MODULADORES DE LA PROTEÓLISIS BCL6 Y MÉTODOS DE USO ASOCIADOS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente descripción reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/175.678, presentada el 16 de abril de 2021, titulada MODULADORES DE LA PROTEÓLISIS BCL6 Y MÉTODOS DE USO ASOCIADOS, que se incorpora en la presente descripción en su totalidad a todos los efectos.

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

La solicitud de patente de EE. UU. con núm. de serie 17/073.135, presentada el 16 de octubre de 2020; y la solicitud de patente de EE. UU. con núm. de serie 15/730.728, presentada el 11 de octubre de 2017, publicada como publicación de solicitud de patente de EE. UU. núm. 2018/0099940; y la solicitud de patente de EE. UU. con núm. de serie 14/686.640, presentada el 14 de abril de 2015, publicada como publicación de solicitud de patente de EE. UU. núm. 2015/0291562; y solicitud de patente de EE. UU. con núm. de serie 14/792.414, presentada el 6 de julio de 2015, publicada como la publicación de solicitud de patente de EE. UU. núm. 2016/0058872, se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad. Además, todas las referencias citadas en la presente descripción se incorporan como referencia en la presente descripción en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La descripción proporciona compuestos bifuncionales que comprenden un resto de unión a proteínas diana y un resto de unión a ligasas de ubiquitina E3, y métodos de uso asociados. Los compuestos bifuncionales son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida, tales como la proteína 6 de linfoma de linfocito B (BCL6), que se degradan y/o se inhiben de cualquier otra manera por los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente descripción.

ANTECEDENTES

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 (cientos de las cuales e conocen en humanos) confieren especificidad de sustrato para la ubiquitinación y, por lo tanto, son dianas terapéuticas más atractivas que los inhibidores generales de proteasoma debido a su especificidad para determinados sustratos proteicos. 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. Por ejemplo, desde el descubrimiento de las nutlinas, los primeros inhibidores de la ligasa E3 de molécula pequeña, se han informado compuestos adicionales que se dirigen a las ligasas E3 pero el campo permanece subdesarrollado.

Cereblon es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen CRBN. Los ortólogos de CRBN son altamente conservados de las plantas a los seres humanos, lo que resalta su importancia fisiológica. Cereblon forma un complejo de ligasa de ubiquitina E3 con la proteína de unión al ADN dañado 1 (DDB1), Cullin-4A (CUL4A) y el regulador de las culinas 1 (ROC1). Este complejo ubiquitina a una cantidad de proteínas diferentes. A través de un mecanismo que aún no se ha dilucidado por completo, la ubiquitinación de cereblon de las proteínas diana resulta en un aumento de los niveles del factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF8) y el factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF10). El FGF8, a su vez, regula una cantidad de procesos de desarrollo, tales como la formación de las vesículas auditivas y de las extremidades. El resultado neto es que este complejo de ligasa de ubiquitina es importante para

el crecimiento de las extremidades en los embriones. En ausencia de cereblon, DDB1 forma un complejo con DDB2 que funciona como una proteína de unión al ADN dañado.

Los compuestos bifuncionales tales como los que se describen en las solicitud de patente de EE. UU. 2015-0291562 y 2014-0356322 (incorporados en la presente descripción como referencia), funcionan para reclutar proteínas endógenas a una ligasa de ubiquitina E3 para la degradación. En particular, las publicaciones describen compuestos quiméricos dirigidos a la proteólisis o bifuncionales (PROTAC), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que después se degradan y/o se inhiben de cualquier otra manera por los compuestos bifuncionales.

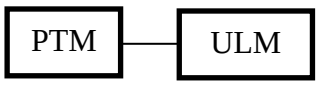
Existe una necesidad continua en la técnica de tratamientos eficaces para la enfermedad asociada con (i) la expresión y/o actividad aberrantes de la BCL 6 y/o (ii) la sobreexpresión o agregación de la proteína 6 de linfoma de linfocitos B (BCL6). Sin embargo, los efectos inespecíficos y la incapacidad de dirigirse a y modular la BCL6, permanecen como obstáculos para el desarrollo de tratamientos eficaces. Como tal, los agentes terapéuticos de molécula pequeña que se dirigen a la BCL6 y que impulsan o potencian la especificidad del sustrato de la ligasa de ubiquitina E3 (p. ej., de cereblon) serían muy útiles.

COMPENDIO

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

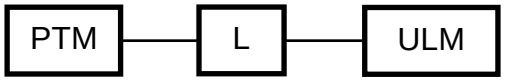
descripción. Una ventaja de los compuestos proporcionados en la presente descripción es que es posible una amplia variedad de actividades farmacológicas, consistente con la degradación/inhibición de polipéptidos diana de prácticamente cualquier clase o familia de proteínas. Además, la descripción proporciona métodos para usar una cantidad eficaz de los compuestos como se describe en la presente descripción para el tratamiento o la mejora de una afección de la enfermedad, tal como cáncer, p. ej., linfoma, linfomas no hodgkinianos de linfocitos B, linfoma de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, leucemia de linfocitos B, leucemia linfoblástica de linfocitos B aguda, leucemia mieloide crónica, carcinomas broncopulmonares no microcíticos.

Como tal, en un aspecto la descripción proporciona compuestos bifuncionales, que comprenden un resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 (es decir, un ligando para una ligasa de ubiquitina E3 o grupo “ULM”), y un resto que se une a una proteína diana (es decir, un ligando de direccionamiento a proteína/polipéptido o grupo “PTM”) de manera que la proteína/polipéptido diana se encuentra cerca de una ligasa de ubiquitina para afectar la degradación (e inhibición) de esa proteína. En una modalidad preferida, el ULM (modulador de ligasa de ubiquitinación) puede ser un resto de unión a la ligasa de ubiquitina (CLM) E3 cereblon. Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:



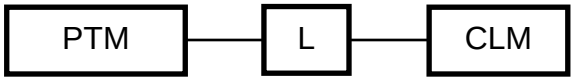
Las posiciones respectivas de los restos PTM y ULM (p. ej., CLM) así como su número como se ilustra en la presente descripción se proporcionan a modo de ejemplo solamente y no pretende limitar los compuestos de ninguna manera. Como lo comprendería el experto en la técnica, los compuestos bifuncionales como se describen en la presente descripción pueden sintetizarse de manera que el número y la posición de los respectivos restos funcionales pueden variar según se desee.

En determinadas modalidades, el compuesto bifuncional comprende además un enlazador químico (“L”). En este ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:



donde PTM es un resto de direccionamiento a proteína/polipéptido, L es un enlazador, p. ej., un enlace o un grupo químico que acopla PTM a ULM, y ULM es un resto de unión a la ligasa de ubiquitina (CLM) E3 cereblon.

Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:



en donde: PTM es un resto de direccionamiento a proteínas/polipéptidos; “L” es un enlazador (p. ej., un enlace o un grupo enlazador químico) que acopla el PTM y aCLM; y CLM es el resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon que se une a cereblon.

En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción comprenden múltiples ULM seleccionados independientemente, múltiples PTM, múltiples enlazadores químicos o una combinación de estos.

En una modalidad, el CLM comprende un grupo químico derivado de una imida, una tioimida, una amida, o una tioamida. En una modalidad particular, el grupo químico es un grupo ftalimido, o un análogo o derivado de este. En una determinada modalidad, el CLM es talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estos, isósteres de estos, o derivados de estos. Otros CLM contemplados se describen en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. núm. 2015/0291562, que se incorpora en la presente descripción en su totalidad.

En determinadas modalidades, “L” es un enlace. En modalidades adicionales, el enlazador “L” es un conector con un número de átomo no hidrógeno lineal en el intervalo de 1 a 20. El

conector “L” puede contener, pero no se limita a los grupos funcionales tales como éter, amida, alcano, alqueno, alquino, cetona, hidroxilo, ácido carboxílico, tioéter, sulfóxido, y sulfona. El enlazador puede contener restos aromáticos, heteroaromáticos, cíclicos, bicíclicos y tricíclicos. La sustitución con halógeno, tal como Cl, F, Br e I, puede incluirse en el enlazador. En el caso de la sustitución de fluoruro, pueden incluirse uno o varios fluoruros.

En determinadas modalidades, el CLM es un derivado de la piperidina-2,6-diona, donde la piperidina-2,6-diona puede sustituirse en la posición 3, y la sustitución 3 puede ser heteroaromática bicíclica con el enlace como enlace C-N o enlace C-C. Algunos ejemplos de CLM pueden ser, entre otros, la pomalidomida, la lenalidomida y la talidomida, y sus derivados.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describió en la presente descripción o una forma de sal de esta, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación y/o inhibición de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un humano, y pueden usarse para tratar o mejorar estados o afecciones de la enfermedad que se modulan a través de la proteína que se degrada/inhibe. En determinadas modalidades, las composiciones terapéuticas como se describen en la presente descripción pueden usarse para efectuar la degradación de proteínas de interés para el tratamiento o mejora de una enfermedad, p. ej., cáncer. En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de ubiquitinación/degradación de una proteína diana en una célula. En determinadas modalidades, el método comprende administrar un compuesto bifuncional como se describe en la presente descripción que comprende un PTM y un CLM, preferentemente unido a través de un resto enlazador, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, en donde el CLM se acopla al PTM a través de un enlazador a una proteína diana que se une al PTM para la degradación. De manera similar, el PTM puede acoplarse a CLM a través de un enlazador para dirigirse a una proteína o polipéptido para la degradación. La degradación de la proteína diana ocurrirá cuando la

proteína diana se coloque cerca de la ligasa de ubiquitina E3, lo que resulta en 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 aún otro aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, trastorno o síntoma de esta en un sujeto o un paciente, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad con eficacia terapéutica, de un compuesto como se describió en la presente descripción o forma de sal de esta, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma de estos en el sujeto.

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

Las áreas generales de utilidad anteriores se proporcionan a modo de ejemplo solamente y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción y reivindicaciones adjuntas. Los objetos y ventajas adicionales asociados con las composiciones, métodos, y procesos de la presente descripción serán apreciados por un experto en la técnica en vista de las reivindicaciones, descripción, y ejemplos presentes. Por ejemplo, los diversos aspectos y modalidades de la descripción pueden utilizarse en numerosas combinaciones, todas las cuales se contemplan expresamente por la presente descripción. Estos aspectos y modalidades adicionales se incluyen expresamente dentro del alcance de la presente descripción. Las publicaciones y otros materiales usados en la presente descripción para iluminar el fondo de la descripción, y en casos particulares, para proporcionar detalles adicionales con respecto a la práctica, se incorporan como referencia.

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:

Figuras 1A y 1B. Ilustración del principio general para los compuestos de degradación heterobifuncionales de la presente descripción. (**A**) Los compuestos de degradación heterobifuncionales ilustrativos comprenden un resto de direccionamiento a la proteína (PTM; *rectángulo sombreado oscuro*), un resto de unión a la ligasa de ubiquitina (ULM; *triángulo ligeramente sombreado*), y opcionalmente un resto enlazador (L; *línea negra*) que acopla o une el PTM al ULM. (**B**) Ilustra el uso funcional de los compuestos de degradación heterobifuncionales como se describe en la presente descripción. Brevemente, el ULM reconoce y se une a una ligasa de ubiquitina E3 específica, y el PTM se une y recluta una proteína diana que la acerca a la ligasa de ubiquitina E3. Típicamente, la ligasa de ubiquitina E3 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.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente es una descripción detallada proporcionada para ayudar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. Los expertos en la técnica pueden hacer

modificaciones y variaciones en las modalidades descritas en la presente descripción sin apartarse del espíritu o alcance de la presente descripción. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, figuras y otras referencias mencionadas en la presente descripción se incorporan expresamente como referencia en su totalidad.

En la actualidad, se describen composiciones y métodos que se relacionan con el descubrimiento sorprendente e inesperado de que una proteína de ligasa de ubiquitina E3 (p. ej., una ligasa de ubiquitina E3 cereblon) ubiquitina una proteína diana una vez que esta y la proteína diana se colocan cerca de una construcción bifuncional o quimérica que une la proteína de ligasa de ubiquitina E3 y la proteína diana. En consecuencia, la presente descripción proporciona tales compuestos y composiciones que comprenden un resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 (“ULM”) acoplado a un resto de unión a la proteína diana (“PTM”), que resulta en la ubiquitinación de una proteína diana elegida, que conduce a la degradación de la proteína diana por el proteasoma (ver las Figuras 1A y 1B). La presente descripción también proporciona una biblioteca de composiciones y el uso de estas.

En determinados aspectos, la presente descripción proporciona compuestos que comprenden un ligando, p. ej., un ligando de molécula pequeña (es decir, que tiene un peso molecular de menos de 2000, 1000, 500, o 200 Daltons), que es capaz de unirse a una ligasa de ubiquitina, tal como cereblon. Los compuestos también comprenden un resto que es capaz de unirse a la proteína diana, de tal manera que la proteína diana se coloca cerca de la ligasa de ubiquitina para efectuar la degradación (y/o inhibición) de esa proteína. Una molécula pequeña puede significar, además de lo anterior, que la molécula no es peptidilo, es decir, no se considera generalmente un péptido, p. ej., comprende menos de 4, 3, o 2 aminoácidos. De acuerdo con la presente descripción, el PTM, ULM o molécula de degradación bifuncional puede ser una molécula pequeña.

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente

un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. La terminología usada en la descripción es para describir modalidades particulares solamente y no pretende ser limitante de la descripción.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario (tal como en el caso de un grupo que contiene un número de átomos de carbono en cuyo caso se proporciona cada número de átomo de carbono que forma parte del intervalo), entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado se abarca dentro de la descripción. También se abarcan dentro de la descripción los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de los límites incluidos también se incluyen en la descripción.

Los siguientes términos se usan para describir la presente descripción. En los casos en que un término no se define específicamente en la presente descripción, a ese término se le da un significado reconocido en la técnica por los expertos que aplican ese término en contexto a su uso en la descripción de la presente descripción.

Los artículos "una" y "un" como se usan en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas se usan en la presente descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que el contexto claramente indique de cualquier otra manera. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

La frase "y/o", como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa "uno o ambos" de los elementos así unidos, es decir, los elementos que están presentes conjuntivamente en algunos casos y están presentes de manera disyuntiva

en otros casos. Los elementos múltiples enumerados con "y/o" deben interpretarse de la misma manera, es decir, "uno o más" de los elementos así unidos. Otros elementos pueden estar opcionalmente presentes además de los elementos identificados específicamente por la cláusula "y/o", ya sea que estén relacionados o no con aquellos elementos identificados específicamente. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, una referencia a "A y/o B", cuando se usa junto con un lenguaje abierto tal como "que comprende" puede referirse, en una modalidad, a A solamente (que incluye opcionalmente elementos que no sean B); en otra modalidad, a B solamente (que incluye opcionalmente elementos que no son A); aún en otra modalidad, tanto A como B (que incluye opcionalmente otros elementos); etcétera.

Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones, "o" debe entenderse que tiene el mismo significado que "y/o" como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan elementos en una lista, "o" o "y/o" se interpretarán como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero que también incluyen más de uno, de un número o lista de elementos, y, opcionalmente, elementos adicionales no enumerados. Solo los términos claramente indicados en sentido contrario, tales como “solo uno de” o "exactamente uno de," o, cuando se usan en las reivindicaciones, "que consiste en," se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término "o" tal como se usa en la presente descripción solo se interpretará como que indica alternativas exclusivas (es decir, "una o la otra, pero no ambas") cuando esté precedido por términos de exclusividad, tales como "cualquiera", "uno de", "solo uno de", o "exactamente uno de".

En las reivindicaciones, así como también en la descripción anterior, todas las frases de transición tales como "que comprende", "que incluye", "que tiene", "que contiene", "que involucra", "que contiene", "que se compone de", y similares se entenderán como abiertas, es decir, que incluyen, pero no se limitan a. Solo las frases de transición "que consisten en' y "que consisten esencialmente en' serán frases de transición cerradas o semicerradas,

respectivamente, según se establece en el Manual de Procedimientos de Examinación de Patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, Sección 2111,03.

Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones, la frase "al menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse que significa al menos un elemento seleccionado de uno cualquiera o más de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente incluye al menos uno de cada uno de cada elemento enumerado específicamente dentro de la lista de elementos y no excluye ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que los elementos opcionalmente puedan estar presentes que no sean los elementos identificados específicamente dentro de la lista de elementos a los que se refiere la frase "al menos uno", ya sea que estén relacionados o no relacionados con aquellos elementos identificados específicamente. Por lo tanto, como ejemplo no limitante, "al menos uno de A y B" (o, de manera equivalente, "al menos uno de A o B", o, equivalentemente "al menos uno de A y/o B") puede hacer referencia, en una modalidad, a al menos uno, opcionalmente que incluye más de uno, A, sin presencia de B (y opcionalmente que incluye elementos distintos de B); en otra modalidad, a al menos uno, opcionalmente que incluye más de uno, B, sin presencia de A (y opcionalmente que incluye elementos que no sean A); aun en otra modalidad, a al menos uno, opcionalmente que incluye más de uno, A, y al menos uno, opcionalmente que incluye más de uno, B (y opcionalmente que incluye otros elementos); etcétera.

También debe entenderse que, en determinados métodos descritos en la presente descripción que incluyen más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no se limita necesariamente al orden en el que se mencionan las etapas o actos del método a menos que el contexto lo indique de cualquier otra manera.

Los términos "coadministración" y "administración conjunta" o “terapia de combinación” se refieren tanto a la administración concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como a la administración con variación de 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 algún grado, preferentemente en cantidades eficaces, al mismo tiempo. En determinados 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.

El término “compuesto”, como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, se refiere a cualquier compuesto químico específico descrito en la presente descripción e incluye tautómeros, regioisómeros, isómeros geométricos y, cuando corresponda, estereoisómeros, que incluyen isómeros ópticos (enantiómeros) y otros estereoisómeros (diastereómeros) de estos, así como también sales y derivados farmacéuticamente aceptables, que incluyen profármacos y/o formas deuteradas de estos cuando corresponda, en contexto. Las moléculas pequeñas deuteradas contempladas son aquellas en las que uno o más de los átomos de hidrógeno contenidos en la molécula del fármaco se han reemplazados por deuterio.

Dentro de su uso en contexto, el término compuesto generalmente se refiere a un solo compuesto, pero también puede incluir otros compuestos tales como estereoisómeros, regioisómeros y/o isómeros ópticos (incluidas mezclas racémicas), así como enantiómeros específicos o mezclas enantioméricamente enriquecidas de compuestos descritos. El término también se refiere, en contexto a las formas profármaco de compuestos que se han modificado para facilitar la administración y suministro de compuestos a un sitio de actividad. Se observa que al describir los presentes compuestos, se describen numerosos sustituyentes y variables asociados con los mismos, entre otros. Los expertos en la técnica comprenden que las moléculas que se describen en la presente descripción son compuestos estables, como se

describe generalmente en la presente descripción. Cuando se muestra el enlace, tanto un enlace doble como un enlace simple se representan o comprenden dentro del contexto del compuesto mostrado y reglas conocidas para interacciones de valencia.

