplo 5 - Síntesis del Compuesto 5

Esquema 3. Resumen de la síntesis del Compuesto 5.



Etapas 1. Síntesis de 4-[5-(metoxycarbonil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (I)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 5-bromopiridina-3-carboxilato de metilo (2 g, 9.258 mmol, 1 equiv), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.90 g, 0.010 mmol, 1.1 equiv), tolueno (40 ml, 375.956 mmol, 40.61 equiv) y Cs₂CO₃ (6.03 g, 18.516 mmol, 2.0 equiv) a

temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió BINAP (0.58 g, 0.926 mmol, 0.1 equiv), Pd₂(dba)₃ (0.85 g, 0.926 mmol, 0.1 equiv) en porciones durante 2 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante toda una noche adicional a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x300 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc (100 % a 35 %) para producir 4-[5-(metoxycarbonil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.4 g, 47.05 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 322.00[MH⁺], *t_R* = 0.911 min, (2.00 minutos de ejecución).

Etapas 2. Síntesis de ácido 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (II)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 4-[5-(metoxycarbonil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.4 g, 4.356 mmol, 1 equiv), MeOH (1.3 ml, 32.109 mmol, 7.37 equiv) y H₂O (12 ml, 666.100 mmol, 152.91 equiv) a temperatura ambiente. A la solución agitada se añadió hidróxido de litio (1.3 g, 54.280 mmol, 12.46 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con MeOH (3x50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES, *m/z*): 308.05[MH⁺], *t_R* = 0.627 min, (2.00 minutos de ejecución).

Etapas 3. Síntesis de 4-[5-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (III)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]piridina-3-carboxílico (500 mg, 1.627 mmol, 1 equiv), clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (267.76 mg, 1.627 mmol, 1.00 equiv), DMF (0.00 ml, 0.052 mmol, 0.03 equiv), DIEA (1,051.27 mg, 8.134 mmol, 5.0 equiv) y HATU (1,237.12 mg, 3.254 mmol, 2.00 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar 4-[5-[(2,6-dioxopiperidin-3-

il)carbamoil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 42.70 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ES, m/z): 418.05[MH⁺], t_R = 0.796 min, (2.00 minutos de ejecución).

Etapa 4. Síntesis de clorhidrato de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)nicotinamida (i.v.)

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadieron 4-[5-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]piridin-3-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg), MeOH (2 ml) y HCl (gas) en 1,4-dioxano(3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 30 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)piridina-3-carboxamida (300 mg) como un sólido blanquecino. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5. Síntesis de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-[[1-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-il)piridina-3-carboxamida (VI)

Una solución/mezcla de (V), 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (100 mg, 0.205 mmol, 1 equiv) y clorhidrato de N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)piridina-3-carboxamida (87.07 mg, 0.246 mmol, 1.2 equiv) en diclorometano se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió STAB (130.39 mg, 0.615 mmol, 3.0 equiv) en porciones durante 5 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante toda una noche adicional a temperatura ambiente. La mezcla se dejó enfriar hasta 0 °C. La reacción se inactivó con agua/hielo a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm 5 um, n; fase móvil, Agua (10 MMOL/L NH₄HCO₃) y ACN (mantener a 57 % de Fase B en 8 min); detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-[[1-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-il)piridina-3-carboxamida (22.6 mg, 13.97 %) como un sólido blanco.

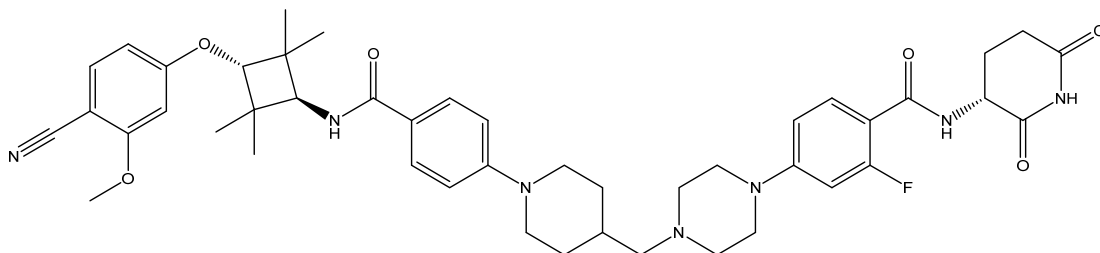
LC-MS (ES, m/z): 789.35[MH⁺], t_R = 2.168 min, (3.00 minutos de ejecución).

¹H-NMR: (CD₃OD, 300MHz): δ 8.42 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.0(d, 2H), 6.71 (s, 2H), 4.92-4.89(m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.38-3.35 (m, 5H), 2.89-2.79 (m, 3H),

2.76-2.74 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.33 (d, 2H), 2.25-2.16 (m, 3H), 1.39-1.31 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).

Fórmula química: C₄₅H₅₆N₈O₅ [788.99].

Ejemplo 6 – Síntesis de 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida (Compuesto 14)



El Compuesto 14 se aisló del Compuesto 1 (preparado como se describió en el Ejemplo 3) mediante el uso de cromatografía de fluidos supercríticos. Mediante el uso del proceso descrito a continuación en la Tabla 2, se aislaron 118 mg del Compuesto 14 a partir del Compuesto 1.

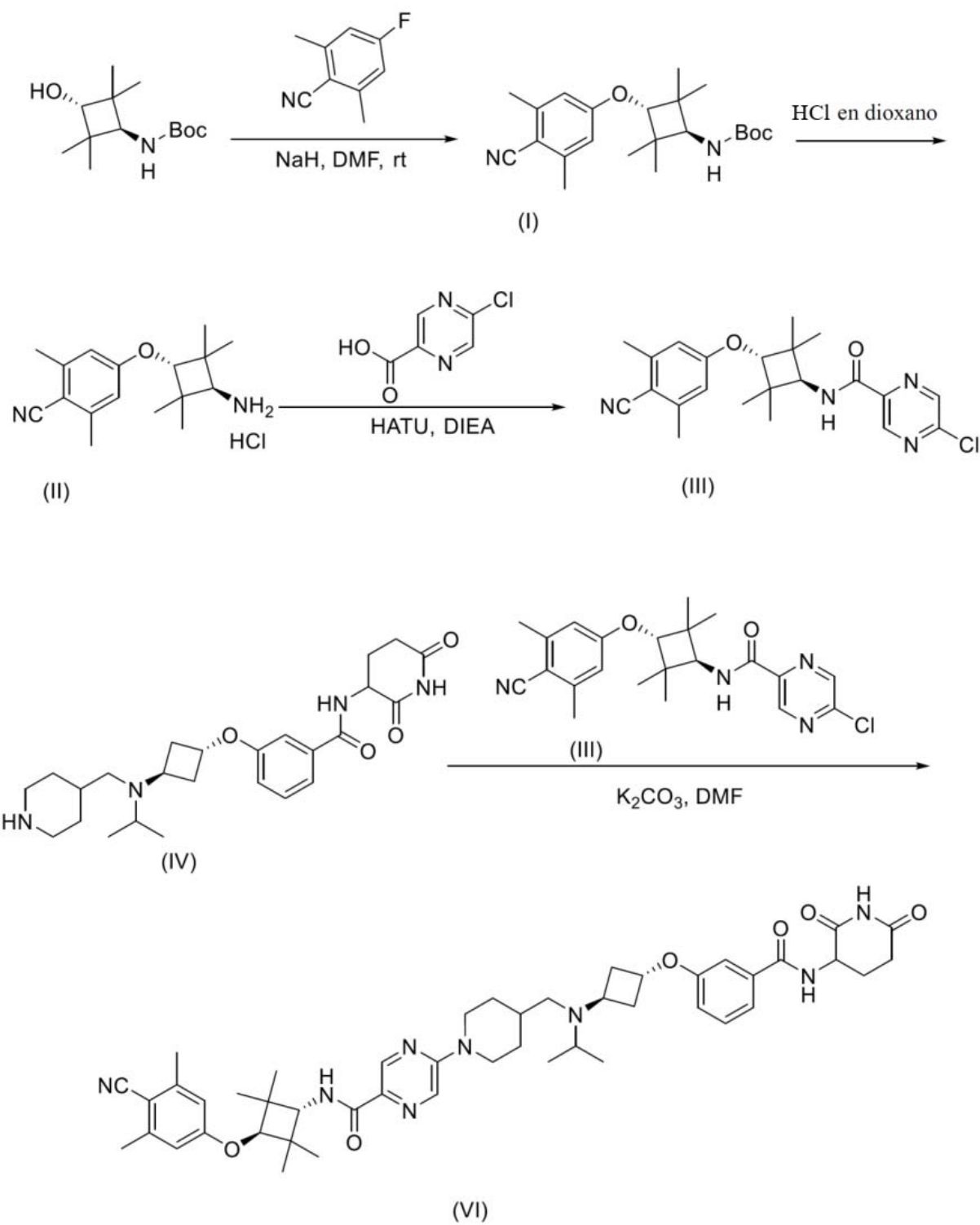
Tabla 2. Condiciones de SFC para el aislamiento del Compuesto 14.

Instrumento	Waters 80Q	
Columna	AD Chiralpak 250×30 mm D.I., 10 um	
Fase móvil	Fase A para CO ₂ supercrítico	Fase B para IPA:ACN=3:1(NH ₃ H ₂ O al 0.1 %)
Elución isocrática	80 % de Fase B (20 % de Fase A)	
Régimen de flujo	80 g/min	
tiempo de ciclo	8.2 min	
Contrapresión	100 bar para mantener el CO ₂ en flujo supercrítico	
UV	220 nm	
Inyección	4.0 ml	

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.84 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 5H), 3.32 - 3.24 (m, 4H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.81 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 14H).

Ejemplo 7 - Síntesis del Compuesto 15

Esquema 4. Resumen de la síntesis del Compuesto 15.



Etapa 1. Síntesis de N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (I)

A una solución de N-[(1r,3r)-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (1.5 g, 6.164 mmol, 1 equiv) en DMF se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 390 mg) a 0 grados C.

5 La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió 4-fluoro-2,6-dimetilbenzonitrilo (1.10 g, 7.397 mmol, 1.20 equiv) y la mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (20 ml) a 0 grados C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La mezcla resultante se lavó con 3x50 ml de agua. El residuo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂ / MeOH 10:1) para
10 proporcionar N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (1.8 g, 78.39 %) como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 317.00 [MH⁺-56], *t_R*=1.469 min, (2.00 minutos de ejecución).

Etapa 2. Síntesis de clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (II)

15 A una solución agitada de N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (1.8 g, 4.832 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano se añadió en porciones en gotas HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 30 grados C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo
20 (1.4 g, 93.81 %) como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 273.25 [MH⁺], *t_R*=0.949 min, (2.00 minutos de ejecución).

Etapa 3. Síntesis de 5-cloro-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazina-2-carboxamida (III)

A una solución agitada de clorhidrato de 2,6-dimetil-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (500 mg, 1.619 mmol, 1 equiv) y ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (282.33 mg, 1.781 mmol, 1.1 equiv) en DMF se añadió DIEA (1.05 g, 8.095 mmol, 5 equiv) y HATU (1.85 g, 4.857 mmol, 3 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con 3x40 ml de agua. El residuo se purificó por TLC
25 preparativa (PE/EtOAc 1:1) para producir 5-cloro-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazina-2-carboxamida (500 mg, 74.80 %) como un sólido amarillo claro.
30

LC-MS (ES⁺): *m/z* 413.25 [MH⁺], *t_R*=1.430 min, (2.00 minutos de ejecución).

Etapa 4. Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetaldehído; N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-[(1r,3r)-3-[[[(piperidin-4-il)metil](propan-2-il)amino]ciclobutoxi]benzamida (IV)

A una solución agitada de 4-[[[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenoxi]ciclobutil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 1 equiv) en 1,4-dioxano se añadió en porciones en gotas HCl(gas) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 30 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 457.27 [MH⁺], *t_R* = 0.806 min, (2.00 minutos de ejecución).

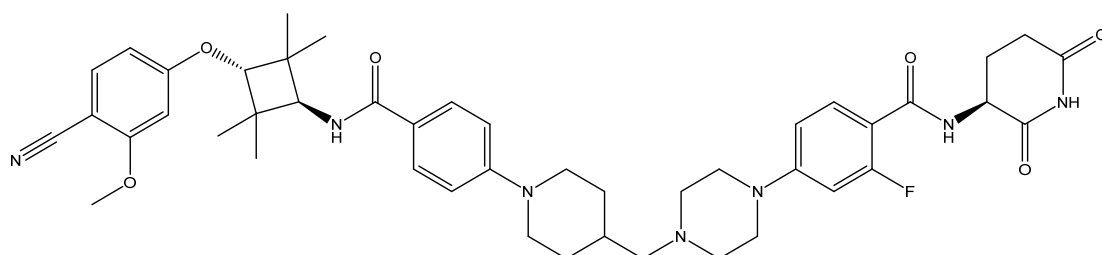
Etapa 5. Síntesis de 5-(4-[[[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenoxi]ciclobutil]amino]metil]piperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazina-2-carboxamida (Compuesto 3)

A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroacetaldehído; N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-[(1r,3r)-3-[[[(piperidin-4-il)metil](propan-2-il)amino]ciclobutoxi]benzamida (100 mg, 0.180 mmol, 1 equiv) y 5-cloro-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazina-2-carboxamida (81.90 mg, 0.198 mmol, 1.1 equiv) en DMF se añadió K₂CO₃ (74.76 mg, 0.541 mmol, 3 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 60 grados C. Esto dio como resultado 5-(4-[[[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenoxi]ciclobutil]amino]metil]piperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazina-2-carboxamida (25.8 mg, 17.18 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.03 (t, *J* = 12.5 Hz, 3H), 2.84 (dd, *J* = 17.3, 7.4 Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.36 (s, 2H), 2.23 (tt, *J* = 11.6, 7.0 Hz, 4H), 2.00 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.18 (s, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.92 (s, 0H), 0.12 (s, 1H).

LC-MS (ES⁺): *m/z* 833.55 [MH⁺], *t_R* = 1.646 min, (3.00 minutos de ejecución).

Ejemplo 8 - Síntesis de 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida (Compuesto 21)



5

El Compuesto 21 se aisló del Compuesto 1 (preparado como se describió en el Ejemplo 3) mediante el uso de cromatografía de fluidos supercríticos. Mediante el uso del proceso descrito anteriormente en la Tabla 2, 71 mg del Compuesto 21 se aislaron a partir del Compuesto 1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.84 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H),
 10 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 5H), 3.32 - 3.24 (m, 4H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.81 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 14H).

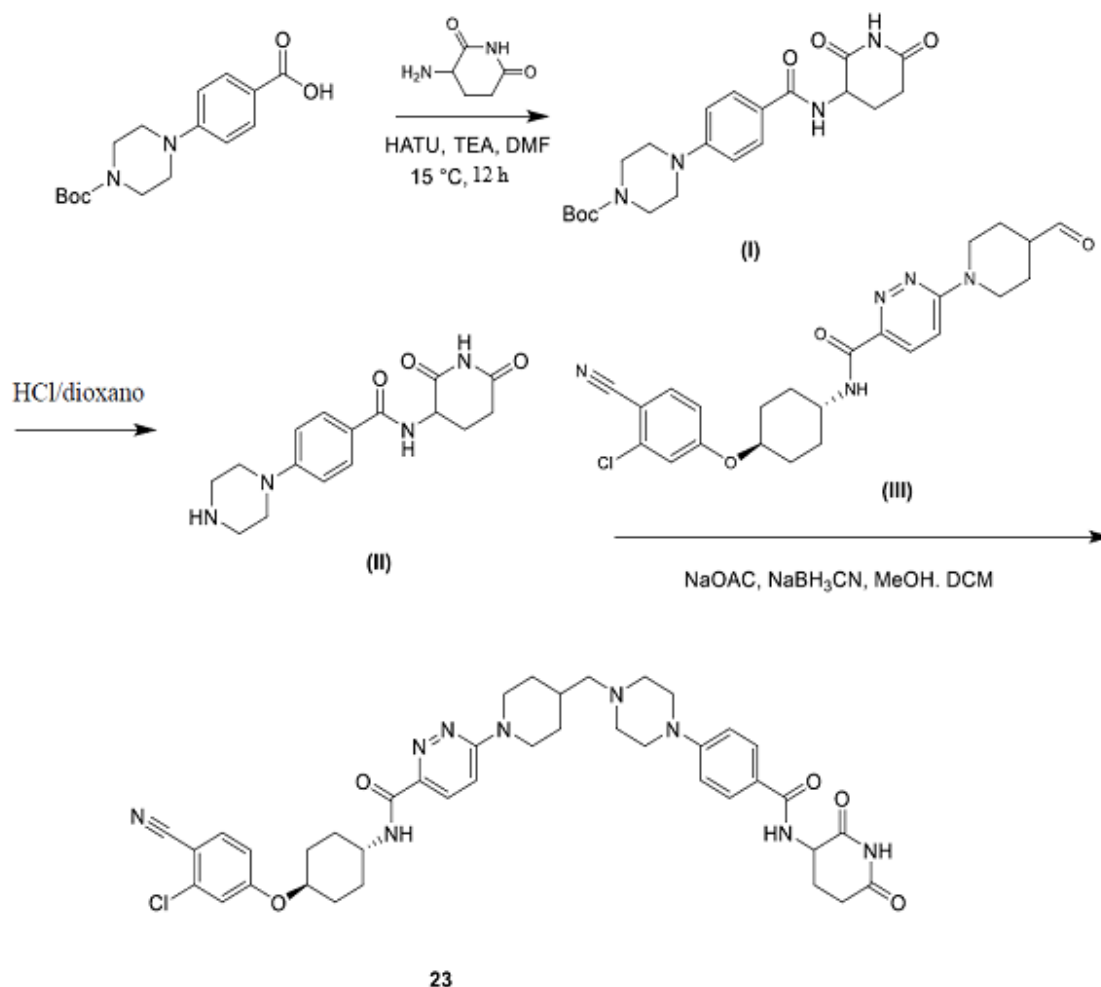
15 Ejemplo 9 - Síntesis del Compuesto 23

Esquema 5. Resumen de la síntesis del Compuesto 23.

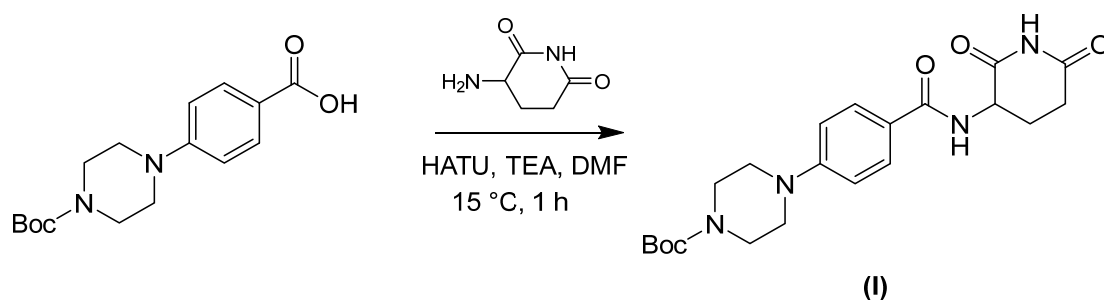
20

25

30



Etapa 1. Preparación de (I), 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

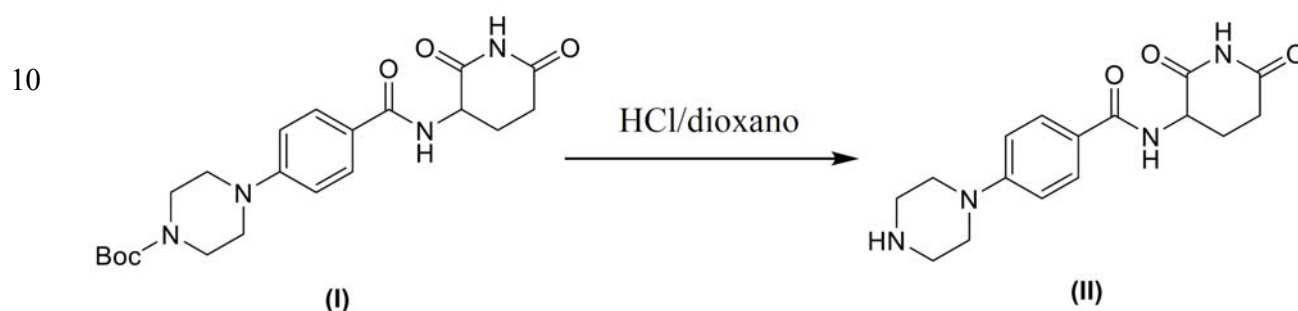


A una solución de ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)benzoico (500 mg, 1.63 mmol, 1 *eq*) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (209 mg, 1.27 mmol, 1 *eq*, clorhidrato) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametiluronio (930 mg, 2.45 mmol, 1.5 *eq*) y trietilamina (495 mg, 4.90 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La LCMS demostró que la reacción se había completado y que se

puede detectar la MS deseada. Se vertió agua (100 ml) en la mezcla y se agitó durante 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 20:1). El compuesto 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 0.88 mmol, 54 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanquecino.

Fórmula química: $C_{21}H_{28}O_5N_4$, Peso molecular: 416.47

Etapa 2. Preparación de (II), N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-piperazin-1-il-benzamida



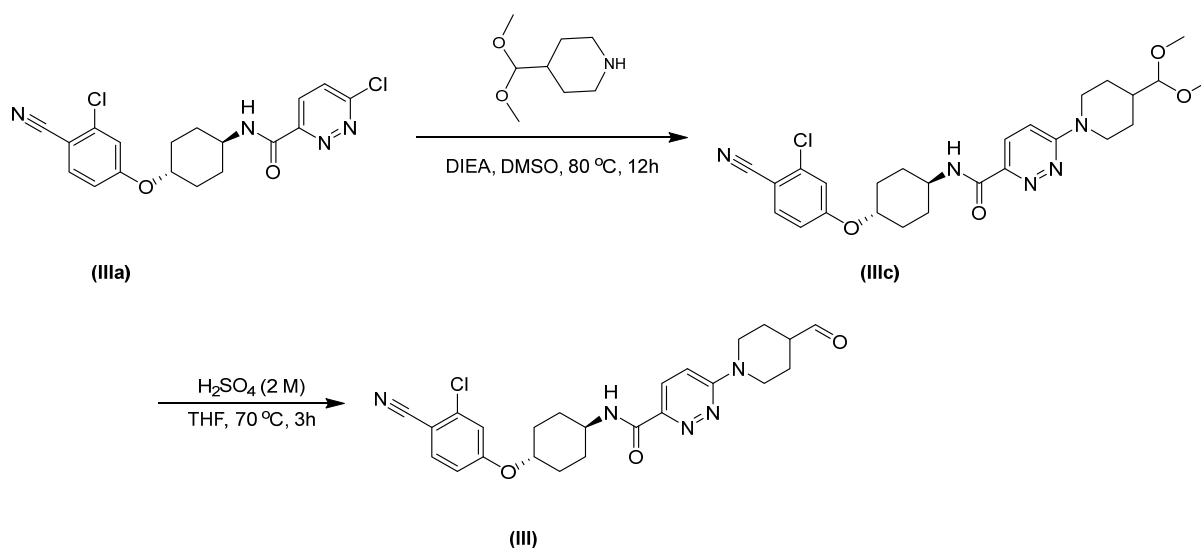
A una solución de 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 0.88 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 10 ml, 45.02 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La LCMS detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-piperazin-1-il-benzamida se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-piperazin-1-il-benzamida (300 mg, 0.85 mmol, 95 % de rendimiento, clorhidrato) se obtuvo como un sólido blanquecino.

LCMS: MS (ESI) m/z : 317.1 $[M+1]^+$

Fórmula química: $C_{16}H_{20}O_3N_4$, Peso molecular: 316.1

Etapa 3. Preparación de III

30



Preparación de IIIa:

A una solución de 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo (100 g, 579.48 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (1 l) y agua (1 l) se añadió hidrato de litio (48.63 g, 1.16 mol, 2 *eq*) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) demostró que el 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo se consumió completamente. La mezcla de reacción se vertió en clorhídrico (2.0 M, 600 ml), y se extrajo con diclorometano (800 ml* 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 l * 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (500 ml). Se obtuvo ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (70 g, 436.22 mmol, 75 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco.

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆),

δ: 14.08 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=9.2 Hz, 1H).

Fórmula química: C₅H₃ClN₂O₂, Peso molecular: 158.54.

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 3

Una solución de 4-(4-aminociclohexoxi)-2-cloro-benzonitrilo (40 g, 139.28 mmol, 1 *eq*, sal de HCl), ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (28.71 g, 181.07 mmol, 1.3 *eq*) y trietilamina (56.38 g, 557.13 mmol, 4 *eq*) en diclorometano (400 ml) se cargó lentamente con 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano 2,4,6-trióxido (106.36 g, 167.14 mmol, 50 % en acetato de etilo, 1.2 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 2.5 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) indicó que el 4-(4-aminociclohexoxi)-2-cloro-benzonitrilo se consumió completamente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (3 l),

y se extrajo con diclorometano (2 l* 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 l* 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituro con acetato de etilo (500 ml). Se obtuvo 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (50 g, 125.24 mmol, 90 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco.

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆),

δ: 9.12 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.55- 4.49 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.55 - 1.53 (m, 2H).

Fórmula química: C₁₈H₁₆Cl₂N₄O₂, Peso molecular: 391.25.

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 18

Preparación de (IIIc): Una solución de 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (5 g, 12.78 mmol, 1 *eq*), 4-(dimetoximetil)piperidina (2.03 g, 12.78 mmol, 1 *eq*) y diisopropiletilamina (4.95 g, 38.34 mmol, 3 *eq*) en dimetilsulfóxido (50 ml) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La LC-MS demostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se vertió en (500 ml) de agua y se agitó a 25 °C durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío. El residuo se trituro con acetato de etilo y éter de petróleo (30 ml, 1:3) para dar N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (3.2 g, 6.23 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) *m/z*: 514.1 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₂₆H₃₂ClN₅O₄, Peso molecular: 514.02

Preparación de (III)

A una solución de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (3 g, 5.84 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió ácido sulfúrico (2 M en agua, 87 ml, 30 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) indicó que el reactivo 1 se consumió completamente. El pH se ajustó a 8 con hidróxido de sodio (2 M en agua), después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (2.6 g, 5.56 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆)

δ = 9.75 - 9.55 (m, 1H), 8.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J*=9.2, 15.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.14 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.11 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 4H), 1.69 - 1.48 (m, 6H)

5 Fórmula química: C₂₄H₂₆ClN₅O₃, Peso molecular: 467.95

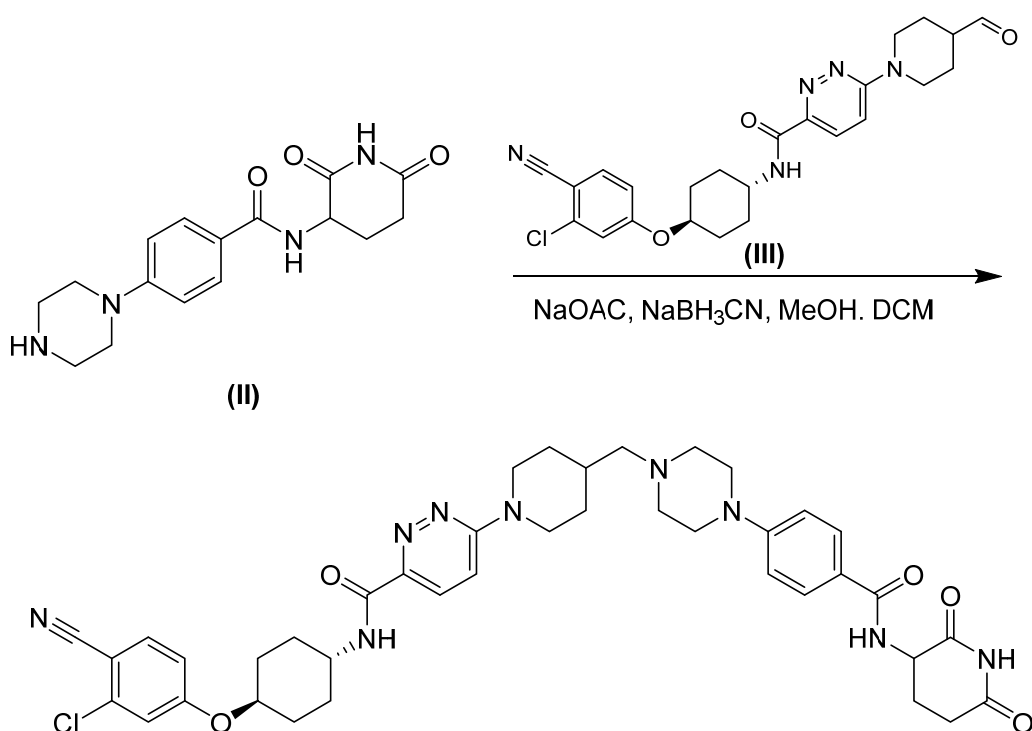
Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 26.

Etapa 4. Preparación de (IV), N-[4-(3-cloro-4-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]fenil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida

10

15

20



23

25

30

A una solución de N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-piperazin-1-il-benzamida (113 mg, 0.32 mmol, 1 *eq*, HCl) en metanol (2 ml) se añadió acetato de sodio (52 mg, 0.64 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0.5 h. Después se añadió N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (150 mg, 0.32 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (2 ml) a la mezcla, se añadió ácido acético (0.5 ml) y cianoborohidruro de sodio (40 mg, 0.64 mmol, 2 *eq*) a la mezcla, la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado y que se puede detectar la MS deseada. Se vertió agua (20 ml) en la mezcla y se agitó durante 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica

combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 %FA)-ACN]; B%: 12 %-42 %, 10 min). El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-

5 piperidil]piridazina-3-carboxamida (51.1 mg, 0.06 mmol, 19 % de rendimiento, 99 % de pureza, formiato) se obtuvo como un sólido.

LCMS: MS (ESI) m/z : 770.3 $[M+23]^+$

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

10 δ : 10.83 (s, 1H), 8.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=8.8, 18.4$ Hz, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 4H), 3.85 (s, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.02 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.20 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.10 (d, $J=9.2$ Hz, 4H), 2.02 - 1.77 (m, 6H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.51 (d, $J=12.8$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J=11.6$ Hz, 2H)

Fórmula química: $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{ClO}_5\text{N}_9$, Peso molecular: 767.33

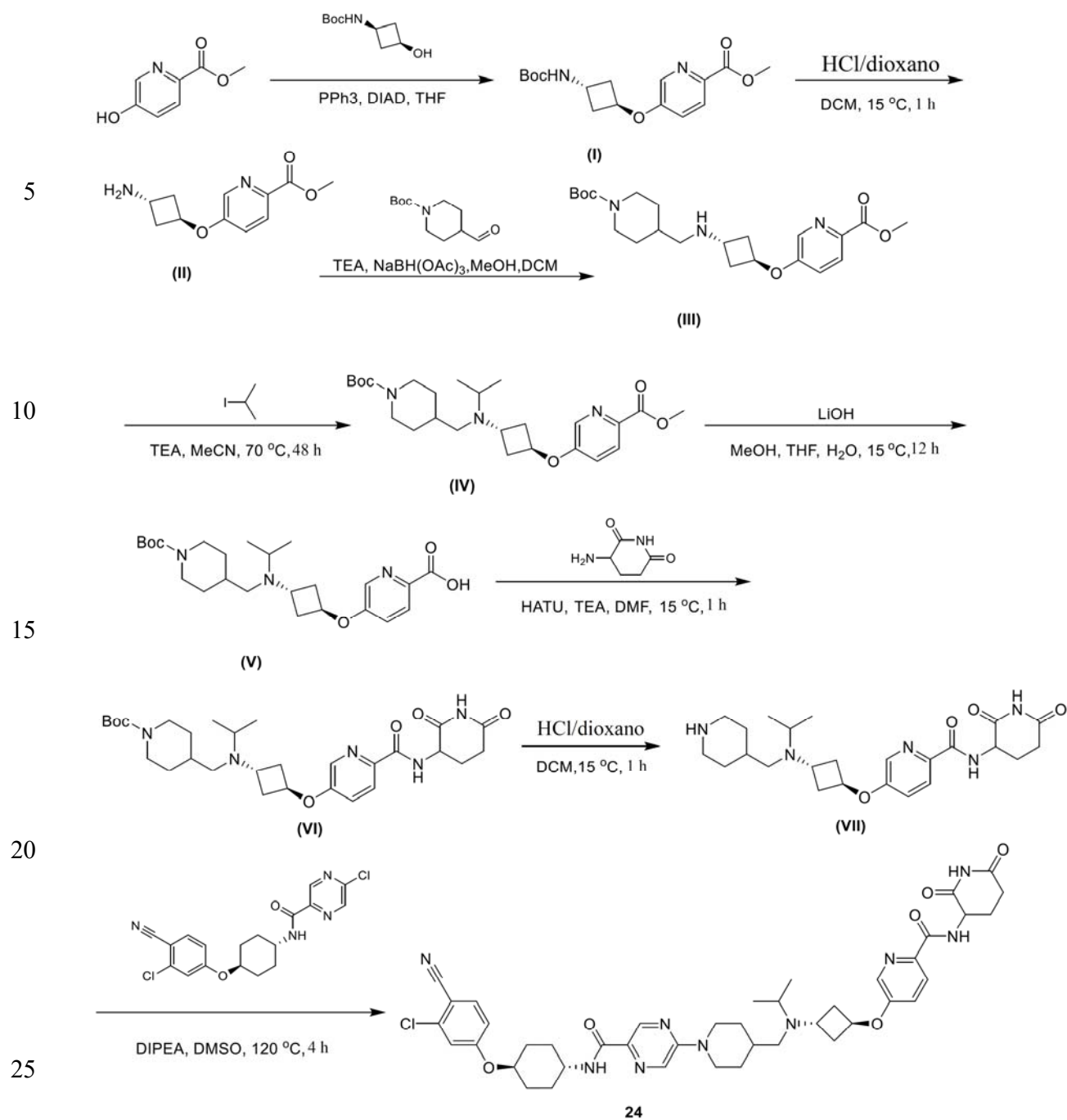
15 Ejemplo 10 - Síntesis del Compuesto 24

Esquema 6. Resumen de la síntesis del Compuesto 24.