El término “ligasa de ubiquitina” se refiere a una familia de proteínas que facilitan la transferencia de ubiquitina a un sustrato proteico específico, que dirige el sustrato proteico a 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 posteriormente 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 que conjuga a ubiquitina E2 es responsable de la transferencia de 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.

El término “paciente” o “sujeto” se usa en toda la descripción para describir un animal, preferentemente un animal humano o un animal domesticado, a quien se proporciona tratamiento, que incluye tratamiento profiláctico, con las composiciones de acuerdo con la presente descripción. Para el tratamiento de esas infecciones, afecciones o estados de enfermedad que son específicos para un animal específico tal como un paciente humano, el

término paciente se refiere a ese animal específico, que incluye un animal domesticado tal como un perro o gato o un animal de granja tal como un caballo, vaca, oveja, etcétera. En general, en la presente descripción, el término paciente se refiere a un paciente humano, a menos que se indique o se implique de cualquier otra manera a partir del contexto del uso del término.

El término “eficaz” se usa para describir una cantidad de un compuesto, composición o componente que, cuando se usa dentro del contexto de su uso previsto, ocasiona un resultado previsto. El término eficaz asume todas las demás cantidades eficaces o términos de concentración eficaces, que de cualquier otra manera se describen o usan en la presente solicitud.

Compuestos y composiciones

En un aspecto, la descripción proporciona compuestos que comprenden un resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 (“ULM”) que es un resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon (un “CLM”). En una modalidad ilustrativa, el ULM se acopla a un resto de unión a proteínas diana (PTM) mediante un enlazador químico (L) de acuerdo con la estructura:

(A) PTM-L-ULM

en donde L es un enlace o un grupo enlazador químico, ULM es un resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3, y PTM es un resto de unión a proteínas diana. El número y/o las posiciones relativas de los restos en los compuestos ilustrados en la presente descripción se proporcionan a modo de ejemplo solamente. Como comprenderá el experto en la técnica, los compuestos descritos en la presente descripción pueden sintetizarse con cualquier número deseado y/o posición relativa de los restos funcionales respectivos.

Los términos ULM y CLM se usan en su sentido inclusivo a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, el término ULM incluye todos los ULM, incluidos aquellos que se unen a cereblon (es decir, CLM). Además, el término CLM incluye todos los restos de unión a cereblon.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos bifuncionales o multifuncionales útiles para regular la actividad de la proteína al inducir la degradación de una proteína diana. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un CLM acoplado, p. ej., unido covalentemente, directa o indirectamente, a un resto que se une a una proteína diana (es decir, un resto de direccionamiento a proteínas o un "PTM"). En determinadas modalidades, el CLM y PTM se unen o acoplan mediante un enlazador químico (L). El CLM se une a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon, y el PTM reconoce una proteína diana y la interacción de los restos respectivos con sus dianas facilita la degradación de la proteína diana al colocar la proteína diana cerca de la proteína de la ligasa de ubiquitina. Un compuesto bifuncional ilustrativo puede representarse como:

(B) PTM—CLM

En determinadas modalidades, el compuesto bifuncional comprende además un enlazador químico ("L"). Por ejemplo, el compuesto bifuncional puede representarse como:

(C) PTM—L—CLM

en donde el PTM es un resto de direccionamiento a proteína/polipéptido, el L es un enlazador químico, y el CLM es un resto de unión a la ubiquitina E3 cereblon.

En determinadas modalidades, el ULM (por ejemplo, un CLM) muestra la actividad o se une a la ligasa de ubiquitina E3 (por ejemplo, la ligasa de ubiquitina E3 cereblon) con una IC_{50} de menos de aproximadamente 200 μM. La IC_{50} puede determinarse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, p. ej., un ensayo de polarización fluorescente.

En determinadas modalidades adicionales, los compuestos bifuncionales descritos en la presente descripción demuestran una actividad con una IC_{50} de menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 mM, o menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 μM, o menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 nM, o menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 pM.

En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción comprenden múltiples PTM (dirigidos a las mismas o diferentes dianas de proteína), múltiples ULM, uno o más ULM (es decir, restos que se unen específicamente a múltiples/diferentes ligasas de ubiquitina E3, p. ej., cereblon) o una combinación de estos. En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, los PTM y ULM (por ejemplo, CLM) pueden acoplarse directamente o a través de uno o más enlazadores químicos o una combinación de estos. En modalidades adicionales, donde un compuesto tiene múltiples ULM, los ULM pueden ser para la misma ligasa de ubiquitina E3 o cada ULM respectiva puede unirse específicamente a una ligasa de ubiquitina E3 diferente. En aún modalidades adicionales, donde un compuesto tiene múltiples PTM, los PTM pueden unirse a la misma proteína diana o cada PTM respectivo puede unirse específicamente a una proteína diana diferente.

En determinadas modalidades, donde el compuesto comprende múltiples ULM, los ULM son idénticos. En modalidades adicionales, el compuesto comprende una pluralidad de ULM (por ejemplo, ULM, ULM', etc.), al menos un PTM acoplado a un ULM directamente o a través de un enlazador químico (L) o ambos. En determinadas modalidades adicionales, el compuesto que comprende una pluralidad de ULM comprende además múltiples PTM. En aún modalidades adicionales, los PTM son iguales o, opcionalmente, diferentes. En aún modalidades adicionales, en donde los PTM son diferentes, los PTM respectivos pueden unirse a la misma proteína diana o unirse específicamente a una proteína diana diferente.

En determinadas modalidades, el compuesto puede comprender una pluralidad de ULM y/o una pluralidad de ULM'. En modalidades adicionales, el compuesto que comprende al menos dos ULM diferentes, una pluralidad de ULM, y/o una pluralidad de ULM comprende además al menos un PTM acoplado a un ULM o un ULM' directamente o a través de un enlazador químico o ambos. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, un compuesto que comprende al menos dos ULM diferentes puede comprender además múltiples PTM. En aún modalidades adicionales, los PTM son iguales o, opcionalmente, diferentes. En

aún modalidades adicionales, en donde los PTM son diferentes los PTM respectivos pueden unirse a la misma proteína diana o unirse específicamente a una proteína diana diferente. En aún modalidades adicionales, el propio PTM es un ULM (o ULM'), tal como un CLM y/o un CLM'. En modalidades adicionales, la descripción proporciona los compuestos como se describen en la presente descripción que incluyen sus enantiómeros, diastereómeros, solvatos y polimorfos, que incluyen formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos, p. ej., formas de sal ácida y base.

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

El término "alquilo" significará dentro de su contexto un radical de hidrocarburo lineal, de cadena ramificada o cíclico completamente saturado o grupo alquilo, preferentemente un C_1-C_{10}, con mayor preferencia un C_1-C_6, alternativamente un grupo alquilo C_1-C_3, que puede sustituirse opcionalmente. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo y ciclohexilo, entre otros. En determinadas modalidades, el grupo alquilo tiene grupo terminal con un grupo halógeno (At, Br, Cl, F, o I). En determinadas modalidades preferidas, los compuestos de acuerdo con la presente descripción que pueden usarse para unirse covalentemente a las enzimas de deshalogenasa. Estos compuestos generalmente contienen una cadena lateral (a menudo unida a través de un grupo polietilenglicol) que termina en un grupo alquilo que tiene un sustituyente halógeno (a menudo cloro o bromo) en su extremo distal que resulta en la unión covalente del compuesto que contiene tal resto a la proteína.

El término "alquenilo" se refiere a radicales de hidrocarburo lineales, de cadena ramificada o cíclicos C_2-C_{10} (preferentemente C_2-C_6) que contienen al menos un enlace C=C.

El término "alquinilo" se refiere a radicales de hidrocarburo lineales, de cadena ramificada o cíclicos C_2-C_{10} (preferentemente C_2-C_6) que contienen al menos un enlace C≡C.

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

El término “no sustituido” significa sustituido solo por átomos de hidrógeno. Un rango de átomos de carbono que incluye C_0 significa que el carbono está ausente y se reemplaza con H. Por lo tanto, un rango de átomos de carbono que es C_0-C_6 incluye átomos de carbono de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y para C_0, H reemplaza el carbono.

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 (NO_2), halógeno (preferentemente, 1, 2 o 3 halógenos, especialmente en un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferentemente, C_1-C_{10}, con mayor preferencia, C_1-C_6), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido, por ejemplo, bencilo o benzoilo), grupo alcoxi (preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6, que incluyen fenilo y fenilo sustituido), tioéter (arilo o alquilo C_1-C_6), acilo (preferentemente, acilo C_1-C_6), éster o tioéster (preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6) que incluye éster de alquileno (de manera que la unión está en el grupo alquileno, en lugar de en la función de éster que está sustituido preferentemente con un grupo arilo o alquilo C_1-C_6), preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6, halógeno (preferentemente, F o Cl), amina (que incluye una alquilenamina cíclica de cinco o seis miembros, que incluye además una alquilamina C_1-C_6 o una dialquilamina C_1-C_6 cuyos grupos alquilo pueden sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo –N(alquilo C_0-C_6)C(O)(O-alquilo C_1-C_6) 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 C_1-C_6 (que incluye una carboxamida que está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), alcanol (preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6), o ácido alcanoico (preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6). Los sustituyentes de acuerdo con la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, grupos $–SiR_1R_2R_3$ donde cada uno de R_1 y R_2 es como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción y R_3 es H o un grupo alquilo C_1-C_6, preferentemente R_1, R_2, R_3 en este contexto es un grupo alquilo C_1-C_3 (que incluye un grupo isopropilo o t-butilo). Cada 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 $-(CH_2)_m-$ opcionalmente sustituido o alternativamente un grupo -

$(OCH_2)_m$-, -$(OCH_2CH_2)_m$- o -$(CH_2CH_2O)_m$- opcionalmente sustituido, que puede sustituirse con uno cualquiera o más de los sustituyentes descritos anteriormente. Los grupos alquileno -$(CH_2)_m$- o los grupos -$(CH_2)_n$- 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 alquileno incluyen grupos halógeno o alquilo C_1-C_6 (preferentemente C_1-C_3), que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C_1-C_6), hasta tres grupos halo (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 C_0-C_6, cuyo(s) grupo(s) puede(n) sustituirse adicionalmente). En ciertas modalidades, el grupo alquileno (a menudo un único grupo metileno) se sustituye con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituidos, preferentemente el grupo alquilo C_1-C_4, 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 C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, amido, carboxamido, sulfona, que incluye sulfonamida, ceto, carboxi, éster C_1-C_6 (oxiéster o carboniléster), ceto C_1-C_6, uretano -O-C(O)-NR_1R_2 o –$N(R_1)$-C(O)-O-R_1, nitro, ciano y amina (especialmente que incluye un alquileno C_1-C_6-NR_1R_2, aminas mono- o disustituidas con alquilo C_1-C_6 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, $-(CH_2)_m-$ (aquí, m y n están en contexto, 1, 2, 3, 4, 5 o 6), -S-, -S(O)-, SO_2- o –NH-C(O)-NH-, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nSH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_nO$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nOC(O)$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)O$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(OCH_2)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6, $-(OCH_2)_nO$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, $-S(O)_2-R_S$, $-S(O)-R_S$ (R_S es alquilo C_1-C_6 o un grupo $-(CH_2)_m-NR_1R_2$), NO_2, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl), en dependencia del contexto del uso del sustituyente. R_1 y R_2 son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, 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 alquileno también pueden sustituirse como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, preferentemente con grupos alquilo C_1-C_6 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 $O-C(O)-NR_1R_2$ donde R_1 y R_2 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.

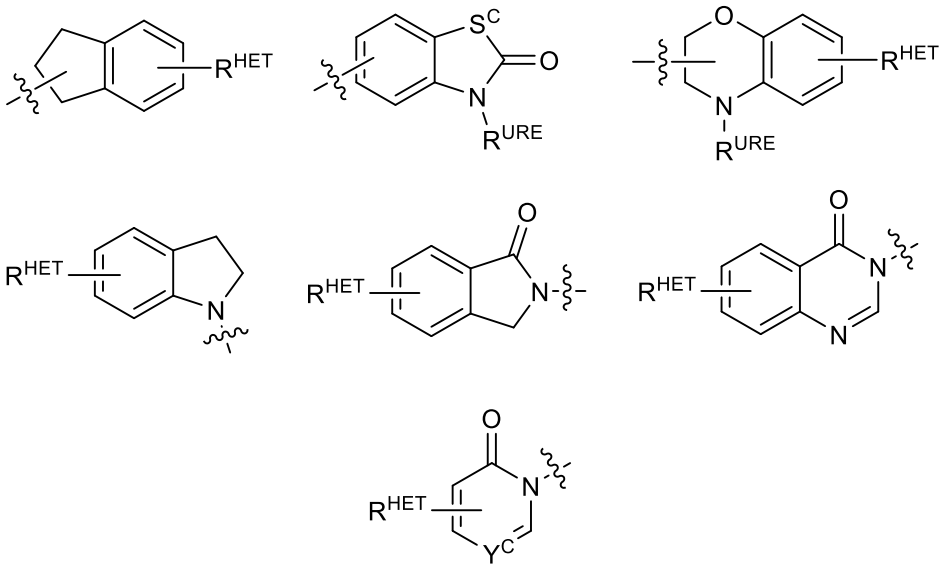
El término “arilo” o “aromático”, en contexto, se refiere a un radical aromático monovalente sustituido (como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción) o no sustituido que tiene un único anillo (por ejemplo, benceno, fenilo, bencilo) o anillos condensados (por ejemplo, naftilo, 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 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. 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, tetrahidroquinolina, isoquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, pirimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, bencimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre, tales como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno, tales como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, tales como tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazán, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, furopirrol, piridoxazina, furopiridina, furopirimidina, 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 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: -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$-O-alquilo (C_1-C_6), -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(alquilo C_1-C_6), -$(CH_2)_n$-C(O)-alquilo (C_0-C_6), -$(CH_2)_n$-C(O)O-alquilo (C_0-C_6), -$(CH_2)_n$-OC(O)-alquilo (C_0-C_6), amina, mono- o di-(alquilo C_1-C_6) amina en donde el 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 PTM, que incluye un grupo ULM, mediante un grupo enlazador), y/o al menos uno de un grupo F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 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 combinaciones de estos.

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

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 $-(CH_2)_m$-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo $-(CH_2)_m$-C(O)-O-alquilo C_1-C_6 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, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo C_1-C_6) 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 C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

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

R^{URE} es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(C_1-C_6 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, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo C_1-C_6) 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 C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3).

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

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

El término “heterociclo” se refiere a un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, N, O o S, y puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Por 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: azetidinilo, bencimidazolilo, 1,4-benzodioxanilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, dihidroimidazolilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dioxanilo, dioxolanilo, etilenurea, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furilo, homopiperidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxazolidinilo,

oxazolilo, piridona, 2-pirrolidona, piridina, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, piperidinilo, ftalimida, succinimida, pirazinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolina, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tetrahidrotiofeno, oxano, oxetanilo, oxatiolanilo, tiano entre otros.

Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo 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, —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, 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, carbiloxi, 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 o 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 o P y el grupo contiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o 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 “hidrocarbilo” significará un compuesto que contiene carbono e hidrógeno y que puede estar completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático e incluye grupos arilo, grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo.

El término “independientemente” se usa en la presente descripción para indicar que la variable, que se aplica independientemente, varía independientemente de aplicación en aplicación.

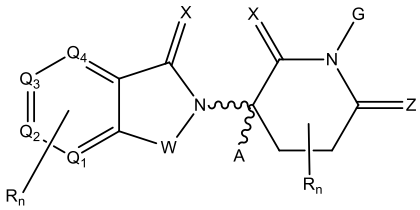
El término “alquilo inferior” se refiere a metilo, etilo o propilo

El término “alcoxi inferior” se refiere a metoxi, etoxi o propoxi.

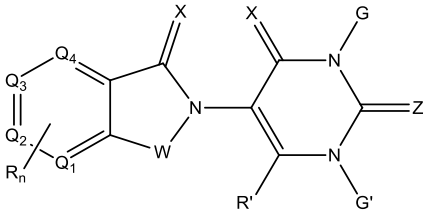
CLM ilustrativo

Compuestos de neoimida

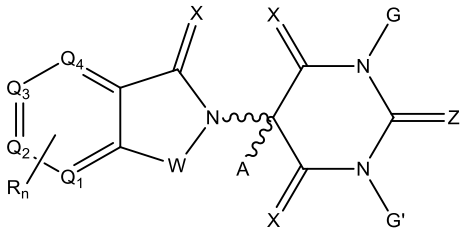
En un aspecto, la descripción proporciona compuestos útiles para la unión y/o inhibición de cereblon. En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en estructuras químicas:



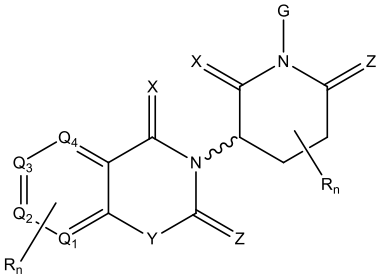
(a1)



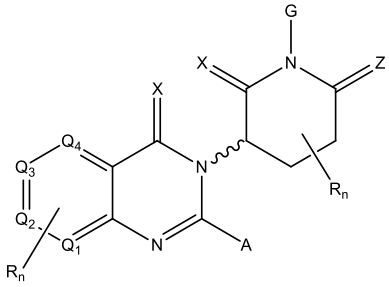
(b)



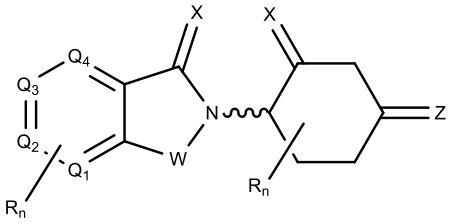
(c)



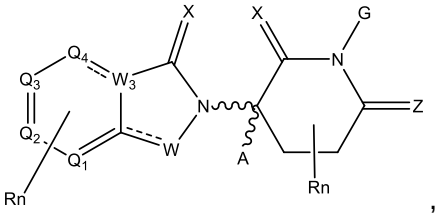
(d1)



(e)

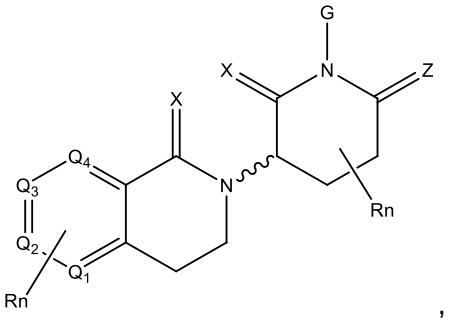


(f),



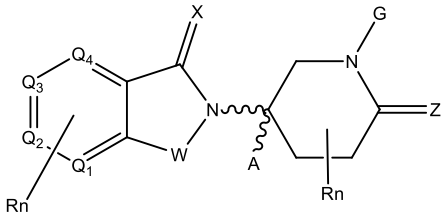
,

(a2)



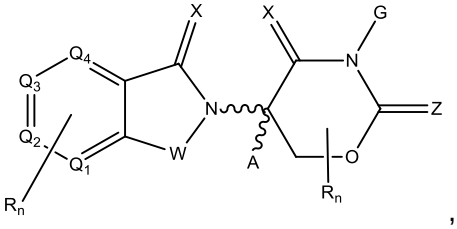
,

(d2)



, o

(a3)



,

(a4)

en donde:

W de las fórmulas (a) a la (f) se selecciona del grupo CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido, grupo ciclobutilo opcionalmente sustituido, y N-alquilo;

W_3 es C o N;

X de las fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo ausente, O, S y CH_2;

Y de las fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-heteroarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z de las fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo ausente, O, S, y CH_2 excepto que tanto X como Z no pueden ser CH_2 o ausentes;

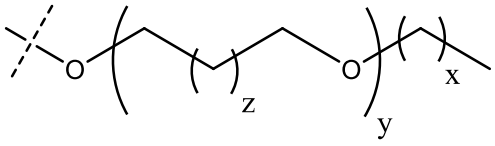
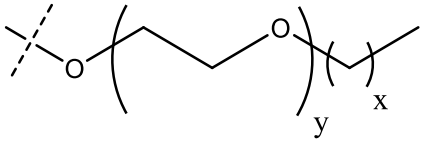
G y G' de las fórmulas (a) a la (f) se seleccionan independientemente del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido por R', y bencilo opcionalmente sustituido por R';

cada una de Q1 – Q4 de las fórmulas (a) a (f) representa independientemente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado independientemente de H, R, N o N-óxido; o cada una de Q1 – Q4 de las fórmulas (a) a (f) representan independientemente un N, CH, o CR;

A de las fórmulas (a) a (f) se selecciona del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

n de las fórmulas (a) a (f) representan un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10);

R de las fórmulas (a) a (f) comprende, pero no se limita a: H, -C(=O)R' (p. ej., un grupo carboxi), -CONR'R" (p. ej., un grupo amida), -OR' (p. ej., OH u OCH_3), -NR'R" (p. ej., un grupo amino), -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_{n'}R"$, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo sustituido opcionalmente, (p. ej., un arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), alquil-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., un alquil-arilo que comprende al menos uno de un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un arilo C5-C7 opcionalmente sustituido, o combinaciones de estos), heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., un alquilo lineal o ramificado C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, cicloalquilo (p. ej., un cicloalquilo C3-C6), o arilo (p. ej., arilo C5-C7)), grupo alcoxilo opcionalmente sustituido (p. ej., un metoxi, etoxi, butoxi, propoxi, pentoxi, o hexoxi; en donde el alcoxilo puede sustituirse con uno o más de halógeno, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo (p. ej., un cicloalquilo C3-C6), o arilo (p. ej., arilo C5-C7)), opcionalmente

sustituido  (p. ej., opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo (p. ej., un cicloalquilo C3-C6), o arilo (p. ej., arilo C5-C7)), opcionalmente sustituido  (p. ej., opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo (p. ej., un cicloalquilo C3-C6), o arilo (p. ej., arilo C5-C7)),, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, $-NR'SO_2NR'R"$, -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", $-NR'C(=C-NO_2)NR'R"$, $-SO_2NR'COR"$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", $-SF_5$ y $-OCF_3$;

cada uno de x, y, y z son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R' y R" de las fórmulas (a) a (f) se seleccionan cada una independientemente de H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo), cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, -C(=O)A, heterociclilo opcionalmente sustituido;

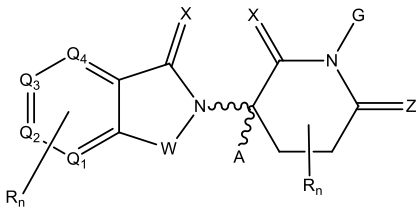
n' de las fórmulas (a) a (f) es un número entero de 1-10 (p. ej., 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10);

 representa un único enlace o un enlace doble; y

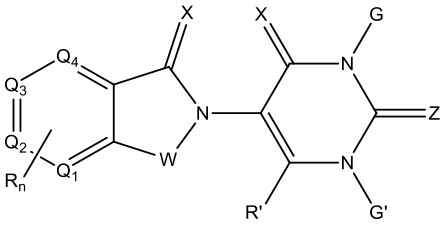
 de las fórmulas (a) a (f) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

CLM ilustrativos

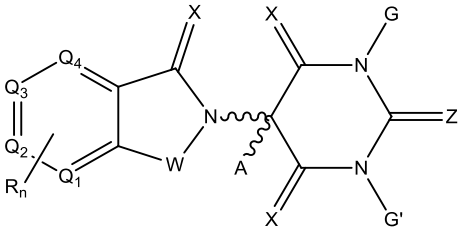
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, el CLM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



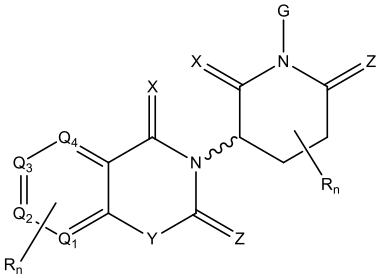
(a1)



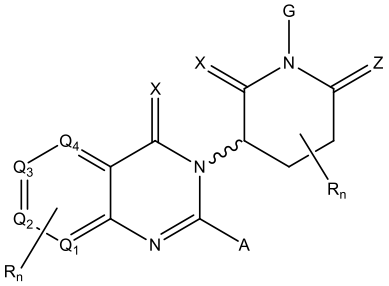
(b)



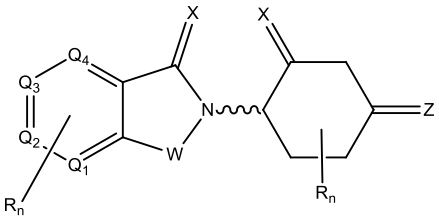
(c)



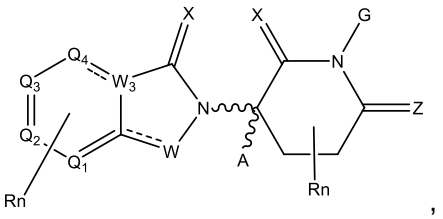
(d2)



(e)

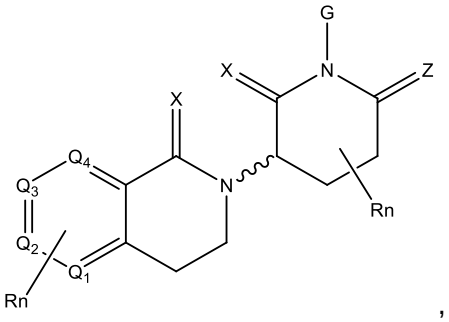


(f)



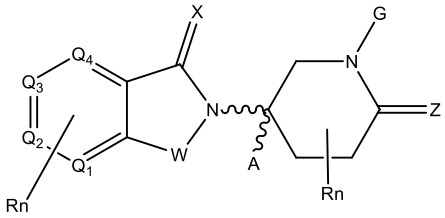
,

(a2)



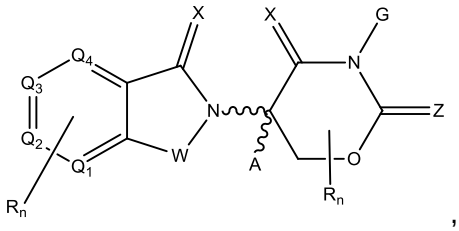
,

(d2)



, o

(a3)



,

(a4)

en donde:

W de las fórmulas (a) a la (f) se selecciona del grupo CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido, grupo ciclobutilo opcionalmente sustituido, y N-alquilo;

W_3 es C o N;

X de las fórmulas (a) a (f) se selecciona independientemente del grupo ausente, O, S y CH_2;

Y de las fórmulas (a) a (f) se selecciona independientemente del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z de las fórmulas (a) a (f) se selecciona independientemente del grupo ausente, O, S, y CH_2 excepto que tanto X como Z no pueden ser CH_2 o ausentes;

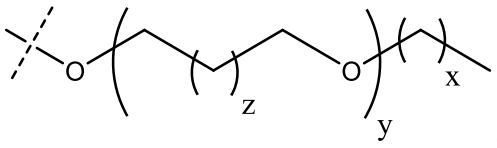
G y G' de las fórmulas (a) a (f) se seleccionan independientemente del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido por R', y bencilo opcionalmente sustituido por R';

cada una de Q1 – Q4 de las fórmulas (a) a (f) representa independientemente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado independientemente de H, R, N o N-óxido; o cada una de Q1 – Q4 de las fórmulas (a) a (f) representan independientemente un N, CH, o CR;

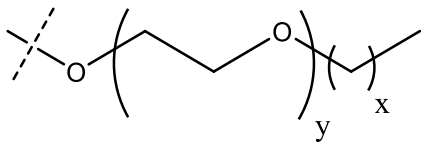
A de las fórmulas (a) a (f) se selecciona del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

n de las fórmulas (a) a (f) representan un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10);

R de las fórmulas (a) a (f) comprende, pero no se limita a: H, -C(=O)R' (p. ej., un grupo carboxi), -CONR'R" (p. ej., un grupo amida), -OR' (p. ej., OH), -NR'R" (p. ej., un grupo amina), -SR', -SO2R', -SO2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_{n'}R"$, arilo sustituido opcionalmente, (p. ej., un arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), alquil-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., un alquil-arilo que comprende al menos uno de un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un arilo C5-C7 opcionalmente sustituido, o combinaciones de estos), hetarilo opcionalmente sustituido, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., un alquilo lineal o ramificado C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, cicloalquilo (p. ej., un cicloalquilo C3-C6), o arilo (p. ej., arilo C5-C7)), grupo alcoxilo opcionalmente sustituido (p. ej., un metoxi, etoxi, butoxi, propoxi, pentoxi, o hexoxi; en donde el alcoxilo puede sustituirse con uno o más de halógeno, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo (p. ej., un cicloalquilo C3-C6), o arilo (p. ej., arilo C5-C7)), opcionalmente sustituido



(p. ej., opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo (p. ej., un cicloalquilo C3-C6), o

arilo (p. ej., arilo C5-C7)), opcionalmente sustituido  (p. ej., opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo (p. ej., un cicloalquilo C3-C6), o arilo (p. ej., arilo C5-C7)),, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF3, -CN, -NR'SO2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO2)NR'R", -SO2NR'COR", -NO2, -CO2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF5 y -OCF3;

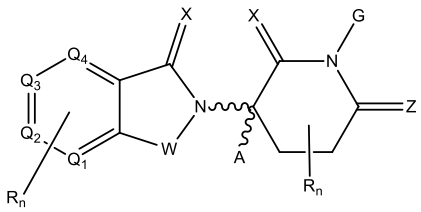
cada uno de x, y, y z son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R' y R" de las fórmulas (a) a (f) se seleccionan cada una independientemente de un enlace, H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, -C(=O)A, heterociclilo opcionalmente sustituido;

n' de las fórmulas (a) a (f) es un número entero de 1-10 (p. ej., 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10); y

〰 de las fórmulas (a) a (f) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el CLM o ULM comprende una estructura química seleccionada del grupo



,

en donde:

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

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en ausente, O, S, y CH_2;

Z se selecciona del grupo que consiste en ausente, O, S, y CH_2;

G se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, OH;

cada una de Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 representan independientemente una N o una C sustituida con un grupo seleccionado independientemente de H, R, N o N-óxido; o cada una de Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 representan independientemente una N, CH, o CR;

A se selecciona independientemente del grupo H, alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

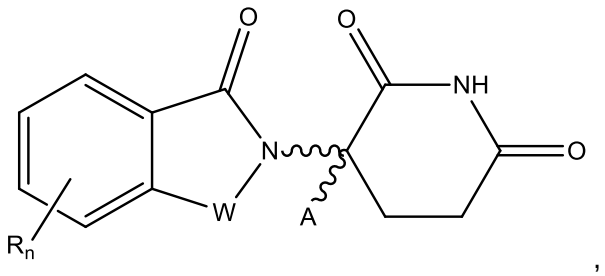
n es un número entero de 1 a 4 (p. ej., 1 o 2, 1-3, 1, 2, 3, o 4);

R comprende un enlace, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, -alquilo lineal o ramificado C1-C6 lineal o ramificado no sustituido o sustituido (p. ej., alquilo C1-C3 y/u opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno), grupo alcoxilo no sustituido o sustituido (p. ej., un metoxi, etoxi, butoxi, propoxi, pentoxi, o hexoxi; en donde el alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, o fluoroalquilo rC1-C3), cicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, -y NO_2 en donde una R se une covalentemente al L;

R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en el enlace H, y alquilo C1-C4 sustituido o no sustituido (p. ej., metilo o etilo);

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

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el CLM o ULM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



,

Fórmula (g)

en donde:

W de la fórmula (g) se selecciona del grupo CH_2, O, C=O, NH, y N-alquilo;

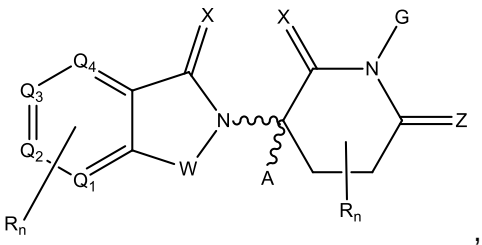
A de la fórmula (g) es un H, metilo, o alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

n es un número entero de 1 a 4;

R de la fórmula (g) se selecciona independientemente de una H, O, OH, N, NH, NH_2, metilo, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 lineal o ramificado sustituido opcionalmente), alcoxi C1-C6, -alquil-arilo (p. ej., un –alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida, o carboxi), en donde una R o W se modifica opcionalmente para unirse covalentemente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM'), o una combinación de estos; y

〰 de la fórmula (g) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el CLM o ULM tiene la estructura:



,

en donde:

W es CH_2, O, CHR (p. ej., $CH(CH_3)$), C=O, NH, o N;

cada X se selecciona independientemente de ausente, O, S, y CH_2;

Z es O, S, o CH_2;

G es H, metilo, u OH;

cada uno de Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 representan independientemente una N o una C sustituida con una H o una R;

A es H, alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido, Cl, o F;

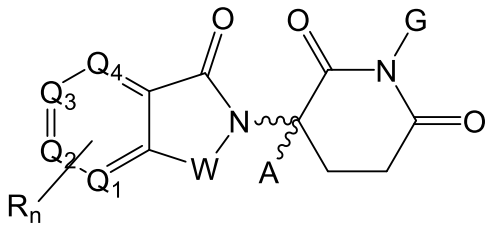
n es un número entero de 1 a 4 (p. ej., 1 o 2, 1-3, 1, 2, 3, o 4);

cada R es independientemente un enlace, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, -alquilo lineal o ramificado C1-C6 lineal o ramificado no sustituido o sustituido (p. ej., alquilo C1-C3 y/o opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno), grupo alcoxilo no sustituido o sustituido (p. ej., un metoxi, etoxi, butoxi, propoxi, pentoxi, o hexoxi; en donde el alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C1-C3, haloalquilo, o fluoroalquilo C1-C3), cicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, o $-NO_2$, en donde una R se une covalentemente al L;

R' y R" se seleccionan cada una independientemente del enlace H, y alquilo C1-C4 sustituido o no sustituido (p. ej., metilo o etilo); y

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

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el CLM o ULM tiene la estructura:



,

en donde:

W es CH_2, O, CH(alquilo C_{1-3}) (p. ej., $CH(CH_3)$), C=O;

G es H, metilo, u OH;

cada uno de Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 representan independientemente N, CH o CR;

A es H, alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido, Cl, o F;

n es un número entero de 1 a 4;

R es un enlace, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, -alquilo lineal o ramificado C1-C6 lineal o ramificado no sustituido o sustituido (p. ej., alquilo C1-C3 y/o opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno), grupo alcoxilo no sustituido o sustituido (p. ej., un metoxi, etoxi, butoxi, propoxi, pentoxi, o hexoxi; en donde el alcoxilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, alquilo C1-C3 , haloalquilo, o fluoroalquilo C1-C3), cicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, o $-NO_2$ en donde una R se une covalentemente al L;

R' y R" se seleccionan cada una independientemente del enlace H, y alquilo C1-C4 sustituido o no sustituido (p. ej., metilo o etilo); y

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

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, R se selecciona de: O, OH, N, NH, NH_2, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquil-arilo (p. ej., un –alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida o carboxi).