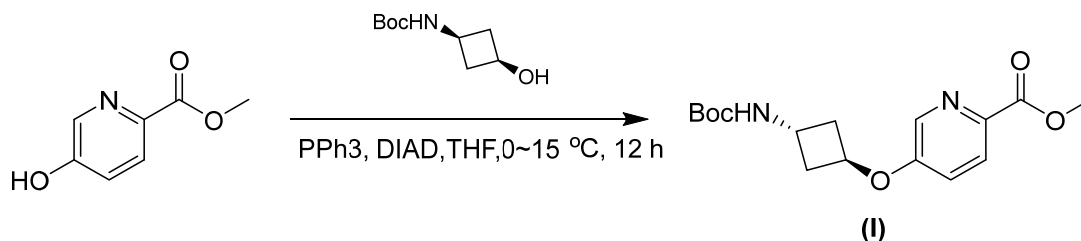
20

25

30



Etapa 1. Preparación de (I), 5-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo

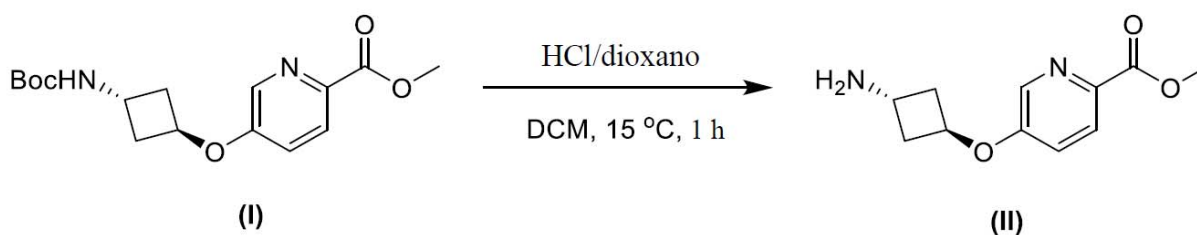


5 A una solución de 5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 3.27 mmol, 1 *eq*), N-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo (611 mg, 3.27 mmol, 1 *eq*) y trifenilfosfina (1.28 g, 4.90 mmol, 1.5 *eq*) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (990 mg, 4.90 mmol, 1.5 *eq*) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 horas. La LCMS
10 demostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 3/1). Se obtuvo 5-[3-(terc-
15 butoxycarbonilamino)ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (3 g, crudo) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) m/z : 323.1 $[M+1]^+$

Fórmula química: $C_{16}H_{22}N_2O_5$, Peso molecular: 322.36

Etapa 2. Preparación de (II), 5-(3-aminociclobutoxi)piridina-2-carboxilato de metilo



25 A una solución de 5-[3-(terc-butoxycarbonilamino)ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (3 g, 9.31 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) indicó que el 5-[3-(terc-butoxycarbonilamino)ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo se consumió completamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se
30 trituró con acetato de etilo (15 ml). El 5-(3-aminociclobutoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (760 mg, 2.94 mmol, 31 % de rendimiento para 2 etapas, clorhidrato) se obtuvo como un sólido blanco.

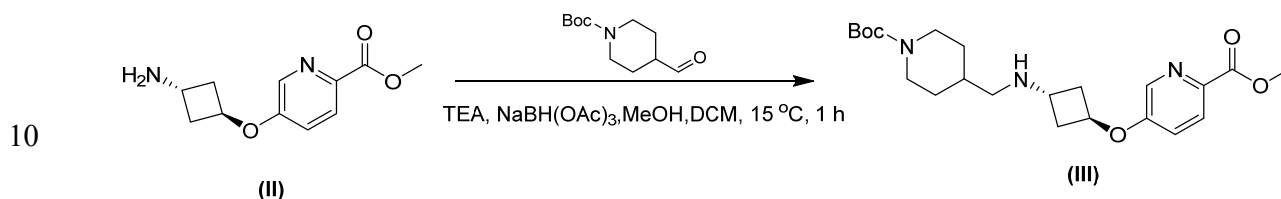
^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8.63 (s, 3H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=2.8, 8.8$ Hz, 1H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 1H)

Fórmula química: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, Peso molecular: 222.24

5 Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 16.

Etapa 3. Preparación de (III), 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metilamino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo



Una solución de 5-(3-aminociclobutoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (700 mg, 2.71 mmol, 1 *eq*, clorhidrato) y trietilamina (821 mg, 8.12 mmol, 3 *eq*) en metanol (10 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó a 15 °C durante 0.5 horas. Se añadió 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (577 mg, 2.71 mmol, 1 *eq*). Después se añadió acetato de borohidruro de sodio (1.72 g, 8.12 mmol, 3 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 0.5 horas. La LCMS demostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se inactivó por agua (50 ml), y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (10 ml). El 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metilamino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (460 mg, 1.10 mmol, 40 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

15

20

LCMS: MS (ESI) m/z : 418.2 $[\text{M}+1]^+$

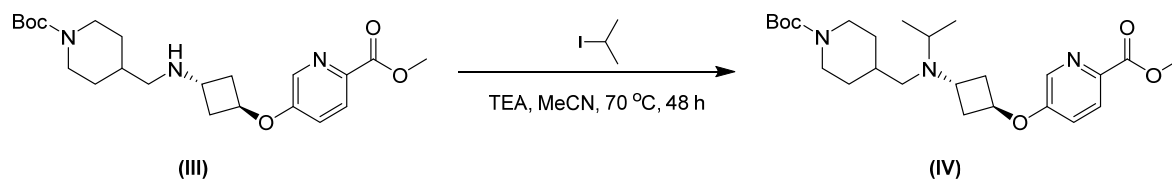
^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

25 δ : 9.28 (s, 2H), 8.32 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=2.8, 8.8$ Hz, 1H), 5.29 - 5.03 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 1.89 (d, $J=19.2$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.07 (dq, $J=4.0, 12.0$ Hz, 2H)

Fórmula química: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$, Peso molecular: 417.46

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 27.

30 Etapa 4. Preparación de (IV), 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo



A una solución de 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metilamino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (410 mg, 0.97 mmol, 1 *eq*) y trietilamina (494 mg, 4.89 mmol, 5 *eq*) en acetonitrilo (5 ml) se añadió 2-yodopropano (1.66 g, 9.77 mmol, 10 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 48 h. La cromatografía en capa fina (diclorometano: metanol = 10:1) indicó que el 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metilamino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo se consumió completamente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1). El 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 0.64 mmol, 66 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

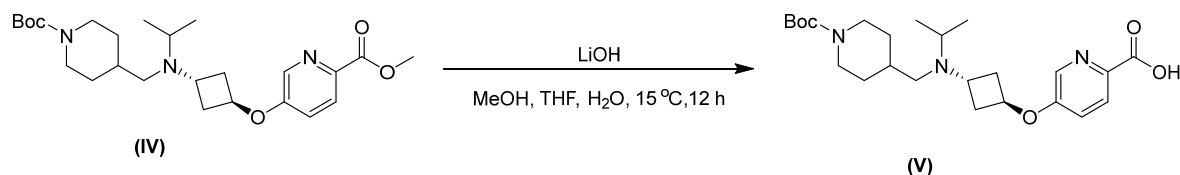
^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (d, $J=13.6$ Hz, 4H), 1.99 (s, 1H), 1.70 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.39 (s, 11H), 1.17 (s, 2H), 0.90 (d, $J=4.0$ Hz, 8H)

Fórmula química: $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$, Peso molecular: 461.59

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 39.

Etapas 5. Preparación de (V), ácido 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxílico



A una solución de 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 0.64 mmol, 1 *eq*) en metanol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (109 mg, 2.60 mmol, 4 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 horas. La LCMS demostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El pH se ajustó a 6

con ácido clorhídrico 1 M, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.1 %TFA)-ACN]; B%: 23 %-53 %, 9 min). Se obtuvo ácido 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxílico (230 mg, 0.40 mmol, 63 % de rendimiento, ácido trifluoroacético) como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z : 448.4 $[M+1]^+$

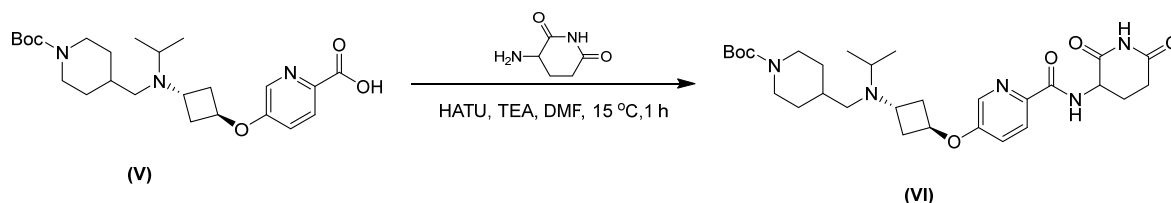
^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

δ : 9.00 (s, 1H), 8.33 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=2.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.31 - 4.09 (m, 1H), 3.96 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.27 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.12 - 1.01 (m, 2H)

Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$, Peso molecular: 447.57

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 37.

Etapa 6. Preparación de (VI), 4-[[[3-[[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-piridil]oxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de ácido 5-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxílico (180 mg, 0.32 mmol, 1 *eq*, ácido trifluoroacético), trietilamina (64 mg, 0.64 mmol, 2 *eq*) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-*n,n,n',n'*-tetrametiluronio (182 mg, 0.48 mmol, 1.5 *eq*) en dimetil formamida (3 ml) se agitó a 15 °C durante 0.5 horas. Luego se añadió una solución de trietilamina (64 mg, 0.64 mmol, 2 *eq*) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (79 mg, 0.48 mmol, 1.5 *eq*, ácido clorhídrico) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 0.5 horas. La LCMS demostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano / metanol =100/1 a 20/1). Se obtuvo 4-[[[3-[[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-

piridil]oxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0.28 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z : 558.0 $[M+1]^+$

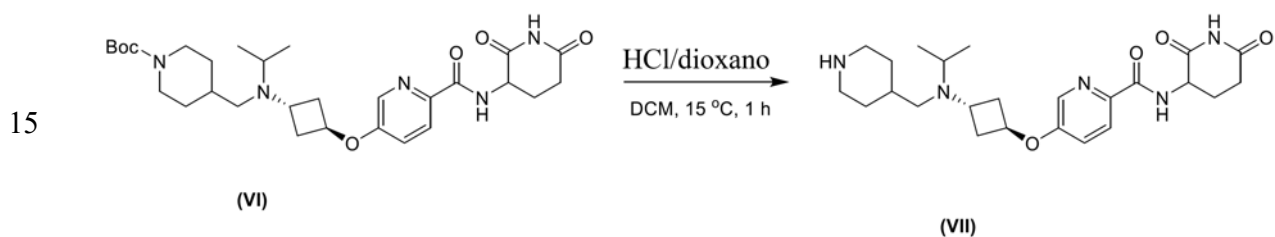
^1H NMR: (400 MHz, CLOROFORMO- d)

5 δ : 8.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 4.89 - 4.64 (m, 2H), 4.30 - 3.97 (m, 6H), 3.83 - 3.59 (m, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 3H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.45 - 2.20 (m, 6H), 2.08 - 2.03 (m, 6H), 1.78 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 10H), 1.30 - 1.24 (m, 6H), 0.97 (d, $J=6.4$ Hz, 7H)

Fórmula química: $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6$, Peso molecular: 557.68

10 Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 43.

Etapa 7 Preparación de (VII), N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-[isopropil(4-piperidilmetil)amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxamida



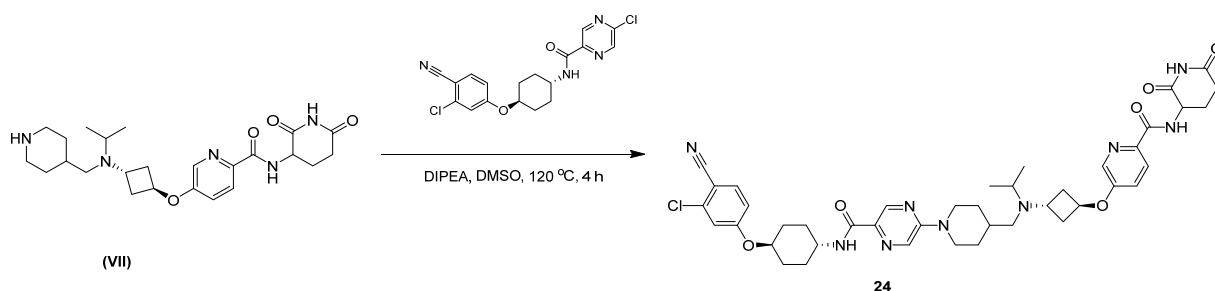
A una solución de 4-[[[3-[[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-piridil]oxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0.28 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. La LCMS demostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se obtuvo N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-[isopropil(4-piperidilmetil)amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxamida (140 mg, crudo, clorhidrato) como un sólido gris.

25 LCMS: MS (ESI) m/z : 458.1 $[M+1]^+$

Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$, Peso molecular: 457.57

Etapa 8. Preparación del Compuesto núm. 24 N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-5-[4-[[[3-[[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-piridil]oxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]-1-piperidil]pirazina-2-carboxamida

30



Una solución de N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-[isopropil(4-piperidil)amino]ciclobutoxi]piridina-2-carboxamida (140 mg, 0.28 mmol, 1 *eq*, clorhidrato), 5-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirazina-2-carboxamida (110 mg, 0.28 mmol, 1 *eq*) y diisopropil etil amina (109 mg, 0.85 mmol, 3 *eq*) en dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó a 120 °C durante 4 horas. La LCMS demostró la detección del compuesto deseado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 %FA)-ACN]; B%: 21 %-48 %, 10 min). Se obtuvo N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-5-[4-[[[3-[[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-piridil]oxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]-1-piperidil]pirazina-2-carboxamida (108 mg, 0.12 mmol, 43 % de rendimiento, 99 % de pureza, formiato) como un sólido blanquecino.

LCMS: MS (ESI) m/z : 812.2 $[M+1]^+$

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

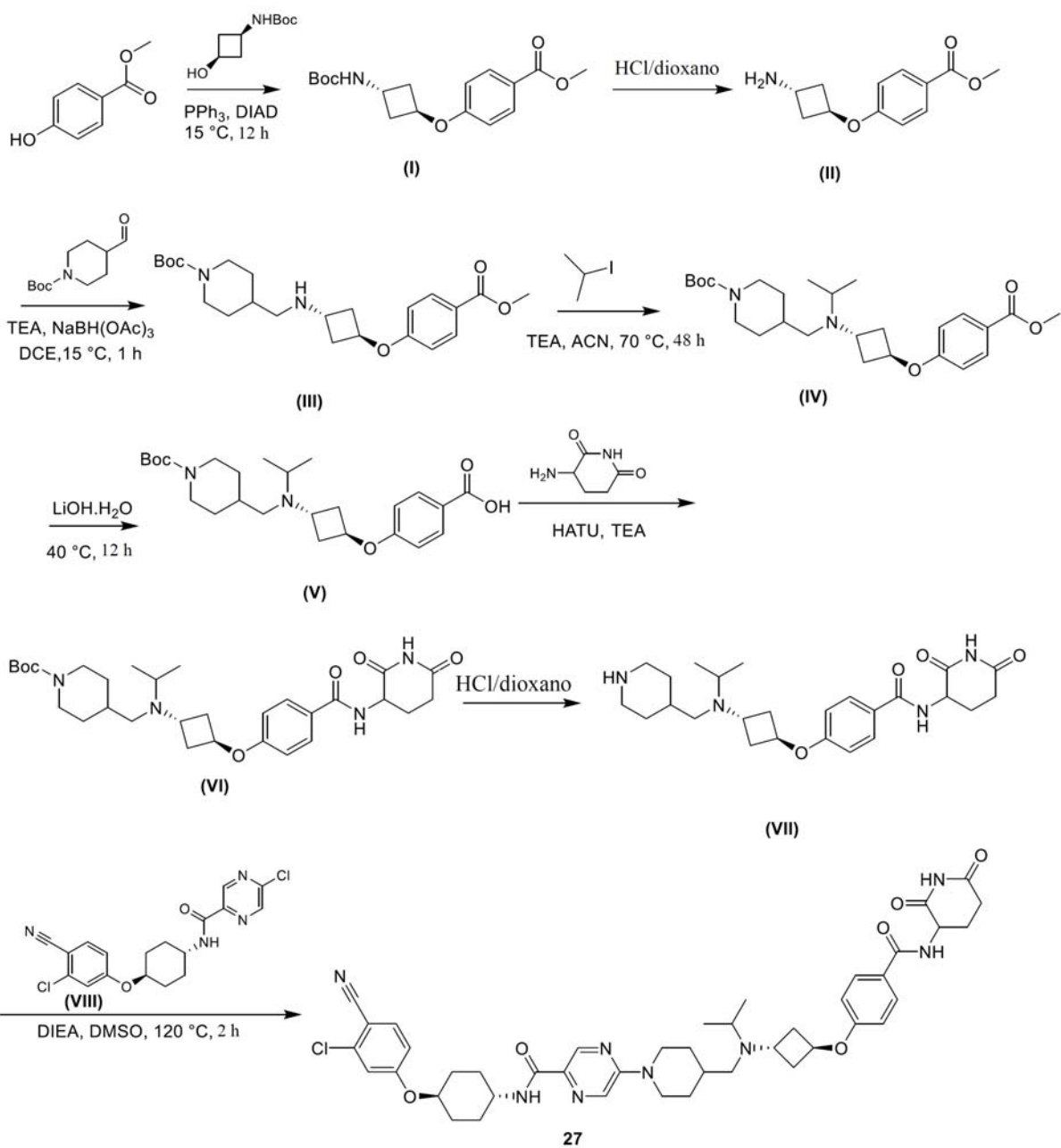
δ : 10.84 (s, 1H), 8.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.11 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 2H), 4.59 - 4.37 (m, 3H), 3.90 - 3.58 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.53 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.30 - 1.95 (m, 9H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.73 - 1.42 (m, 5H), 1.05 (q, $J=10.8$ Hz, 2H), 0.92 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)

Fórmula química: $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{ClN}_9\text{O}_6$, Peso molecular: 812.36

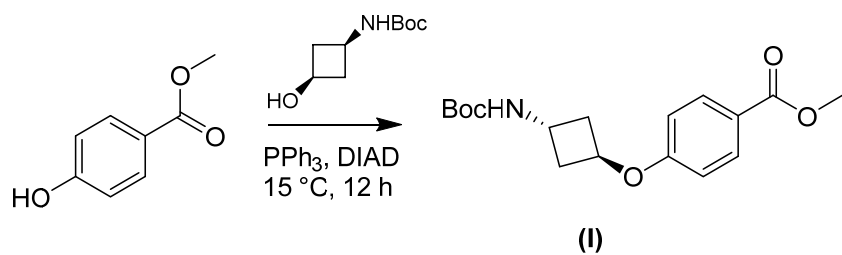
Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 51.

Ejemplo 11 - Síntesis del Compuesto 27

Esquema 7. Resumen de la síntesis del Compuesto 27.



Etapa 1. Preparación de (I), 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo

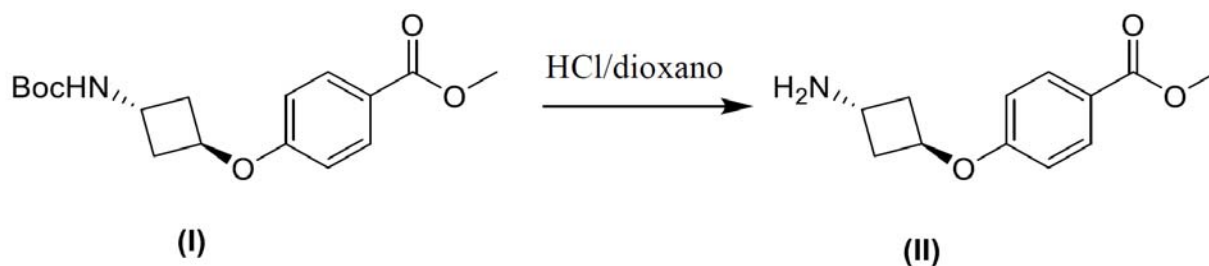


A una solución de 4-hidroxibenzoato de metilo (2 g, 13.15 mmol, 1 *eq*) y N-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo (2.46 g, 13.15 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió trifenilfosfina (4.14 g, 15.77 mmol, 1.2 *eq*) y azodicarboxilato de diisopropilo (3.19 g, 15.77 mmol, 3.07 ml, 1.2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas. La LCMS detectó la MS deseada. Se vertió agua (100 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo (6 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z : 266.0 [M-56+1]⁺

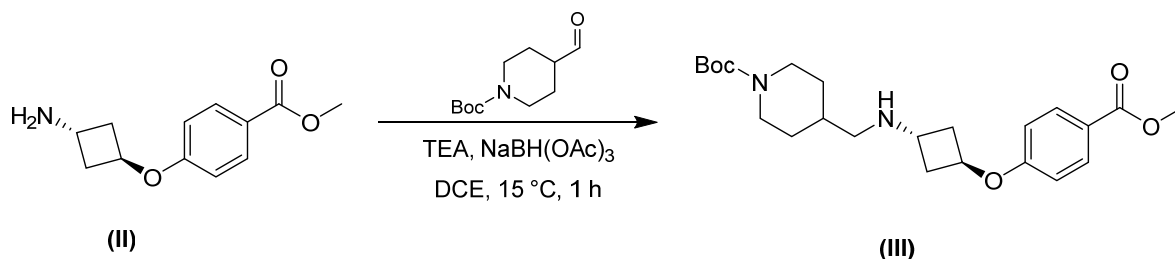
Fórmula química: C₁₇H₂₃O₅N, Peso molecular: 321.37

Etapla 2. Preparación de (II), 4-(3-aminociclobutoxi)benzoato de metilo



A una solución de 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo (6 g, 18.67 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 93 ml, 20 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La cromatografía en capa fina (diclorometano: metanol =20:1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto 4-(3-aminociclobutoxi)benzoato de metilo (2.5 g, 9.70 mmol, 51 % de rendimiento, clorhidrato) se obtuvo como un sólido amarillo.

Etapla 3. Preparación de (III), 4-[[[3-(4-metoxycarbonilfenoxi)ciclobutil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

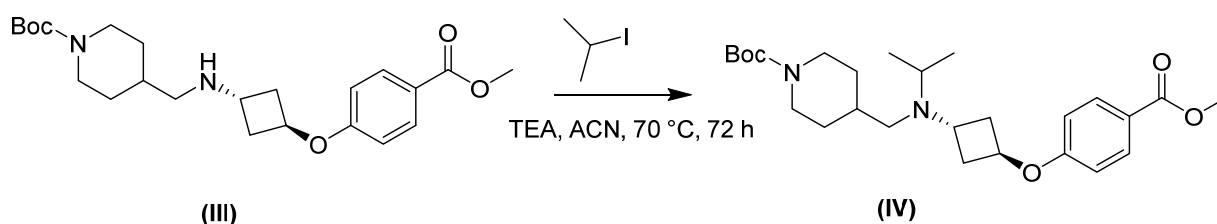


A una solución de 4-(3-aminociclobutoxi)benzoato de metilo (2.5 g, 9.70 mmol, 1 *eq*, clorhidrato) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.07 g, 9.70 mmol, 1 *eq*) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se añadió trietilamina (1.96 g, 19.40 mmol, 2 *eq*), la mezcla se agitó a 15 °C durante 0.5 horas. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6.17 g, 29.10 mmol, 3 *eq*) a la mezcla. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0.5 horas. La LCMS detectó la MS deseada. Se vertió agua (100 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=30:1 a 10:1, diclorometano: metanol = 50:1). El compuesto 4-[[[3-(4-metoxicarbonilfenoxi)ciclobutil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 3.82 mmol, 39 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z : 419.2 $[M+1]^+$

Fórmula química: $C_{23}H_{34}O_5N_2$, Peso molecular: 418.53

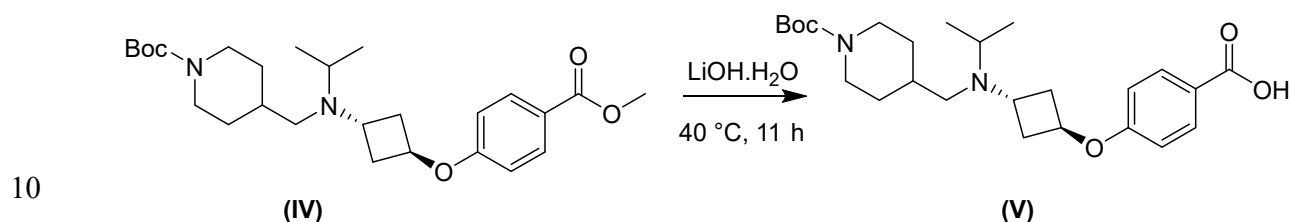
Etapa 4. Preparación de (IV), 4-[[isopropil-[3-(4-metoxicarbonilfenoxi)ciclobutil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-[[[3-(4-metoxicarbonilfenoxi)ciclobutil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0.95 mmol, 1 *eq*) en acetonitrilo (5 ml) se añadió trietilamina (483 mg, 4.78 mmol, 5 *eq*) y 2-yodopropano (1.62 g, 9.56 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 70 °C durante 72 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) demostró que el reactivo se consumió completamente y se detectó una nueva mancha principal (R_f =0.65). Se vertió agua (100 ml) en la mezcla y se agitó durante 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con

sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1 a 0:1). El compuesto 4-[[isopropil-[3-(4-metoxycarbonilfenoxi)ciclobutil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, 0.70 mmol, 36 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido pardo.

- 5 Etapa 5. Preparación de (V), ácido 4-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]benzoico

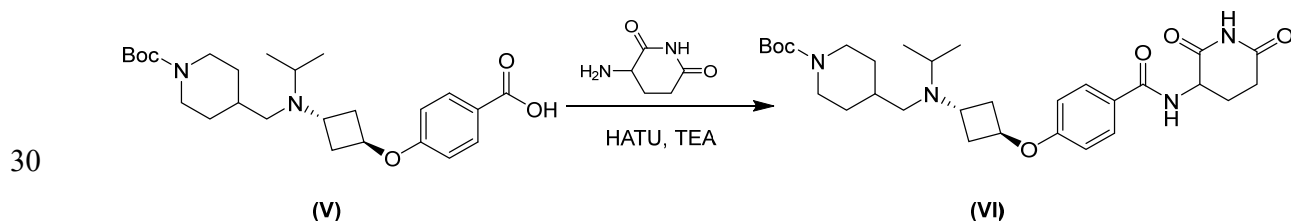


A una solución de 4-[[isopropil-[3-(4-metoxycarbonilfenoxi)ciclobutil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 1.41 mmol, 1 eq) en metanol (5 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y agua (3 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (236 mg, 5.64 mmol, 4 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La LCMS demostró que el reactivo no se consumió completamente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 10 horas. La LCMS demostró que la reacción se había completado y que se puede detectar la MS deseada. La mezcla de reacción concentrada a presión reducida. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico (1 M). Se vertió agua (50 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto ácido 4-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]benzoico (500 mg, 1.12 mmol, 79 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido pardo.

LCMS: MS (ESI) m/z : 447.2 $[M+1]^+$

Fórmula química: $C_{25}H_{38}O_5N_2$, Peso molecular: 446.58

- 25 Etapa 6. Preparación de (VI), 4-[[[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]fenoxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

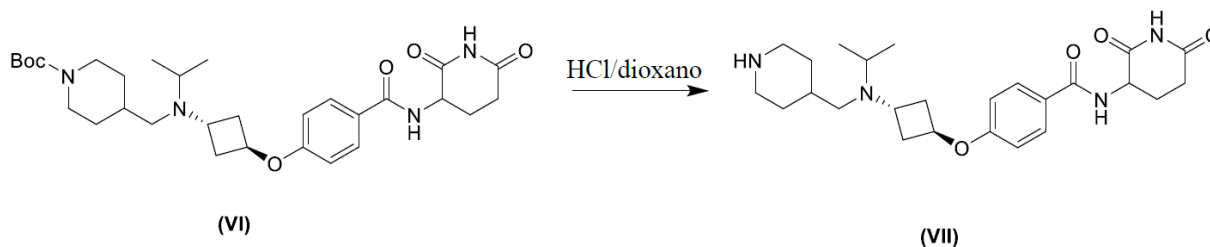


A una solución de ácido 4-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil-isopropil-amino]ciclobutoxi]benzoico (500 mg, 1.12 mmol, 1 *eq*) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametiluronio (638 mg, 1.68 mmol, 1.5 *eq*) y trietilamina (339 mg, 3.36 mmol, 3 *eq*). Después se añadió 3-aminopiperidina-2,6-diona (184 mg, 1.12 mmol, 1 *eq*, clorhidrato) a la mezcla. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La LCMS detectó la MS deseada. Se vertió agua (100 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10:1). El compuesto 4-[[[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]fenoxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.17 mmol, 16 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z : 557.3 $[M+1]^+$

Fórmula química: C₃₀H₄₄N₄O₆, Peso molecular: 556.69

Etapa 7. Preparación de (VII), N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[3-[isopropil(4-piperidilmetil)amino]ciclobutoxi]benzamida

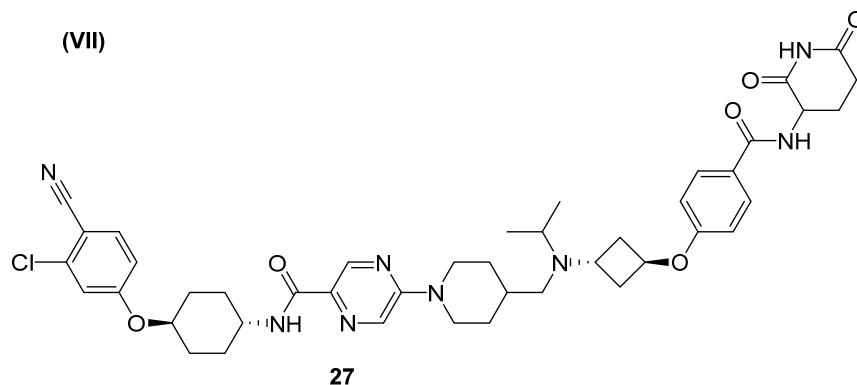
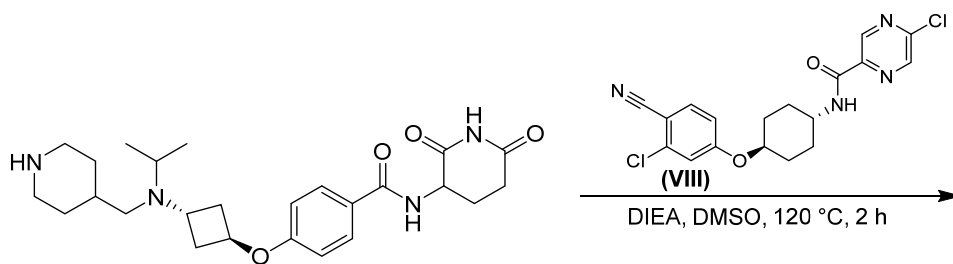


A una solución de 4-[[[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]fenoxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.17 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 4 ml, 89.07 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. La LCMS detectó la MS deseada. La mezcla de reacción concentrada a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[3-[isopropil(4-piperidil)amino]ciclobutoxi]benzamida (70 mg, 0.14 mmol, 79 % de rendimiento, clorhidrato) se obtuvo como un sólido pardo.