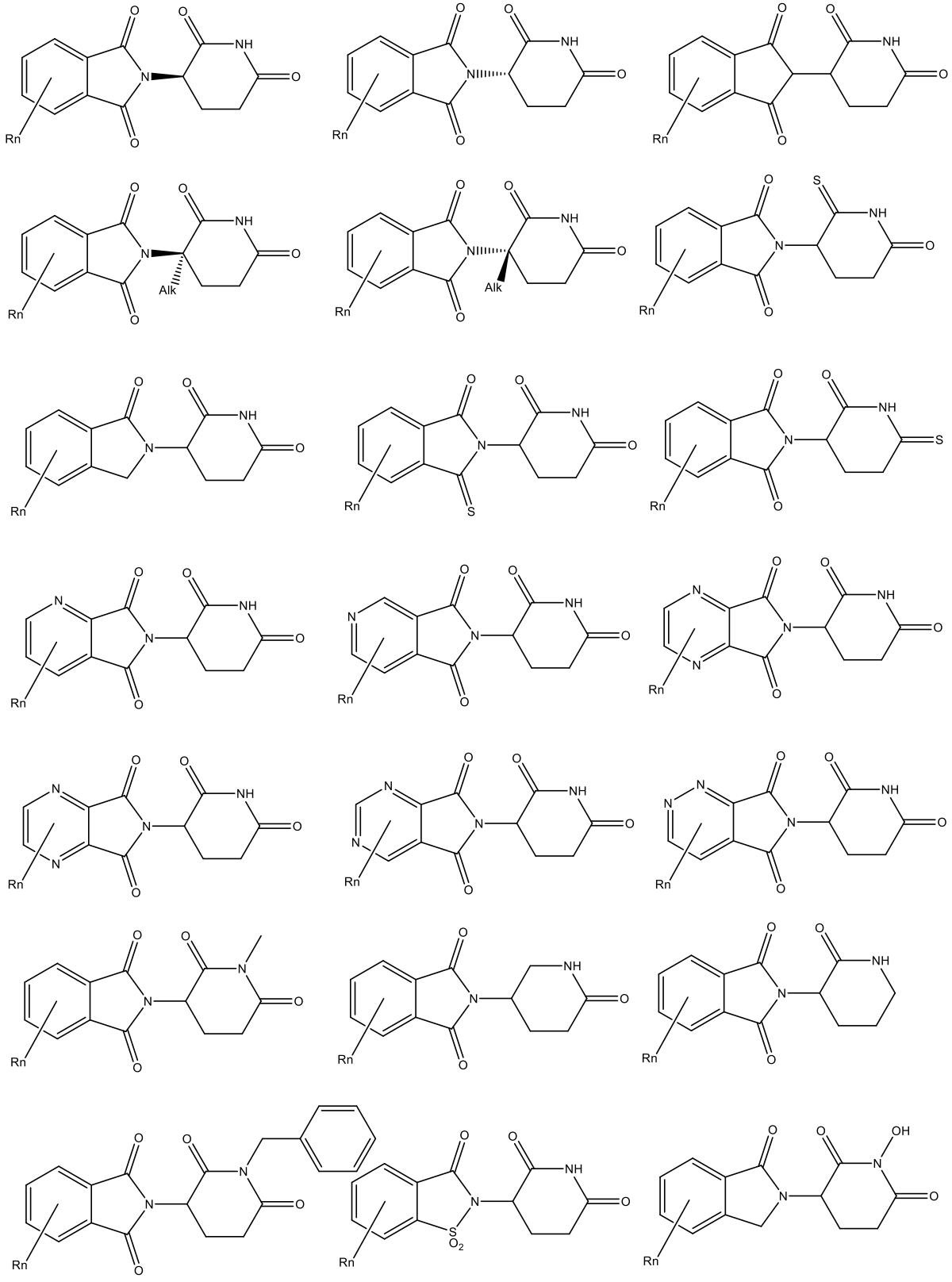
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, al menos una R (p. ej., un grupo R seleccionado de las siguientes O, OH, N, NH, NH_2, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquil-arilo (p. ej., un –alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida, o carboxi) o W se modifica

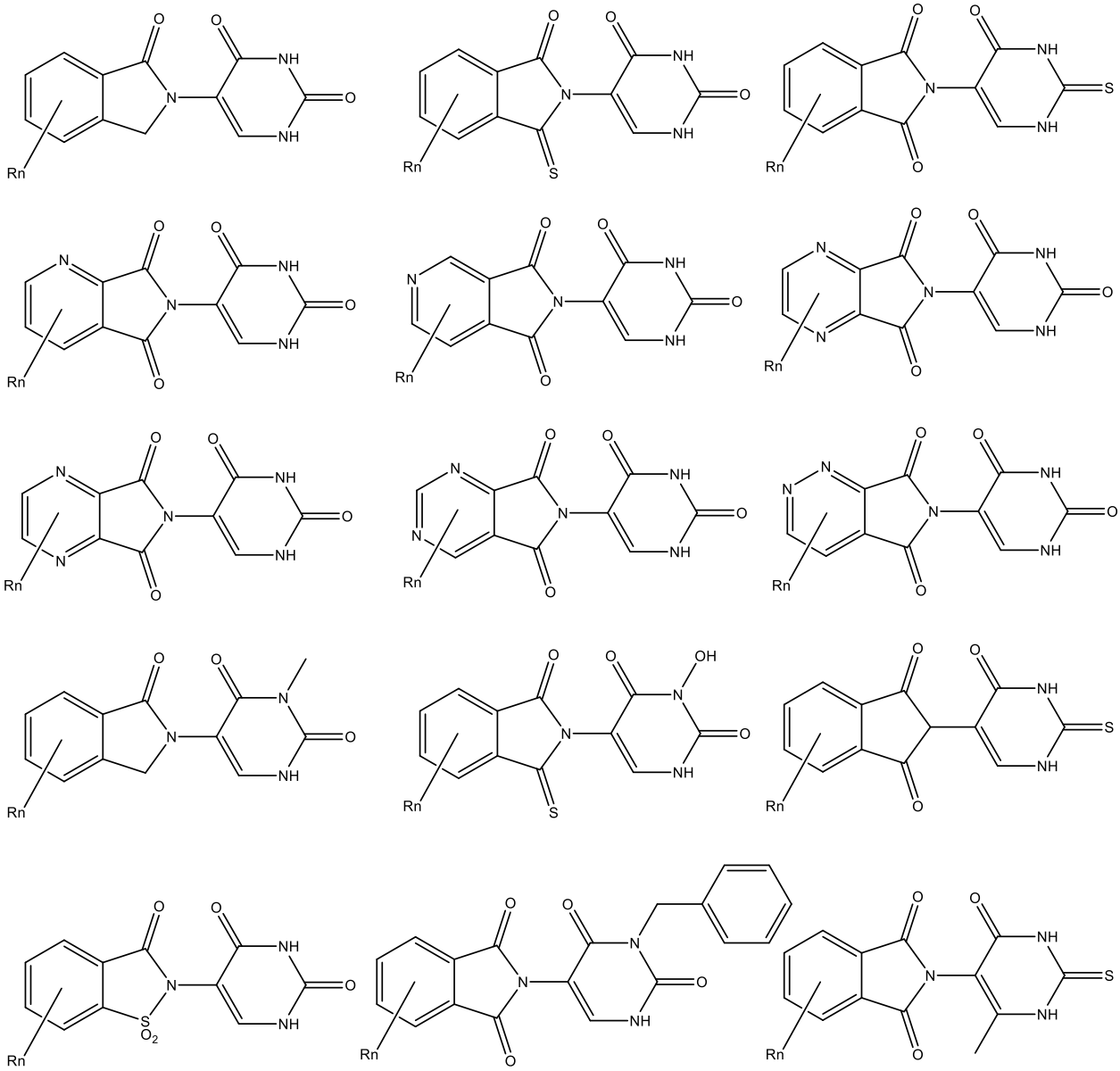
para unirse covalentemente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, un CLM" (por ejemplo, CLM' es un CLM adicional que tiene la misma estructura o una estructura diferente que un primer CLM), o una combinación de estos

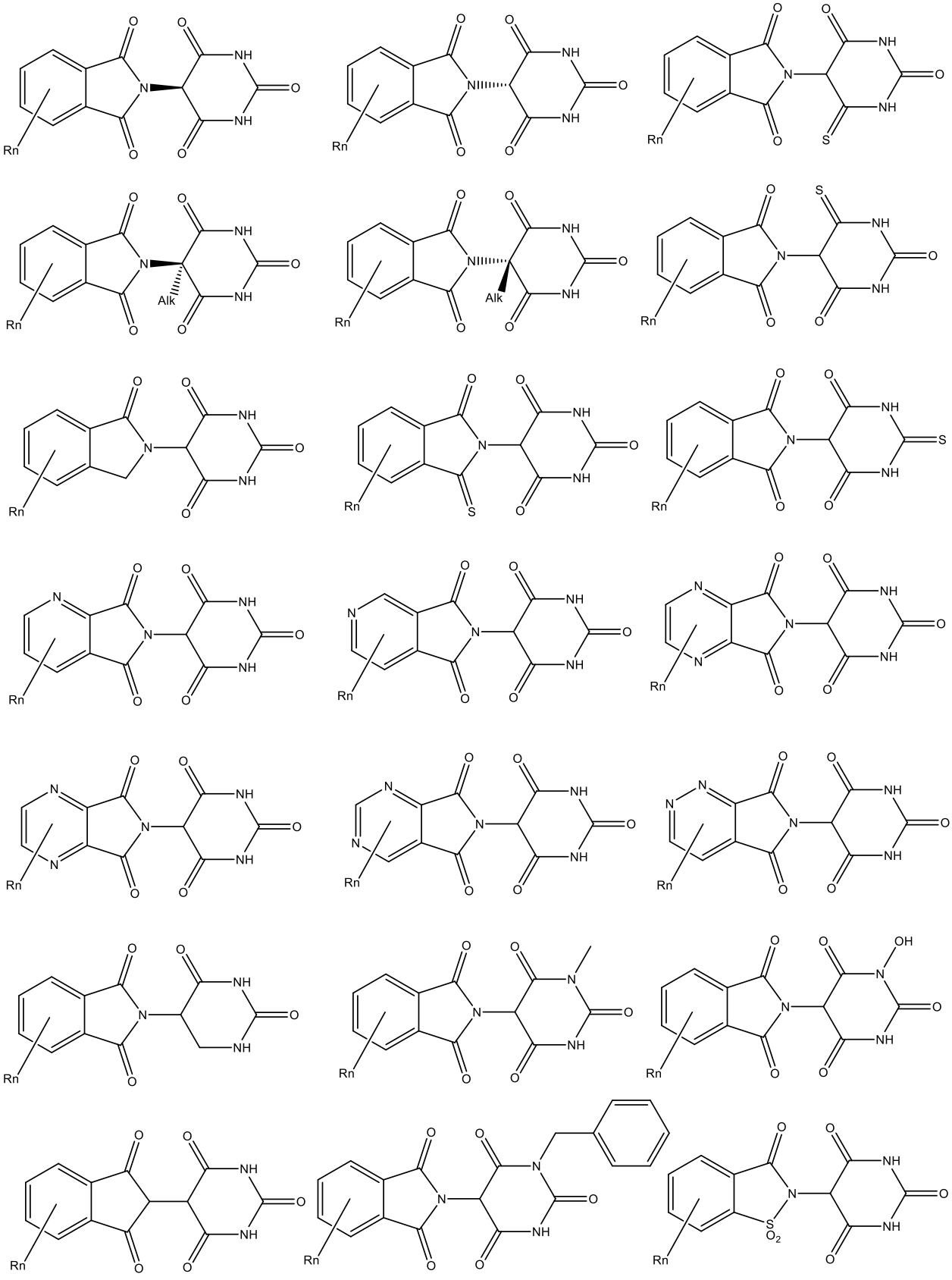
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, los W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1-Q4, A, y Rn de las fórmulas (a) a (g) pueden acoplarse independientemente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, CLM o CLM'.

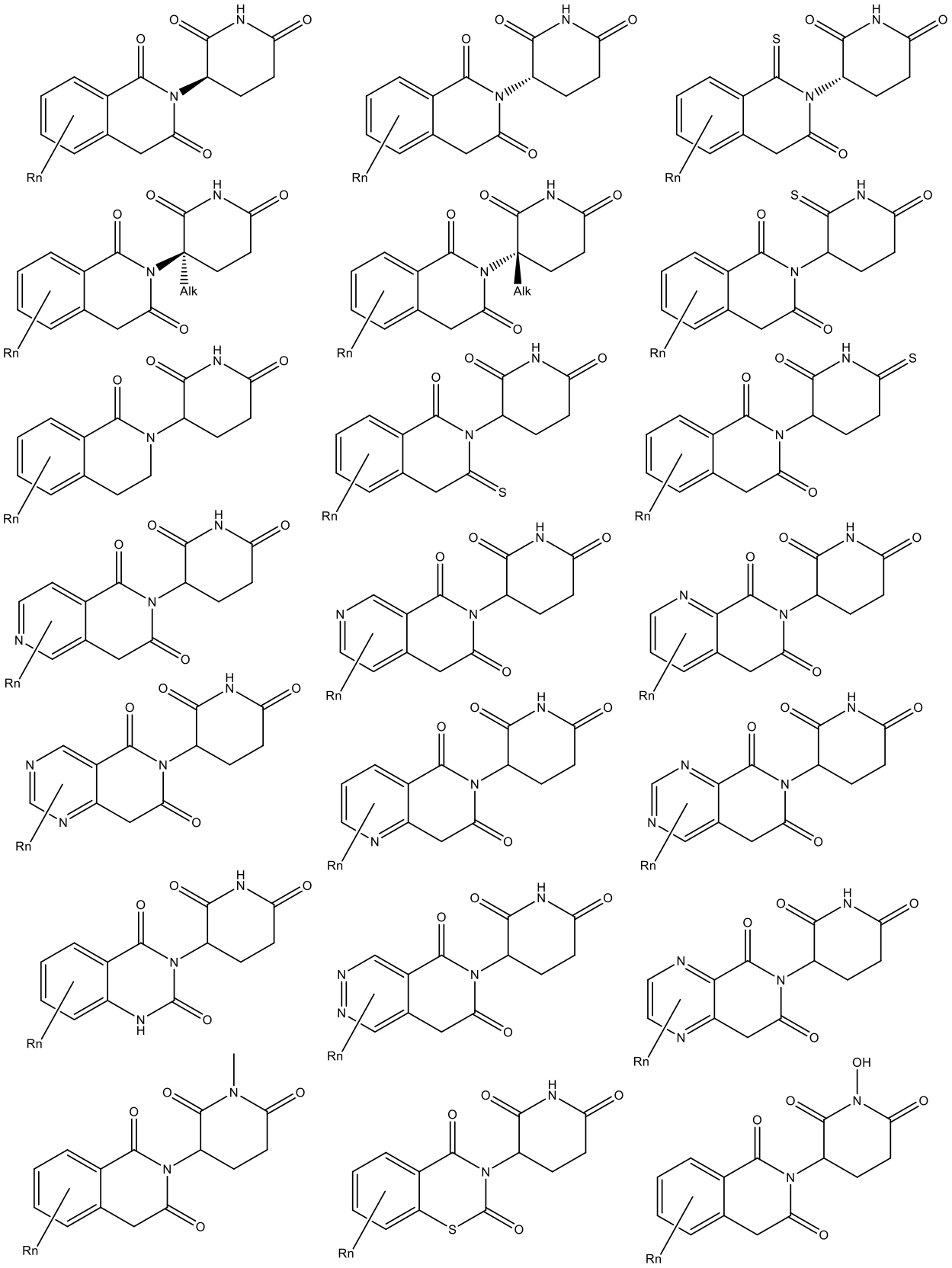
En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, R_n comprende de 1 a 4 grupos funcionales o átomos seleccionados independientemente, por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquil-arilo (p. ej., un –alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida, o carboxi, en el arilo o heteroarilo del CLM, y, opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.

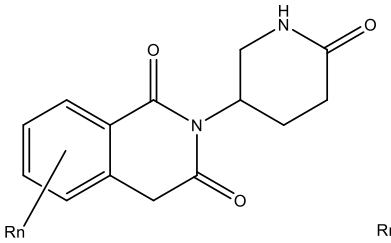
Más específicamente, los ejemplos no limitantes de CLM incluyen los que se muestran a continuación, así como aquellas moléculas "híbridas" que surgen de la combinación de 1 o más de las diferentes características mostradas en las moléculas a continuación.

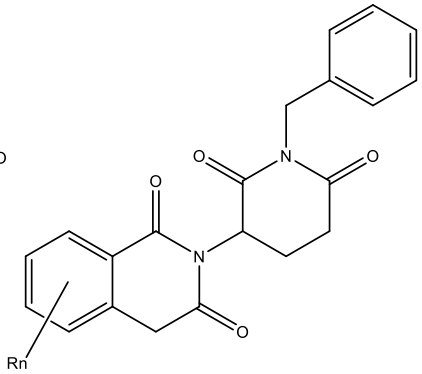


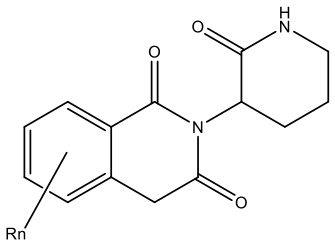


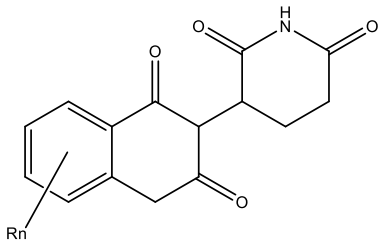


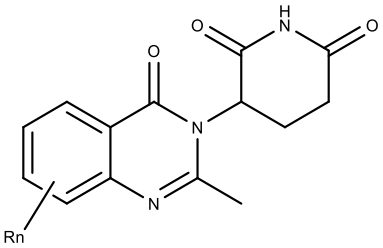


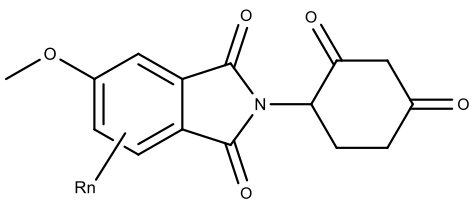

H
N
O
O
N
O
O
Rn

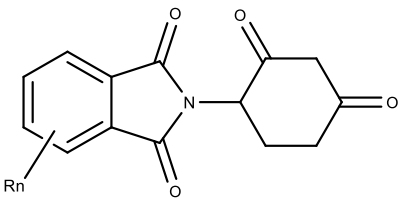

O
N
O
O
N
O
O
Rn

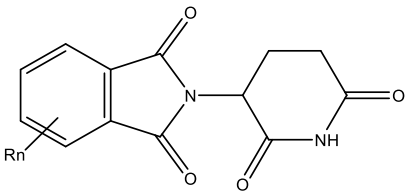

H
N
O
O
N
O
O
Rn

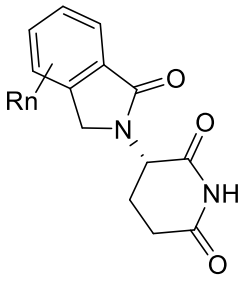

H
N
O
O
O
O
Rn

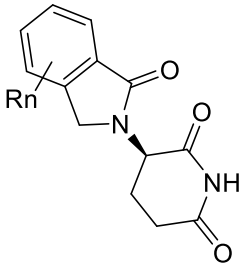

H
N
O
O
O
N
N
Rn

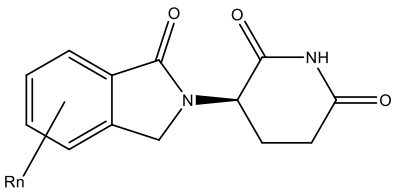
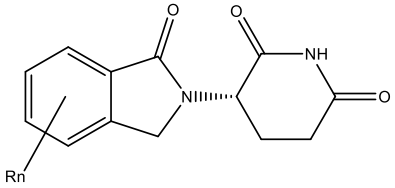
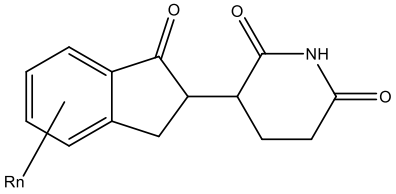
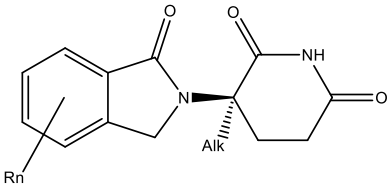
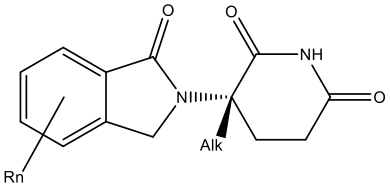
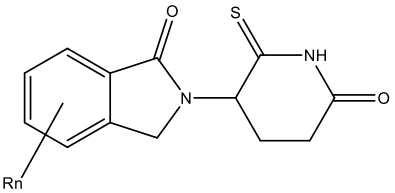
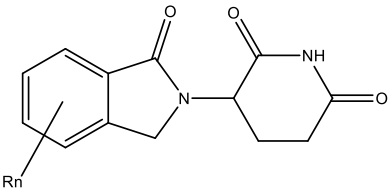
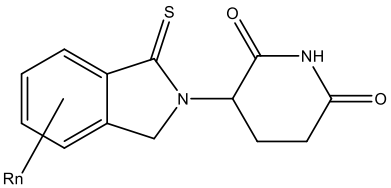
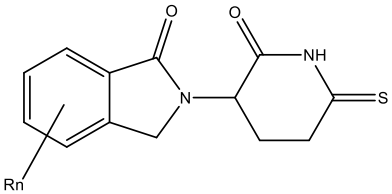
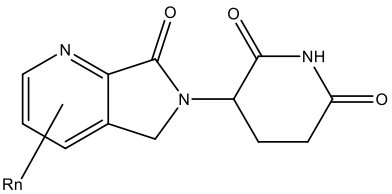
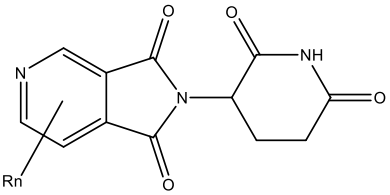
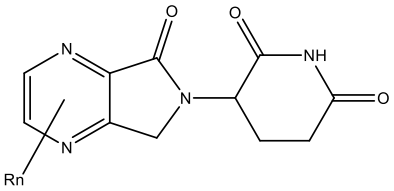
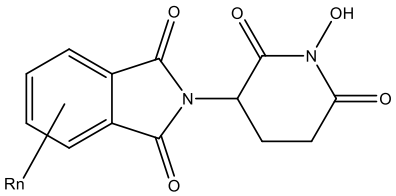
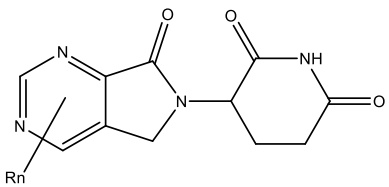
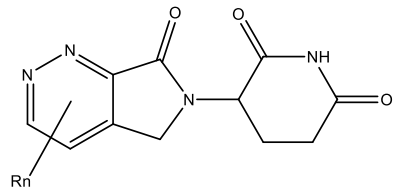
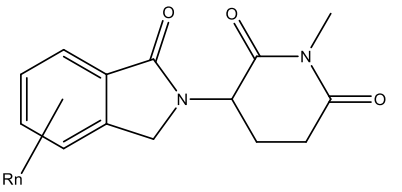
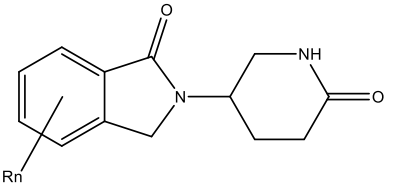
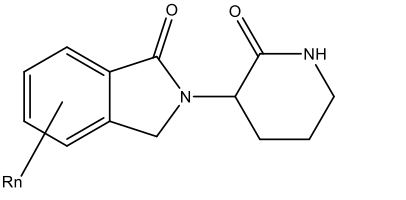
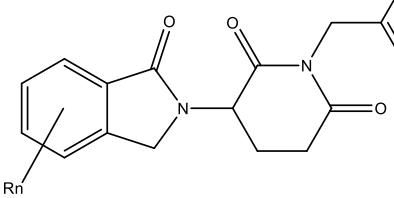
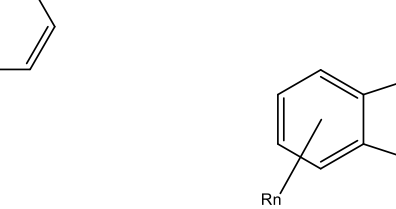
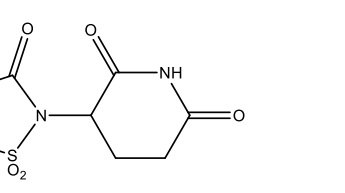

O
O
O
N
O
O
Rn

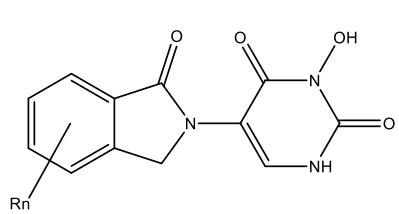
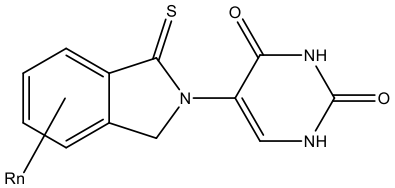
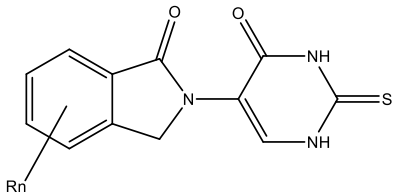
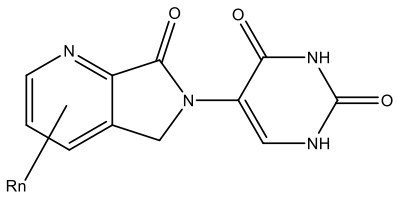
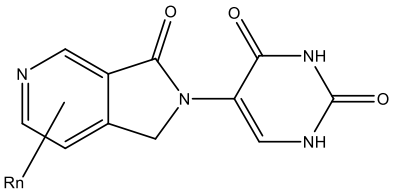
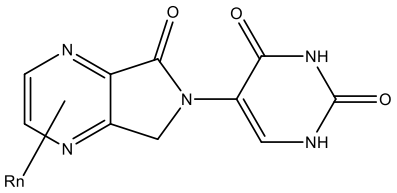
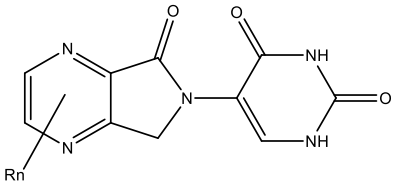
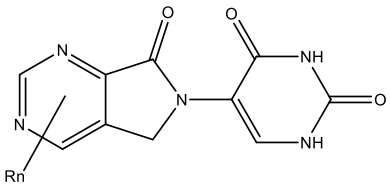
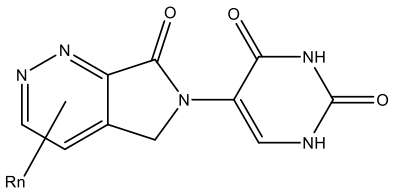
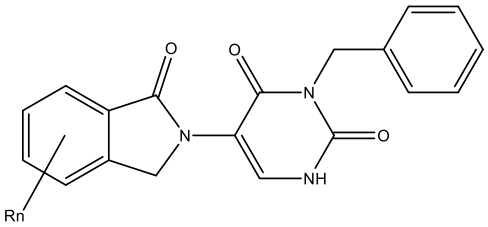
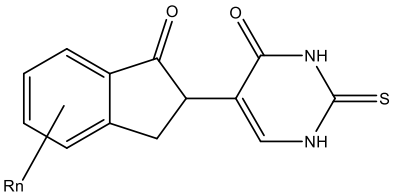
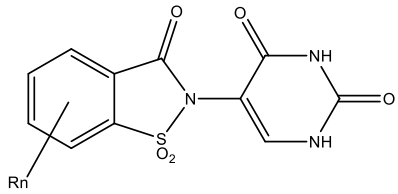
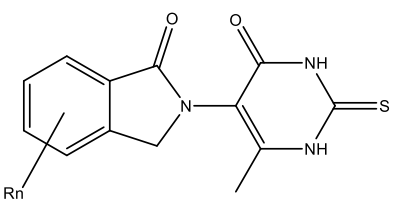

O
O
N
O
O
Rn

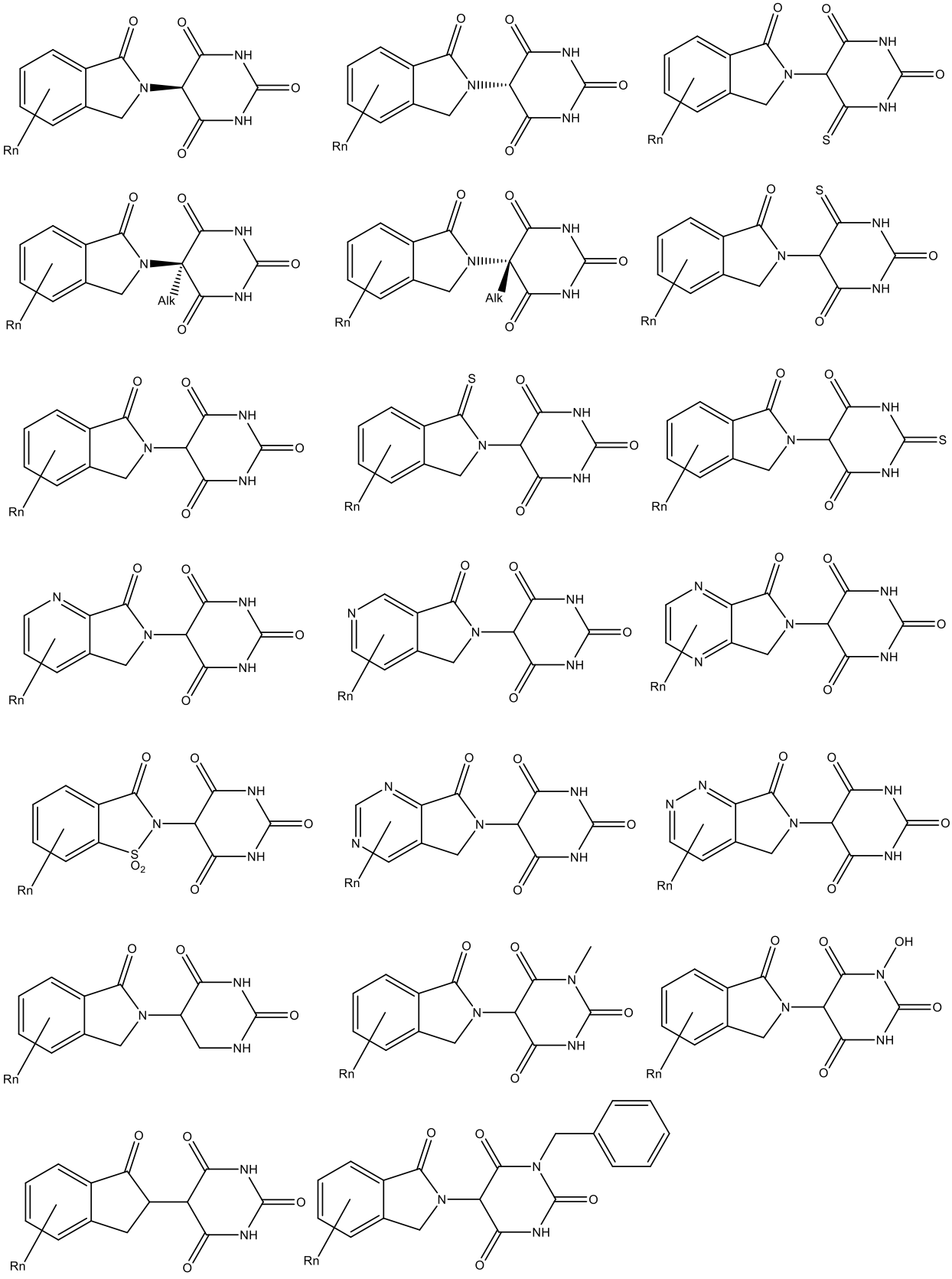

O
N
O
NH
O
Rn

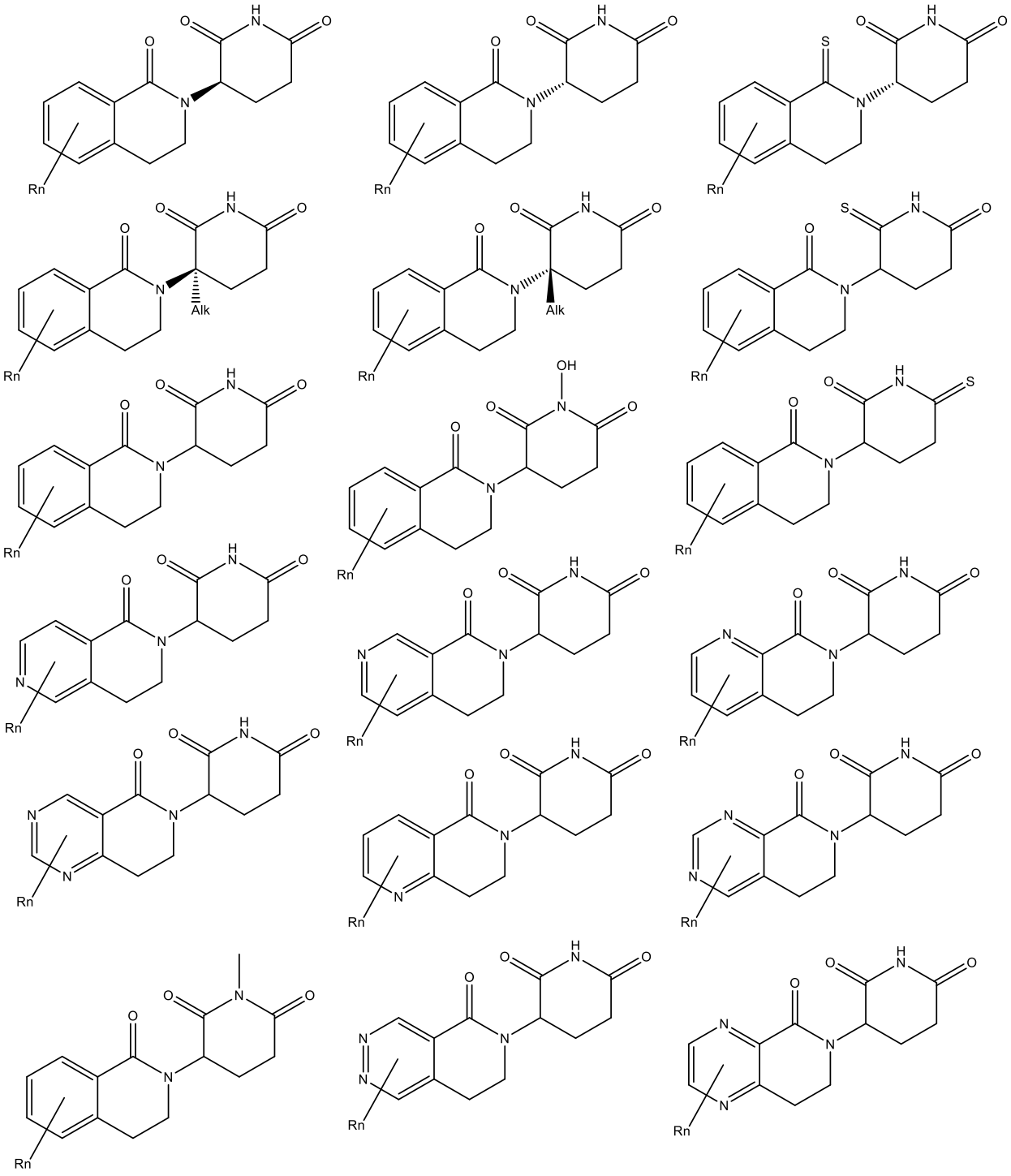

Rn
O
N
O
NH
O

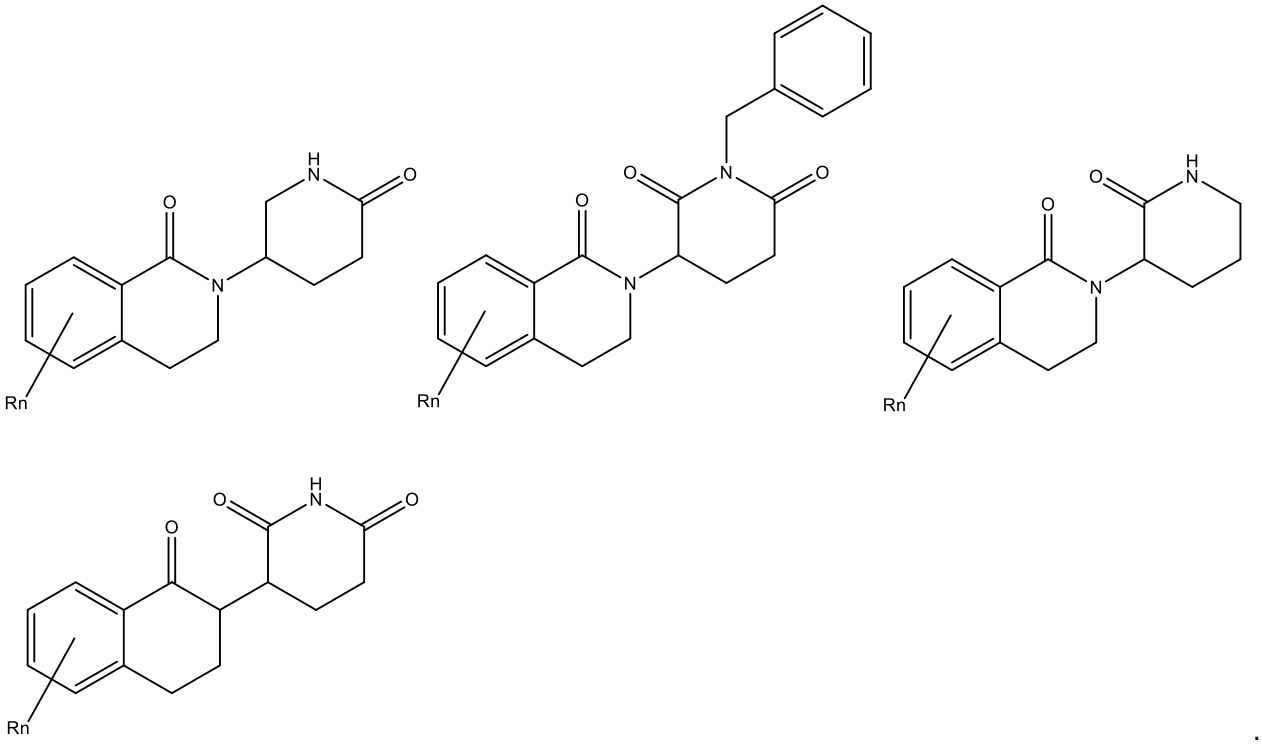

Rn
O
N
O
NH
O







.

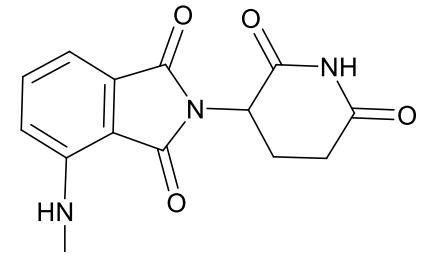
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn pueden acoplarse independientemente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al cual se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn pueden acoplarse independientemente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al cual se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

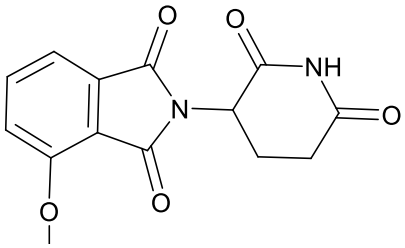
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, el Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn pueden acoplarse independientemente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al cual se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), un PTM, un ULM, un segundo CLM que tiene la misma estructura química que el CLM, un CLM', un segundo enlazador, o cualquier múltiplo o combinación de estos.