LCMS: MS (ESI) m/z : 457.4 $[M+1]^+$

Fórmula química: C₂₅H₃₆N₄O₄, Peso molecular: 456.27

Etapa 8. Preparación del Compuesto 27, N-[4-(3-cloro-4-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-piridil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida



A una solución de N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[3-[isopropil(4-piperidil)amino]ciclobutoxi]benzamida (70 mg, 0.14 mmol, 1 *eq*, clorhidrato) y (VIII), 5-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirazina-2-carboxamida (55 mg, 0.14 mmol, 1 *eq*) en dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (110 mg, 0.85 mmol, 6 *eq*). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La LCMS detectó la MS deseada. Se vertió agua (50 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 %FA)-ACN]; B%: 14 %-44 %, 10 min). El Compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-5-[4-[[[3-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]fenoxi]ciclobutil]-isopropil-amino]metil]-1-piperidil]pirazina-2-carboxamida (34.4 mg, 0.03 mmol, 27 % de rendimiento, 98 % de pureza, formiato) se obtuvo como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z : 811.3 $[M+1]^+$

^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6)

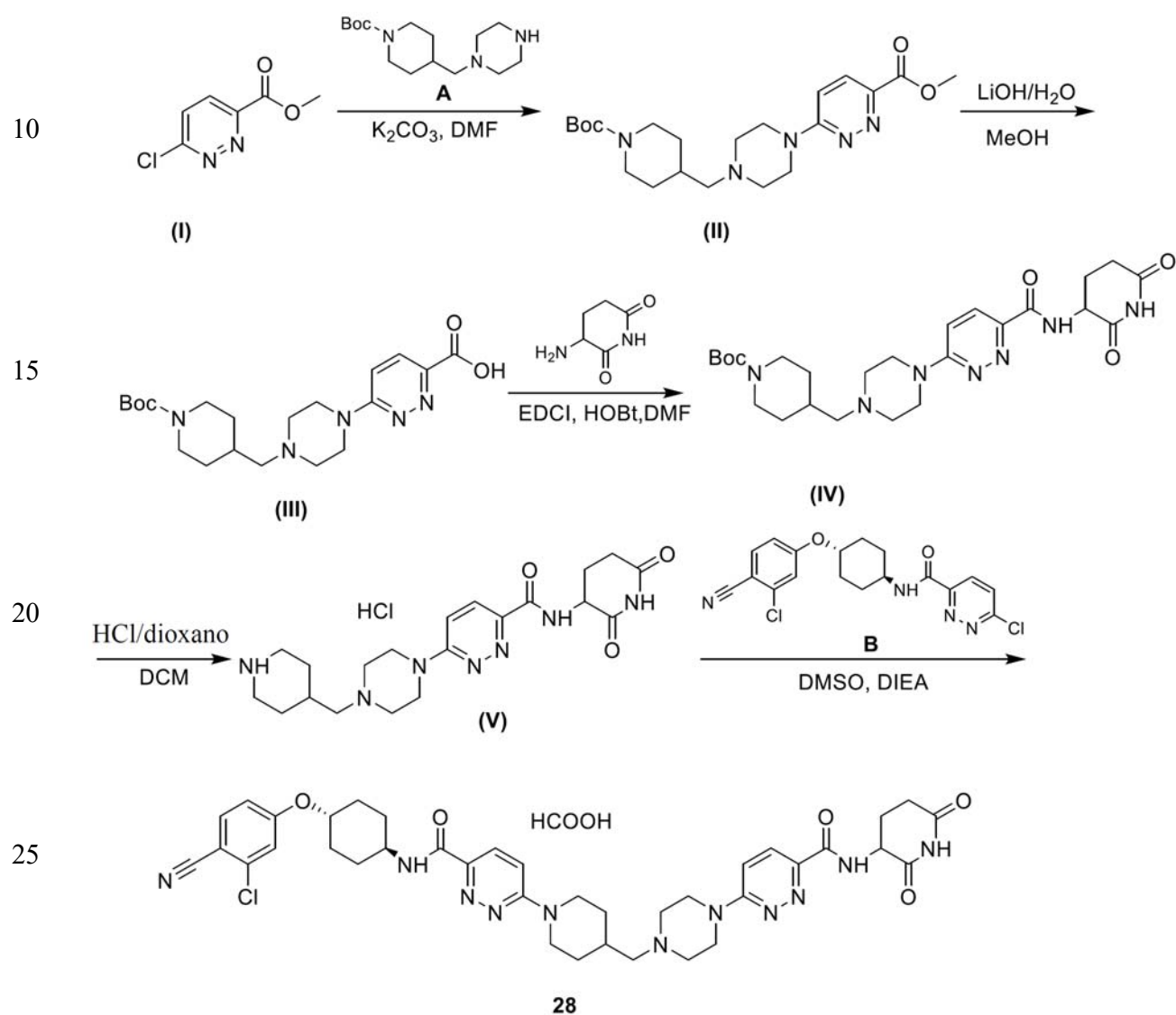
δ : 10.82 (s, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 3H), 7.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.49 (d, $J=12.4$ Hz, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 3H),

2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 6H), 1.96 (dd, $J=4.0, 8.8$ Hz, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.76 - 1.41 (m, 5H), 1.13 - 0.98 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)

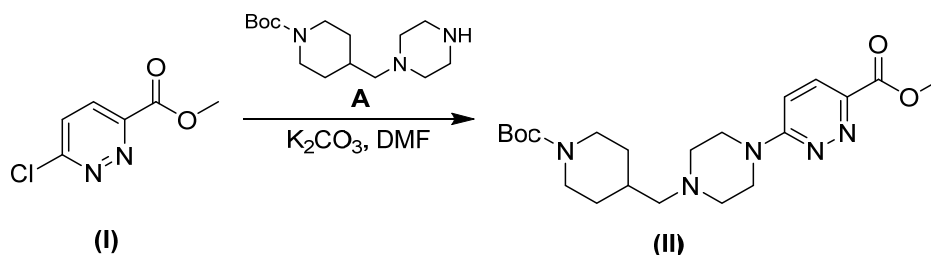
Fórmula química: $C_{43}H_{51}ClO_6N_8$, Peso molecular: 810.36

5 Ejemplo 12 - Síntesis del Compuesto 28

Esquema 8. Resumen de la síntesis del Compuesto 28.



Etapa 1. Preparación de (II), 6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxilato de metilo



A una solución de (I), 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo (500.00 mg, 2.90 mmol, 1.00 eq) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añadió carbonato de potasio (1.00 g, 7.24 mmol, 2.50 eq) y 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (A, 903.26 mg, 3.19 mmol, 1.10 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. La LCMS demostró que se encontró la MS deseada y el 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo se consumió completamente. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se disolvió con una solución de éter de petróleo: acetato de etilo (5:1, 12 ml) y se agitó durante 0.5 h. Después la solución de suspensión se filtró y la torta de filtro se secó al vacío para dar 6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxilato de metilo (880.00 mg, 2.10 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa.

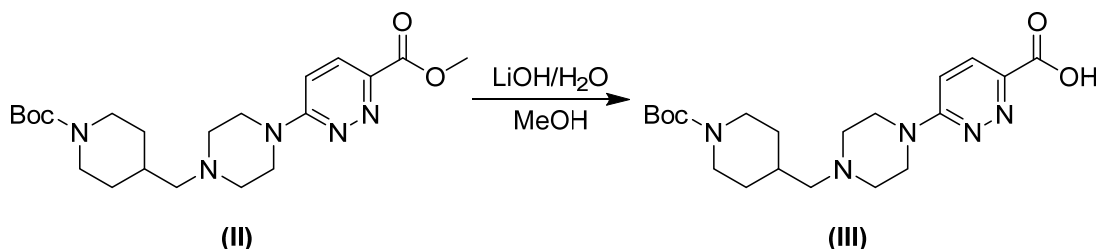
LCMS: MS (ESI) m/z: 420.2 [M+1] +.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃)

δ: 7.88 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.04 - 4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75 - 3.84 (m, 4H), 2.71 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.23 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.71 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.04 - 1.16 (m, 2H).

Fórmula química: C₂₁H₃₃N₅O₄, Peso molecular: 419.52

Etapa 2. Preparación de (III), ácido 6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico



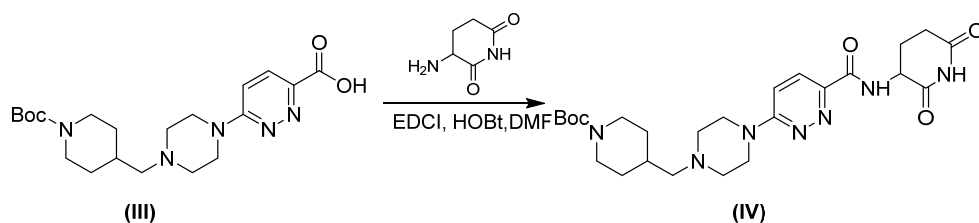
A una solución de 6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxilato de metilo (880.00 mg, 2.10 mmol, 1.00 eq) en metanol (10 ml) y agua (3 ml) se añadió hidróxido de litio (264.07 mg, 6.29 mmol, 3.00 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2.5 h. La LCMS (EW10815-22-P1A) demostró que se encontró la MS deseada y el 6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxilato de metilo se consumió completamente. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se disolvió con agua (10 ml) y se ajustó el pH a 3 con solución de ácido clorhídrico (1 M). Después se filtró la solución de suspensión. La torta de filtro se secó al vacío para dar ácido 6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (760.00 mg, 1.87 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: MS (ESI) m/z: 406.1 [M+1] +.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)

δ: 11.30 (br s, 1H), 7.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.75 (t, J=12.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J=11.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.01 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.87 (m, 2H), 2.04 (d, J=10.4 Hz, 1H), 1.87 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.00 - 1.15 (m, 2H).

Fórmula química: C₂₀H₃₁N₅O₄, Peso molecular: 405.49

Etapa 3. Preparación de (IV), 4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

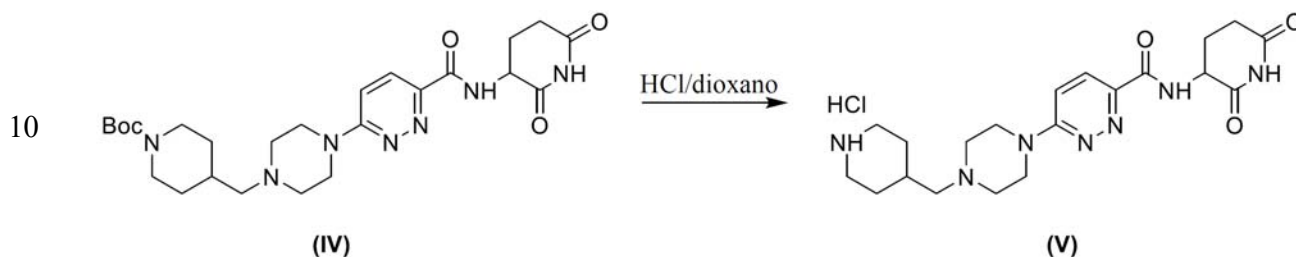


A una solución de ácido 6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]piridazina-3-carboxílico (200.00 mg, 493.23 umol, 1.00 eq) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidroxibenzotriazol (86.64 mg, 641.20 umol, 1.30 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (122.92 mg, 641.20 umol, 1.30 eq), diisopropiletilamina (254.99 mg, 1.97 mmol, 343.65 ul, 4.00 eq), 3-aminopiperidina-2,6-diona; clorhidrato (97.42 mg, 591.88 umol, 1.20 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. La LCMS (EW10815-25-P1C2) demostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de

sodio y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 10: 1) para dar 4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200.00 mg, 387.89 μ mol, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

5 LCMS: MS (ESI) m/z : 516.3 $[M+1]^+$.

Etapa 4. Preparación de (V), N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxamida



15 A una solución de 4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200.00 mg, 387.89 μ mol, 1.00 eq) en diclorometano (2 ml) se añadió clorhidrato / dioxano (4 M, 2 ml, 20.62 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La cromatografía en capa fina (diclorometano: metanol = 10: 1) demostró que el 4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se consumió completamente y se encontró un punto principal. La mezcla se concentró al vacío para dar N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxamida (160.00 mg, 354.02 μ mol, 91 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido amarillo claro, que se confirmó por LCMS (EW10815-27-P1C2) y NMR.

20 LCMS: MS (ESI) m/z : 434.3 $[M+19]^+$.

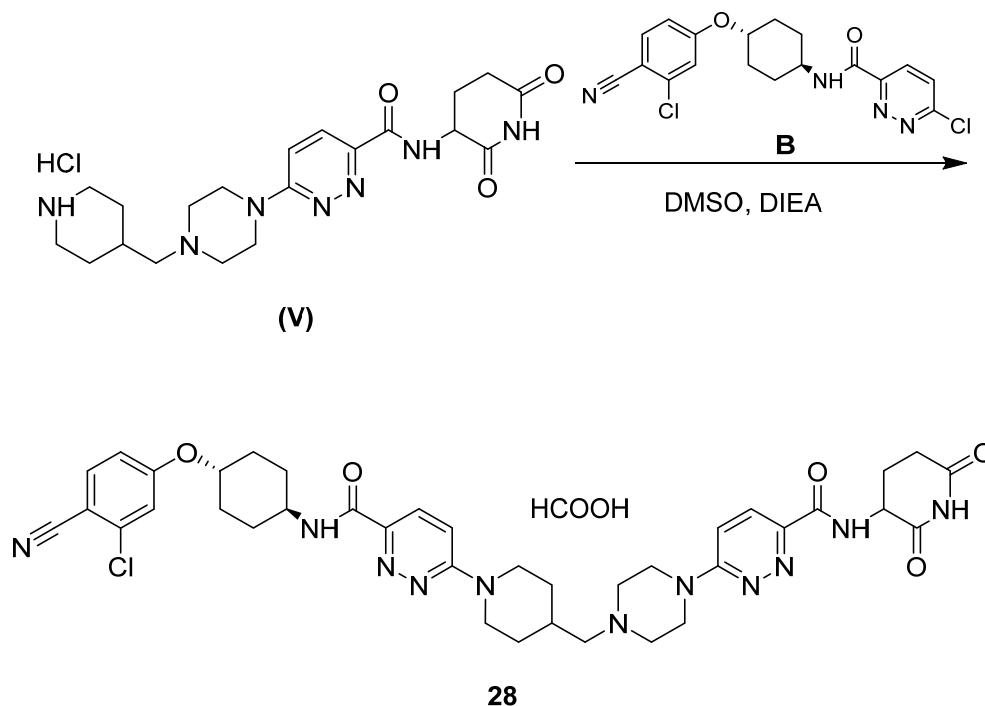
1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6)

25 δ : 11.40 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.16 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.86 - 9.08 (m, 1H), 7.97 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.81 - 4.87 (m, 2H), 4.58 (d, $J=13.6$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.02 - 3.18 (m, 4H), 2.76 - 2.87 (m, 3H), 2.14 - 2.29 (m, 2H), 1.94 - 2.09 (m, 3H), 1.40 - 1.55 (m, 2H).

Fórmula química: $C_{20}H_{29}N_7O_3$, Peso molecular: 415.19

30 Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 30.

Etapa 5. Preparación del Compuesto 28, N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida



A una solución de N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]piridazina-3-carboxamida (100.00 mg, 221.26 umol, 1.00 eq, sal de clorhidrato) en dimetil sulfóxido (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (114.39 mg, 885.06 umol, 154.16 ul, 4.00 eq) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (B, 100.00 mg, 255.59 umol, 1.16 eq) a 100 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 %FA)-ACN]; B%: 18 %-48 %, 10 min) para dar N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (25.70 mg, 31.17 umol, 14 % de rendimiento, 99 % de pureza, formiato) como un sólido pardo, que se confirmó por 1H NMR y QC-LCMS

QC-LCMS: MS (ESI) m/z: 770.2 [M+1] +.

1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6)

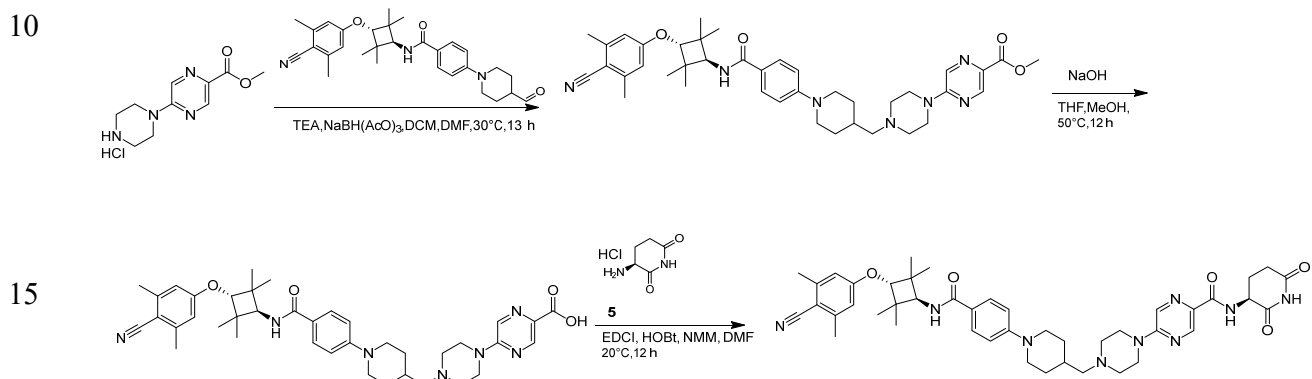
δ: 10.83 (br s, 1H), 9.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (dd, J=9.6, 4.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 3H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.71 - 4.89

(m, 1H), 4.45 - 4.59 (m, 3 H), 3.80 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.76 (m, 4H), 3.44 - 3.58 (m, 4H), 2.97 - 3.10 (m, 2H), 2.73 - 2.86 (m, 1H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 3H), 2.11 (d, J=9.6 Hz, 2H), 1.97 - 2.04 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 5H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.46 - 1.58 (m, 2H), 1.07 - 1.21 (m, 2H).

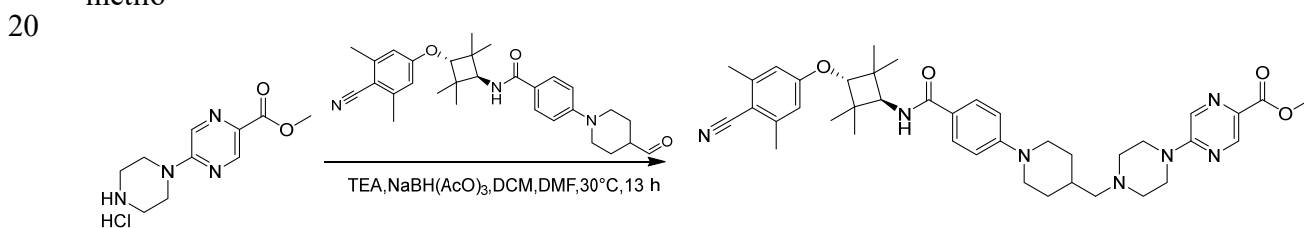
5 Fórmula química: $C_{38}H_{44}ClN_{11}O_5$, Peso molecular: 770.28

Ejemplo 13 – Síntesis de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]pirazina-2-carboxamida (Compuesto 33)

Esquema 8. Resumen de la síntesis del Compuesto 33



Etapa 1: Preparación de 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo



A una solución de 5-piperazin-1-ilpirazina-2-carboxilato de metilo (159 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq, ácido clorhídrico) en diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (1 ml) se añadió trietilamina (62 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq), ácido acético (36 mg, 0.615 mmol, 1.00 eq) y N-[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (300 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. Después se añadió acetato de borohidruro de sodio (260 mg, 1.23 mmol, 2.00 eq) a la mezcla. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la reacción se añadió agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y

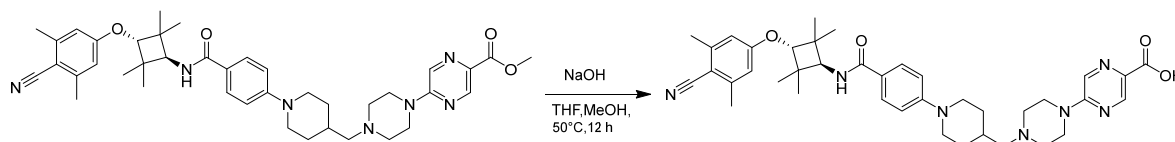
se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó con HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 um; fase móvil: [agua (0.05 % de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 58 %-88 %,11.5 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirazina-2-

carboxilato (300 mg, 0.43 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ESI) m/z: 694.4 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₄₀H₅₁N₇O₄, Peso molecular: 693.88

Etapa 2: Preparación de ácido 5-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico

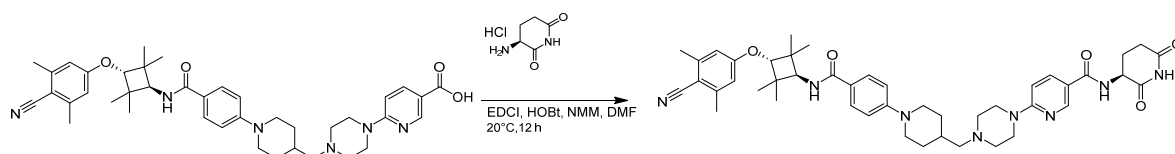


A una solución de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirazina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 0.43 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (138 mg, 3.46 mmol, 8.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó con ácido clorhídrico diluido (4 M) a pH = 5 y se filtró para dar un sólido blanco. El sólido blanco se purificó además con HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 um; fase móvil: [agua (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 33 %-63 %,11.5 min) para dar ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirazina-2-carboxílico (200 mg, 0.27 mmol, 64 % de rendimiento, ácido clorhídrico) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 678.4 [M-1]⁺.

Fórmula química: C₃₉H₄₉N₇O₄, Peso molecular: 679.85

Etapa 3: Preparación de 5-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)pirazina-2-carboxamida, Compuesto 33



A una solución de ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirazina-2-carboxílico (100 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq, ácido clorhídrico) en dimetilformamida (2 ml) se añadió 4-metilmorfolina (74 mg, 0.73 mmol, 5.00 eq), hidroxibenzotriazol (23 mg, 0.17 mmol, 1.20 eq), 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (33 mg, 0.17 mmol, 1.20 eq) y (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (36 mg, 0.22 mmol, 1.50 eq, ácido clorhídrico). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la mezcla se añadió diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó con HPLC preparativa (columna: Shim-pack C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 %FA)-ACN]; B%: 25 %-55 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]pirazina-2-carboxamida (52.7 mg, 62.41 umol, 42.43 % de rendimiento, 99 % de pureza, sal de formiato) como un sólido blanco

MS (ESI) m/z: 790.5 [M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)

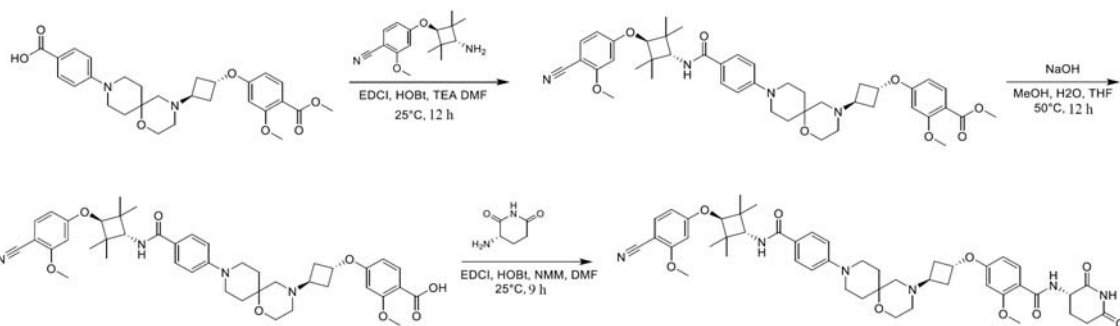
δ: 10.86 (s, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.73 (br s, 5H), 2.87 - 2.73 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 4H), 2.44 (s, 6H), 2.25 - 2.17 (m, 3H), 1.99 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.83 (br d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.13 (s, 6H).

Fórmula química: C₄₄H₅₅N₉O₅, Peso molecular: 789.96

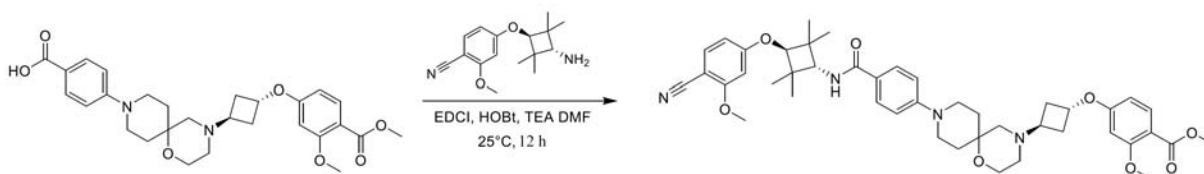
Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 55.

Ejemplo 14 – Síntesis de 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-2-metoxi-benzamida (Compuesto 34)

Esquema 9. Resumen de la síntesis del Compuesto 34



Etapa 1: Preparación de 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo

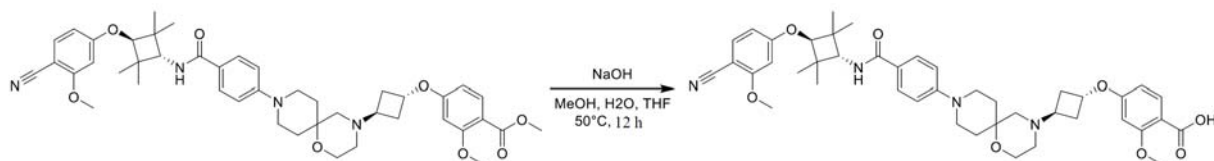


A una mezcla de ácido 4-[4-[3-(3-metoxi-4-metoxicarbonil-fenoxi)ciclobutil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]benzoico (250 mg, 0.49 mmol, 1.00 eq) y trietilamina (248 mg, 2.45 mmol, 0.34 ml, 5.00 eq) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (113 mg, 0.59 mmol, 1.20 eq), hidroxibenzotriazol (79 mg, 0.59 mmol, 1.20 eq) y 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2-metoxi-benzonitrilo (134. mg, 0.49 mmol, 1.00 eq, ácido clorhídrico). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó directamente por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um, Condición: agua (0.225 % FA)-ACN) para dar 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo (180 mg, 0.23 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 767.6 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₄₄H₅₄N₄O₈, Peso molecular: 766.92

Etapa 2: Preparación de ácido 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoico

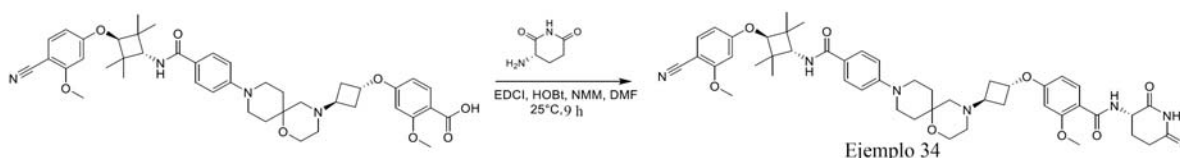


A una mezcla de 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo (180 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq) en metanol (2 ml), agua (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (47 mg, 1.17 mmol, 5.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se ajustó a pH=6 con ácido clorhídrico (1 M). Después se filtró la mezcla. La torta filtrada se secó a presión reducida para dar ácido 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoico (160 mg, 0.21 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 753.2 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₄₃H₅₂N₄O₈, Peso molecular: 752.89

Etapas 3: Preparación de 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-2-metoxi-benzamida Compuesto 34



A una solución de ácido 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoico (160 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 4-metilmorfolina (107 mg, 1.06 mmol, 0.12 ml, 5.00 eq), hidroxibenzotriazol (34 mg, 0.26 mmol, 1.20 eq), 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (49 mg, 0.26 mmol, 1.20 eq) y (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (70 mg, 0.43 mmol, 2 eq, ácido clorhídrico). La mezcla se agitó a 25 °C durante 9 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC preparativa (Columna:Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um, Condición: agua (0.225 % FA)-ACN) para

dar 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-2-metoxi-benzamida (130.0 mg, 0.15 mmol, 70 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanquecino.

MS (ESI) m/z: 863.3 [M+1]⁺.

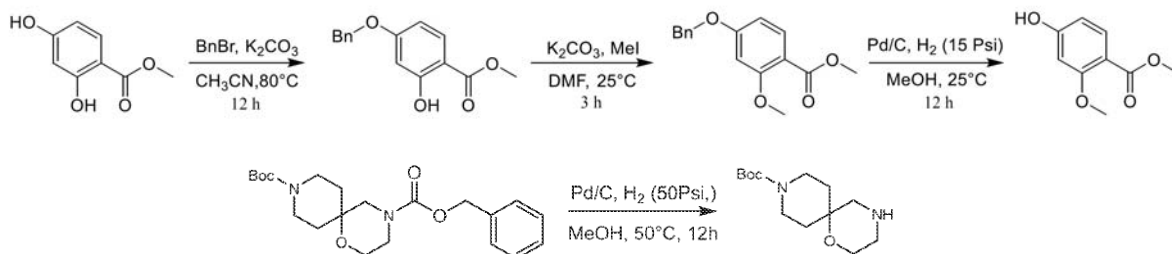
5 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)

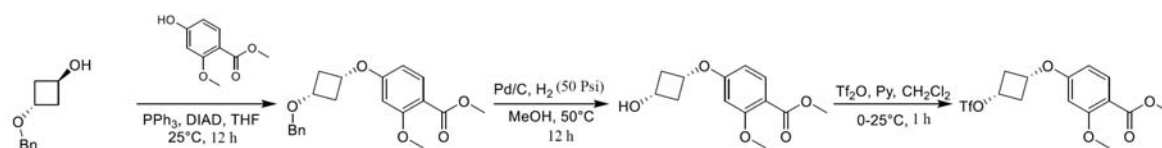
δ: 10.88 (s, 1H), 8.48 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.57-6.49 (m, 3H), 4.92-4.80 (m, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 6H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).