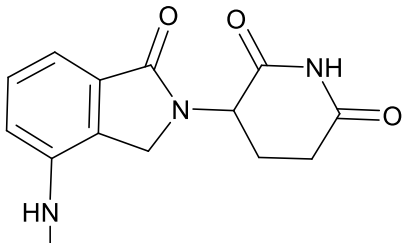
En ciertos casos, “CLM” pueden ser imidas que se unen a la ligasa E3 cereblon. Estas imidas y el punto de unión del enlazador pueden ser, entre otros, las siguientes estructuras:



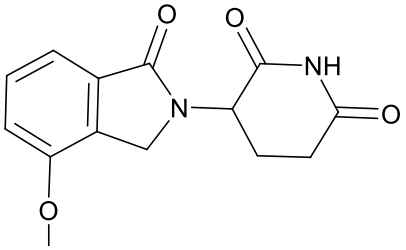
enlazador



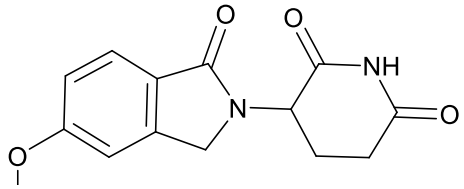
enlazador



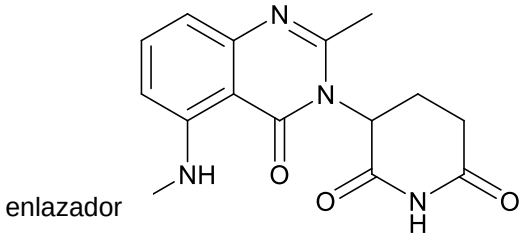
enlazador



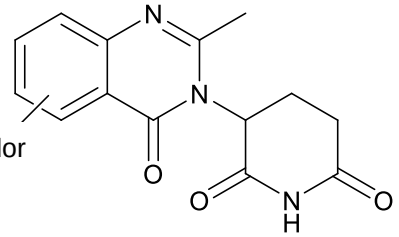
enlazador



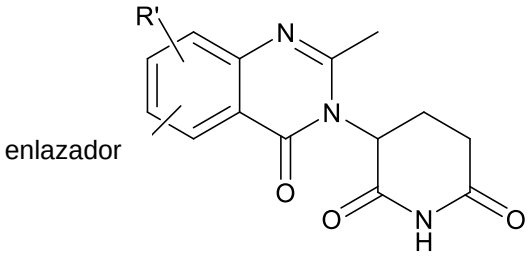
enlazador



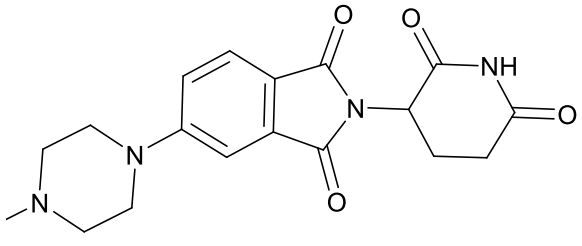
enlazador



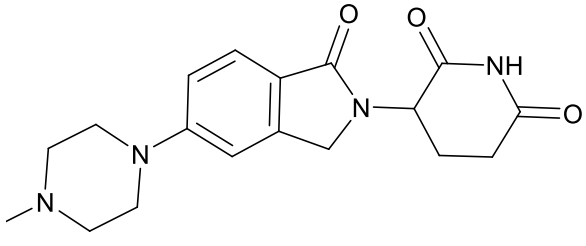
enlazador



enlazador

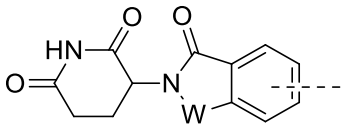
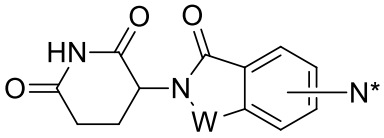
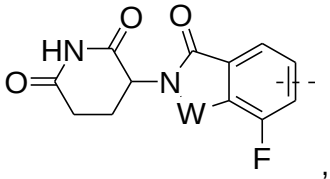
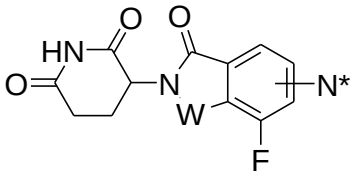
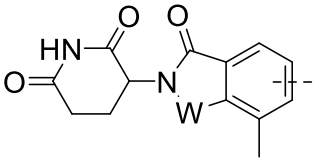
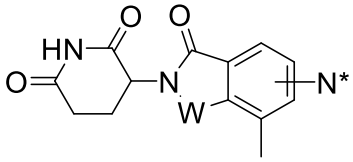
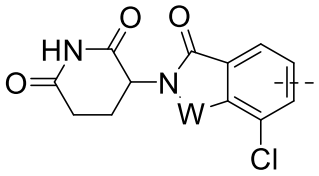
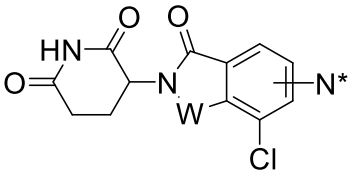
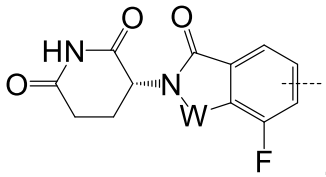
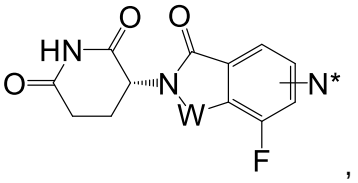
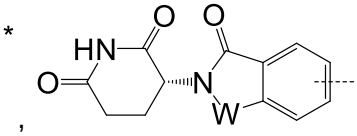
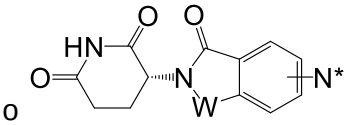


enlazador



enlazador .

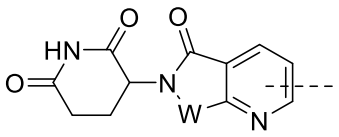
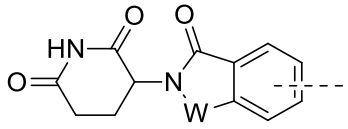
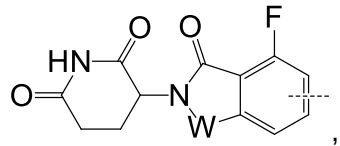
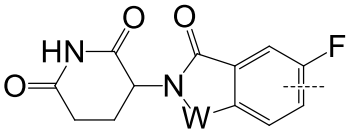
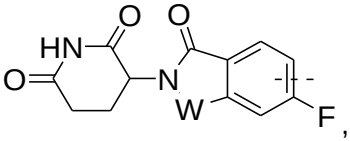
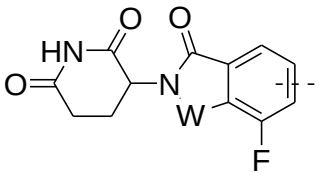
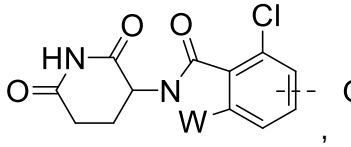
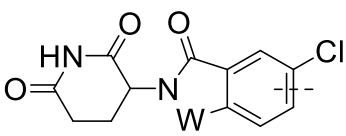
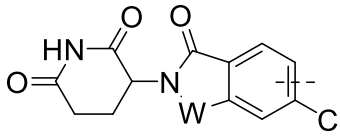
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el CLM se selecciona de:

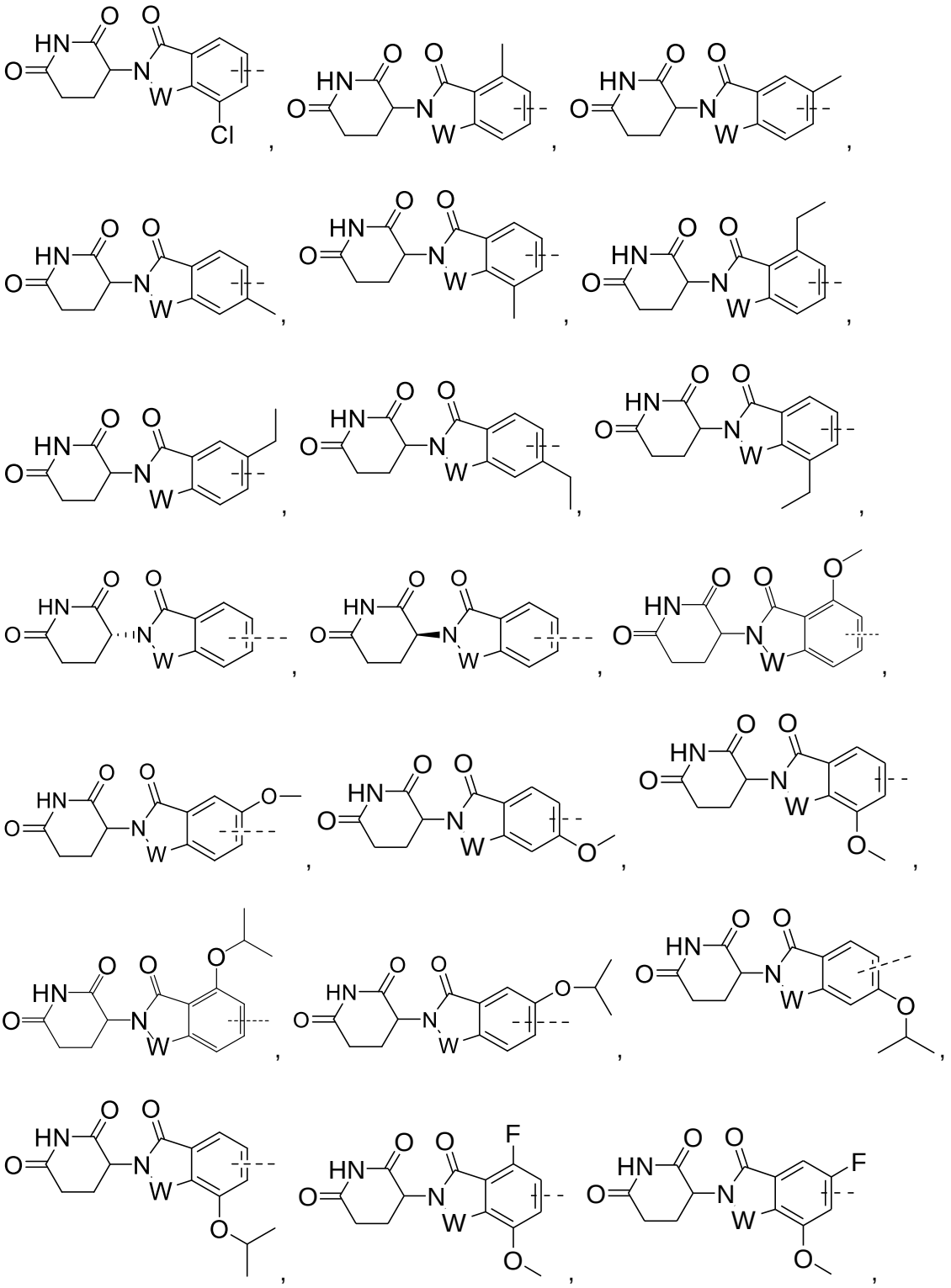













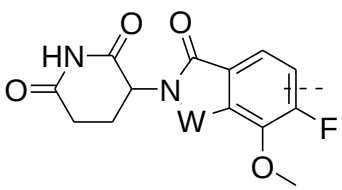
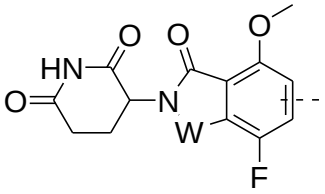
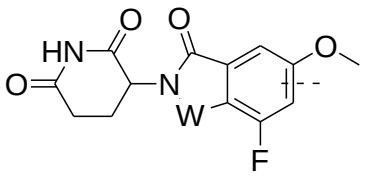
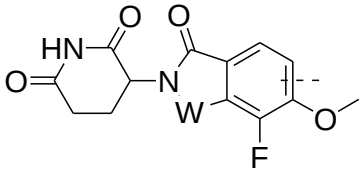
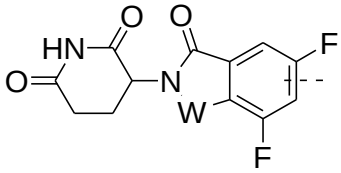
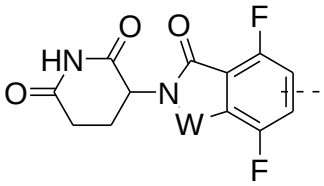
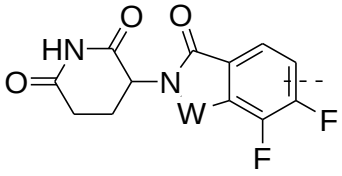
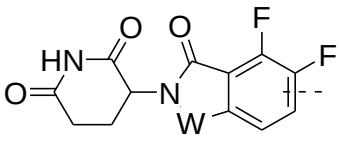
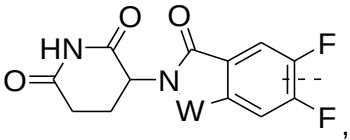
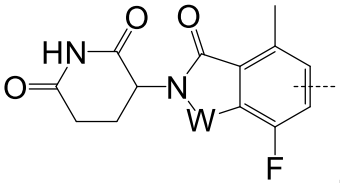
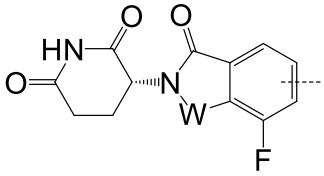
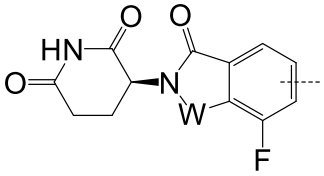
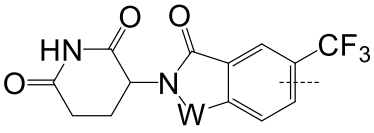
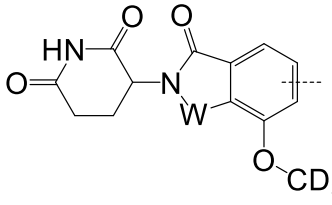
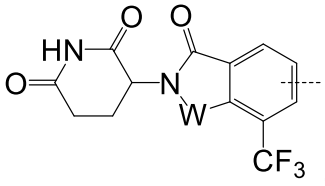
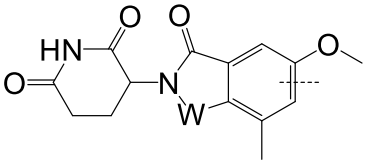
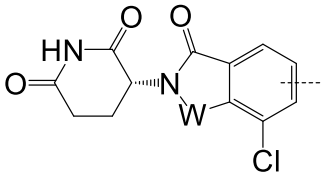
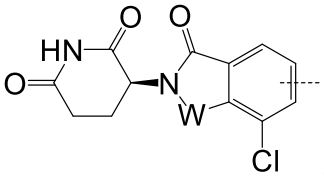
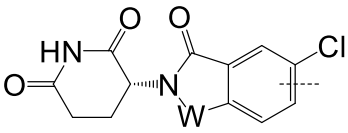
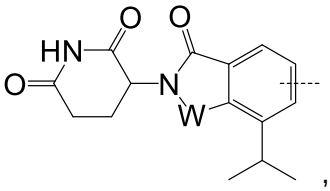
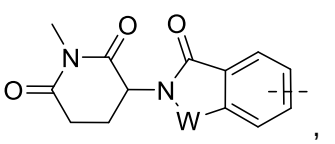
del CLM indica el punto de unión con el L; y

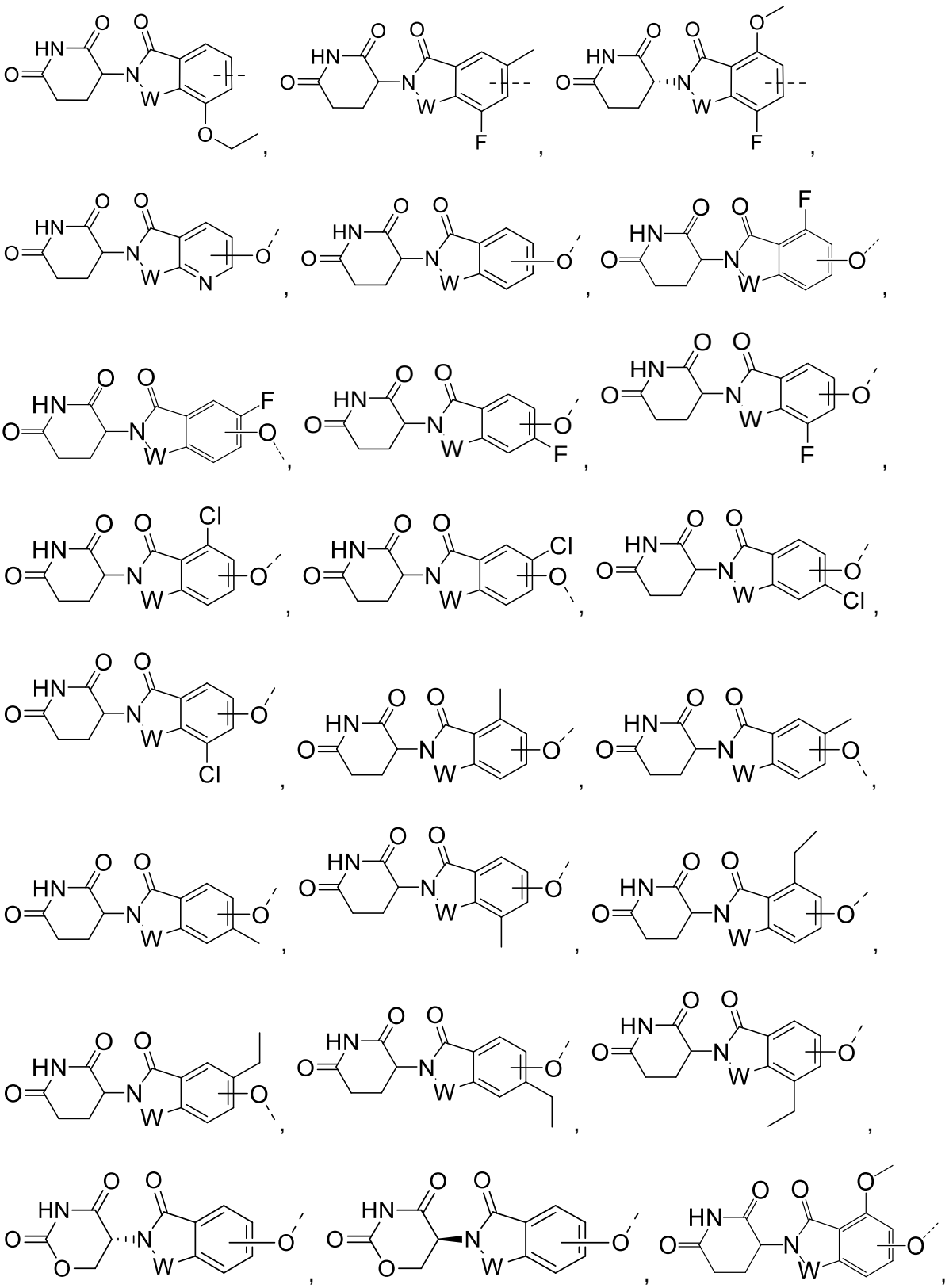
N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con el grupo enlazador químico.

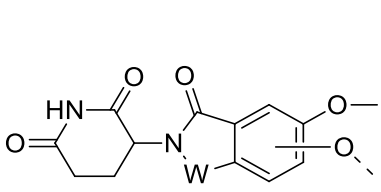
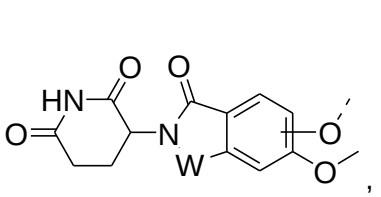
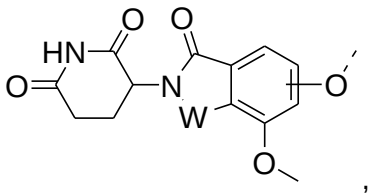
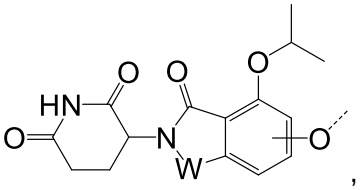
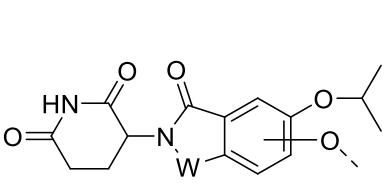
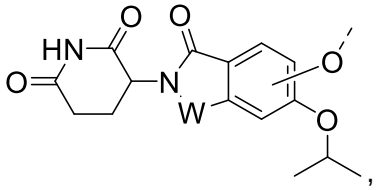
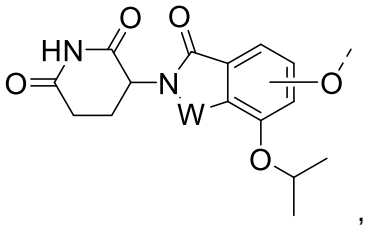
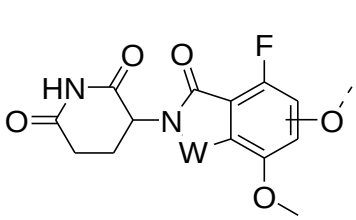
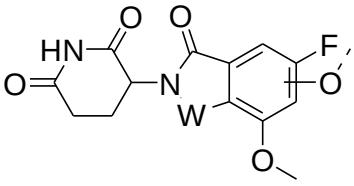
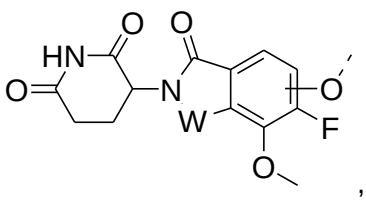
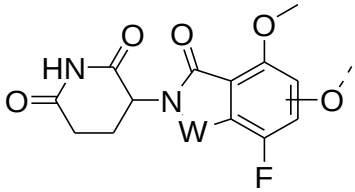
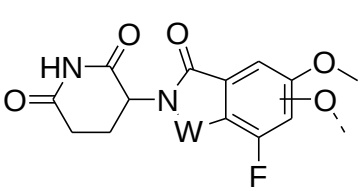
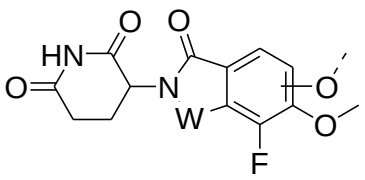
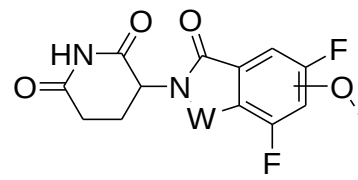
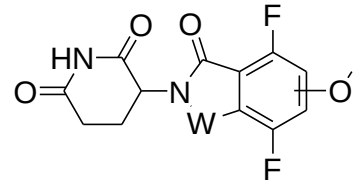
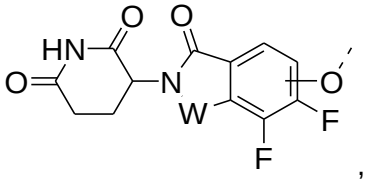
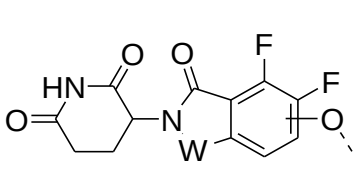
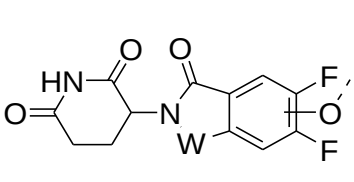
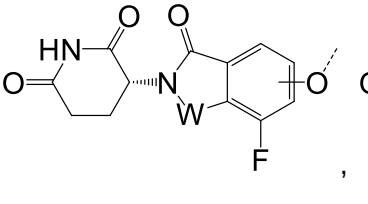
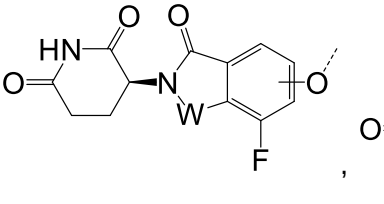
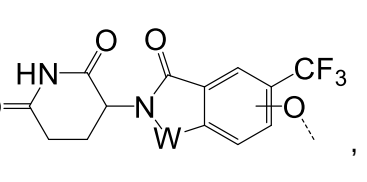
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el CLM se selecciona de:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

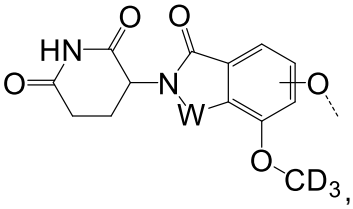
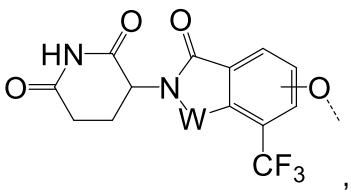
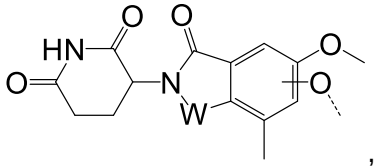
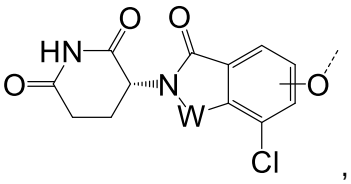
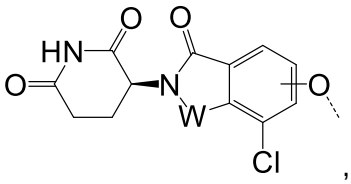
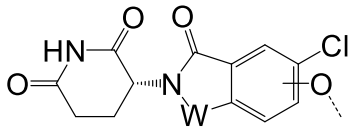
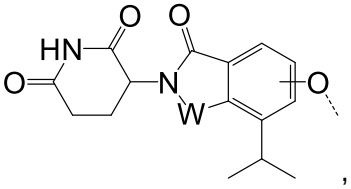
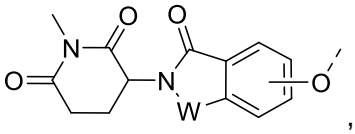


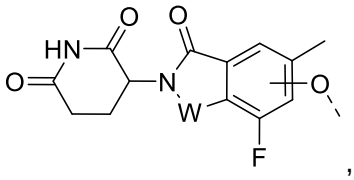
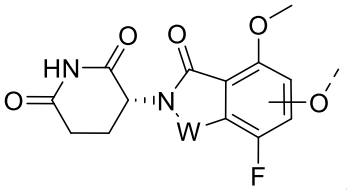
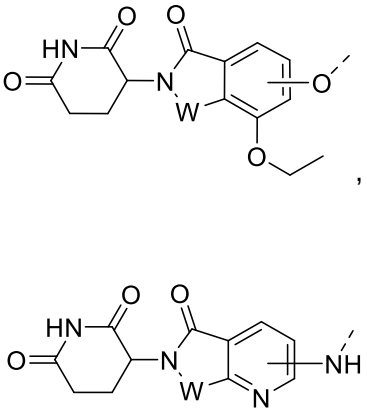
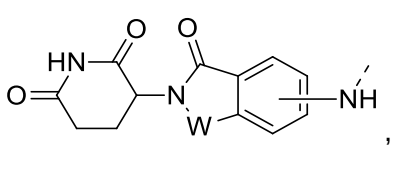
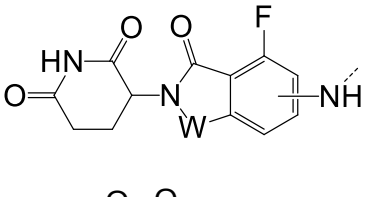
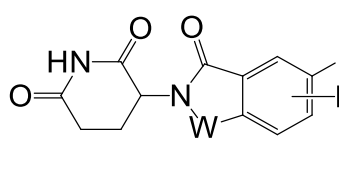

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

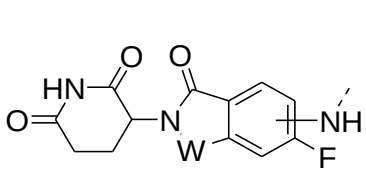
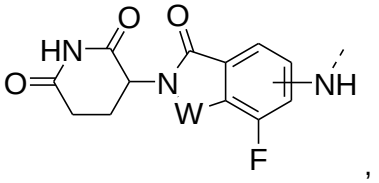
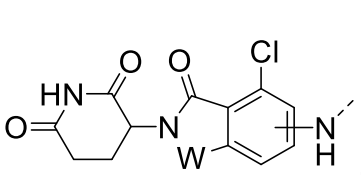
,

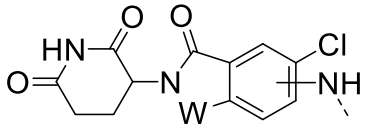
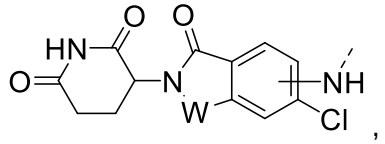
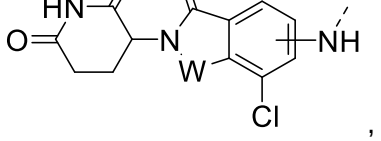
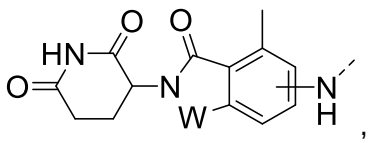
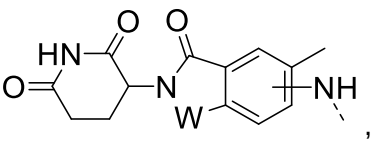
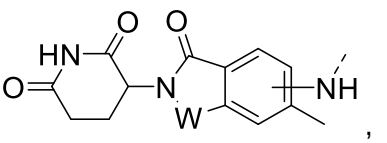
,

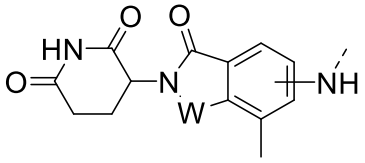
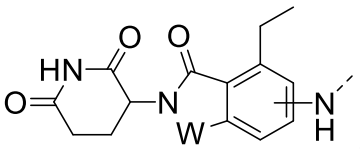
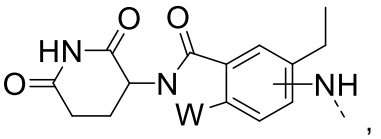
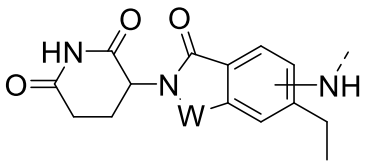
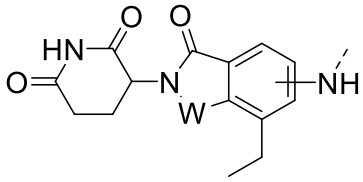
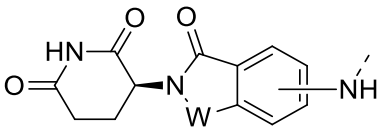
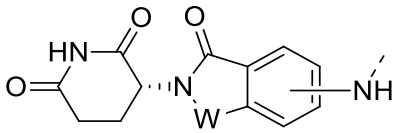
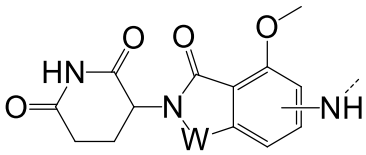
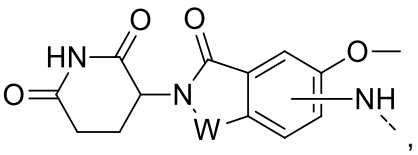
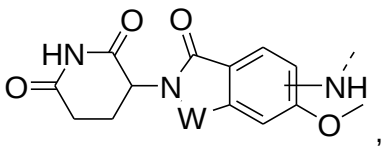
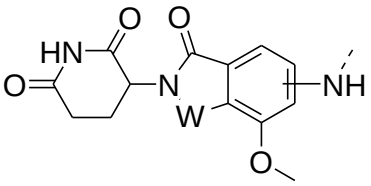
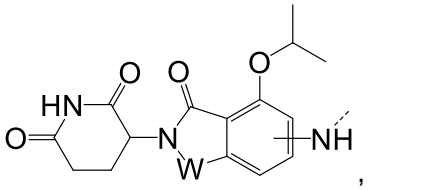
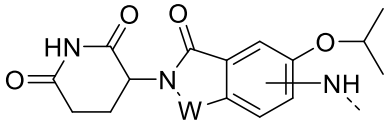
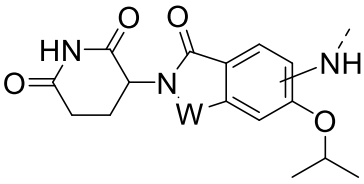
,

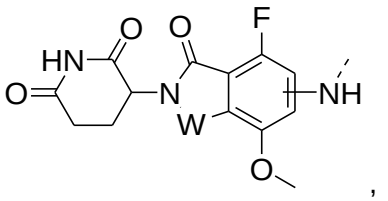
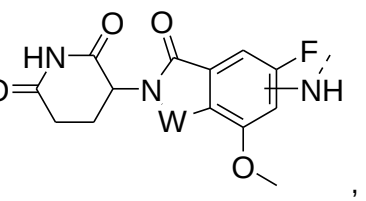
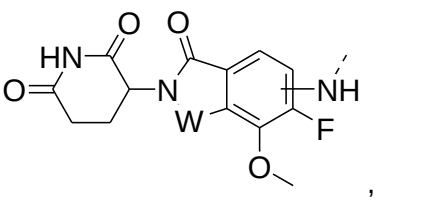
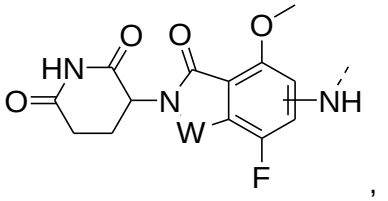
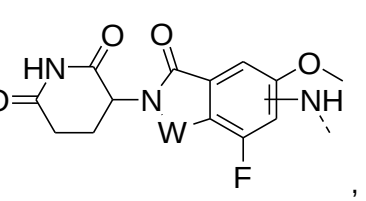
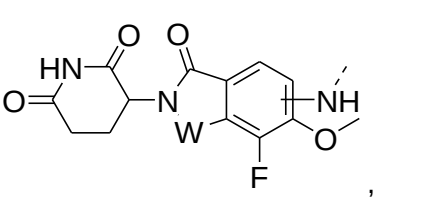








,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

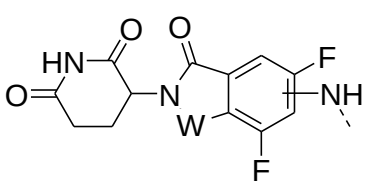
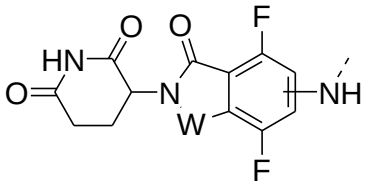
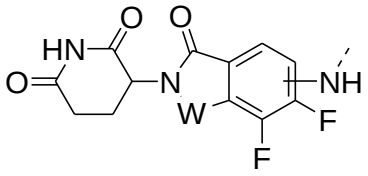
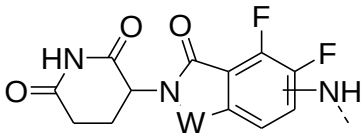
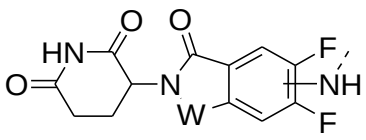
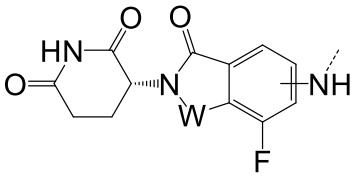
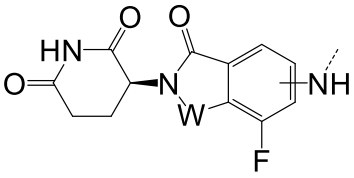
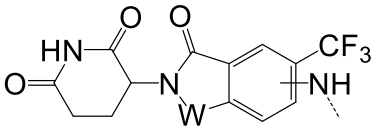
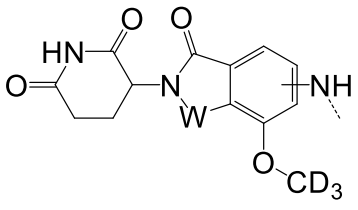
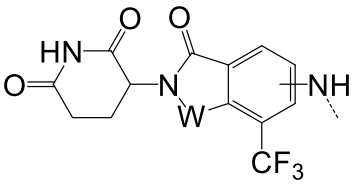
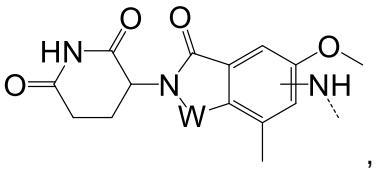
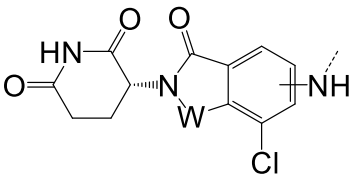
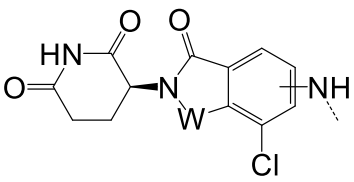
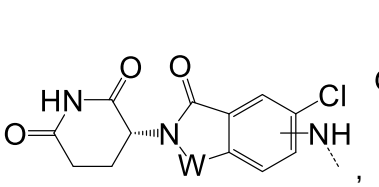
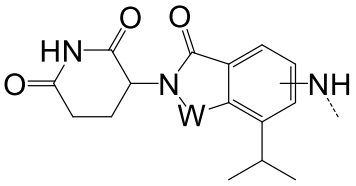
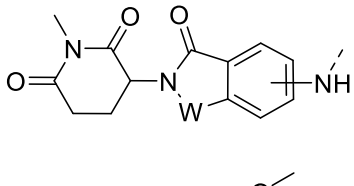
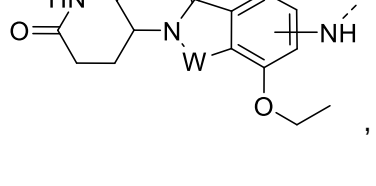
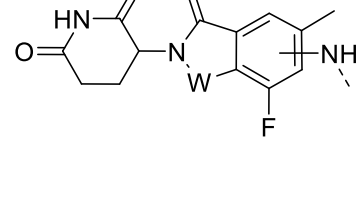
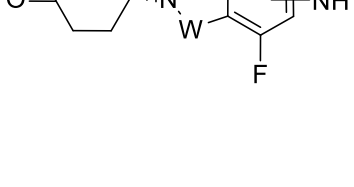
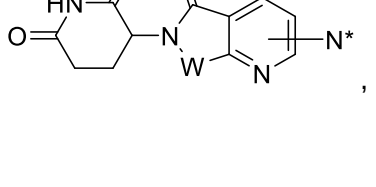
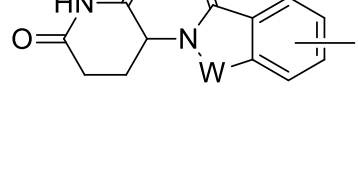
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