Fórmula química: C₄₈H₅₈N₆O₉, Peso molecular: 863.01

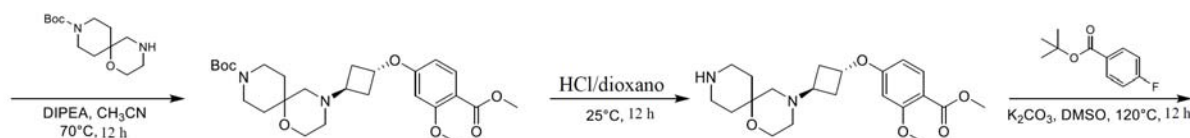
Ejemplo 15 – Síntesis de 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-2-metoxi-benzamida (Compuesto 35)

Esquema 10. Resumen de la síntesis del Compuesto 35

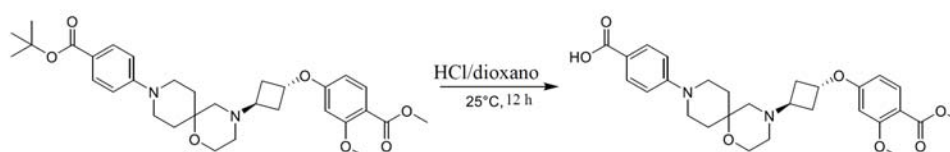




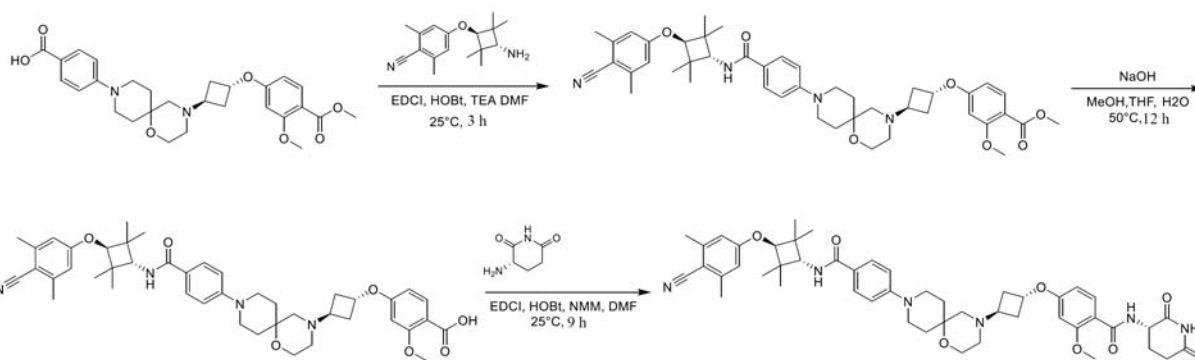
5



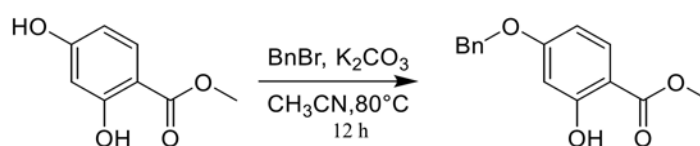
10



15



20 Etapa 1: Preparación de 4-benciloxi-2-hidroxi-benzoato de metilo



25

A una solución de 2,4-dihidroxi-benzoato de metilo (1.00 g, 5.95 mmol, 1.00 eq) y carbonato de potasio (1.64 g, 11.89 mmol, 2.00 eq) en acetonitrilo (20 ml) se añadió bromuro de bencilo (1.02 g, 5.95 mmol, 0.7 ml, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La LCMS demostró que la reacción finalizó. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El producto crudo se trituro con (éter de petróleo: acetato de etilo = 25:1, 20 ml) a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se filtró. La torta filtrada se recogió y se secó a presión reducida para dar 4-benciloxi-2-hidroxi-benzoato de metilo (1.00 g, 3.87 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

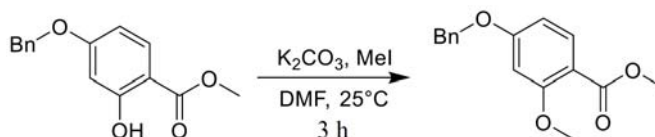
30

MS (ESI) m/z: 259.1 [M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.98 (brs, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.34 (m, 5H), 6.59-6.52 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

Fórmula química: C₁₅H₁₄O₄, Peso molecular: 258.27

5 Etapa 2: Preparación de 4-benciloxi-2-metoxi-benzoato de metilo



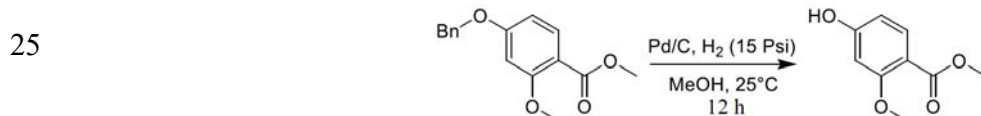
10 A una mezcla de 4-benciloxi-2-hidroxi-benzoato de metilo (1.00 g, 3.87 mmol, 1.00 eq) y carbonato de potasio (1.61 g, 11.62 mmol, 3.00 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió yoduro de metilo (1.28 g, 9.02 mmol, 0.56 ml, 2.33 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml x 3) y se lavó con agua (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se trituroó con (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, 20 ml) a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se filtró. La torta filtrada se recogió y se secó a presión reducida para dar 4-benciloxi-2-metoxi-benzoato de metilo (0.80 g, 2.94 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco.

20 MS (ESI) m/z: 273.1 [M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50-7.33 (m, 5H), 6.61-6.50 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 6H).

Fórmula química: C₁₆H₁₆O₄, Peso molecular: 272.30

Etapa 3: Preparación de 4-hidroxi-2-metoxi-benzoato de metilo



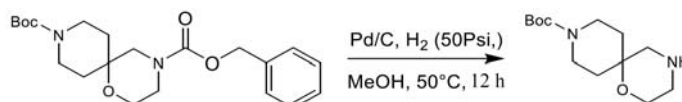
25 A una solución de 4-benciloxi-2-metoxi-benzoato de metilo (0.80 g, 2.94 mmol, 1.00 eq) en metanol (10 ml) se añadió paladio en carbono (10 %, 0.30 g) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a 25 °C durante 12 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) demostró que la reacción se había terminado. La mezcla se filtró. El filtrado se

concentró a presión reducida para dar 4-hidroxi-2-metoxi-benzoato de metilo (0.51 g, 2.82 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Fórmula química: $C_9H_{10}O_4$, Peso molecular: 182.17

HNMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52-6.48 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo

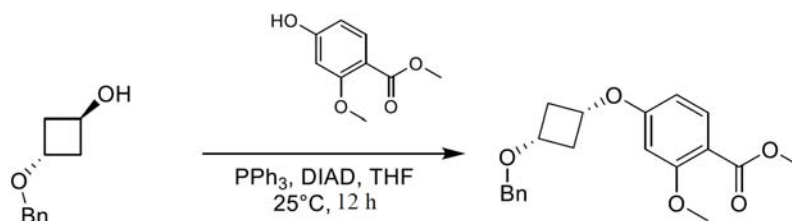


A una mezcla de 4-bencil-9-*terc*-butil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4,9-dicarboxilato (2.00 g, 5.12 mmol, 1.00 eq) en metanol (100 ml) se añadió paladio en carbono (0.40 g, 10 % de pureza) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (50 Psi) a 50 °C durante 12 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) demostró que la reacción se había terminado. Después se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de *terc*-butilo (1.10 g, 4.29 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Fórmula química: $C_{13}H_{24}N_2O_3$, Peso molecular: 256.34

HNMR: (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 3.62-3.40 (m, 6H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.22 (m, 2H).

Etapa 5: Preparación de 4-(3-benciloxiciclobutoxi)-2-metoxi-benzoato de metilo



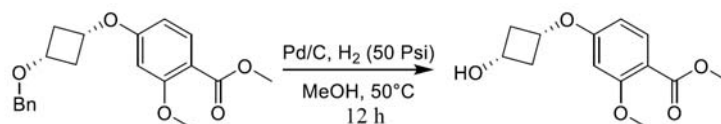
A una solución de 4-hidroxi-2-metoxi-benzoato de metilo (1.40 g, 7.69 mmol, 1.00 eq), 3-benciloxiciclobutanol (1.51 g, 8.45 mmol, 1.10 eq) y trifenilfosfina (3.02 g, 11.53 mmol, 1.50 eq) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió azodiformiato de diisopropilo (1.86 g, 9.22 mmol, 1.79 ml, 1.20 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de

petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para dar 4-(3-benciloxiciclobutoxi)-2-metoxi-benzoato de metilo (2.00 g, 5.84 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Fórmula química: $C_{20}H_{22}O_5$, Peso molecular: 342.39

LCMS: MS (ESI) m/z : 343.2 $[M+1]^+$.

5 Etapa 6: Preparación de 4-(3-hidroxiciclobutoxi)-2-metoxi-benzoato de metilo

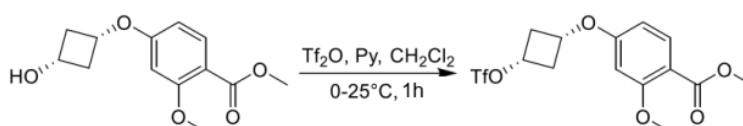


10 A una mezcla de 4-(3-benciloxiciclobutoxi)-2-metoxi-benzoato de metilo (5.00 g, 14.60 mmol, 1.00 eq) en metanol (50 ml) se añadió paladio en carbono (0.50 g, 10 % de pureza) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (50 Psi) a 50 °C durante 12 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1) demostró que la reacción se había terminado. Después se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(3-hidroxiciclobutoxi)-2-metoxi-benzoato de metilo (2.70 g, 10.70 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15 HNMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.33-4.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.61 (brs, 1H).

Fórmula química: $C_{13}H_{16}O_5$, Peso molecular: 252.26

20 Etapa 7: Preparación de 2-metoxi-4-[3-(trifluorometilsulfonilo)ciclobutoxi]benzoato de metilo



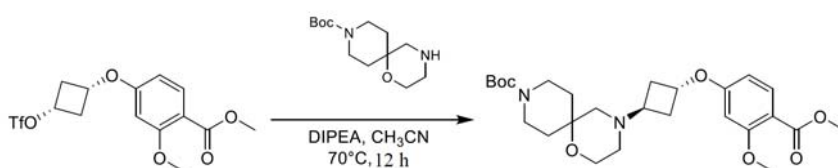
25 A una mezcla de 4-(3-hidroxiciclobutoxi)-2-metoxi-benzoato de metilo (2.50 g, 9.91 mmol, 1.00 eq) y piridina (1.57 g, 19.82 mmol, 1.60 ml, 2.00 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió anhídrido de trifluorometano (3.36 g, 11.89 mmol, 1.96 ml, 1.2 eq) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1) demostró que la reacción se había terminado. A la mezcla se añadió agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para

dar 2-metoxi-4-[3-(trifluorometilsulfonilo)ciclobutoxi]benzoato de metilo (3.00 g, 7.81 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H).

Fórmula química: C₁₄H₁₅F₃O₇S, Peso molecular: 384.32

Etapa 8: Preparación de 4-[3-(3-metoxi-4-metoxycarbonil-fenoxi)ciclobutil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo (1.00 g, 3.90 mmol, 1.00 eq) en acetonitrilo (30 ml) se añadió 2-metoxi-4-[3-(trifluorometilsulfonilo)ciclobutoxi]benzoato de metilo (1.50 g, 3.90 mmol, 1.00 eq) y diisopropiletilamina (2.52 g, 19.51 mmol, 3.40 ml, 5.00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar 4-[3-(3-metoxi-4-metoxycarbonil-fenoxi)ciclobutil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo (1.50 g, 3.06 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z: 491.4 [M+1]⁺.

HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.54 (m, 4H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 3H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

Fórmula química: C₂₆H₃₈N₂O₇, Peso molecular: 490.59

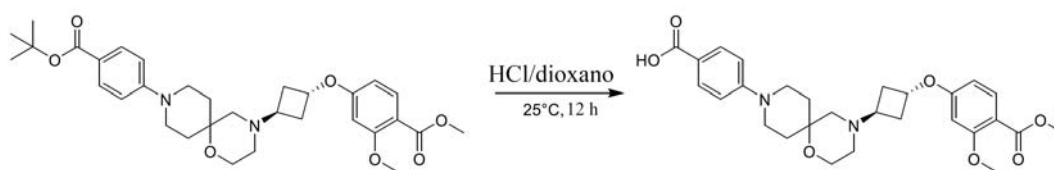
Etapa 9: Preparación de 2-metoxi-4-[3-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)ciclobutoxi]benzoato de metilo

LCMS: MS (ESI) m/z: 567.5 [M+1]⁺.

HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 6H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).

Fórmula química: C₃₂H₄₂N₂O₇, Peso molecular: 566.69

Etapla 11: Preparación de 4-[3-[9-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo

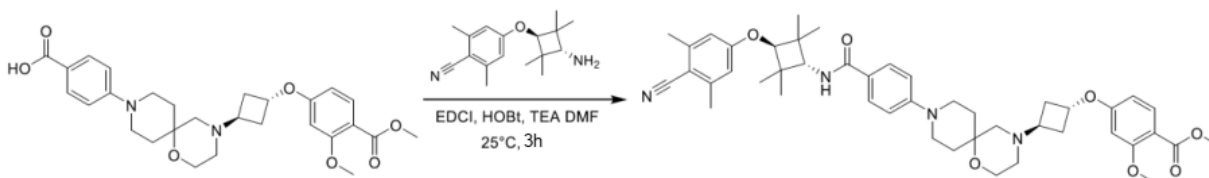


A un compuesto de 4-[3-[9-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo (550 mg, 0.97 mmol, 1.00 eq) se añadió cloruro de hidrógeno / dioxano (4 M, 20 ml, 82.43 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar ácido 4-[4-[3-(3-metoxi-4-metoxycarbonil-fenoxi)ciclobutil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]benzoico (500 mg, 0.91 mmol, 94 % de rendimiento, cloruro de hidrógeno) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z: 511.3 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₂₈H₃₄N₂O₇, Peso molecular: 510.58

Etapla 12: Preparación de 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo



A una mezcla de ácido 4-[4-[3-(3-metoxi-4-metoxycarbonil-fenoxi)ciclobutil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]benzoico (250 mg, 0.49 mmol, 1.00 eq) y trietilamina (248 mg, 2.45 mmol, 0.34 ml, 5.00 eq) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 3-

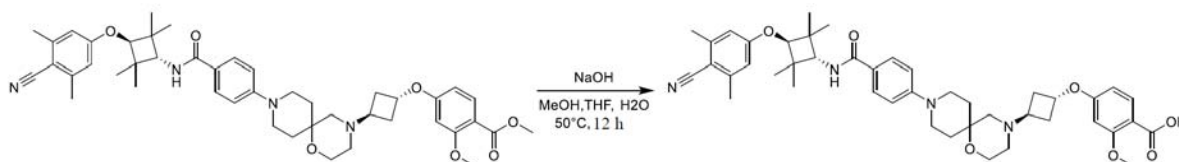
(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (113 mg, 0.59 mmol, 1.20 eq), hidroxibenzotriazol (79 mg, 0.59 mmol, 1.20 eq) y 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo (151 mg, 0.49 mmol, 1.00 eq, ácido clorhídrico). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um, Condición: agua (0.225 % FA)-ACN) para dar 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo (200 mg, 0.26 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

LCMS: MS (ESI) m/z: 765.6 [M+1]⁺.

¹HNMR: (400MHz, CDCl₃)δ: 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.45-6.41 (m, 1H), 6.39-6.29 (m, 1H), 6.16-6.09 (m, 1H), 4.87-4.74 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.40-2.31 (m, 4H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.12-1.99(m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).

Fórmula química: C₄₅H₅₆N₄O₇, Peso molecular: 764.95

Etapa 13: Preparación de ácido 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoico

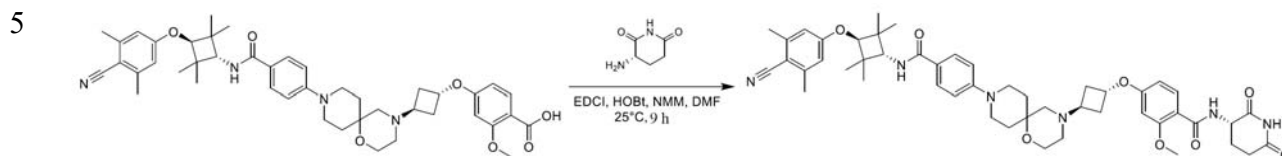


A una mezcla de 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo (200 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq) en metanol (2 ml), agua (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (52 mg, 1.31 mmol, 5.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (1 M). Después se filtró la mezcla. La torta filtrada se secó a presión reducida para dar ácido 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoico (200 mg, crudo) como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z: 751.2 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₄₄H₅₄N₄O₇, Peso molecular: 750.92

Etapa 14: Preparación de 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-2-metoxi-benzamida, Compuesto 35



A una solución de ácido 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-2-metoxi-benzoico (190.0 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 4-metilmorfolina (128.0 mg, 1.27 mmol, 0.14 ml, 5.00 eq), hidroxibenzotriazol (41 mg, 0.30 mmol, 1.20 eq) y 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (58 mg, 0.30 mmol, 1.20 eq) y (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (83 mg, 0.51 mmol, 2.00 eq, ácido clorhídrico). La mezcla se agitó a 25 °C durante 9 h. La LCMS demostró que la reacción se había terminado. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó directamente por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um, Condición: agua (0.225 %FA)-ACN) para dar 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]-2-metoxi-benzamida (104.6 mg, 0.12 mmol, 47 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un sólido blanquecino.

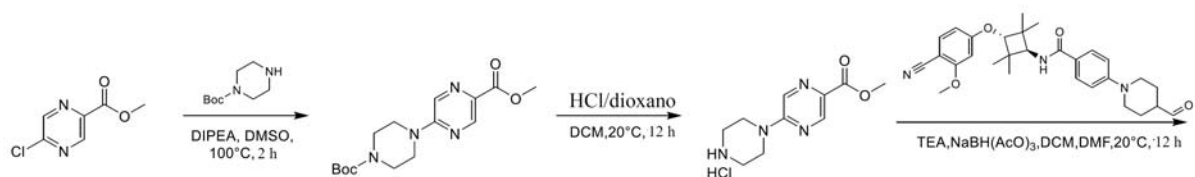
LCMS: MS (ESI) m/z: 861.5 [M+1]⁺.

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆)δ: 10.88 (s, 1H), 8.48 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 3H), 3.55-3.47 (m, 4H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.45-2.39 (m, 7H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 5H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

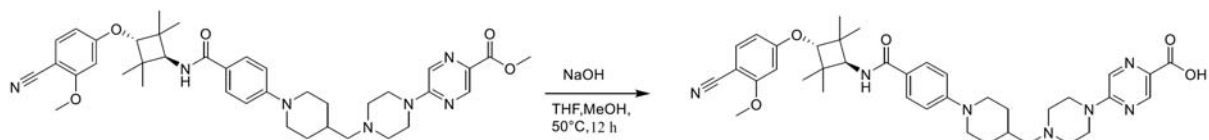
Fórmula química: C₄₉H₆₀N₆O₈, Peso molecular: 861.04

Ejemplo 16 – Síntesis de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]pirazina-2-carboxamida (Compuesto 37)

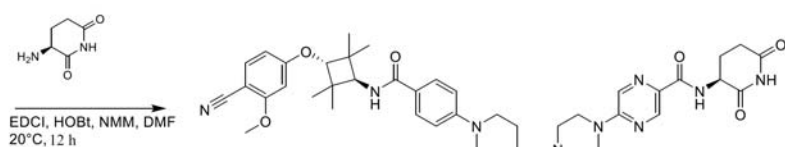
Esquema 11. Resumen de la síntesis del Compuesto 37



5

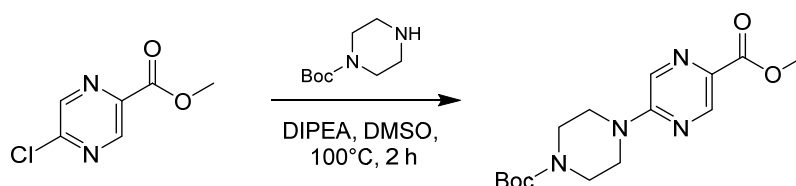


10



Etapla 1: Preparación de 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo

15



A una solución de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (2.00 g, 11.59 mmol, 1.00 eq) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió diisopropiletilamina (3.00 g, 23.18 mmol, 4.04 ml, 2.00 eq), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2.16 g, 11.59 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua helada (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para dar 5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (3.50 g, 10.86 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

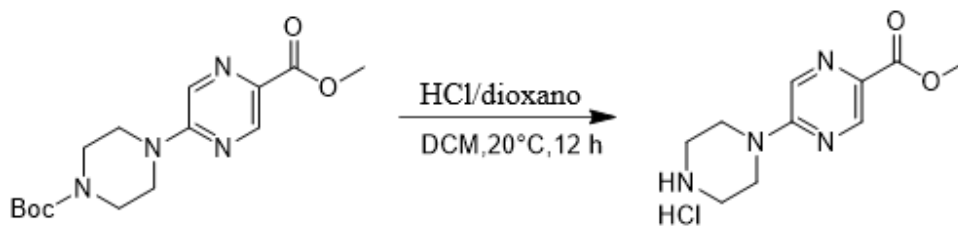
LCMS: MS (ESI) m/z : 323.8 $[M+1]^+$.

^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

Fórmula química: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$, Peso molecular: 322.36

30

Etapla 2: Preparación de 5-(piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo



5

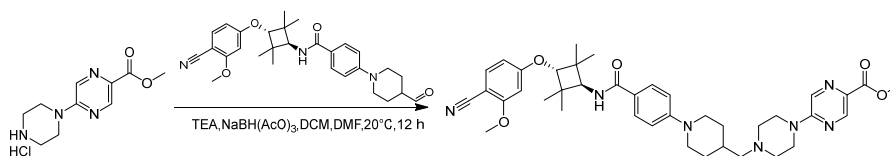
A una solución de 5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1.50 g, 4.65 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido clorhídrico / dioxano (4 M, 5 ml, 4.28 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para dar 5-

10 piperazin-1-ilpirazina-2-carboxilato de metilo (1.00 g, 3.87 mmol, 83 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z: 223.2 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₁₀H₁₄N₄O₂, Peso molecular: 222.24

15 Etapa 3: Preparación de 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo



20

A una solución de 5-piperazin-1-ilpirazina-2-carboxilato de metilo (158 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (1 ml) se añadió trietilamina (62 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq), ácido acético (36 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq) y N-[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (300 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. Después a la mezcla se añadió acetato de borohidruro de sodio (259 mg, 1.23 mmol, 2.00 eq) y se agitó a 30 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um; fase móvil: [agua (0.1 %TFA)-ACN]; B%: 30 %-50 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-

25

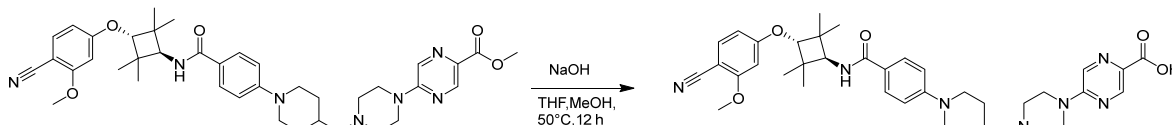
30

ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirazina-2-carboxilato (260 mg, 0.37 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z: 696.4 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₃₉H₄₉N₇O₅, Peso molecular: 695.85

- 5 Etapa 4: Preparación de ácido 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil]fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxílico

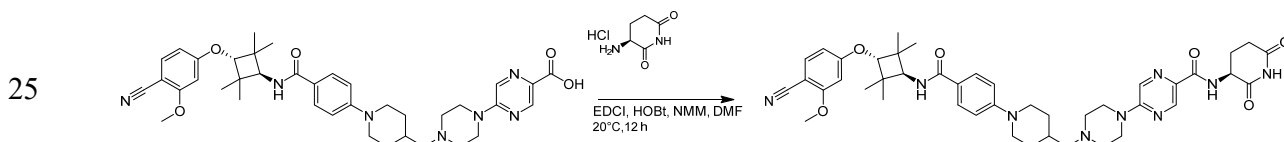


- 10 A una solución de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirazina-2-carboxilato de metilo (260 mg, 0.37 mmol, 1.00 eq) en tetrahydrofurano (5 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (119 mg, 2.99 mmol, 8.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó con ácido clorhídrico (4 M) a pH = 5. La mezcla se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirazina-2-carboxílico (240 mg, 0.33 mmol, 89 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z: 682.1 [M+1]⁺.

- 20 Fórmula química: C₃₈H₄₇N₇O₅, Peso molecular: 681.82

Etapa 5: Preparación de 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil]fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)pirazina-2-carboxamida, Compuesto 37



- 25 A una solución de ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirazina-2-carboxílico (200 mg, 0.27 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en dimetilformamida (2 ml) se añadió 4-metilmorfolina (140 mg, 1.39 mmol, 5.00 eq), hidroxibenzotriazol (45 mg, 0.33 mmol, 1.20 eq), 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (64 mg, 0.33 mmol, 1.20 eq) y (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (68 mg, 0.41 mmol, 1.50 eq, clorhidrato). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La

LCMS demostró que la reacción se había completado. A la mezcla se añadió diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). Después la mezcla filtrada. El filtrado se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Shim-pack C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 % FA)-ACN]; B%: 22 %-52 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]pirazina-2-carboxamida (158 mg, 0.19 mmol, 70 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco.

QC-LCMS: (ESI) m/z: 792.5 [M+1]⁺.

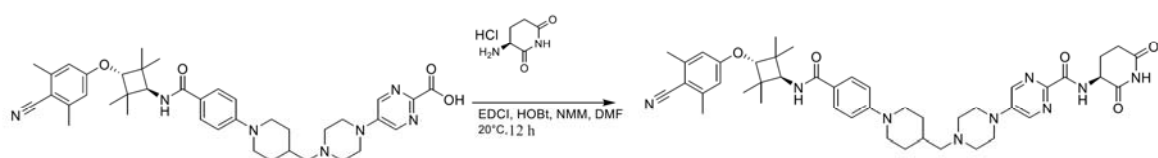
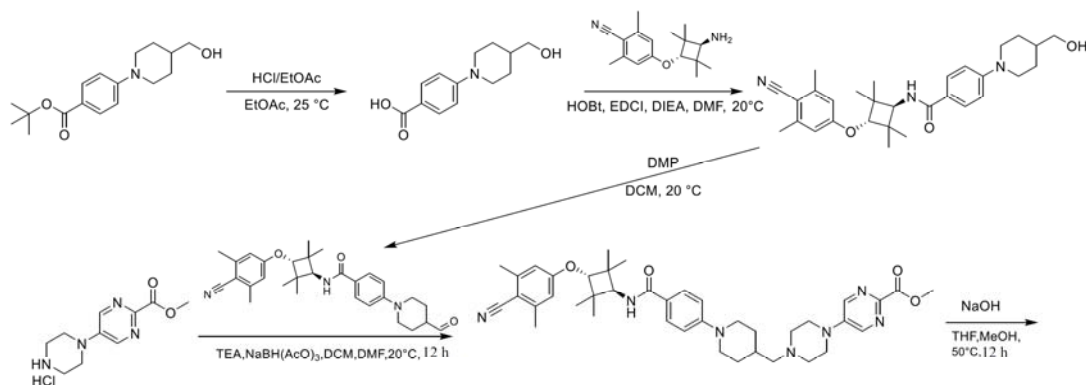
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.85 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.96 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.62 (br s, 4H), 2.79 (br t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.56 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.45 (br s, 4H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.82 (br d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.15 (s, 6H).

Fórmula química: C₄₃H₅₃N₉O₆, Peso molecular: 791.94

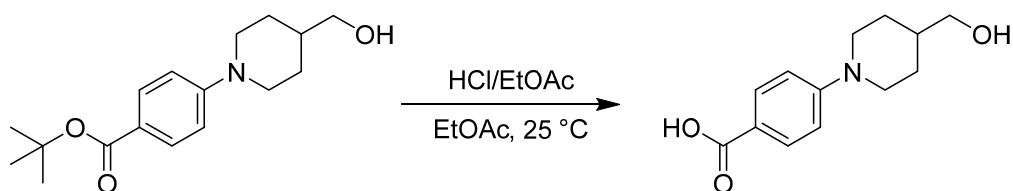
Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 53.

Ejemplo 17 – Síntesis de 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]piridina-3-carboxamida (Compuesto 38)

Esquema 12. Resumen de la síntesis del Compuesto 38



Etapla 1: Preparación de ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoico



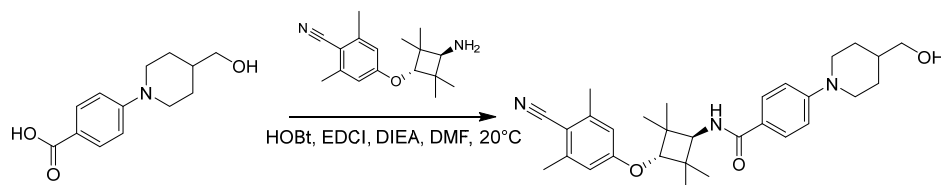
A una solución de 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoato de terc-butilo (5.00 g, 17.16 mmol, 1.00 eq) en **acetato de etilo** (50 ml) se añadió ácido clorhídrico / **acetato de etilo** (4 M, 10 ml, 2.33 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 35 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se lavó con **acetato de etilo** (40 ml) y se concentró a presión reducida para dar ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoico (4.30 g, 16.45 mmol, 96 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z: 236.1[M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 7.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 3.87 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.28 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.87 (t, J=11.6 Hz, 2H), 1.74 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.55 - 1.68 (m, 1H), 1.17 - 1.33 (m, 2H).

Fórmula química: C₁₃H₁₇NO₃ Peso molecular: 235.28.

Etapla 2: Preparación de N-[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzamida



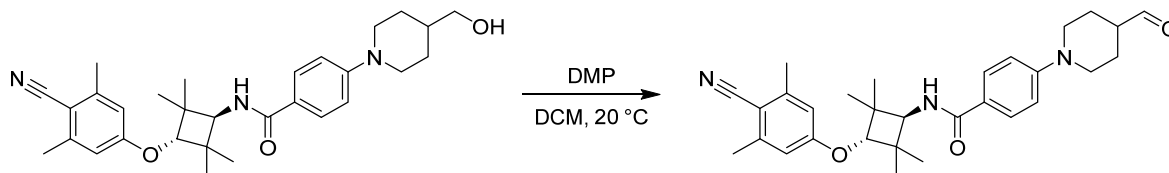
5 A una solución de ácido 4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoico (798.37 mg, 3.39 mmol, 1.31 *eq*) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidroxibenzotriazol (525.00 mg, 3.89 mmol, 1.50 *eq*), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (744.84 mg, 3.89 mmol, 1.50 *eq*), diisopropiletilamina (1.67 g, 12.95 mmol, 2.26 ml, 5.00 *eq*) y 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo (800.00 mg, 2.59 mmol, 1.00 *eq*, ácido clorhídrico). La
10 mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS demostró que 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2,6-dimetil-benzonitrilo se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de
15 petróleo: acetato de etilo = 8:1 a 1:1) para dar N-[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]benzamida (510.00 mg, 1.04 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z : 490.4[M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.73 (s, 2H), 4.49 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.73 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.51 - 1.64 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.14 - 1.20 (m, 2H), 1.11 (s, 6H).

Fórmula química: C₃₀H₃₉N₃O₃ Peso molecular: 489.65

25 Etapa 3: Preparación de N-[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida



30 A una solución de N-[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-(hidroximetil)-1-piperidil)benzamida (510.00 mg, 1.04 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (10 ml) se añadió reactivo Dess-Martin (662.66 mg, 1.56 mmol, 483.69 μ l, 1.50 *eq*). La mezcla se agitó a

20 °C durante 3 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con solución saturada de sulfito de sodio y solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml, 1:1) y después se extrajo con diclorometano (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 8:1 a 1:1) para dar N-[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (350.00 mg, 717.75 umol, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

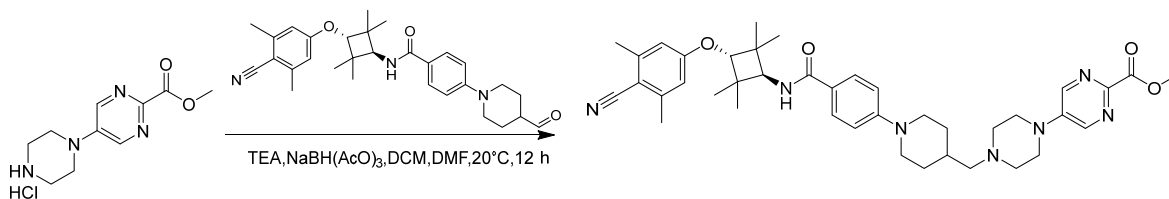
LCMS: MS (ESI) m/z: 488.2[M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)

δ: 9.64 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.83 (m, 2H), 2.89 - 3.04 (m, 2H), 2.54 - 2.63 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 1.88 - 1.97 (m, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

Fórmula química: C₃₀H₃₇N₃O₃ Peso molecular: 487.63

Etapa 4: Preparación de 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo



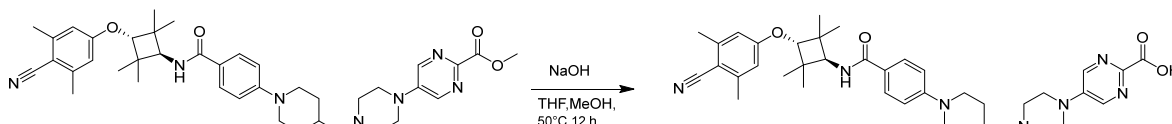
A una solución de 5-piperazin-1-ilpirimidina-2-carboxilato de metilo (106 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (1 ml) se añadió trietilamina (41 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq), ácido acético (24 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq) y N-[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (200 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. Después a la mezcla se añadió acetato de borohidruro de sodio (173 mg, 0.82 mmol, 2.00 eq) y se agitó a 30 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um; fase móvil: [agua (0.1 %TFA)-ACN]; B%: 27 %-57 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-

fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxilato (200 mg, 0.28 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z: 693.1 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₄₁H₅₂N₆O₄, Peso molecular: 692.89

- 5 Etapa 5: Preparación de ácido 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil]fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxílico

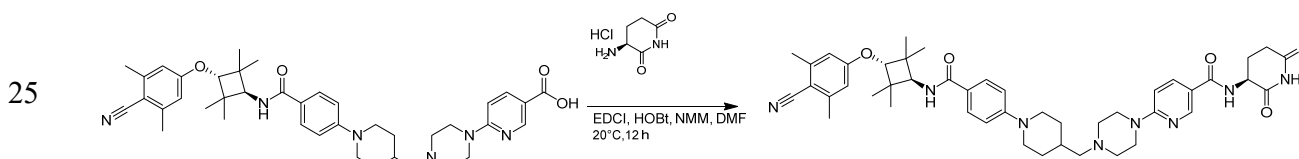


- 10 A una solución de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (92 mg, 2.31 mmol, 8.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó con ácido clorhídrico (6 M) a pH = 5. La mezcla se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico (200 mg, .027 mmol, 96 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z: 679.1 [M+1]⁺.

- 20 Fórmula química: C₄₀H₅₀N₆O₄, Peso molecular: 678.86

Etapa 6: Preparación de 6-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil]fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)nicotinamida, Compuesto 38



- 25 A una solución de ácido 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-3-carboxílico (150 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en dimetilformamida (2 ml) se añadió 4-metilmorfolina (111 mg, 1.10 mmol, 5.00 eq), hidroxibenzotriazol (35 mg, 0.26 mmol, 1.20 eq), 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (50 mg, 0.26 mmol, 1.20 eq) y (3S)-3-aminopiperidina-
- 30

2,6-diona (54 mg, 0.33 mmol, 1.50 eq, clorhidrato). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la mezcla se añadió diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 % FA)-ACN]; B%: 30 %-60 %, 9 min) para dar 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]piridina-3-carboxamida (69.3 mg, 0.08 mmol, 38 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido blanco.

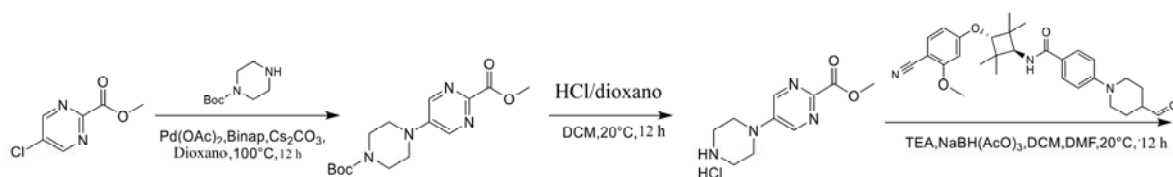
10 QC-LCMS: MS (ESI) m/z: 789.3 [M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.84 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.85 - 4.68 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.61 (br s, 4H), 2.79 (br t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 10H), 2.20 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.96 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.81 (br d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.21 (s, 8H), 1.12 (s, 6H).

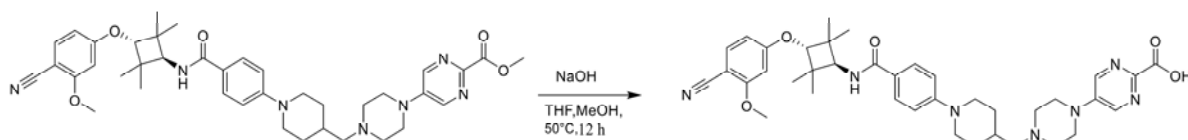
Fórmula química: C₄₅H₅₆N₈O₅, Peso molecular: 788.98

Ejemplo 18 – Síntesis de [4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]pirimidina-2-carboxamida (Compuesto 39)

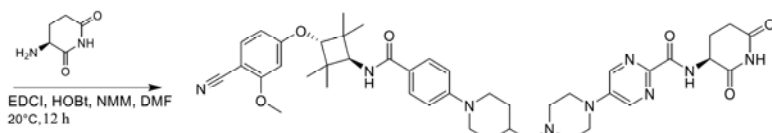
Esquema 13. Resumen de la síntesis del Compuesto 39



5

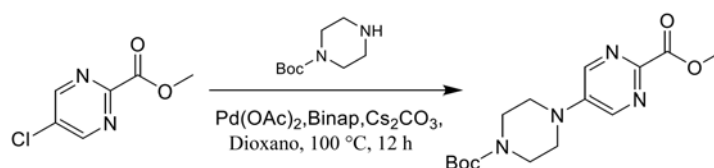


10



Etapla 1: Preparación de 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo

15



20

A una solución de 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo (2.00 g, 9.22 mmol, 1.00 eq) en dioxano (20 ml) se añadió carbonato de cesio (6.01 g, 18.43 mmol, 2.00 eq), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.72 g, 9.22 mmol, 1.00 eq), acetato de paladio (310 mg, 1.38, 0.15 eq) y (R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (860 mg, 1.38 mmol, 0.15 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 1:2) para dar 5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (1.50 g, 4.65 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

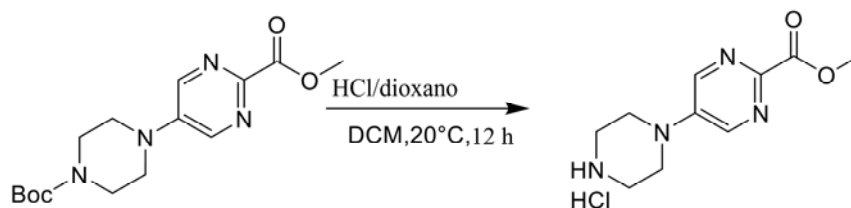
25

LCMS: EW6807-1109-P1A1, MS (ESI) m/z: 323.1 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₁₅H₂₂N₄O₄, Peso molecular: 322.36

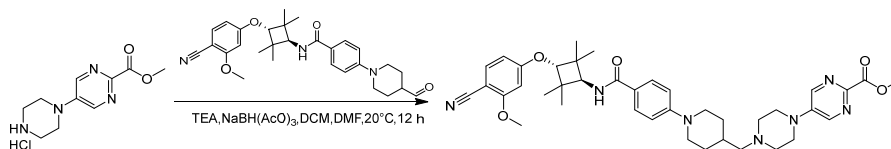
30

Etapla 2: Preparación de 5-(piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (1.50 g, 4.65 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido clorhídrico / dioxano (4 M, 5 ml, 4.28 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) demostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para dar 5-piperazin-1-ilpirimidina-2-carboxilato de metilo (1.00 g, 3.87 mmol, 83 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

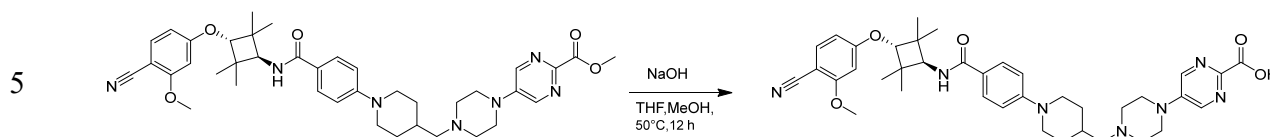
Etapa 3: Preparación de 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo



A una solución de 5-piperazin-1-ilpirimidina-2-carboxilato de metilo (159 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (1 ml) se añadió trietilamina (62 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq), ácido acético (73 mg, 1.23 mmol, 2.00 eq) y N-[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (301 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. Después se añadió acetato de borohidruro de sodio (260 mg, 1.23 mmol, 2.00 eq) a la mezcla. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um; fase móvil: [agua (0.1 %TFA)-ACN]; B%: 27 %-47 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.28 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: MS (ESI) m/z: 696.0 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₃₉H₄₉N₇O₅, Peso molecular: 695.85

Etapa 4: Preparación de ácido 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxílico

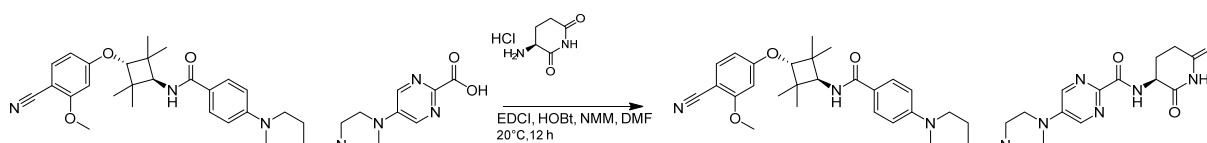


10 A una solución de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (91 mg, 2.30 mmol, 8.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó con ácido clorhídrico (4 M) a pH = 5. La mezcla se filtró y la torta de filtro se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico (200 mg, 0.27 mmol, 96 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido amarillo.

15 LCMS: MS (ESI) m/z: 682.0 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₃₈H₄₇N₇O₅, Peso molecular: 681.82

20 Etapa 5: Preparación de 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)pirimidina-2-carboxamida, Compuesto 39



30 A una solución de ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico (200 mg, 0.29 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en dimetilformamida (2 ml) se añadió 4-metilmorfolina (148 mg, 1.47 mmol, 5.00 eq), hidroxibenzotriazol (47 mg, 0.35 mmol, 1.20 eq), 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (67 mg, 0.35 mmol, 1.20 eq) y (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (72 mg, 0.44 mmol, 1.50 eq, clorhidrato). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la mezcla se añadió diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). Después se filtró la mezcla. El filtrado se extrajo con diclorometano (20 ml

x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 % FA)-ACN]; B%:25 %-55 %, 10 min) para dar 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)pirimidina-2-carboxamida (200.5 mg, 0.22 mmol, 78 % de rendimiento, 95 % de pureza, formiato) como un sólido blanco.

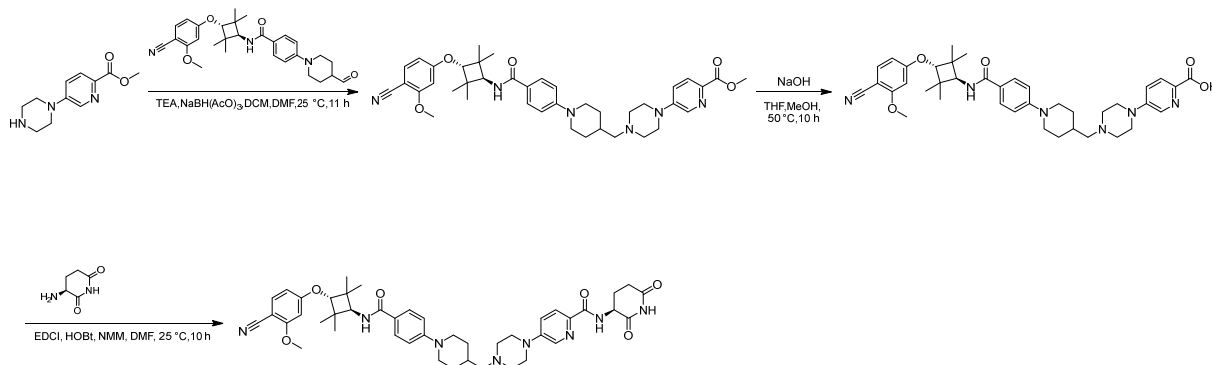
QC-LCMS: (ESI) m/z: 792.5 [M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.86 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.85 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 3H), 2.03 - 2.01 (m, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.16 (s, 6H).

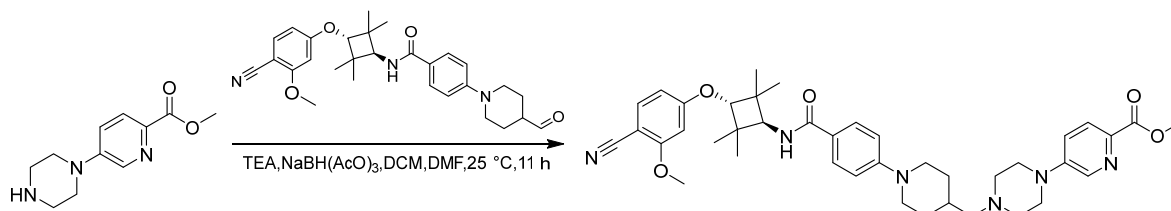
Fórmula química: C₄₃H₅₃N₉O₆, Peso molecular: 791.94

Ejemplo 19 – Síntesis de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]piridina-2-carboxamida (Compuesto 40)

Esquema 14. Resumen de la síntesis del Compuesto 40



Etapas 1: Preparación de 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolinato de metilo



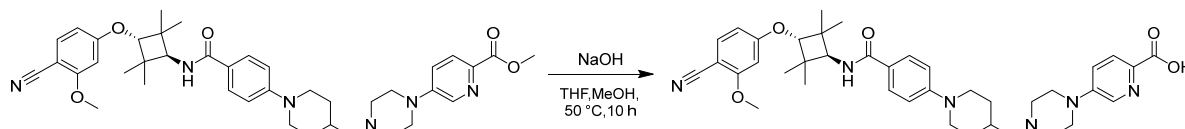
A una solución de 5-piperazin-1-ilpiridina-2-carboxilato de metilo (189 mg, 0.73 mmol, 1.20 eq, ácido clorhídrico) en dimetilformamida (6 ml) y diclorometano (2 ml) se añadió trietilamina (145.40 mg, 1.44 mmol, 0.2 ml, 2.35 eq), ácido acético (210 mg, 3.50 mmol, 0.2 ml, 5.71 eq) y N-[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida

(300 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. Después a la mezcla se añadió triacetil borohidruro de sodio (259 mg, 1.23 mmol, 2.00 eq) y se agitó a 25 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; fase móvil: [agua (0.1 %TFA)-ACN]; B%: 26 %-56 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo (280 mg, 402.96 umol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z: 695.3 [M+1]⁺

Fórmula química: C₄₀H₅₀N₆O₅ Peso molecular: 694.86

Etapa 2: Preparación de ácido 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolínico

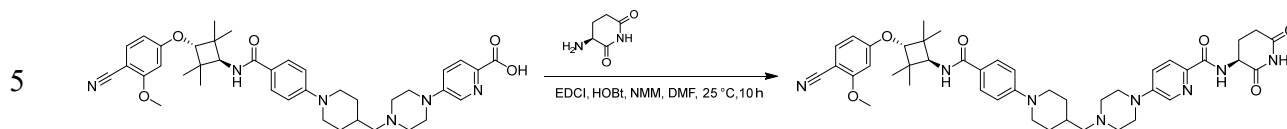


A una solución de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo (280 mg, 0.40 mmol, 1.00 eq) en metanol (6 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (48.35 mg, 1.21 mmol, 3.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 10 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se ajustó a pH = 3~4 por ácido clorhídrico (1 M). Después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-2-carboxílico (170.00 mg, 249.69 umol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: MS (ESI) m/z: 681.3 [M+1]⁺

Fórmula química: C₃₉H₄₈N₆O₅, Peso molecular: 680.84

Etapa 3: Preparación de 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida, Compuesto 40



A una solución de ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-2-carboxílico (170 mg, 249.69 μmol , 1.00 eq) en dimetilformamida (3 ml) se añadió 1-metilpiperazina (101 mg, 998.78 μmol , 109.81 μl , 4.00 eq), 1-hidroxibenzotriazol (51 mg, 374.54 μmol , 1.50 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (72 mg, 374.54 μmol , 1.50 eq) y (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (82.19 mg, 499.39 μmol , 2.00 eq, ácido clorhídrico). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm ; fase móvil: [agua (0.225 % FA)-ACN]; B%: 20 %-50 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]piridina-2-carboxamida (70.60 mg, 87.39 μmol , 35 % de rendimiento) como un sólido blanco.

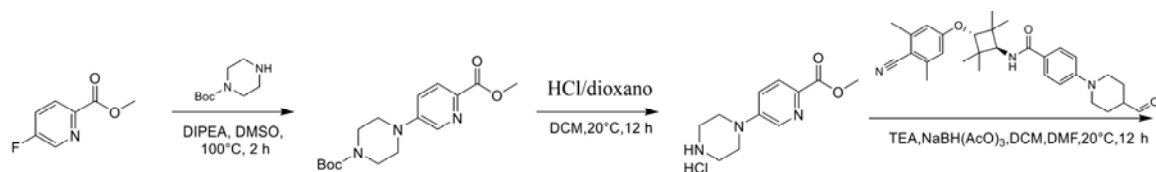
QC-LCMS: MS (ESI) m/z : 791.4 $[M+1]^+$.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.85 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 4.75 (ddd, J = 5.2, 7.6, 12.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (br dd, J = 2.0, 11.6 Hz, 2H), 3.35 (br s, 4H), 3.30 (br s, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 2.55 (br s, 2H), 2.53 (br d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 8H), 1.15 (s, 6H).

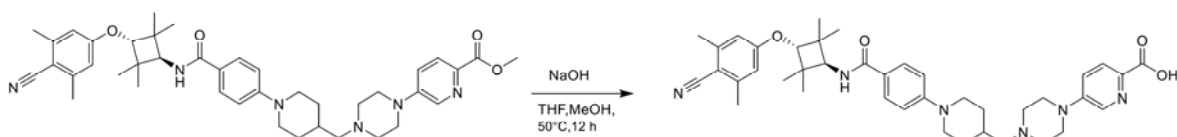
Fórmula química: $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_6$, Peso molecular: 790.95

Ejemplo 20 – Síntesis de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]piridina-2-carboxamida (Compuesto 41)

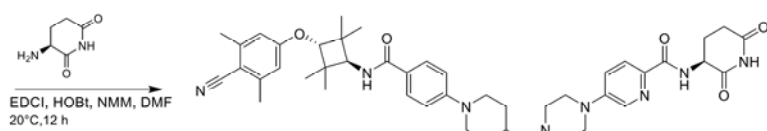
Esquema 15. Resumen de la síntesis del Compuesto 41



5

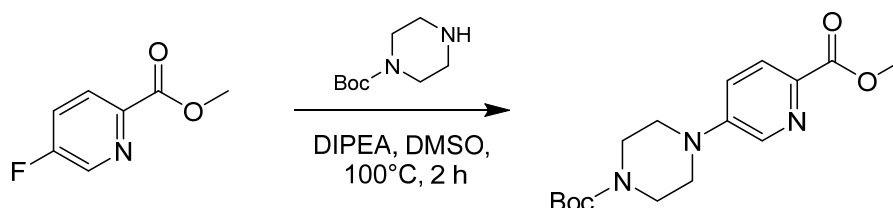


10



Etapa 1: Preparación de 4-(6-(metoxycarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

15



20

A una solución de 5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (900 mg, 5.80 mmol, 1.00 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (1.50 g, 11.60 mmol, 2.02 ml, 2.00 eq) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.08 g, 5.80 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se añadió por vertimiento en agua helada (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y la torta filtrada se concentró a presión reducida para dar 4-(6-metoxycarbonil-3-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.20 g, 3.73 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

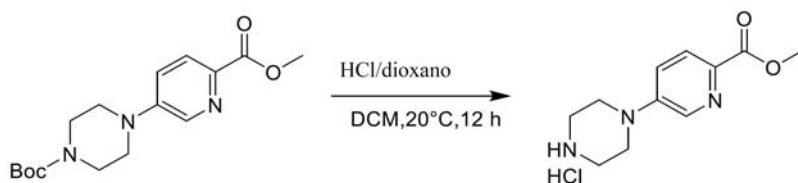
25

LCMS: MS (ESI) m/z: 322.7 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₁₆H₂₃N₃O₄, Peso molecular: 321.37

Etapa 2: Preparación de 5-(piperazin-1-il)picolinato de metilo

30

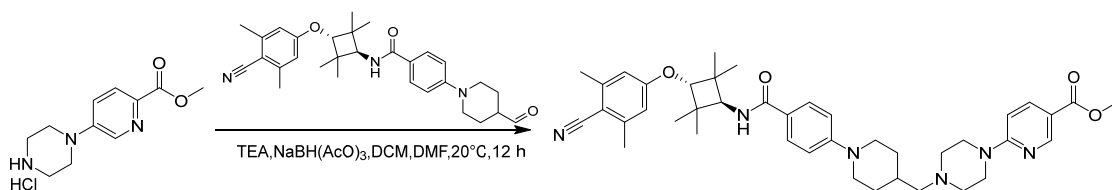


5 A una solución de 4-(6-metoxicarbonil-3-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.20 g, 3.73 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido clorhídrico / dioxano (4 M, 4 ml, 4.28 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y la torta filtrada se concentró a presión reducida para dar 5-piperazin-1-ilpiridina-2-carboxilato de metilo (0.90 g, 3.49 mmol, 93 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido amarillo. El sólido se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z: 222.2 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₁₁H₁₅N₃O₂, Peso molecular: 221.26

Etapa 3: Preparación de 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolinato de metilo



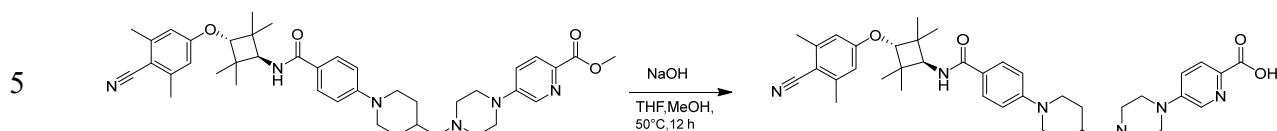
15 A una solución de 5-piperazin-1-ilpiridina-2-carboxilato de metilo (159 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en diclorometano (3 ml) y dimetilformamida (2 ml) se añadió trietilamina (62 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq), ácido acético (37 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq) y N-[3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (300 mg, 0.61 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. Después se añadió acetato de borohidruro de sodio (261 mg, 1.23 mmol, 2.00 eq) a la mezcla. Después la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h.

20 La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 um; fase móvil: [agua (0.1 %TFA)-ACN]; B%: 32 %-52 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo (260 mg, 0.37 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

30 LCMS: MS (ESI) m/z: 693.4 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₄₁H₅₂N₆O₄, Peso molecular: 692.89

Etapa 4: Preparación de ácido 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)picolínico

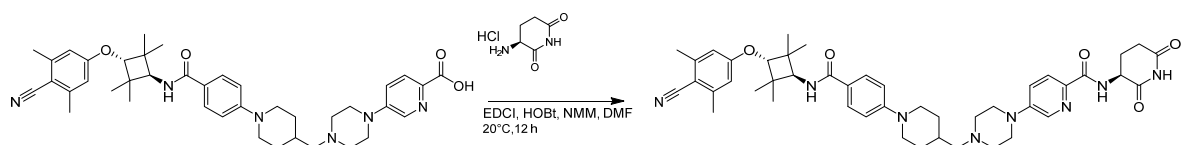


A una solución de 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo (260 mg, 0.37 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (120 mg, 3.00 mmol, 8.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó con ácido clorhídrico diluido (6 M) a pH 5. Después la mezcla se filtró y la torta filtrada se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-2-carboxílico (200 mg, 0.27 mmol, 74 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z: 679.2 [M+1]⁺.

Fórmula química: C₄₀H₅₀N₆O₄, Peso molecular: 678.86

Etapa 5: Preparación de 5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida, Compuesto 41



A una solución de ácido 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]piridina-2-carboxílico (200 mg, 0.27 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en dimetilformamida (2 ml) se añadió 4-metilmorfolina (141 mg, 1.40 mmol, 5.00 eq), hidroxibenzotriazol (45 mg, 0.33 mmol, 1.20 eq) y 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato (64 mg, 0.33 mmol, 1.20 eq) y (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (69 mg, 0.41 mmol, 1.50 eq, clorhidrato). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. A la mezcla se añadió diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se

concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó con cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Shim-pack C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 % FA)-ACN]; B%: 26 %-56 %, 10 min) para dar 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-N-[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]piridina-2-carboxamida (60.10 mg, 0.07 mmol, 26 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco.

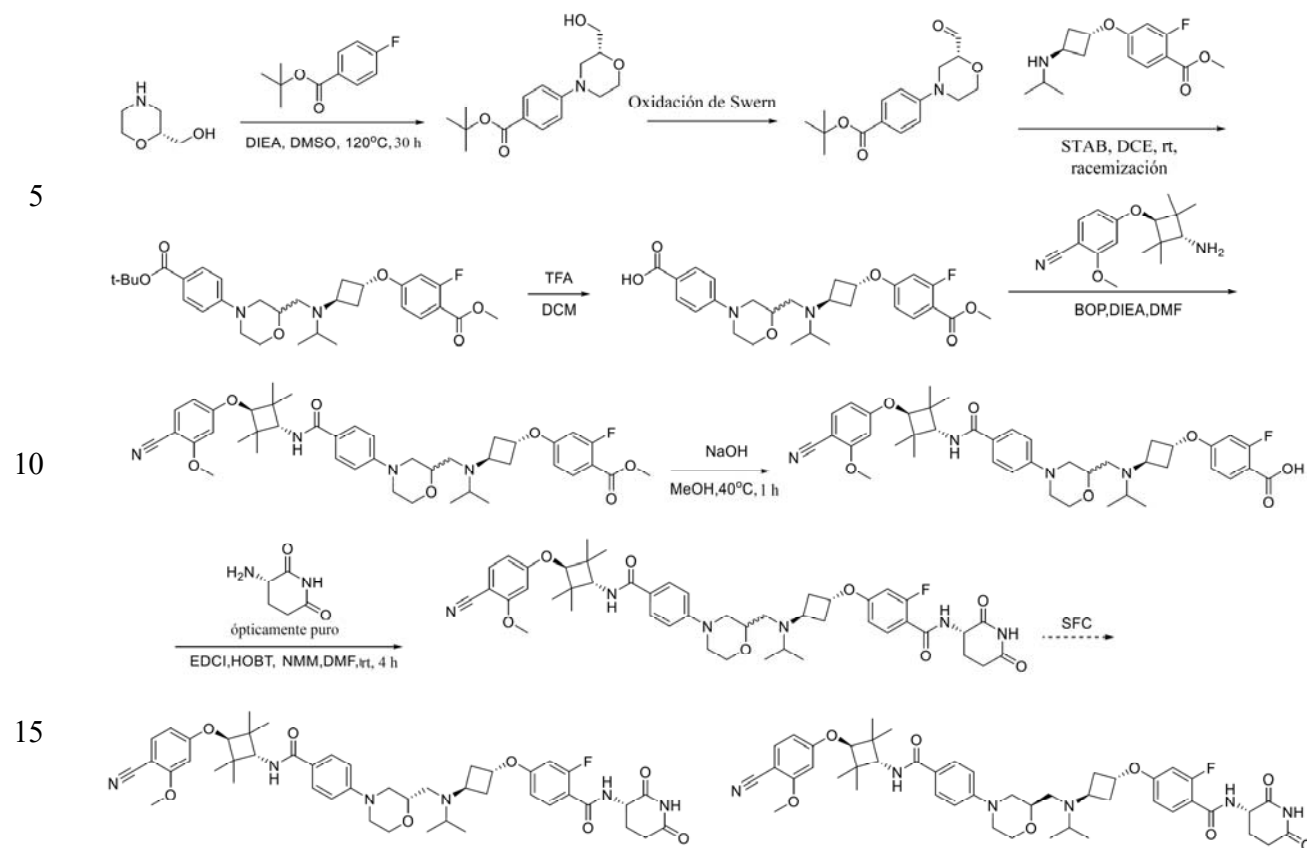
QC-LCMS: MS (ESI) m/z: 791.4 [M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.85 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.81 - 4.66 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.53 (br d, J = 2.0 Hz, 6H), 2.44 (s, 6H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.82 (br d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 8H), 1.13 (s, 6H).

Fórmula química: C₄₅H₅₆N₈O₅, Peso molecular: 788.98

Ejemplo 21 – Síntesis de 4-[(2R)-2-([isopropil[(1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (Compuesto 43) y 4-[(2S)-2-([isopropil[(1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (Compuesto 44):

Esquema 16. Resumen de la síntesis de los Compuestos 43 y 44



Etapa 1: Síntesis de 4-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo

20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó (2R)-morfolin-2-ilmetanol (10.0 g, 85.4 mmol, 1.0 equiv), 4-fluorobenzoato de terc-butilo (16.7 g, 85.4 mmol, 1.0 equiv), DIEA (33.1 g, 25.1 mmol, 3.0 equiv) en DMSO (25 ml). La solución resultante se agitó durante 16 horas a 120 °C en un baño de aceite. La reacción se inactivó después mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 4.5 g (18 %) de 4-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo como un aceite amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 294.40[MH⁺], t_R = 1.58 min (2.9 minutos de ejecución).

Etapa 2: Síntesis de 4-[(2R)-2-formilmorfolin-4-il]benzoato de terc-butilo

30 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó DCM (20 ml). A esto le siguió la adición de (COCl)₂ (1.5 ml) a -78. A esto se añadió una solución de DMSO (3 ml) en DCM (6 ml) a -78 °C. A la mezcla se añadió

una solución de 4-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo (2.0 g) en DCM (10 ml) a -78°C. A la mezcla se añadió una solución de TEA (6 ml) en DCM (15 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1.5 horas a -78 °C. La reacción se inactivó después mediante la adición de 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x3) y las

5 capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con x de salmuera. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1.37 g de 4-[(2R)-2-formilmorfolin-4-il] benzoato de terc-butilo como un aceite amarillo.

Etapa 3: 4-[2-([isopropil[(1r, 3r)-3-[3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi]ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo

10

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 4-[(2R)-2-formilmorfolin-4-il]benzoato de terc-butilo (1.1 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv), 2-fluoro-4-[(1r, 3r)-3-(isopropilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo (1.1 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv) en DCE (3 ml), STAB (2.5 g, 0.1 mmol, 3.0 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura

15 ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de 1 ml de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 650.0 mg (31 %) de 4-[2-([isopropil[(1r, 3r)-3-[3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi]ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo como un

20 sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 557.35[MH⁺], t_R = 2.41 min (2.9 minutos de ejecución)

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-[2-([isopropil[(1r, 3r)-3-[3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi]ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]benzoico: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 4-[2-([isopropil[(1r, 3r)-3-[3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi]ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo (650.0 mg,

25 1.2 mmol, 1.0 equiv) en DCM (10 ml), trifluoroacetaldehído (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. Esto dio como resultado 495.0 mg (84 %) de ácido 4-[2-([isopropil[(1r,3r)-3-[3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenoxi]ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]benzoico como un aceite amarillo.

30 LC-MS (ES⁺): m/z 501.2[MH⁺], t_R = 1.32 min (4.9 minutos de ejecución)

Etapa 5: Síntesis de 2-fluoro-4-[(1r, 3r)-3-[isopropil([4-(4-[(1r, 3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil)]amino]ciclobutoxi]benzoato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó ácido 4-[2-([isopropil[(1r,3r)-3-[3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]benzoico (495.0 mg, 0.9 mmol, 1.0 equiv), 2-metoxi-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (271.3 mg, 0.9 mmol, 1.0 equiv) en DMF (5 ml), DIEA (383.4 mg, 2.9 mmol, 3.0 equiv), BOP (524.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de 2 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1). Esto dio como resultado 435.0 mg (58 %) de 2-fluoro-4-[(1r, 3r)-3-[isopropil([4-(4-[(1r, 3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil)]amino]ciclobutoxi]benzoato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 757.2[MH⁺], t_r = 3.49 min (4.9 minutos de ejecución)

Etapa 6: Síntesis de ácido 2-fluoro-4-[(1r,3r)-3-[isopropil([4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil)]amino]ciclobutoxi]benzoico: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 2-fluoro-4-[(1r, 3r)-3-[isopropil([4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil)]amino]ciclobutoxi]benzoato de metilo (435.0 mg, 0.6 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (5 ml), sosa cáustica (91.9 mg, 2.3 mmol, 4.0 equiv) en H₂O (2.00 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto dio como resultado 380.0 mg (89 %) de ácido 2-fluoro-4-[(1r, 3r)-3-[isopropil([4-(4-[(1r, 3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil)]amino]ciclobutoxi]benzoico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 743.35[MH⁺], t_r = 1.26 min (2.9 minutos de ejecución)

Etapa 7a. Síntesis de 4-[(2R)-2-([isopropil[(1r, 3r)-3-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]-N-[(1r, 3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida, Compuesto 43: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó ácido 2-fluoro-4-[(1r, 3r)-3-[isopropil([4-(4-[(1r, 3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil)]amino]ciclobutoxi]benzoico (280.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv), (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (72.4 mg, 0.5 mmol,

1.5 equiv) en DMF (3 ml), NMM (114.4 mg, 1.1 mmol, 3.0 equiv), HOBt (61.1 mg, 0.4 mmol, 1.2 equiv), EDCI (86.7 mg, 0.4 mmol, 1.2 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de 1 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: MTBE (0.1 % DEA):EtOH=50:50, columna: ChiralWHELK-014, tamaño :6*50 mm, 3.5 μ m; Esto dio como resultado 74.9 mg (23 %) de 4-[(2R)-2-([isopropil[(1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-

5 metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanquecino.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.45-8.20 (m, 1H), 7.90-7.73 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.59-7.42 (m, 1H), 7.06-6.87 (m, 2H), 6.86-6.70 (m, 2H), 6.69-6.60 (m, 1H), 6.59-6.45 (m, 1H), 4.90-4.69 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 4H), 3.82-3.45 (m, 7H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 3H), 2.22-1.83 (m, 4H), 1.25-1.20 (m, 7H), 1.18-1.10 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 6H).

15

LC-MS (ES^+): m/z 853.45 [MH^+], t_R = 3.61 min (4.9 minutos de ejecución).

Fórmula química: $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{FN}_6\text{O}_8$ [852.42]

Etapa 7b. Síntesis de 4-[(2S)-2-([isopropil[(1r, 3r)-3-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]-N-[(1r, 3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida, Compuesto 44: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó ácido 2-fluoro-4-[(1r, 3r)-3-[isopropil[[4-(4-[(1r, 3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil]]amino]ciclobutoxi]benzoico (280.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv), (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (72.4 mg, 0.5 mmol, 1.5 equiv) en DMF (3 ml), NMM (114.4 mg, 1.1 mmol, 3.0 equiv), HOBt (61.1 mg, 0.4 mmol, 1.2 equiv), EDCI (86.7 mg, 0.4 mmol, 1.2 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de 1 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: MTBE (0.1 % DEA):EtOH=50:50, columna: ChiralWHELK-014, tamaño :6*50 mm, 3.5 μ m; esto dio como resultado 58.1 mg (18 %) de 4-[(2S)-2-([isopropil[(1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-

20

25

30

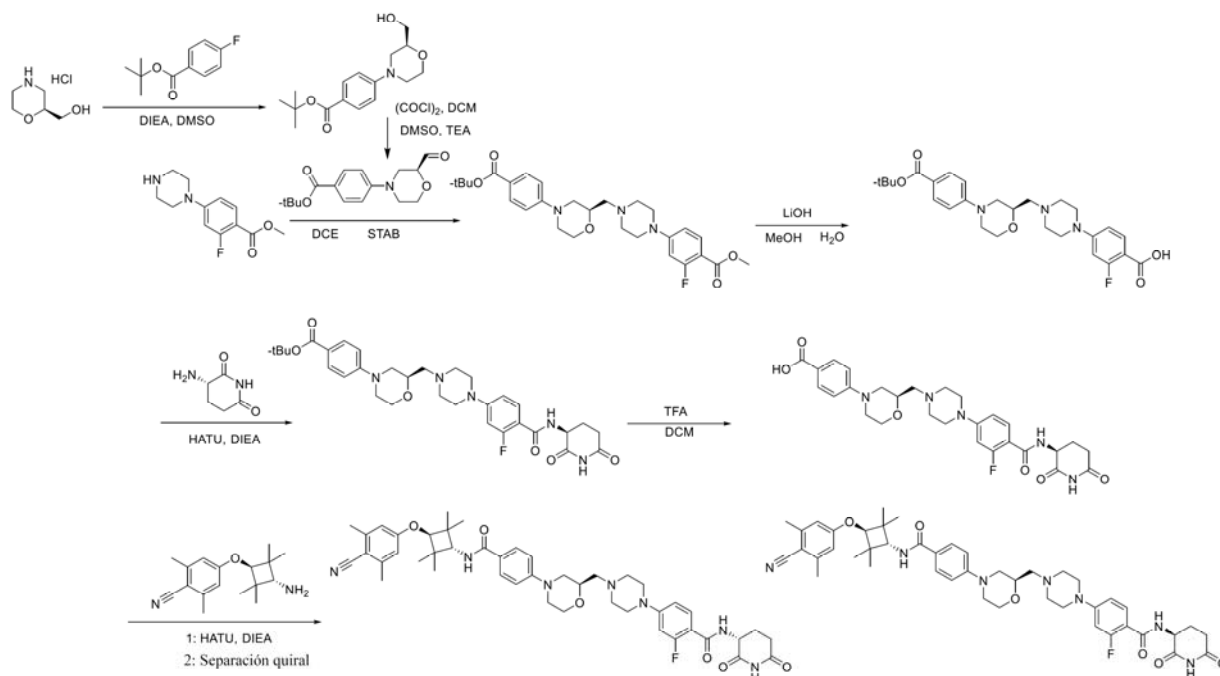
3-il]carbamoil]-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil)morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanquecino.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.52-8.15 (m, 1H), 7.88-7.72 (m, 2H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7.56-7.35 (m, 1H), 7.15-6.87 (m, 2H), 6.86-6.70 (m, 2H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.58-6.40 (m, 1H), 4.95-4.63 (m, 2H), 4.40-4.23 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 3H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.30-2.05 (m, 3H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 6H), 1.20-1.03 (m, 6H), 1.01-0.80 (m, 6H).

LC-MS (ES^+): m/z 853.45 [MH^+], t_r = 2.03 min (2.9 minutos de ejecución). Fórmula química: $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{FN}_6\text{O}_8$ [852.42]

Ejemplo 22 – Síntesis de N-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il]benzamida (Compuesto 48) y N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il]benzamida; bis(ácido fórmico) (Compuesto 49)

Esquema 17: Resumen de la síntesis de los Compuestos 48 y 49.



Etapla 1: Síntesis de 4-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó clorhidrato de [(2S)-morfolin-2-il]metanol (200.00 mg, 1.30 mmol, 1.00 equiv.) en DMSO (8.00 ml), al que se añadió DIEA (841.37 mg, 6.51 mmol, 5.00 equiv.), 4-fluorobenzoato de terc-butilo (383.22 mg, 1.95 mmol, 1.50 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 h a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 ml de DCM. La mezcla resultante se lavó con 50 ml de H₂O y (3 x 50 ml) de salmuera. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 180 mg (crudo) de 4-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo como un aceite amarillo claro.

10 LC-MS (ES⁺): m/z 294.10 [M+H⁺], t_R = 0.93 min (1.9 minutos de ejecución).

Etapa 2: Síntesis de 4-[(2S)-2-formilmorfolin-4-il]benzoato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (COCl)₂ (0.40 ml, 4.70 mmol, 9.18 equiv) en DCM (20.00 ml), a lo que se añadió DMSO (0.80 ml, 11.26 mmol, 22.03 equiv) en DCM (6.00 ml) durante 30 min a -78 °C, después de completar la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min, seguido de la adición de una solución de 4-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo (150.00 mg, 0.51 mmol, 1.00 equiv) en DCM (6.00 ml) durante 20 min a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 min, después se añadió Et₃N (3.50 ml, 25.18 mmol, 49.25 equiv) en gotas durante 10 min. La solución resultante se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h a 0 °C durante 30 min. La reacción se inactivó después mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se diluyó con 50 ml de DCM. La mezcla resultante se lavó con 50 ml de H₂O y (3 x 50 ml) de salmuera. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 120 mg (crudo) de 4-[(2S)-2-formilmorfolin-4-il]benzoato de terc-butilo como un sólido amarillo.

25 Etapa 3: Síntesis de 4-(4-[(2R)-4-[4-(terc-butoxicarbonil)fenil]morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 4-[(2S)-2-formilmorfolin-4-il]benzoato de terc-butilo (950 mg, 3.26 mmol, 1.00 equiv), DCE (25 ml), MeOH (10 ml), 2-fluoro-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (780 mg, 3.26 mmol, 1.00 equiv), STAB (690 mg, 3.26 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 1x60 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x60 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron.

La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0 %:100 %-30 %:70 %). Esto dio como resultado 515 mg (31 %) de 4-(4-[[[(2R)-4-[4-(terc-butoxicarbonil)fenil]morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo como un sólido blanquecino. LC-MS (ES+): m/z 514.25 [MH⁺], t_R = 0.64 min (1.2 minutos de ejecución).

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-(4-[[[(2R)-4-[4-(terc-butoxicarbonil)fenil]morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-fluorobenzoico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 4-(4-[[[(2R)-4-[4-(terc-butoxicarbonil)fenil]morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (540 mg, 1.05 mmol, 1.00 equiv), MeOH (40 ml), H₂O (12 ml), LiOH·H₂O (880 mg, 21.04 mmol, 20.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con HCl/H₂O (1 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 0.39 g (74 %) de ácido 4-(4-[[[(2R)-4-[4-(terc-butoxicarbonil)fenil]morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-fluorobenzoico como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES+): m/z 500.30 [MH⁺], t_R = 0.79 min (1.5 minutos de ejecución).

Etapa 5: Síntesis de 4-[(2R)-2-[[4-(4-[[[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenil]piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó ácido 4-(4-[[[(2R)-4-[4-(terc-butoxicarbonil)fenil]morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-fluorobenzoico (330 mg, 0.66 mmol, 1.00 equiv), DMF (20 ml), HATU (380 mg, 0.99 mmol, 1.50 equiv), una solución de DIEA (850 mg 6.62 mmol, 10.00 equiv) en DMF (15 ml), (3S)-3-aminopiperidina-2,6-diona (130 mg, 1.02 mmol, 1.50 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x100 ml de salmuera. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (15:1). Esto dio como resultado 302 mg (74 %) 4-[(2R)-2-[[4-(4-[[[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenil]piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo como un sólido pardo.

LC-MS (ES+): m/z 610.30 [MH⁺], t_R = 0.57 min (1.2 minutos de ejecución).

Etapa 6: La síntesis de ácido 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]benzoico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]benzoato de terc-butilo (400 mg, 0.66 mmol, 1.50 equiv), diclorometano (20 ml), TFA (5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (5:1). Esto dio como resultado 113 mg (30 %) de ácido 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]benzoico como un sólido blanquecino.

LC-MS (ES+): m/z 554.20 [MH⁺], t_R = 0.45 min (1.2 minutos de ejecución).

Etapa 7a: Síntesis de N-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il]benzamida, Compuesto 48:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó ácido 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]benzoico

(90.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 equiv), DMF (12 ml), HATU (92.80 mg, 0.24 mmol, 1.50 equiv), una solución de DIEA (209.90 mg, 1.62 mmol, 10.00 equiv) en DMF (2 ml), 2,6-dimetil-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclo-butoxi]benzonitrilo (61.00 mg, 0.20 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 1x30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 50 de salmuera. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío.

El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (15:1). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, H₂O/metanol =100 %/0 % con aumento a H₂O/metanol =14 %/86 % en 45 min; detector. El producto se purificó por separación quiral con las siguientes condiciones: Columna: IC Chiralpak, 2*25 cm, 5 um; fase móvil A: DCM, fase móvil B: EtOH (8 mmol/l NH₃.MeOH; régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 50 % B a 50 % B en 11 min; 220/254 nm; esto dio como resultado 21.5 mg de N-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il]benzamida (la estereoquímica absoluta se asignó tentativamente) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.87 - 6.72 (m, 4H), 4.73 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.77 (m, 5H), 2.77 (m, 3H), 2.60 (m, 6H), 2.43 (s, 5H), 2.18-1.92 (m, 4H), 1.22 -1.12 (m, 14H); LC-MS (ES⁺): m/z 808.25 [M+H⁺], t_R = 1.21 min (3.00 minutos de ejecución).

5 Fórmula química: C₄₅H₅₄FN₇O₆ [807.41]

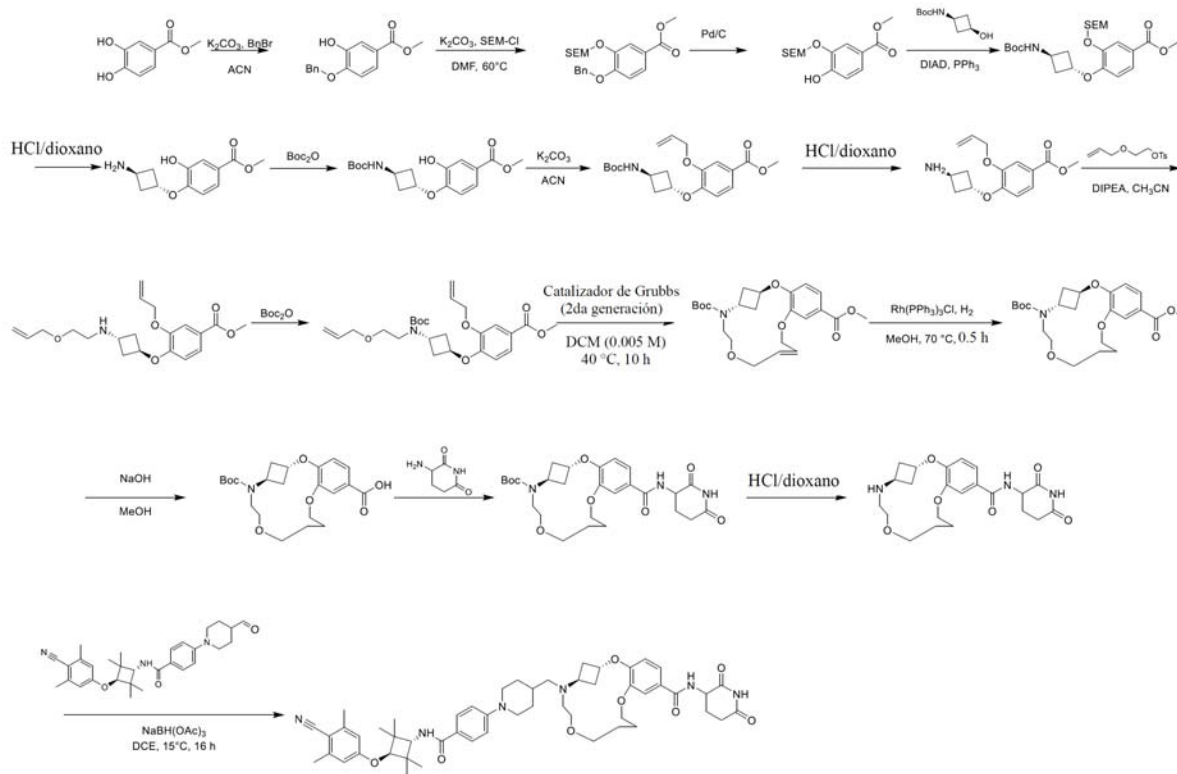
Etapa 7b: Síntesis de N-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il)benzamida, Compuesto 49:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó ácido 4-[(2R)-2-[[4-(4-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil]-3-fluorofenil)piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]benzoico
10 (90.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 equiv), DMF (12 ml), HATU (92.80 mg, 0.24 mmol, 1.50 equiv), una solución de DIEA (209.90 mg, 1.62 mmol, 10.00 equiv) en DMF (2 ml), 2,6-dimetil-4-[(1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclo-butoxi]benzonitrilo (61.00 mg, 0.20 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con
15 1x30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 50 de salmuera. La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (15:1). El producto crudo (90.00 mg) se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones
20 (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, H₂O/MeOH=100 %/0 % con aumento a H₂O/MeOH=14 %/86 % en 45 min; detector. El producto (60.00 mg) se purificó por separación quiral con las siguientes condiciones: Columna: IC Chiralpak, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: DCM: fase móvil B:EtOH (8 mmol/l NH₃.MeOH; régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 50 B a 50 B en 11 min; 220/254 nm; RT1: 5.86; RT2: 9.36; se obtuvo el producto. Esto dio como
25 resultado 11.2 mg de N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil)morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il)benzamida; bis(ácido fórmico) (la estereoquímica absoluta se asignó tentativamente) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.72 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.43-3.82 (m, 6H), 2.77 (m, 3H), 2.60 (m, 6H), 2.43 (m, 5H), 2.28-1.92 (m, 4H), 1.22 (s, 7H), 1.12 (s, 7H); LC-MS (ES⁺): m/z 808.20 [M+H⁺], t_R = 1.17 min (3.00 minutos de ejecución).

Ejemplo 23 – Síntesis de (3¹r,3³r)-4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecaflavono-1⁴-carboxamida (Compuesto 64)

5 Esquema 18: Resumen de la síntesis del Compuesto 64



25

30 filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se

filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para dar 4-benciloxi-3-hidroxi-benzoato de metilo (12.00 g, 46.46 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco.

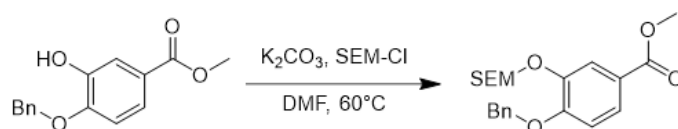
5 LCMS: MS (ESI) m/z: 259.1[M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃)δ: 7.69 - 7.57 (m, 2 H), 7.50 - 7.35 (m, 5 H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.82 - 5.70 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 3.94 - 3.84 (m, 3 H).

Fórmula química: C₁₅H₁₄O₄, Peso molecular: 258.27

Etapla 2: Preparación de 4-benciloxi-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo

10



15

A una solución de 4-benciloxi-3-hidroxi-benzoato de metilo (2.30 g, 8.91 mmol, 1.00 eq) en dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato de potasio (2.46 g, 17.81 mmol, 2.00 eq) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4.45 g, 26.72 mmol, 4.73 ml, 3.00 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para dar 4-benciloxi-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo (2.30 g, 5.92 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

20

LCMS: MS (ESI) m/z: 411.1[M+23]⁺.

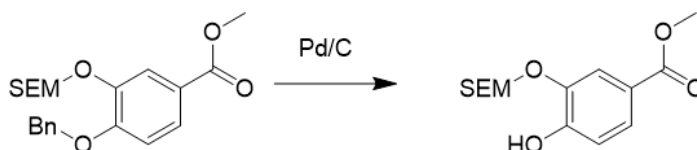
25

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃)δ: 7.83 - 7.79 (m, 1 H), 7.69 - 7.64 (m, 1 H), 7.45 - 7.34 (m, 5 H), 6.95 - 6.90 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.86 - 3.80 (m, 2 H), 0.98 - 0.94 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H).

Fórmula química: C₂₁H₂₈O₅Si, Peso molecular: 388.53

Etapla 3: Preparación de 4-hidroxi-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo.

30

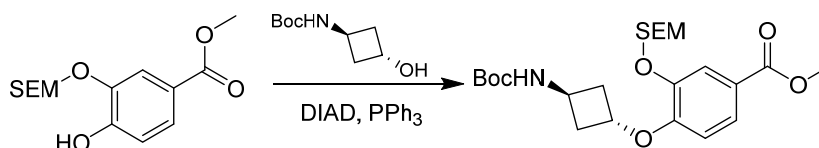


A una solución de 4-benciloxi-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo (6.25 g, 16.09 mmol, 1.00 eq) en metanol (80 ml) se añadió catalizador de paladio en carbón activado (10 %, 1.20 g) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (15 Psi) a 40 °C durante 12 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1) demostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-hidroxi-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo (3.70 g, 12.40 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃)δ: 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.30 - 5.24 (m, 2 H), 3.87 - 3.85 (m, 3 H), 3.81 - 3.76 (m, 2 H), 1.02 - 0.96 (m, 2 H), 0.01 - 0.01 (m, 9 H).

Fórmula química: C₁₄H₂₂O₅Si, Peso molecular: 298.41

Etapa 4: Preparación de 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo



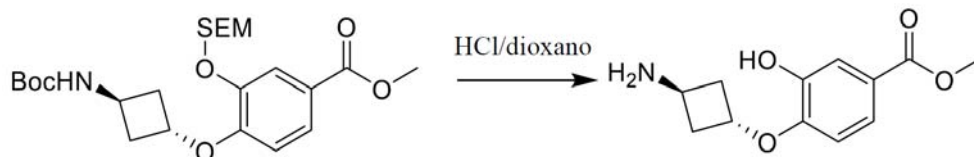
A una solución de 4-hidroxi-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo (3.70 g, 12.40 mmol, 1.00 eq), ((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo (2.32 g, 12.40 mmol, 1.00 eq) y trifenilfosfina (4.88 g, 18.60 mmol, 1.50 eq) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3.01 g, 14.88 mmol, 2.89 ml, 1.20 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La LCMS demostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1 a 5: 1) para dar 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo (5.20 g, 11.12 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) m/z: 490.3[M+23]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃)δ: 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.70 - 7.63 (m, 1 H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.92 - 4.85 (m, 1 H), 4.84 - 4.70 (m, 1 H), 4.34 - 4.23 (m, 1 H), 3.87 - 3.86 (m, 3 H), 3.81 (dd, J=8.8, 7.6 Hz, 2 H), 2.70 - 2.53 (m, 2 H), 2.44 (br d, J=6.0 Hz, 2 H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 9 H), 0.98 - 0.93 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H).

Fórmula química: $C_{23}H_{37}NO_7Si$, Peso molecular: 467.63

Etapla 5: Preparación de 4-(3-aminociclobutoxi)-3-hidroxi-benzoato de metilo



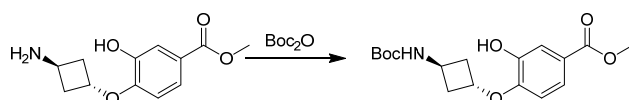
A una solución de 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]-3-(2-trimetilsililetoximetoxi)benzoato de metilo (5.20 g, 11.12 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido clorhídrico / dioxano (4 M, 24 ml, 8.63 eq). La mezcla se agitó a 35 °C durante 1 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1) demostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 4-(3-aminociclobutoxi)-3-hidroxi-benzoato de metilo (1.90 g, 6.94 mmol, 62 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z : 238.1[M+1]⁺

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.53 (br s, 1 H), 8.34 (br s, 3 H), 7.47 - 7.34 (m, 2 H), 6.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 5.05 (br d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 3.85 (br d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.71 - 2.55 (m, 2 H), 2.49 - 2.41 (m, 2 H).

Fórmula química: $C_{12}H_{15}NO_4$, Peso molecular: 237.25

Etapla 6: Preparación de 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]-3-hidroxi-benzoato de metilo

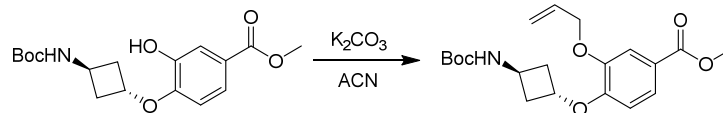


A una solución de 4-(3-aminociclobutoxi)-3-hidroxi-benzoato de metilo (1.90 g, 6.94 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1.67 g, 7.64 mmol, 1.75 ml, 1.10 eq) y trietilamina (1.40 g, 13.88 mmol, 1.93 ml, 2.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1) demostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]-3-hidroxi-benzoato de metilo (1.73 g, 5.13 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.54 - 7.51 (m, 1 H), 7.50 - 7.46 (m, 1 H), 6.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 4.83 (tt, $J=6.8, 3.6$ Hz, 1 H), 4.73 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H), 4.25 (br s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.60 - 2.51 (m, 2 H), 2.45 - 2.34 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H).

Fórmula química: $C_{17}H_{23}NO_6$, Peso molecular: 337.37

Etapas 7: Preparación de 3-aliloxi-4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo



A una solución de 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]-3-hidroxi-benzoato de metilo (1.73 g, 5.13 mmol, 1.00 eq) en dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato de potasio (2.13 g, 15.38 mmol, 3.00 eq) y 3-bromoprop-1-eno (806.46 mg, 6.67 mmol, 1.30 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Después a la mezcla se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (38.57 g, 182.00 mmol, 2.50 eq) y se agitó a 25 °C durante 4 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-aliloxi-4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo (1.90 g, 5.03 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z : 278.2[M+1-100]⁺.

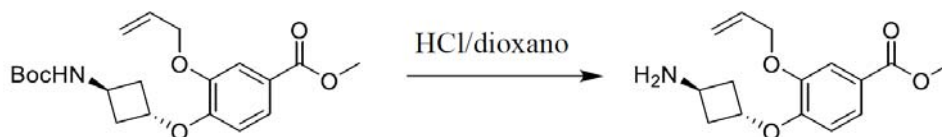
¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.66 - 7.61 (m, 1 H), 7.58 (d, J =2.0 Hz, 1 H), 6.66 (d, J =8.4 Hz, 1 H), 6.17 - 6.06 (m, 1 H), 5.47 (dd, J =17.2, 1.6 Hz, 1 H), 5.33 (dd, J =10.4, 1.2 Hz, 1 H), 4.94 - 4.86 (m, 1 H), 4.65 (br d, J =5.2 Hz, 2 H), 4.38 - 4.26 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.74 - 2.62 (m, 2 H), 2.47 (br d, J =6.8 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

Fórmula química: $C_{20}H_{27}NO_6$, Peso molecular: 377.43

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 26.

Etapas 8:

Preparación de 3-aliloxi-4-(3-aminociclobutoxi)benzoato de metilo



A una solución de 3-aliloxi-4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo (1.90 g, 5.03 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido clorhídrico / dioxano (4 M, 18 ml, 13.72 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1) demostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-aliloxi-4-(3-aminociclobutoxi)benzoato de metilo (1.50 g, 4.78 mmol, 94 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

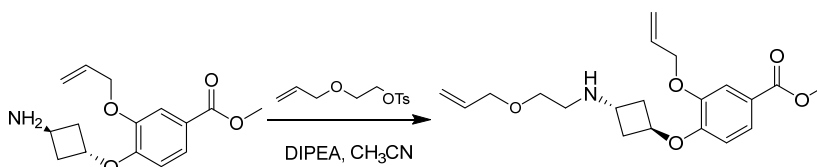
^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.51 - 8.31 (m, 3 H), 7.59 - 7.53 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.05 (ddt, $J=17.2, 10.4, 5.2$ Hz, 1 H), 5.41 (dq, $J=17.2, 1.6$ Hz, 1 H), 5.27 (dq, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1 H), 5.16 - 5.03 (m, 1 H), 4.63 (dt, $J=5.2, 1.6$ Hz, 2 H), 3.88 - 3.81 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.66 (qd, $J=7.2, 4.8$ Hz, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 2 H).

5 Fórmula química: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, Peso molecular: 277.32

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 20.

Etapas 9: Preparación de 3-aliloxi-4-[3-(2-aliloxietilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo

10



A una solución de 3-aliloxi-4-(3-aminociclobutoxi)benzoato de metilo (900.00 mg, 2.87 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) y 4-metilbencenosulfonato de 2-aliloxietilo (588.15 mg, 2.29 mmol, 0.80 eq) en cianuro de metilo (15 ml) se añadió diisopropiletilamina (1.11 g, 8.60 mmol, 1.50 ml, 3.00 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-aliloxi-4-[3-(2-aliloxietilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo (0.90 g, 2.49 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

LCMS: MS (ESI) m/z : 362.3 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 6.08 - 5.93 (m, 1 H), 5.87 - 5.73 (m, 1 H), 5.42 - 5.32 (m, 1 H), 5.28 - 5.18 (m, 2 H), 5.16 - 5.05 (m, 1 H), 4.91 (td, $J=7.2, 3.6$ Hz, 1 H), 4.60 - 4.49 (m, 2 H), 3.96 - 3.87 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.69 - 3.60 (m, 3 H), 3.06 - 3.02 (m, 2 H), 2.84 - 2.73 (m, 2 H), 2.58 - 2.46 (m, 2 H), 2.00 (s, 1 H).

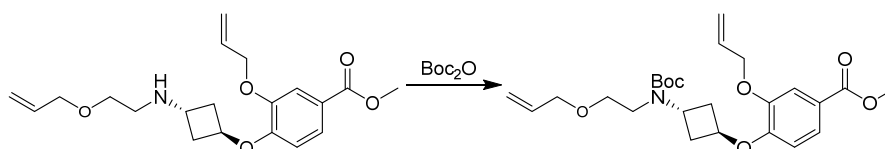
20

Fórmula química: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, Peso molecular: 361.43

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 27.

25

Etapas 10: Preparación de 3-aliloxi-4-[3-[2-aliloxietil(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutoxi]benzoato de metilo



30

A una solución de 3-aliloxi-4-[3-(2-aliloxietilamino)ciclobutoxi]benzoato de metilo (0.90 g, 2.49 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo

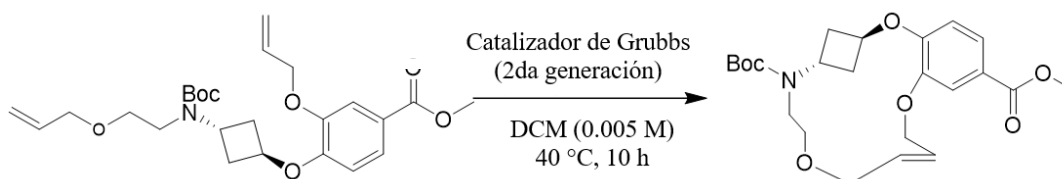
(598.00 mg, 2.74 mmol, 629.27 ul, 1.10 eq) y trietilamina (504.00 mg, 4.98 mmol, 693.19 ul, 2.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 20 / 1 a 10 / 1) para dar 3-
5 aliloxi-4-[3-[2-aliloxietil(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutoxi]benzoato de metilo (0.53 g, 1.15 mmol, 46 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) m/z: 362.2[M+1-100]⁺.

¹H NMR: 400 MHz, CDCl₃)δ: 7.55 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.51 - 7.47 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.13 - 5.49 (m, 1 H), 5.82 (ddt, J=17.2, 10.6, 5.6 Hz, 1 H), 5.46 - 5.33 (m, 1 H),
10 5.26 - 5.15 (m, 2 H), 5.10 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1 H), 4.75 (br t, J=6.4 Hz, 1 H), 4.61 - 4.54 (m, 2 H), 4.52 - 4.41 (m, 1 H), 3.96 - 3.86 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.49 - 3.39 (m, 2 H), 3.37 - 3.25 (m, 2 H), 2.83 - 2.59 (m, 2 H) 2.57 - 2.40 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H).

Fórmula química: C₂₅H₃₅NO₇, Peso molecular: 461.55

Etapa 11: Preparación de 1⁴-metil (3¹r,3³r,E)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-
15 ciclobutanaciclododecafan-9-en-1⁴,4-dicarboxilato de 4-(terc-butilo)

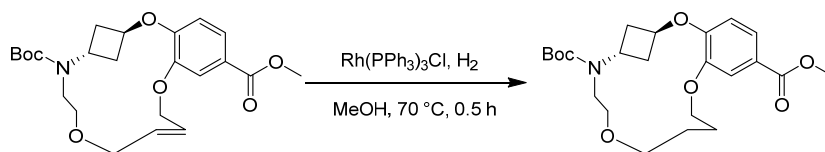


20 A una solución de 3-aliloxi-4-[3-[2-aliloxietil(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutoxi]benzoato de metilo (530.00 mg, 1.15 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (300 ml) se añadió bencilideno-[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolin-2-iliden]-dicloro-rutenio; triciclohexilfosfano (234.00 mg, 0.27 mmol, 0.24 eq). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó
25 por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar 1⁴-metil (3¹r,3³r,E)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafan-9-en-1⁴,4-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) (110.00 mg, 0.25 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: EW13161-309-P1B4, MS (ESI) m/z: 334.1[M+1-100]⁺.

30 Fórmula química: C₂₃H₃₁NO₇, Peso molecular: 433.49

Etapa 12: Preparación de 1⁴-metil (3¹r,3³r)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-
ciclobutanaciclododecafano-1⁴,4-dicarboxilato de 4-(terc-butilo)

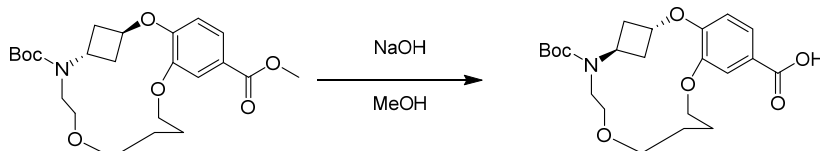


A una solución de 1⁴-metil (3¹r,3³r,E)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-9-en-1⁴,4-dicarboxilato de O23-terc-butilo (110.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq) en metanol (2 ml) se añadió clororrodio; trifenilfosfano (23.00 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 0.5 h en atmósfera de hidrógeno (15 Psi). La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo / acetato de etilo = 3:1, R_f=0.4) para dar 1⁴-metil (3¹r,3³r)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-1⁴,4-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) (90 mg, 0.21 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: EW13161-311-P1A, MS (ESI) m/z: 336.4[M+1-100]⁺.

Fórmula química: C₂₃H₃₃NO₇, Peso molecular: 435.57

Etapa 13: Preparación de ácido (3¹r,3³r)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-1⁴-carboxílico



A una solución de 1⁴-metil (3¹r,3³r)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-1⁴,4-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) (180.00 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq) en metanol (2 ml) y agua (0.5 ml) se añadió hidróxido de sodio (66.00 mg, 1.65 mmol, 4.00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó el pH a 5-6 con ácido clorhídrico (1 M). Después la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido (3¹r,3³r)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanadodecafano-1⁴-carboxílico (140.00 mg, 0.33 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z: 322.2[M+1-100]⁺.

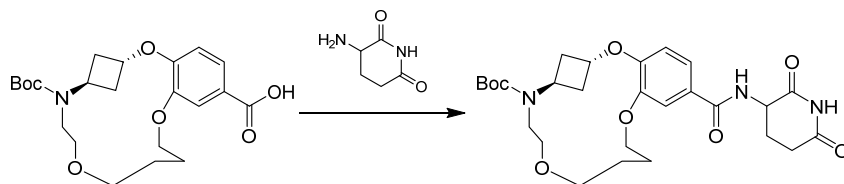
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 12.83 - 12.58 (m, 1 H), 7.61 - 7.51 (m, 2 H), 7.15 - 7.05 (m, 1 H), 4.91 (br t, J=5.6 Hz, 1 H), 4.50 - 4.33 (m, 1 H), 4.13 - 4.00 (m, 2 H), 3.49 - 3.43 (m, 2 H),

3.41 - 3.37 (m, 2 H), 2.77 - 2.61 (m, 2 H), 2.55 - 2.52 (m, 2 H), 2.30 - 2.16 (m, 2 H), 1.89 - 1.77 (m, 2 H), 1.70 - 1.59 (m, 2 H), 1.45 - 1.37 (m, 9 H).

Fórmula química: C₂₂H₃₁NO₇, Peso molecular: 421.48

Recuento total de H a partir de los datos de HNMR: 31.

- 5 Etapa 14: Preparación de (3¹_r,3³_r)-1⁴-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-4-carboxilato de terc-butilo



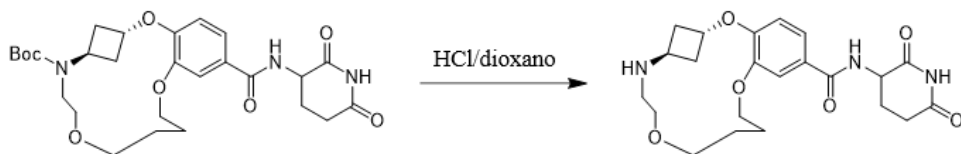
- 10 A una solución de ácido (3¹_r,3³_r)-4-(terc-butoxicarbonil)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-1⁴-carboxílico (140.00 mg, 0.33 mmol, 1.00 eq) en dimetilformamida (2 ml) se añadió trietilamina (134.00 mg, 1.33 mmol, 184.93 ul, 4.00 eq), clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol (58.00 mg, 0.43 mmol, 1.30 eq), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (82.00 mg, 0.43 mmol, 1.30 eq) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (71.00 mg, 0.43 mmol, 1.30 eq, clorhidrato). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 5/1 a 0/1) para dar (3¹_r,3³_r)-1⁴-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-4-carboxilato de terc-butilo (170.00 mg, 0.32 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z: 432.3[M+1-100]⁺.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃)δ: 8.02 - 7.89 (m, 1 H), 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.27 (m, 1 H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.82 (br d, J=5.2 Hz, 1 H), 4.80 (br s, 1 H), 4.66 (dt, J=12.8, 5.2 Hz, 1 H), 4.59 - 4.43 (m, 1 H), 4.14 (br d, J=4.0 Hz, 1 H), 3.49 - 3.42 (m, 2 H), 3.37 (br t, J=5.2 Hz, 4 H), 2.84 - 2.62 (m, 5 H), 2.34 (br t, J=8.4 Hz, 2 H), 1.95 - 1.81 (m, 3 H), 1.67 (dt, J=12.8, 6.4 Hz, 2 H), 1.41 (s, 9 H).

- 30 Fórmula química: C₂₇H₃₇N₃O₈, Peso molecular: 531.60

Etapa 15: Preparación de ácido dimetil 4-[8-[3-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-metoxi-1,3-dioxoisoindolin-5-il]oxiciclobutil]-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]benzoico

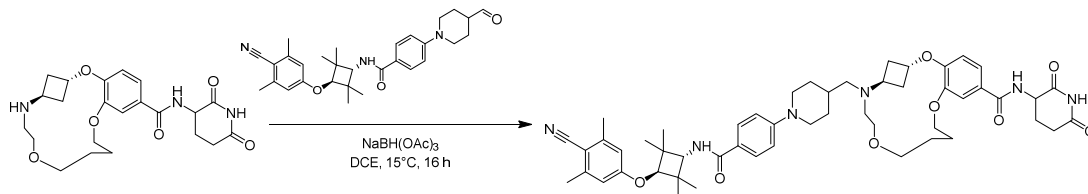


5 A una solución de 16-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-34,35,36-trioxa-29-azatricicloicosa-3,5(16),17-trieno-29-carboxilato de terc-butilo (170.00 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido clorhídrico / dioxano (4 M, 1 ml, 12.51 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-28,29,30-trioxa-22-
10 azatricicloicosa-,2(13),14-trieno-13-carboxamida (148.00 mg, 0.32 mmol, 98 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z : 432.3[M+1]⁺.

Fórmula química: C₂₂H₂₉N₃O₆, Peso molecular: 431.48

Etapa 16: Preparación de (3^{1r},3^{3r})-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-
15 tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-1⁴-carboxamida, Compuesto 64



20 A una solución de N-(2,6-dioxo-3-piperidil)-28,29,30-trioxa-22-azatricicloicosa-,2(13),14-trieno-13-carboxamida (148.00 mg, 0.31 mmol, 1.00 eq, clorhidrato) en diclorometano (5 ml) se añadió N-[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutil]-4-(4-formil-1-piperidil)benzamida (169.00 mg, 0.34 mmol, 1.10 eq), trietilamina (32.00 mg, 0.31 mmol, 44.02 ul, 1.00 eq) y ácido
25 acético (38.00 mg, 0.63 mmol, 36.18 ul, 2.00 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después a la mezcla se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (201.00 mg, 0.95 mmol, 3.00 eq) y se agitó a 25 °C durante 4 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano: alcohol metílico = 10:1, R_f = 0.4) para dar un aceite amarillo. El aceite
30 amarillo fue purificación adicionalmente por HPLC preparativa (columna: Shim-pack C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 % FA)-ACN]; B%: 30 %-60 %, 10 min) para dar (3^{1r},3^{3r})-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-

tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,7,12-trioxa-4-aza-1(1,2)-bencena-3(1,3)-ciclobutanaciclododecafano-1⁴-carboxamida (76.90 mg, 0.08 mmol, 26 % de rendimiento, 99 % de pureza, formiato) como un sólido blanco.

QC-LCMS: MS (ESI) m/z: 903.1[M]⁺.

5 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.88 - 10.82 (m, 1 H), 8.61 (br d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.78 - 7.70 (m, 2 H), 7.58 - 7.45 (m, 3 H), 7.01 - 6.9 (m, 3 H), 6.74 (s, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.23 (s, 1 H), 4.16 - 4.01 (m, 4 H), 3.93 - 3.78 (m, 2 H), 3.58 - 3.47 (m, 2 H), 3.39 - 3.37 (m, 2 H), 2.81 - 2.72 (m, 2 H), 2.64 - 2.54 (m, 1 H), 2.44 (s, 6 H), 2.31 - 2.23 (m, 3 H), 2.22 - 2.12 (m, 2 H), 2.11 - 2.03 (m, 4 H), 1.96 (dt, J=6.4, 4.0 Hz, 1 H), 1.85 - 1.71 (m, 5 H), 1.66 - 1.54 (m, 3 H), 1.12 (s, 10 6 H), 1.17 - 1.11 (m, 8 H).

Fórmula química: C₅₂H₆₆N₆O₈, Peso molecular: 903.12

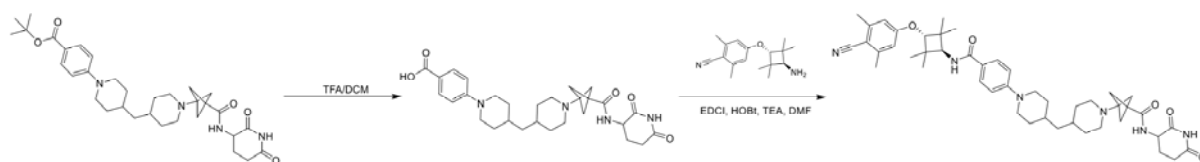
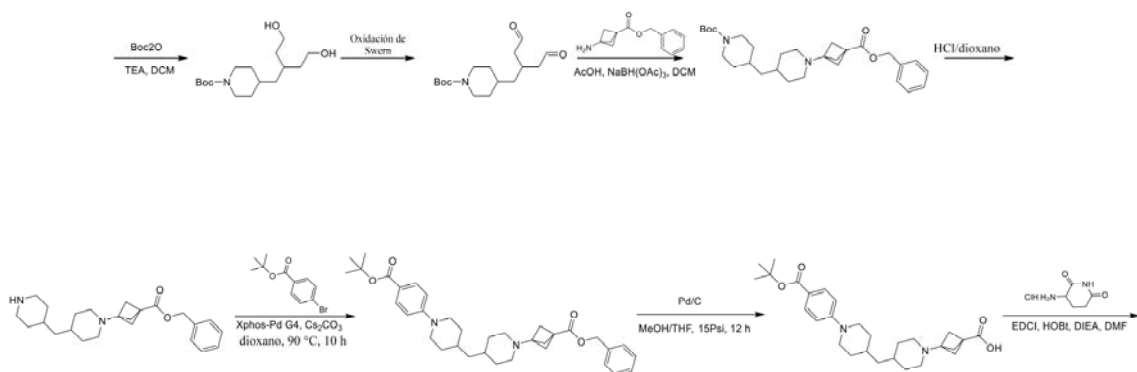
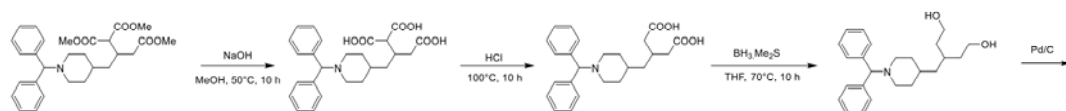
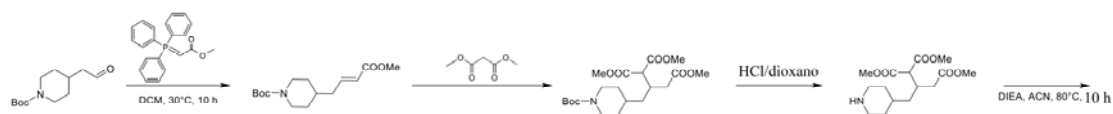
Ejemplo 24 – Síntesis de 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-(2,6-dioxo-3-piperidil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (Compuesto 70)

15 Esquema 19. Resumen de la síntesis del Compuesto 70

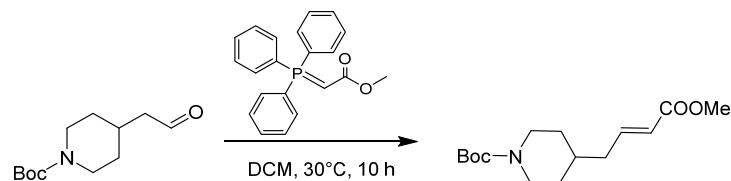
20

25

30



Etapa 1: Preparación de 4-[(E)-4-metoxi-4-oxo-but-2-enil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



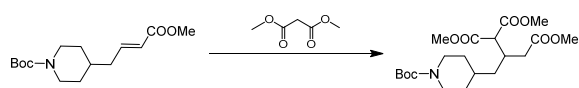
A una solución de 4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.00 g, 22.00 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (100 ml) se añadió 2-(trifenil-fosfaniliden)acetato de metilo (8.09 g, 24.20 mmol, 1.10 eq). Después la mezcla se agitó durante 10 h a 30 °C. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) demostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se disolvió en (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, 100 ml). Después se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a presión reducida

para dar 4-[(E)-4-metoxi-4-oxo-but-2-enil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6.20 g, 21.88 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.79 - 6.93 (m, 1 H), 5.76 (dt, $J=15.6$, 1.2 Hz, 1 H), 3.95 - 4.07 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.61 (td, $J=12.8$, 2.8 Hz, 2 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 1.56-1.64 (m, 2 H), 1.44 - 1.56 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 0.99 - 1.13 (m, 2 H).

Fórmula química: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, Peso molecular: 283.36

Etapa 2: Preparación de 2-[(1-tercbutoxicarbonil-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo

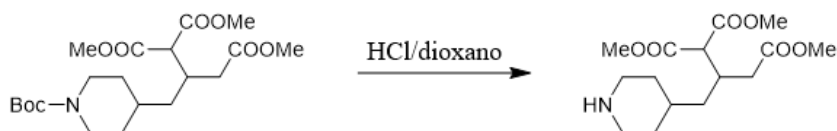


A una solución de carbonato de cesio (28.06 g, 86.11 mmol, 4.00 eq) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió propanodioato de dimetilo (5.69 g, 43.05 mmol, 4.95 ml, 2.00 eq) a 30 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a 30 °C. Después a la mezcla se añadió 4-[(E)-4-metoxi-4-oxo-but-2-enil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6.10 g, 21.53 mmol, 1.00 eq) y se agitó durante 10 h a 60 °C. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) demostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1~10:1~5:1) para dar 2-[(1-tercbutoxicarbonil-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (8.10 g, 19.50 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.95 - 4.05 (m, 2 H), 3.51 - 3.72 (m, 11 H), 2.55 - 2.68 (m, 3 H), 2.47 - 2.55 (m, 1 H), 2.32 - 2.40 (m, 1 H), 1.60 - 1.69 (m, 1 H), 1.57 (br s, 1 H), 1.29 - 1.43 (m, 10 H), 1.23 - 1.29 (m, 1 H), 0.92 - 1.10 (m, 2 H).

Fórmula química: $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_8$, Peso molecular: 415.48

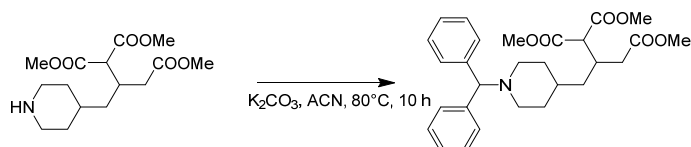
Etapa 3: Preparación de 2-(4-piperidilmetil)propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo



A una solución de 2-[(1-tercbutoxicarbonil-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (8.10 g, 19.50 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido clorhídrico /

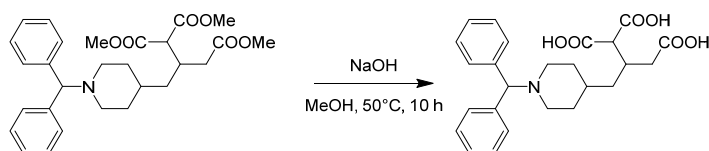
dioxano (4 M, 58 ml, 11.83 eq). Después la mezcla se agitó durante 30 min a 30 °C. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) demostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 2-(4-piperidilmetil)propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (6.80 g, 19.33 mmol, 99 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de 2-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo



A una solución de 2-(4-piperidilmetil)propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (6.80 g, 21.56 mmol, 1.00 eq, sal de clorhidrato) en acetonitrilo (100 ml) se añadió yoduro de potasio (357.94 mg, 2.16 mmol, 0.10 eq), carbonato de potasio (8.94 g, 64.69 mmol, 3.00 eq) y [bromo(fenil)metil]benceno (6.39 g, 25.88 mmol, 1.20 eq). Después la mezcla se agitó durante 10 h a 80 °C. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) demostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1~5:1~1:1) para dar 2-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (8.30 g, 17.23 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

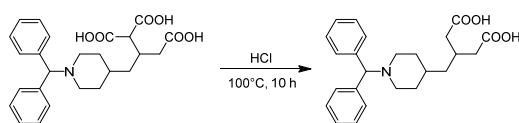
Etapa 5: Preparación de ácido 2-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxílico



A una solución de 2-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxilato de trimetilo (8.3 g, 17.23 mmol, 1.00 eq) en agua (25 ml) y metanol (100 ml) se añadió hidróxido de sodio (2.76 g, 68.94 mmol, 4.00 eq). Después la mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 2-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxílico (7.50 g, 17.06 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z: 440.2[M+1]⁺.

Etapa 6 Preparación de: ácido 3-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]pentanodioico

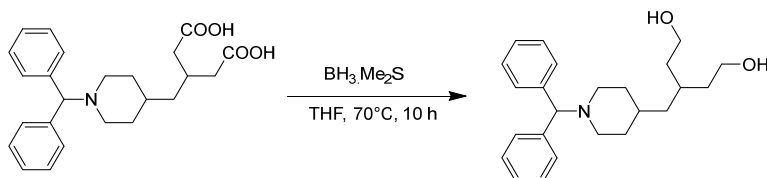


A una solución de ácido 2-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]propano-1,1,3-tricarboxílico (7.50 g, 17.06 mmol, 1.00 eq) en agua (50 ml) se añadió ácido clorhídrico (12 M, 7 ml, 4.98 eq). Después la mezcla se agitó durante 10 h a 100 °C. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se filtró. La torta de filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 3-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]pentanodioico (5.00 g, 12.64 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z: 396.2[M+1]⁺.

Fórmula química: C₂₄H₂₉NO₄, Peso molecular: 395.49

Etapas 7: Preparación de 3-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]pentano-1,5-diol

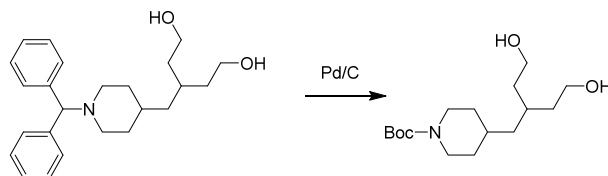


A una solución de ácido 3-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]pentanodioico (5.0 g, 12.64 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió en gotas un complejo de borano dimetil sulfuro (10 M, 3.79 ml, 3.00 eq) a 0 °C. Después la mezcla se agitó durante 10 h a 80 °C. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con clorhidrato/metanol (4 M, 20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: alcohol metílico metanol = 100:1~40:1~20:1) para dar 3-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]pentano-1,5-diol (3.10 g, 8.43 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco.

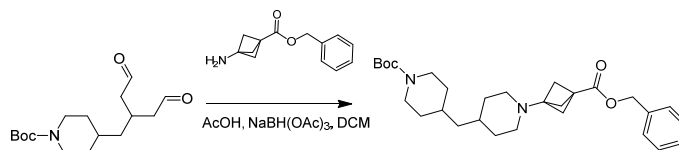
LCMS: MS (ESI) m/z: 368.2[M+1]⁺.

Fórmula química: C₂₄H₃₃NO₂, Peso molecular: 367.52

Etapas 8: Preparación de 4-[4-hidroxi-2-(2-hidroxietyl)butil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-[(1-benzhidril-4-piperidil)metil]pentano-1,5-diol (3.10 g, 8.43 mmol, 1.00 eq) en acetato de etilo (50 ml) se añadió trietilamina (1.71 g, 16.87 mmol, 2.35 ml, 2.00 eq),



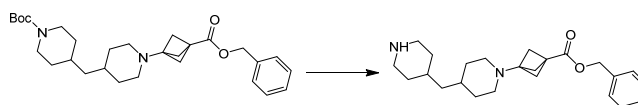
A una solución de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de bencilo (591.25 mg, 2.33 mmol, 1.10 eq, sal de clorhidrato) en diclorometano (10 ml) se añadió acetato de sodio (347.57 mg, 4.24 mmol, 2.00 eq) y 4-[4-oxo-2-(2-oxoetil)butil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (630 mg, 2.12 mmol, 1.00 eq). La mezcla se agitó durante 30 min a 30 °C. Después a la mezcla se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (897.97 mg, 4.24 mmol, 2.00 eq) y se agitó durante 0.5 h a 30 °C. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1~5:1~1:1) para dar 4-[[1-(1-benciloxicarbonil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)-4-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (560 mg, 1.16 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

LCMS: MS (ESI) m/z : 483.3[M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.31 - 7.42 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 3.97 - 4.14 (m, 2 H), 2.88 (br d, J=11.6 Hz, 2 H), 2.68 (br t, J=12.4 Hz, 2 H), 2.09 (s, 6 H), 1.95 - 2.04 (m, 2 H), 1.62 - 1.74 (m, 4 H), 1.45 - 1.51 (m, 10 H), 1.30 - 1.38 (m, 1 H), 1.14 - 1.25 (m, 4 H), 1.06 (qd, J=12.4, 4.4 Hz, 2 H).

Fórmula química: C₂₉H₄₂N₂O₄, Peso molecular: 482.65

Etapa 11: Preparación de 3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de bencilo



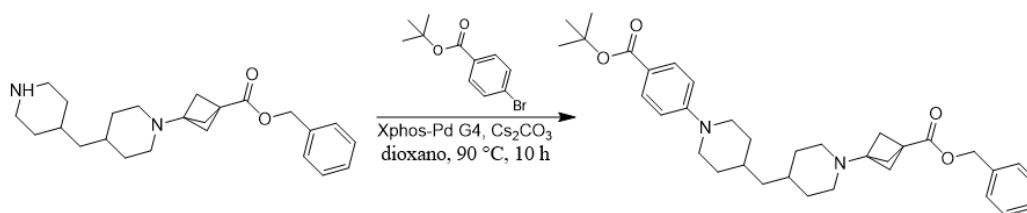
A una solución de 4-[[1-(1-benciloxicarbonil-3-biciclo[1.1.1]pentanil)-4-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (560 mg, 1.16 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico / dioxano (4 M, 4 ml, 15.32 eq). Después la mezcla se agitó durante 0.5 h a 30 °C. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) demostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de bencilo (480 mg, 1.15 mmol, 98 % de

rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.78 - 12.03 (m, 1 H), 8.68 - 9.15 (m, 2 H), 7.28 - 7.49 (m, 5 H), 5.15 (s, 2 H), 3.32 (br d, $J=12.0$ Hz, 2 H), 3.21 (br d, $J=12.0$ Hz, 2 H), 2.79 (quin, $J=12.0$ Hz, 4 H), 2.29 - 2.37 (m, 6 H), 1.70 - 1.88 (m, 4 H), 1.54 - 1.68 (m, 2 H), 1.37 - 1.51 (m, 2 H), 1.21 - 1.36 (m, 2 H), 1.14 (br t, $J=7.2$ Hz, 2 H).

Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, Peso molecular: 455.46

Etapa 12: Preparación de 3-[4-[[1-(4-tercbutoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de bencilo



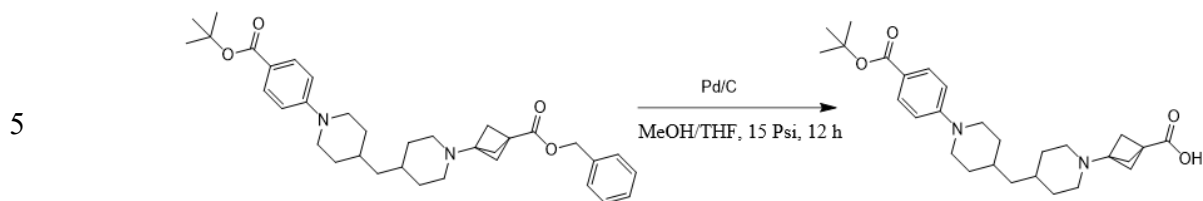
A una solución de 3-[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq, sal de clorhidrato) en dioxano (8 ml) se añadió metanosufonato(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-tri-*i*-propil-1,1-bifenil)(2-metilamino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (21 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) y 4-bromobenzoato de terc-butilo (123 mg, 0.48 mmol, 2.00 eq), carbonato de cesio (233 mg, 0.72 mmol, 3.00 eq). Después la mezcla se agitó durante 10 h a 100 °C. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1~5:1~1:1) para dar 3-[4-[[1-(4-tercbutoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 232.66 μmol , 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: MS (ESI) m/z : 483.3 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.31 - 7.45 (m, 5 H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 3.85 (br d, $J=12.8$ Hz, 2 H), 2.86 - 2.99 (m, 2 H), 2.81 (td, $J=12.4$, 2.4 Hz, 2 H), 1.95 - 2.20 (m, 8 H), 1.74 (br t, $J=12.8$ Hz, 4 H), 1.53 - 1.65 (m, 10 H), 1.31 - 1.46 (m, 1 H), 1.25 - 1.31 (m, 4 H), 1.17 - 1.24 (m, 2 H).

Fórmula química: $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$, Peso molecular: 482.65

Etapa 13: Preparación de ácido 3-[4-[[1-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

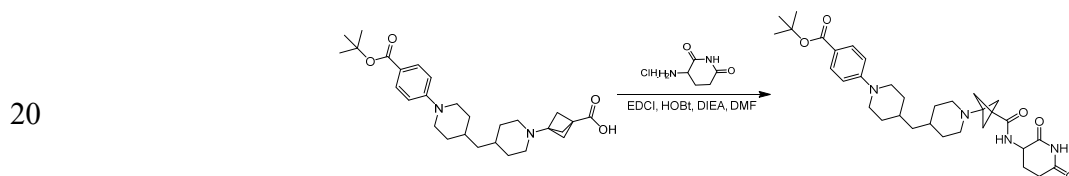


A una solución de 3-[4-[[1-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq) en el solvente mixto de metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió paladio en carbón activado (100 mg, 10 % de pureza) en la atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. La LCMS indicó que se detectó la masa deseada del producto. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar ácido 3-[4-[[1-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (83 mg, crudo) como un sólido amarillo claro.

LCMS: MS (ESI) m/z: 469.3[M+1]⁺.

Fórmula química: C₂₈H₄₀N₂O₄, Peso molecular: 468.63

Etapa 14: 4-[4-[[1-[1-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]benzoato de terc-butilo



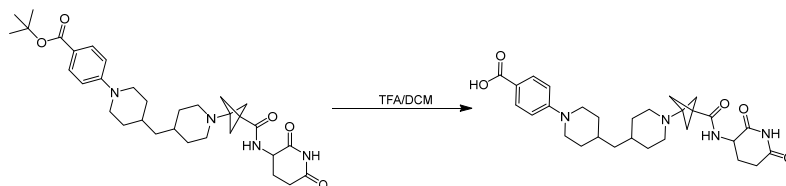
A una solución de ácido 3-[4-[[1-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (83 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (29 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq, sal de clorhidrato) en dimetilformamida (5 ml) se añadió hidroxibenzotriazol (35 mg, 0.27 mmol, 1.50 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51 mg, 0.26 mmol, 1.50 eq) y diisopropiletilamina (115 mg, 0.89 mmol, 5.00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La LCMS indicó que la reacción funcionó bien. Después la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h adicionales. A la mezcla se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó a través de cromatografía preparativa en capa fina (diclorometano: metanol = 20:1) para dar 4-[4-[[1-[1-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]benzoato de terc-butilo

biciclo[1.1.1]pentanil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]benzoato de terc-butilo (63 mg, 0.11 mmol, 60 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco.

LCMS: MS (ESI) m/z: 579.3[M+1]⁺.

Fórmula química: C₃₃H₄₆N₄O₅, Peso molecular: 578.74

5 Etapa 15: Preparación de ácido 4-[4-[[1-[1-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]benzoico

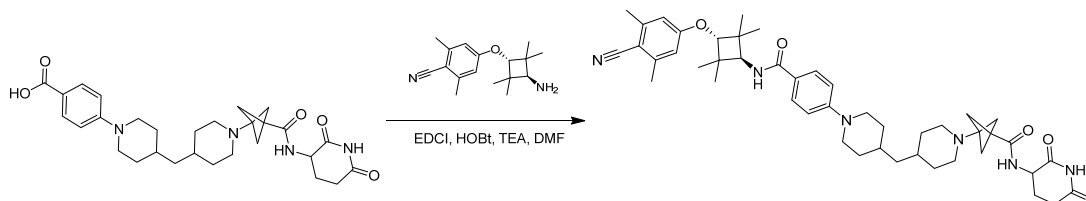


10 A una solución de 4-[4-[[1-[1-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]benzoato de terc-butilo (40 mg, 0.07 mmol, 1.00 eq) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1.5 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar ácido 4-[4-[[1-[1-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]benzoico (43 mg, crudo, sal trifluoroacética) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS: MS (ESI) m/z: 523.2[M+1]⁺.

Fórmula química: C₂₉H₃₈N₄O₅, Peso molecular: 522.64

20 Etapa 16: Preparación de 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-(2,6-dioxo-3-piperidil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida, Compuesto 70



25 A una solución de ácido 4-[4-[[1-[1-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]benzoico (43 mg, 0.07 mmol, 1.00 eq, sal trifluoroacética) y 4-(3-amino-2,2,4,4-tetrametil-ciclobutoxi)-2,6-dimetilbenzonitrilo (33 mg, 0.11 mmol, 1.50 eq, clorhidrato) en dimetilformamida (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (44 mg, 0.33 mmol, 5.00 eq), hidroxibenzotriazol (14 mg, 0.10 mmol, 1.50 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (19 mg, 0.10 mmol, 1.50 eq). Después la mezcla se agitó

durante 2 h a 30 °C. La LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225 % FA)-ACN]; B%: 30 %-51 %, 7 min) para dar 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-ciano-3,5-dimetil-fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]fenil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-(2,6-dioxo-3-piperidil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (16.6 mg, 0.02 mmol, 30 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido blanco.

QC-LCMS: MS (ESI) m/z : 777.3[M+1]⁺.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.67 - 10.92 (m, 1 H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.66 - 6.78 (m, 2 H), 4.48 - 4.59 (m, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 4.04 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 3.84 (br d, J=12.2 Hz, 2 H), 2.70 - 2.84 (m, 5 H), 2.39 - 2.48 (m, 7 H), 1.80 - 2.04 (m, 10 H), 1.61 - 1.76 (m, 4 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 1 H), 1.22 (s, 6 H), 1.10 - 1.18 (m, 10 H), 1.00 - 1.10 (m, 2 H).

Fórmula química: C₄₆H₆₀N₆O₅, Peso molecular: 777.01

Ejemplo 25: ¹H NMR y espectroscopía de masas

Los datos de ¹H NMR y espectroscopía de masas para los compuestos de la descripción se proporcionan a continuación en la Tabla 3.

TABLA 3. Datos de ¹H NMR y espectroscopía de masas para los compuestos de la descripción

Núm. de compuesto	Nombre del compuesto	Masa exacta	m/z [M+1] ⁺ observada	Datos de ¹ H NMR
1	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida	807.411961	808.63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.74 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.78 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.73 - 2.85 (m, 3H), 2.54 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 4H), 2.21 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.06 - 2.16 (m,

				1H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.76 - 1.85 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.22 - 1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 6H).
5	2	N-((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	789.432616	790.753333 ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 3H), 6.58 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 3H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 3H), 2.49 (m, 5H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.39-1.11 (m, 19H).
10				
15	3	N-((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	795.362343	796.68 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.83 -7.81 (m, 1H), 7.77-7.45 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 3H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 3H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.28-1.03 (m, 15H).
20				
25	4	3-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida	793.371845	794.69 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 2.4, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.72 - 4.84 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.16 - 3.28
30				

5					(m, 6H), 2.75 - 2.88 (m, 3H), 2.53 - 2.61 (m, 4H), 2.22 - 2.29 (m, 2H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.20 (s, 1H), 1.14 (s, 6H).
10	5	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)nicotinamida	788.437367	789.63	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ 8.42 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.0(d, 2H), 6.71 (s, 2H), 4.92-4.89(m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.38-3.35 (m, 5H), 2.89-2.79 (m, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.33 (d, 2H), 2.25-2.16 (m, 3H), 1.39-1.31(m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.21(s, 6H).
15	6	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida	805.432696	806.635	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.29 (s, 3H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.24 (s, 0H), 3.93 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.90 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.37 – 1.27 (m, 6H), 1.22 (s, 3H).
20					
25	7	N-((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	793.371845	794.69	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.8 Hz, 4H), 7.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 5H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 6H), 2.80 (br t, J=12.0 Hz, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.24 (br s, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.18 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 1.13 (s, 6H).
30					

5	8	5-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida	811.362424	812.68	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.87 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.85 – 2.68 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.01 (tt, J = 12.7, 6.0 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 17.1 Hz, 14H), 0.92 – 0.83 (m, 1H), 0.13 – 0.04 (m, 1H), 0.09 (s, 14H).
15	9	N-((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenoxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	838.393309	839.7166667	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.57 - 8.64 (m, 1H), 8.27 - 8.39 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 2H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.95 - 7.10 (m, 2H), 4.67 - 4.82 (m, 1.6H), 4.31 - 4.58 (m, 3.5H), 3.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.69 (m, 1H), 2.75 - 3.02 (m, 5H), 2.34 - 2.41 (m, 2H), 2.25 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 2.10 - 2.19 (m, 2.5H), 1.93 - 2.10 (m, 1.6H), 1.86 (br d, J=10.5 Hz, 2H), 1.70 (br s, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 0.99 - 1.11 (m, 2H), 0.93 (br d, J=6.4 Hz, 6 H).
30	10	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-	788.437367	789.75	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J =

5		il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)picolinamida			8.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 12.5, 6.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.87 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.92 – 2.74 (m, 4H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.34 (s, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.25 (d, J = 14.1 Hz, 12H), 0.85 (s, 1H), 0.13 – 0.04 (m, 1H), 0.09 (s, 12H).
10					
15	11	N-((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenossi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenossi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida	832.463582	833.79	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (s, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.77 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.98 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.73 (dt, J = 17.6, 3.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.35 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 2.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
20					
25	12	N-((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenossi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenossi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida	832.463582	833.79	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.75 (s, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.73 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.98 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (ddd, J = 16.9, 14.2, 8.4 Hz, 5H), 1.96
30					

					(d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.40 (s, 0H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H).
5					
10	13	N-((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenossi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenossi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	832.463582	833.79	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.61 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.04 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.33 (s, 7H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.29 (s, 7H), 1.24 (s, 5H), 1.22 (s, 6H), 1.06 (s, 5H), 0.92 (s, 1H), 0.12 (s, 1H).
15					
20	14	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3-metoxifenossi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida	807.412	808.54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)δ: 10.84 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 5H), 3.32 - 3.24 (m, 4H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.81 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 14H).
25					
30	15	N-((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenossi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-	832.463582	833.79	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz,

5		(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenoxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida			1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.03 (t, J = 12.5 Hz, 3H), 2.84 (dd, J = 17.3, 7.4 Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.36 (s, 2H), 2.23 (tt, J = 11.6, 7.0 Hz, 4H), 2.00 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.18 (s, 2H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.92 (s, 0H), 0.12 (s, 1H).
10					
15	16	N-((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenoxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	838.393309	839.72	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.85 (ddd, J = 18.5, 11.7, 6.7 Hz, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32 – 2.15 (m, 4H), 2.00 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.30 (s, 7H), 1.23 (s, 6H), 1.16 (dd, J = 12.2, 8.6 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.91 (s, 1H), 0.11 (d, J = 4.4 Hz, 0H).
20					
25					
30	17	N-((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperazin-	813.352922	814.67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.26 (d,

5

10

15

20

25

30

	1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida			J=2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.75 - 6.87 (m, 2H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 3H), 4.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.34 - 3.49 (m, 4H), 3.05 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.84 (m, 1H), 2.51 - 2.56 (m, 4H), 2.21 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 2.05 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.85 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
18	N-((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	813.352922	814.67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.87 (m, 2H), 4.67 - 4.79 (m, 1H), 4.40 - 4.54 (m, 3H), 3.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 4H), 3.02 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.85 (m, 1H), 2.51 - 2.58 (m, 4H), 2.22 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.08 - 2.16 (m, 1H), 1.89 - 2.06 (m, 2H), 1.84 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.05 - 1.25 (m, 15H).
19	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida	811.362424	812.68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.93 - 7.05 (m, 3H), 6.75 - 6.86 (m, 2H), 4.69 - 4.78 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 4H), 2.72 - 2.84 (m, 3H), 2.54 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.52 - 2.57 (m,

5					1H), 2.49 (s, 2H), 2.45 - 2.50 (m, 1H), 2.21 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.07 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 1.75 - 1.85 (m, 3H), 1.22 (s, 8H), 1.12 - 1.15 (m, 1H), 1.13 (s, 5H).
10	20	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida	805.432696	806.74	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.76 - 6.86 (m, 2H), 6.72 - 6.75 (m, 2H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.37 - 3.46 (m, 4H), 2.74 - 2.83 (m, 3H), 2.44 (s, 8H), 1.96 - 2.25 (m, 5H), 1.81 (d, J=11.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.16 (s, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.04 (s, 2H).
15					
20	21	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-N-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida	807.412	808.45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)δ: 10.84 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 - 6.74 (m, 2H), 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 5H), 3.32 - 3.24 (m, 4H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.81 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 14H).
25					
30	22	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(6-((2,6-	768.3263	769.52	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.32 (d,

5		dioxopiperidin-3-il)carbamoil)piridin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida			J=2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.02 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 1H), 2.52 (d, J=1.6 Hz, 9H), 2.26 - 2.15 (m, 3H), 2.10 (d, J=10.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.82 (s, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.20 - 1.07 (m, 2H).
10					
15					
20	23	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	767.331	768.52	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 18.4 Hz, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 4H), 3.85 (s, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.02 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.20 (d, J=7.6 Hz, 3H), 2.10 (d, J=9.2 Hz, 4H), 2.02 - 1.77 (m, 6H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.51 (d, J=12.8 Hz, 3H), 1.12 (d, J=11.6 Hz, 2H).
25					
30	24	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(((1R,3R)-3-(((6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)piridin-3-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-	811.3573	812.49	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.11 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 2H), 4.59 - 4.37 (m, 3H), 3.90 - 3.58 (m, 2H),

5

10

15

20

25

30

	carboxamida			3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.53 (d, J=2.8 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 2.30 - 1.95 (m, 9H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.73 - 1.42 (m, 5H), 1.05 (q, J=10.8 Hz, 2H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 6H).
25	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-3-fluorofenoxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	828.3526	829.49	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 – 8.24 (d, J = 4 Hz 2H), 8.19 (s, 1H), 7.86 – 7.84 (d, J = 8 Hz 1H), 7.66 (s, 1H) 7.36 (s, 1H), 7.13 – 7.10 (d, J = 12 Hz 2H) 7.46 – 4.74 (d, J = 8 Hz 2H), 4.52-4.47 (m, 3H), 3.81 (s, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.25-2.24 (m, 6H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.83-1.82 (m, 4H), 1.58-1.52(m, 4H), 1.07 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).
26	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	785.3216	786.58	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 3H), 3.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 7H), 3.02 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.20 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.10 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.00 (d, J=10.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 5H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.20 - 1.06 (m, 2H).
27	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil	810.362	811.57	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.23 (d, J=8.8

5		) -5-(4-(((1r,3r)-3-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenoxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazina-2-carboxamida			Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 3H), 7.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.49 (d, J=12.4 Hz, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (d, J=13.8 Hz, 1H), 2.25 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 6H), 1.96 (dd, J=4.0, 8.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.76 - 1.41 (m, 5H), 1.13 - 0.98 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 6H).
10					
15					
20	28	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(6-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)piridazin-3-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	769.3215	770.63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (br s, 1H), 9.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (dd, J=9.6, 4.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 3H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.71 - 4.89 (m, 1H), 4.45 - 4.59 (m, 3H), 3.80 - 3.92 (m, 1H), 3.69 - 3.76 (m, 4H), 3.44 - 3.58 (m, 4H), 2.97 - 3.10 (m, 2H), 2.73 - 2.86 (m, 1H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 2.18 - 2.25 (m, 3H), 2.11 (d, J=9.6 Hz, 2H), 1.97 - 2.04 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 5H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.46 - 1.58 (m, 2H), 1.07 - 1.21 (m, 2H).
25					
30	29	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	767.331	768.64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.52 - 8.75 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.77 - 7.88 (m, 2H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.36 (m, 3H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 4.71 - 4.84 (m, 1H), 4.43 - 4.60 (m, 3H), 3.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.63 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 3.02

5					(t, J=10.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.87 (m, 1H), 2.55 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.21 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.05 - 2.17 (m, 3H), 1.76 - 2.04 (m, 6H), 1.44 - 1.70 (m, 4H), 1.03 - 1.21 (m, 2H).
10	30	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	768.3263	769.64	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.56 (dd, J=16.0, 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.48 (d, J = 12.4 Hz, 3 H), 3.85 (br s, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.02 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.79 (br t, J=12.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.19 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 2.10 (br d, J=8.8 Hz, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 6H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.51 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 1.13 (br d, J=11.2 Hz, 2H).
15					
20	31	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(metil)carbamoil)-3-fluorofenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	799.3373	800.66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 2H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 6.72 - 6.85 (m, 2H), 4.90 - 5.23 (m, 1H), 4.44 - 4.58 (m, 3H), 3.78 - 3.95 (m, 1H), 3.24 (s, 4H), 3.02 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 4H), 2.28 - 2.73 (m, 1H), 2.42 - 2.49 (m, 4H), 2.34 - 2.41 (m, 1H), 2.04 - 2.25 (m, 4H), 1.87 - 1.96 (m, 4H), 1.83 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.58 - 1.70 (m, 2H), 1.45 - 1.57 (m, 2H), 1.08 - 1.18 (m,
25					
30					

				2H).
5	32	N-((1R,4R)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)(etil)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida	795.3623	796.68
10				¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 - 7.89 (m, 2H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.20 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.41 - 4.56 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.94 - 3.09 (m, 3H), 2.69 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.20 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.10 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.77 - 2.00 (m, 6H), 1.44 - 1.66 (m, 4H), 1.13 (t, J=6.8 Hz, 5H).
15	33	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil} piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida	789.433	790.80
20				
25	34	N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-metoxifenoxi)ciclobutil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il} benzamida	862.427	863.80
30	35	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-metoxi-4-[(1r,3r)-3-[9-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]car	860.447	861.80

		bamoil} fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]benzamida			
5					
10	36	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-{4-[2-(4-{[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)etiril]-[1,4'-bipiperidin]-1'-il}benzamida	820.352	821.20	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.81 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.70 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 5H), 2.64 (br s, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.87 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.79 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.17 - 1.11 (m, 8H).
15					
20	37	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil}piperazin-1-il)pirazina-2-carboxamida	791.412	792.30	
25					
30	38	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil}piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxamida	789.433	790.40	

5	39	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil} piperazin-1-il)pirimidina-2-carboxamida	791.412	792.40	
10	40	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil} piperazin-1-il)piridina-2-carboxamida	790.417	791.70	
15	41	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-5-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil} piperazin-1-il)piridina-2-carboxamida	788.437	789.80	
20	42	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-6-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil} piperazin-1-il)piridina-3-carboxamida	790.417	791.80	(400 MHz, DMSO-d ₆)δ: 10.85 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.96 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.62 (br s, 4H), 2.79 (br t, J =

					12.0 Hz, 3H), 2.56 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.45 (br s, 4H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.82 (br d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.15 (s, 6H).
5	43	4-[(2R)-2- {[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-(4- {[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida	852.422	853.80	
10					
15	44	4-[(2S)-2- {[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-(4- {[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida	852.422	853.30	
20					
25	45	4-[(2R)-2- {[(2-metoxietil)[(1r,3r)-3-(4- {[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida	866.438	867.42	(400 MHz, DMSO,ppm) δ 10.85 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.67 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.73 (m, 4H), 4.80 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.95 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 9H), 2.41 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.21 (m, 1H), 1.12 (s, 6H)
30	46	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-6-(4- {[1-(4- {[(1r,3r)-3-	788.437	789.43	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.84 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.4

5		(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil} piperazin-1-il)piridina-3-carboxamida			Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.85 - 4.68 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.61 (br s, 4H), 2.79 (br t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 10H), 2.20 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.96 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.81 (br d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 8H), 1.12 (s, 6H).
10					
15	47	4-[(2R)-2- {[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida	850.443	851.43	
20					
25	48	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-{[(2R)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)morfolin-2-il]metil} piperazin-1-il)benzamida	807.412	808.41	
30	49	N-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-{[(2R)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]car	807.412	808.40	

		bamoil} fenil)morfolin -2-il]metil} piperazin- 1-il)benzamida			
5	50	4-[(2S)-2- {[(2- metoxietil)[(1r,3r)-3- (4- {[(3R)-2,6- dioxopiperidin-3- il]carbamoil}-3- fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin -4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4- ciano-3- metoxifenoxi)-2,2,4,4- tetrametilciclobutil]be nzamida	868.417	869.40	
10					
15	51	4-[(2S)-2- {[(2- metoxietil)[(1r,3r)-3- (4- {[(3R)-2,6- dioxopiperidin-3- il]carbamoil}-3- fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin -4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4- ciano-3,5- dimetilfenoxi)-2,2,4,4- tetrametilciclobutil]be nzamida	866.438	867.43	(400 MHz, DMSO,ppm) δ 10.85 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.67 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.73 (m, 4H), 4.80 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.95 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 9H), 2.41 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.21 (m, 1H), 1.12 (s, 6H).
20					
25	52	N-[(3S)-2,6- dioxopiperidin-3-il]-2- fluoro-4-(4- {[(2S)-4- (4- {[(1r,3r)-3-(4- ciano-3,5- dimetilfenoxi)-2,2,4,4- tetrametilciclobutil]car bamoil} fenil)morfolin -2-il]metil} piperazin- 1-il)benzamida	807.412	808.41	
30	53	N-(2,6-dioxopiperidin- 3-il)-2-metoxi-4- [(1r,3r)-3-[9-(4- {(1r,3r)-3-(4-ciano- 3,5-dimetilfenoxi)- 2,2,4,4- tetrametilciclobutil]car	860.447	861.44	¹ HNMR (400 MHz, DMSO- d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (m, 3H), , 7.49 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.57 (m , 2H), 4.84 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.04 (m,

5		bamoil} fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]benzamida			1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 4H), 2.44 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 2H) , 1.23 (m, 9H), 1.13 (s, 7H)
10	54	N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]-3-metoxifenoxi} ciclobutoxi]piperidin-1-il}benzamida	807.384	808.38	
15	55	N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metoxi-4-[(1r,3r)-3-{1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]oxi} ciclobutoxi]benzamida	805.405	806.40	
20	56	N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metoxi-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)morfolin-2-il]metil} piperazin-1-il)benzamida	819.432	820.55	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.67-8.65 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 3H), 6.74 (m, 2H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.89-3.82 (s, 3H), 3.79-3.63 (m, 4H), 3.42-3.21 (m, 5H), 3.18-3.05 (m, 3H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.44 (m, 6H), 2.21-1.89 (m, 4H), 1.21 (m, 6H), 1.18 (m, 6H).
25	57	N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metoxi-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-	821.411	822.47	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.67-8.64 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.04-7.01
30					

5		tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)morfolin-2-il]metil} piperazin-1-il)benzamida			(m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16-3.91 (m, 4H), 3.88 (m, 5H), 3.85-3.73 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.42-3.22 (m, 3H), 3.18-2.92 (m, 2H), 2.91- 2.72 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 12H).
10	58	N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metoxi-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)morfolin-2-il]metil} piperazin-1-il)benzamida	821.411	822.54	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.65-6.54 (m, 4H), 4.72 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15- 4.06 (m, 5H), 3.95-3.92 (m, 4H), 3.80-3.53 (m, 6H), 3.42 (m, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.13 -2.08 (m, 2H), 1.24- 1.16 (m, 12H).
15	59	N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metoxi-4-(4-{[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)morfolin-2-il]metil} piperazin-1-il)benzamida	819.432	820.55	(300 MHz, Cloroformo-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.58-6.14 (m, 4H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.14-3.88 (m, 7H), 3.81-3.44 (m, 5H), 2.94-2.66 (m, 10H), 2.46 (m, 4H), 2.37-1.83 (m, 3H), 1.25-1.12 (m, 16H).
20					
25	60	N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metoxi-4-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil} piperazin-1-il)benzamida	819.432	820.55	(400 MHz, Metanol-d4) δ 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 3H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.93 (d, J = 4.4 Hz, 7H), 3.89 (s, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 2.66 – 2.61 (m, 4H), 2.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.43 –
30					

				1.29 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 1.24 (s, 6H).
61	4-(2-{[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-(3-{[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-4-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin-4-il)-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida	850.443	851.30	(400MHz, DMSO-d6)δ = 10.89 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 4H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.48 (m, 5H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 9H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.02 - 0.90 (m, 6H).
62	4-(2-{[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-(3-{[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-4-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin-4-il)-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida	852.422	853.30	(400MHz, DMSO-d6)δ = 10.89 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 4H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.50 (m, 5H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.04 - 0.90 (m, 6H).
63	N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-{8-[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-	820.396	821.80	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.85 (s, 1H), 8.40-8.21 (m, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.55-7.38 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.55-6.42

5		dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-fluorofenoxi)ciclobutil]-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il}benzamida			(m, 2H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.55-3.32 (m, 5H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.17-2.92 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 6H), 2.22-2.05 (m, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 6H).
10	64	(1r,18r)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-17-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)piperidin-4-il]metil}-2,9,14-trioxa-17-azatriciclo[16.1.1.0 ^{3,8}]i	902.494	903.48	
15		cosa-3(8),4,6-trieno-6-carboxamida			
20	65	4-[(2S)-2-{[(propan-2-il)[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil}morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida	850.443	851.44	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10-6.91 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 3H), 4.92-4.73 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.0-3.91 (m, 2H), 3.92-3.53 (m, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.50-2.48 (m, 7H), 2.43-2.41 (m, 6H), 2.21-2.03 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 8H), 1.15-1.03 (m, 7H), 1.00-0.95 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 3H)
25	66	N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metoxi-4-[(1r,3r)-3-[(propan-2-il)([1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)piperidin-4-il]metil})amino]ciclobutoxi]benzamida	860.484	861.61	(400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.63 (t, J = 10.3 Hz, 3H), 2.53 (dt, J = 17.5, 3.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H),
30					

5					2.17 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.76 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.11 (s, 1H), 1.09 (s, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 6H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.71 (s, 1H), -0.06 – -0.12 (m, 2H), -0.18 (s, 37H), -0.18 (d, J = 6.7 Hz, 2H).
10	67	4-[(2S)-2- {[(2-metoxietil)[(1r,3r)-3-(4- {[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-fluorofenoxi)ciclobutil]amino]metil} morfolin-4-il]-N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida	866.438	867.43	
15	68	N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]fenoxi}ciclobutil]-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il}benzamida	830.437	831.43	(300 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.67-8.55 (m, 1H), 7.90-7.68 (m, 4H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.02-6.82 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.90-4.69 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.91-2.62 (m, 3H), 2.49-2.36 (m, 8H), 2.22-2.03 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.81-3.77 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H) 2.78-2.71 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 1.35-1.00 (m, 12H).
20	69	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-5-(4- {[1-(4- {[(1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil} fenil)piperidin-4-il]metil} piperazin-1-il)benzamida	807.412	808.30	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.87 (s, 1 H), 8.48 (dd, J=8.2, 3.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.18 - 7.11 (m, 3 H), 6.96 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.55 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H),
25					
30					

				4.79 - 4.71 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.07 - 4.04 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.87 (br d, J=12.4 Hz, 2 H), 3.13 (br d, J=4.4 Hz, 5 H), 2.83 - 2.75 (m, 6 H), 2.22 (br d, J=6.0 Hz, 2 H), 2.14 - 1.99 (m, 3 H), 1.81 (br d, J=12.0 Hz, 3 H), 1.23 (s, 8 H), 1.16 (s, 6 H).
70	rac-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-(4-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)piperidin-4-il]metil}piperidin-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida	776.463	777.50	(400 MHz, DMSO-d6)δ: 10.67 - 10.92 (m, 1 H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.66 - 6.78 (m, 2 H), 4.48 - 4.59 (m, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 4.04 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 3.84 (br d, J=12.2 Hz, 2 H), 2.70 - 2.84 (m, 5 H), 2.39 - 2.48 (m, 7 H), 1.80 - 2.04 (m, 10 H), 1.61 - 1.76 (m, 4 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.26 - 1.39 (m, 1 H), 1.22 (s, 6 H), 1.10 - 1.18 (m, 10 H), 1.00 - 1.10 (m, 2 H).
71	N-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(1-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)azetidin-3-il]metil}azetidin-3-il)benzamida	748.375	749.25	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.45 – 6.38 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 -3.96 (t, 3H), 3.66 (m, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.78 (d, 4H), 2.55 (d, 5H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.22 (d, 7H), 1.11 (s, 6H).
72	(1r,19r)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-18-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)piperidin-4-il]metil}-2,9,15-	916.510	917.50	(400 MHz, DMSO-d6) δ : 10.85 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.89

5

10

15

20

25

30

	trioxa-18-azatriciclo[17.1.1.0 ³ , ⁸]henicosa-3(8),4,6-trieno-5-carboxamida			(s, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.15 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.85 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 7H), 2.33 (td, J = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 1.91 (m, 6H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 5H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 8H)
73	N-[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4-{[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]carbamoil}-3-fluorofenoxi)ciclobutoxi]piperidin-1-il}benzamida	793.385	794.38	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.39-8.12 (m, 1H), 7.90-7.60 (m, 2H), 7.58-7.33 (m, 1H), 7.10-6.88 (m, 2H), 6.87-6.61 (m, 3H), 5.12-4.80 (m, 1H), 4.79-4.60 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 8H), 2.20-1.80 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.30-1.03 (m, 12H), 0.90-0.71 (m, 1H).
74	(1r,18r)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-17-{[1-(4-{[(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)piperidin-4-il]metil}-2,9,14-trioxa-17-azatriciclo[16.1.1.0 ³ , ⁸]icosa-3(8),4,6-trieno-5-carboxamida	902.494	903.48	(400MHz, DMSO-d ₆) δ = 10.84 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.85 - 4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 4H), 3.85 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.42 - 3.41 (m, 1H), 2.77 (br s, 2H), 2.63 (br s, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.34 (br s, 1H), 2.27 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 5H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.91 -

				1.71 (m, 5H), 1.71 - 1.53 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 8H)
75	N-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2-fluoro-4-(4-{{(2S)-4-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil}carbamoil} fenil)morfolin-2-il}metil}piperazin-1-il)benzamida	807.412	808.40	
76	N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metoxi-5-[(1r,3r)-3-[9-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil}carbamoil} fenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il]ciclobutoxi]benzamida	860.447	861.44	(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (s, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 4H), 6.74 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.81-4.74 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 6H), 2.38 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 5H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.22 (m, 6H), 1.12 (m, 6H).

Ejemplo 26 – Datos de bioactividad para los compuestos de la descripción

Protocolo de ensayo ELISA de AR

Los compuestos se evaluaron en este ensayo en células LNCaP y/o VCaP con el uso de protocolos similares. Los protocolos usados con las células VCaP se describen a continuación. El ensayo ELISA de receptor de andrógenos se realizó mediante el uso de ELISA tipo sándwich de AR PathScan (# de catálogo de Cell Signaling 12850) de acuerdo con las siguientes etapas del ensayo: Las células VCaP se sembraron a 40,000 células/pocillo a un volumen de 100 µl/pocillo en medio de ensayo VCaP [RPMI libre de rojo de fenol (Gibco Cat#11835-030); 5 % de FBS despojado de carbón (tratado con dextrano) (Omega Scientific, Cat#FB-04); 1 % de penstrep (Life Technologies, Gibco Cat#: 10378-016)] en placas Corning 3904. Las células se incubaron durante un mínimo de 3 días. Las células se dosificaron con PROTAC diluidos en DMSO al 0.01 % y el tratamiento farmacológico se permitió durante 5 horas.

El ELISA de AR (Cell Signaling) se realizó de la siguiente manera. Se preparó amortiguador de lisis celular de Cell Signaling 1x (# de catálogo 9803; viene con el kit). Se aspiran los medios de los pocillos tratados y se añaden 100 µl de amortiguador de lisis celular 1x/pocillo. Las células se colocaron en un agitador durante 10 minutos a 4 °C. Se transfirieron veinte microlitros de lisado a 5 100 µl de diluyente en una placa de ELISA (0.15 µg/ml – 0.075 µg/ml). La mezcla lisado-diluyente se agitó durante 30 minutos a 37 °C. Se dejó que el anticuerpo de ratón contra AR, el anticuerpo anti-ratón, la TMB y la solución de PARADA alcanzaran la temperatura ambiente. El amortiguador de ELISA 1x incluido en el kit se preparó y se cargó en el depósito. Los medios de las placas se desecharon, la placa de ELISA se golpeó firmemente sobre una toalla de papel y se 10 lavó 4x con 200 µl de amortiguador de lavado de ELISA mediante el uso de un lavador de placas. Se añadieron cien (100) µl/pocillo de Ab de ratón de detección de AR; las placas se cubrieron y se agitaron a 37 °C durante 1 hora; el medio se desechó de las placas, las placas se golpearon sobre una toalla de papel, se lavaron 4x con 200 µl de amortiguador de lavado de ELISA con un lavador de placas.

15 Se añadieron cien (100) µl/pocillo de Ab anti-ratón conjugado con HRP (viene con el kit); las placas se cubrieron y se agitaron a 37 °C durante 30 minutos; el reactivo TMB se dejó alcanzar la temperatura ambiente; el medio se desechó de la placa, las placas se golpearon sobre una toalla de papel, se lavaron 4x con 200 µl de amortiguador de lavado de ELISA; las placas se golpearon sobre una toalla de papel. Se añadieron cien (100) µl de TMB y las placas se agitaron durante 2 20 minutos, mientras se observaba el desarrollo del color. Se añadieron cien (100) µl de solución de parada cuando se desarrolló el color azul claro. Las placas se agitaron y leyeron a 450 nM.

25 La progresión del cáncer de próstata en pacientes tratados con terapia antiandrógenos generalmente implica uno de varios mecanismos de aumento de la señalización del receptor de andrógenos (AR), que incluyen el aumento de la síntesis de andrógenos intratumorales, el aumento de la expresión de AR y las mutaciones de AR. Los PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera, quimera dirigida a 30 la proteólisis), que usan moléculas bifuncionales que se unen simultáneamente a una diana de elección y a una ligasa E3, provocan la ubiquitinación mediante la proximidad inducida y la degradación de la proteína patológica diana. A diferencia de la inhibición de la diana tradicional, que es un proceso competitivo, la degradación es un proceso progresivo. Como tal, es menos susceptible a aumentos en el ligando endógeno, la expresión de la diana o mutaciones en la diana. Por lo tanto, esta tecnología parece ser ideal para abordar los mecanismos de la resistencia a AR en

pacientes con cáncer de próstata. Los datos se analizaron y se representaron gráficamente mediante el uso del software GraphPad Prism.

La tinción por inmunofluorescencia de AR de células para el generador de imágenes de alto contenido se realizó de la siguiente manera: Después del tratamiento de las células con el compuesto (mediante el uso de los 60 pocillos centrales de una placa de 96 pocillos), se eliminó el medio por aspiración, seguido de la adición de 50 µl por pocillo de paraformaldehído (PFA) al 4 % en PBS complementado con MgCl₂ 2 mM y CaCl₂ 2 mM. Las células fijadas se incubaron a RT durante 15 minutos. En lugar de esto para líneas celulares de adherencia particularmente baja (por ejemplo, VCaP), se añadió una solución 2X de PFA al 8 % directamente a los pocillos. Las células se lavaron una vez con 200 µl de PBS/pocillo. Para permeabilizar las células, se añadieron 50 µl/pocillo de Triton X-100 al 0,1 % en PBS y se incubó durante 5 minutos. Las células se lavaron una vez con 200 µl de PBSS/pocillo. Se añadieron 100 µl/pocillo de amortiguador de bloqueo Licor Odyssey durante 1 hora a 20 °C. Los pocillos se aspiraron y se añadió anticuerpo contra AR (1:1,000 en amortiguador de bloqueo Licor Odyssey; 50 µl/pocillo; CST 5153s). Las placas se incubaron durante toda la noche a 4 °C. Las placas se lavaron 3 veces con 200 µl de PBS/pocillo. Se añadió el anticuerpo secundario adecuado (50 µl/pocillo; diluido en amortiguador de bloqueo Licor Odyssey) y se incubó durante 1 hora a RT en la oscuridad como se prepara a continuación mediante el uso de FITC anticonejo (1:5,000; 488 nM) y Faloidina-Alexafluor 648 (1:500; 648 nM). Las células se lavaron una vez con 200 µl de PBS/pocillo. Se añadió 50 µl de DAPI o Hoechst 33342 diluidos 1:1,000 en amortiguador de bloqueo Licor Odyssey a los pocillos. Las células se lavaron 3 veces con 200 µl de PBS/pocillo. Las placas se cubrieron con un sellador de plástico transparente y se refrigeraron en la oscuridad hasta que estuvieron listas para analizar. Las células se analizaron mediante el uso de un generador de imágenes de alto contenido IXM de Molecular Devices y se analizaron mediante el uso del paquete de software de Molecular Devices metaXpress.

TABLA 4. Datos de bioactividad de los compuestos de la descripción

Núm. de compuesto	DC ₅₀ (nM) en VCaP por High Content	D _{máx} (%) en VCaP por High Content	DC ₅₀ (nM) en VCaP por ELISA	D _{máx} (%) en VCaP por ELISA
1	++++	A	nd	-
2	nd	-	++++	A

	Núm. de compuesto	DC ₅₀ (nM) en VCaP por High Content	D _{máx} (%) en VCaP por High Content	DC ₅₀ (nM) en VCaP por ELISA	D _{máx} (%) en VCaP por ELISA
5	3	nd	-	++++	A
	4	nd	-	++++	C
	5	nd	-	++++	C
	6	nd	-	++++	B
	7	nd	-	++++	A
10	8	nd	-	++++	C
	9	nd	-	+	C
	10	nd	-	++++	B
	11	nd	-	++++	B
	12	nd	-	++++	A
15	13	nd	-	+++	B
	14	+++	C	nd	-
	15	nd	-	+++	C
	16	nd	-	+++	C
	17	++++	B	nd	-
20	18	+++	B	nd	-
	19	++++	A	nd	-
	20	++++	A	nd	-
	21	++++	A	nd	-
	22	++++	A	-	-
25	23	++++	A	-	-

	Núm. de compuesto	DC ₅₀ (nM) en VCaP por High Content	D _{máx} (%) en VCaP por High Content	DC ₅₀ (nM) en VCaP por ELISA	D _{máx} (%) en VCaP por ELISA
5	24	++++	A	-	-
	25	++++	B	-	-
	26	++++	A	-	-
	27	++++	A	-	-
	28	++++	A	-	-
10	29	++++	C	-	-
	30	++++	A	-	-
	31	++++	B	-	-
	32	+	C	-	-
	33	++++	A	-	-
15	34	++++	A	-	-
	35	++++	A	-	-
	36	++++	A	-	-
	37	++++	A	-	-
	38	++++	A	-	-
20	39	++++	A	-	-
	40	++++	A	-	-
	41	++++	A	-	-
	42	++++	A	-	-
	43	++++	A	-	-
25	44	++++	A	-	-
30					

	Núm. de compuesto	DC ₅₀ (nM) en VCaP por High Content	D _{máx} (%) en VCaP por High Content	DC ₅₀ (nM) en VCaP por ELISA	D _{máx} (%) en VCaP por ELISA
5	45	++++	A	-	-
	46	++++	A	-	-
	47	++++	A	-	-
	48	++++	A	-	-
	49	++++	A	-	-
10	50	++++	A	-	-
	51	++++	A	-	-
	52	++++	A	-	-
	53	++++	A	-	-
	54	++++	A	-	-
15	55	++++	A	-	-
	56	++++	A	-	-
	57	++++	A	-	-
	58	++++	A	-	-
	59	++++	A	-	-
20	60	++++	A	-	-
	61	++++	B	-	-
	62	++++	B	-	-
	63	++++	B	-	-
	64	++++	B	-	-
25	65	++++	B	-	-
30					

5

10

15

Núm. de compuesto	DC ₅₀ (nM) en VCaP por High Content	D _{máx} (%) en VCaP por High Content	DC ₅₀ (nM) en VCaP por ELISA	D _{máx} (%) en VCaP por ELISA
66	++++	B	-	-
67	+++	A	-	-
68	+++	B	-	-
69	++	A	-	-
70	++++	C	-	-
71	++++	B	-	-
72	+++	C	-	-
73	+++	C	-	-
74	++++	C	-	-
75	+++	C	-	-
76	+++	C	-	-

++++ : DC₅₀ <1 nM; +++ : 1 nM ≤ DC₅₀ < 10 nM;

++ : 10 nM ≤ DC₅₀ < 100 nM; + : DC₅₀ ≥ 100

20 A: D_{máx} ≥ 70 %; B: 50 ≤ D_{máx} < 70; C: D_{máx} < 50

nd = no detectado; “-“ = no analizado

25

30