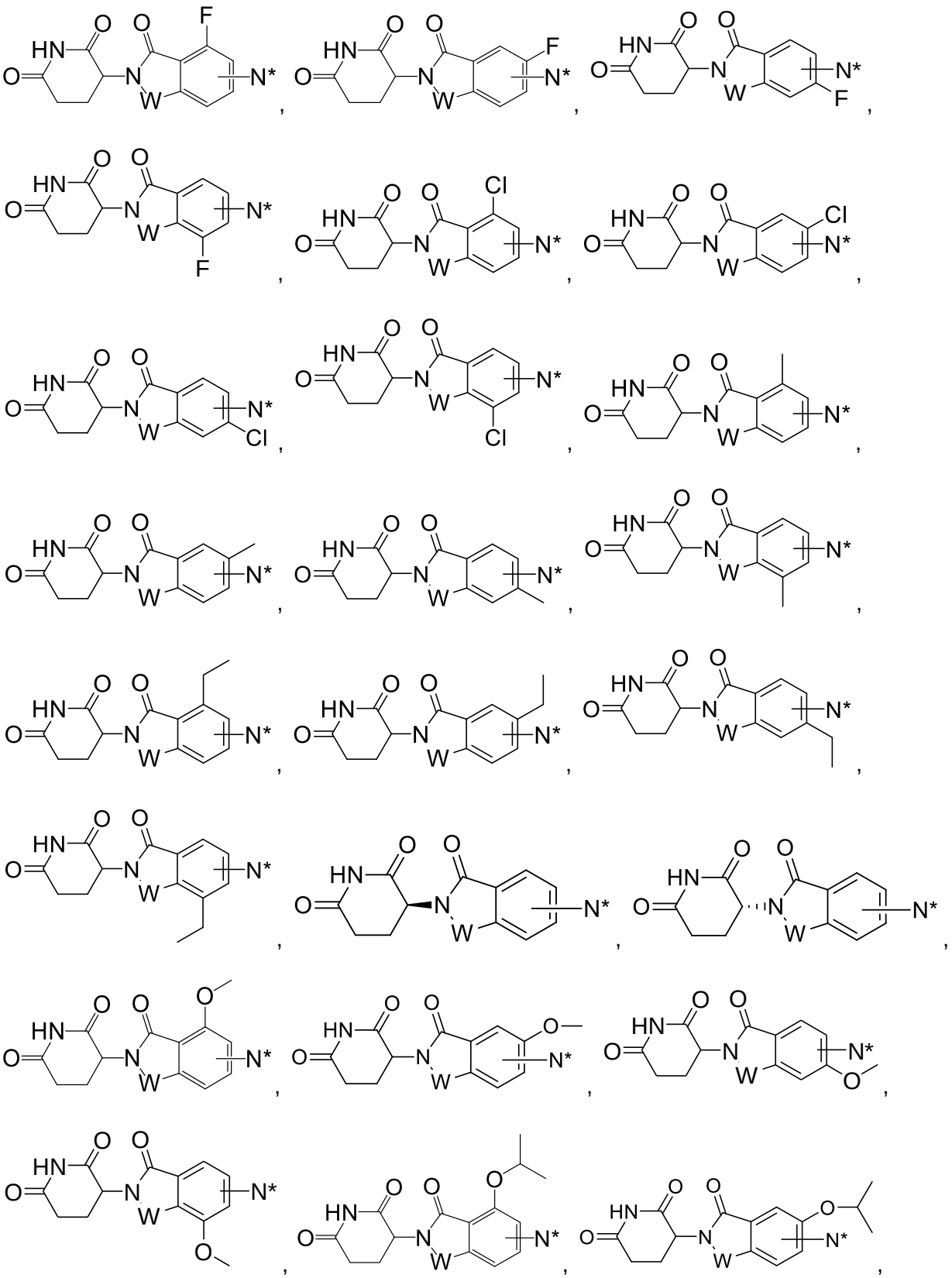
,

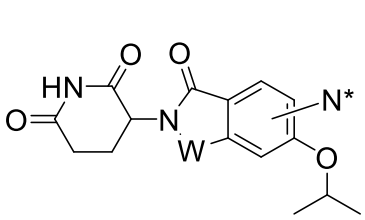
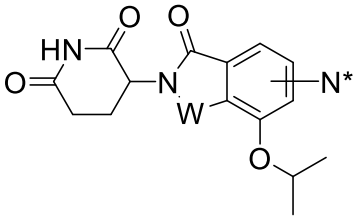
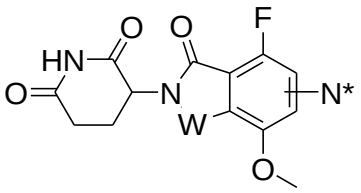
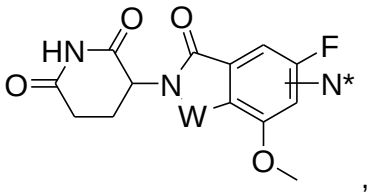
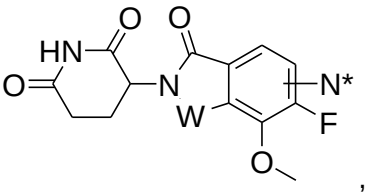
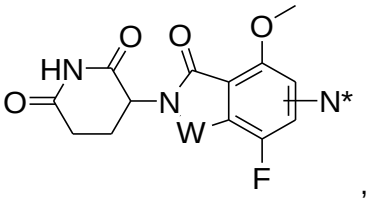
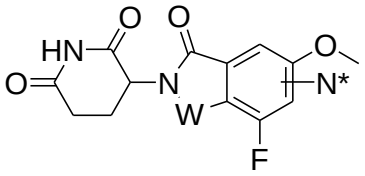
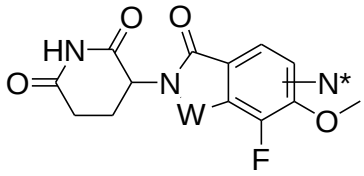
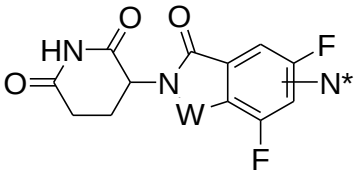
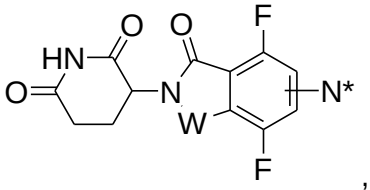
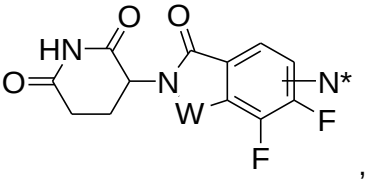
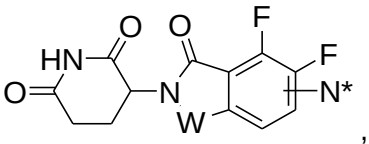
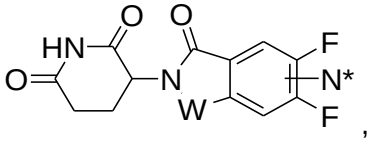
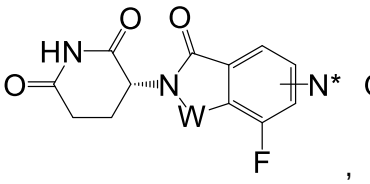
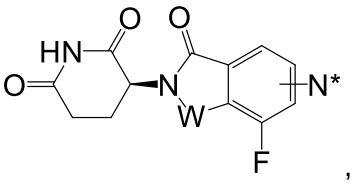
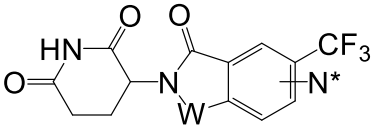
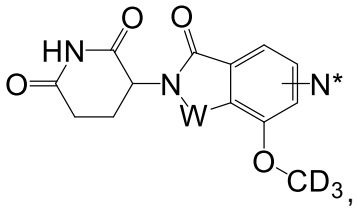
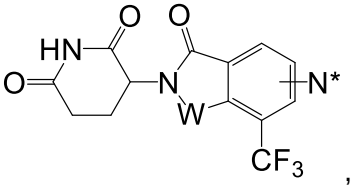
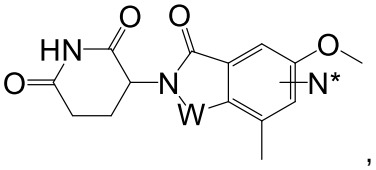
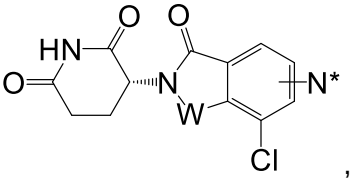
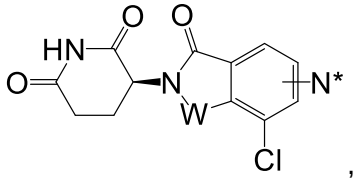

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

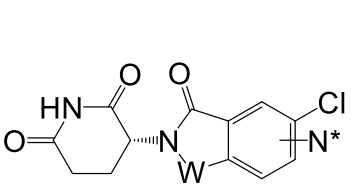
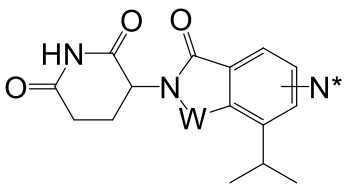
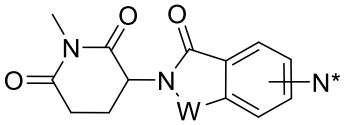
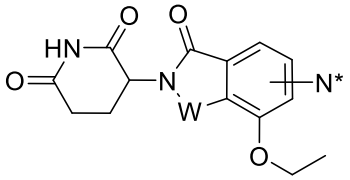
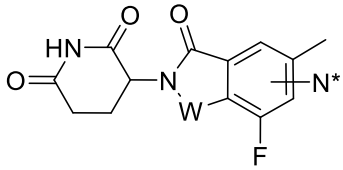
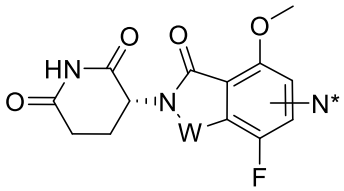



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

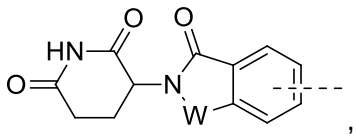
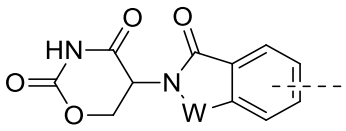
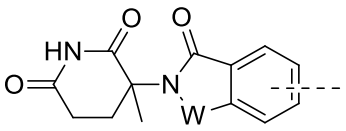
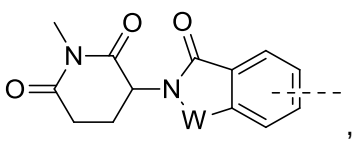
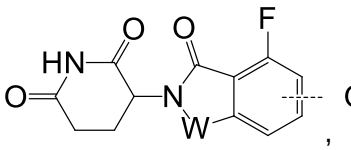
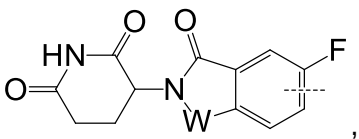
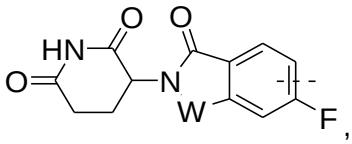
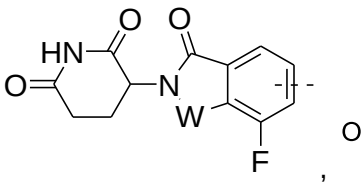
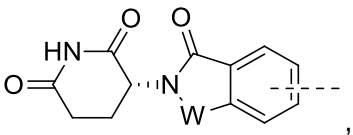
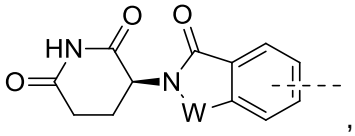
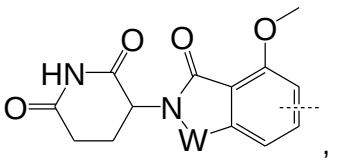
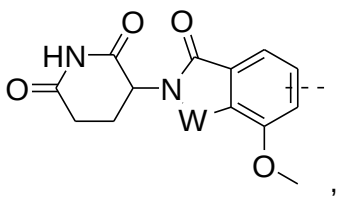
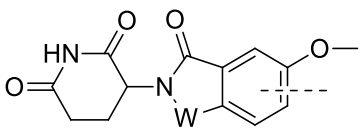
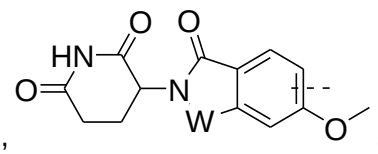
,

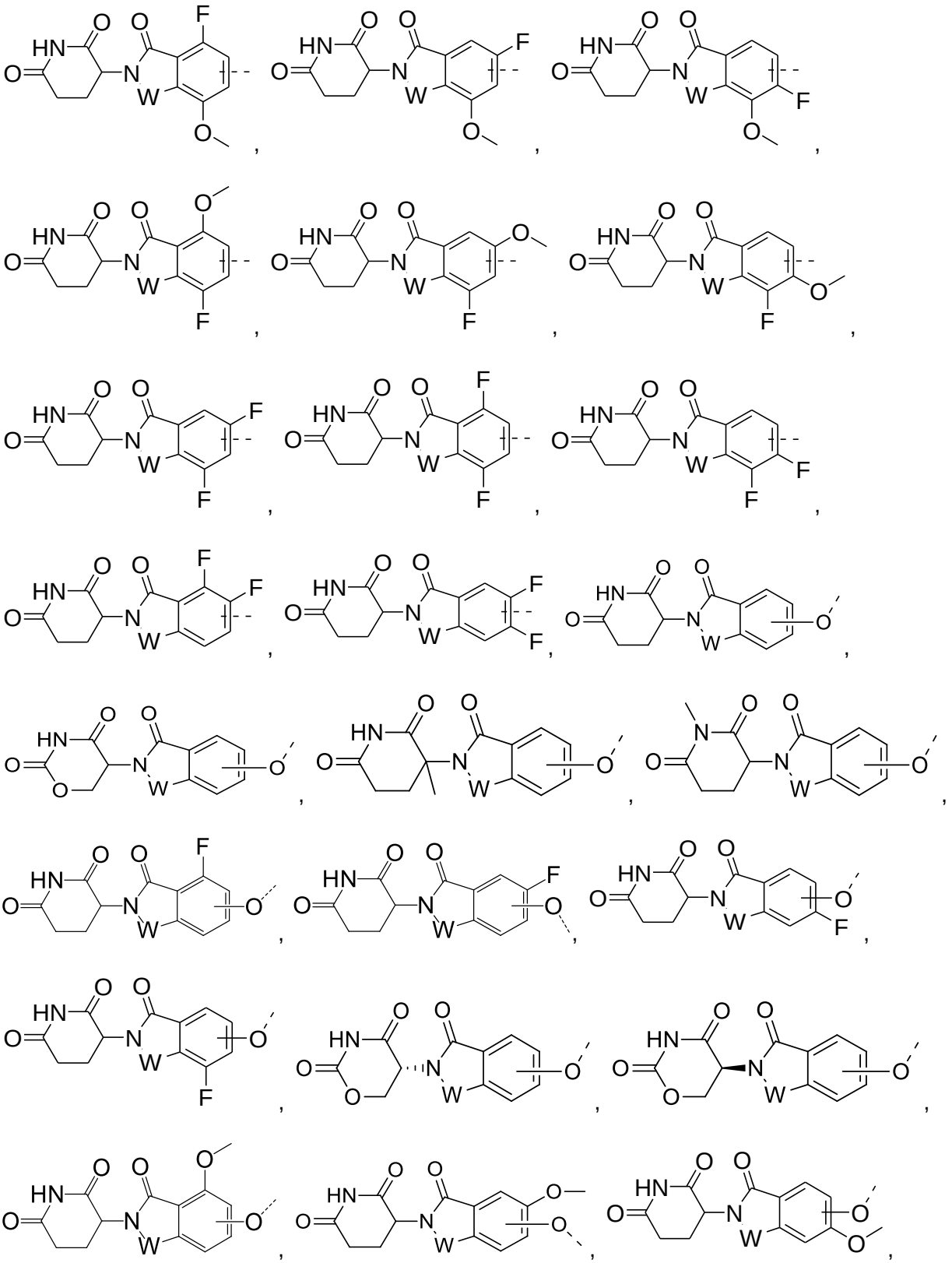






, en donde:

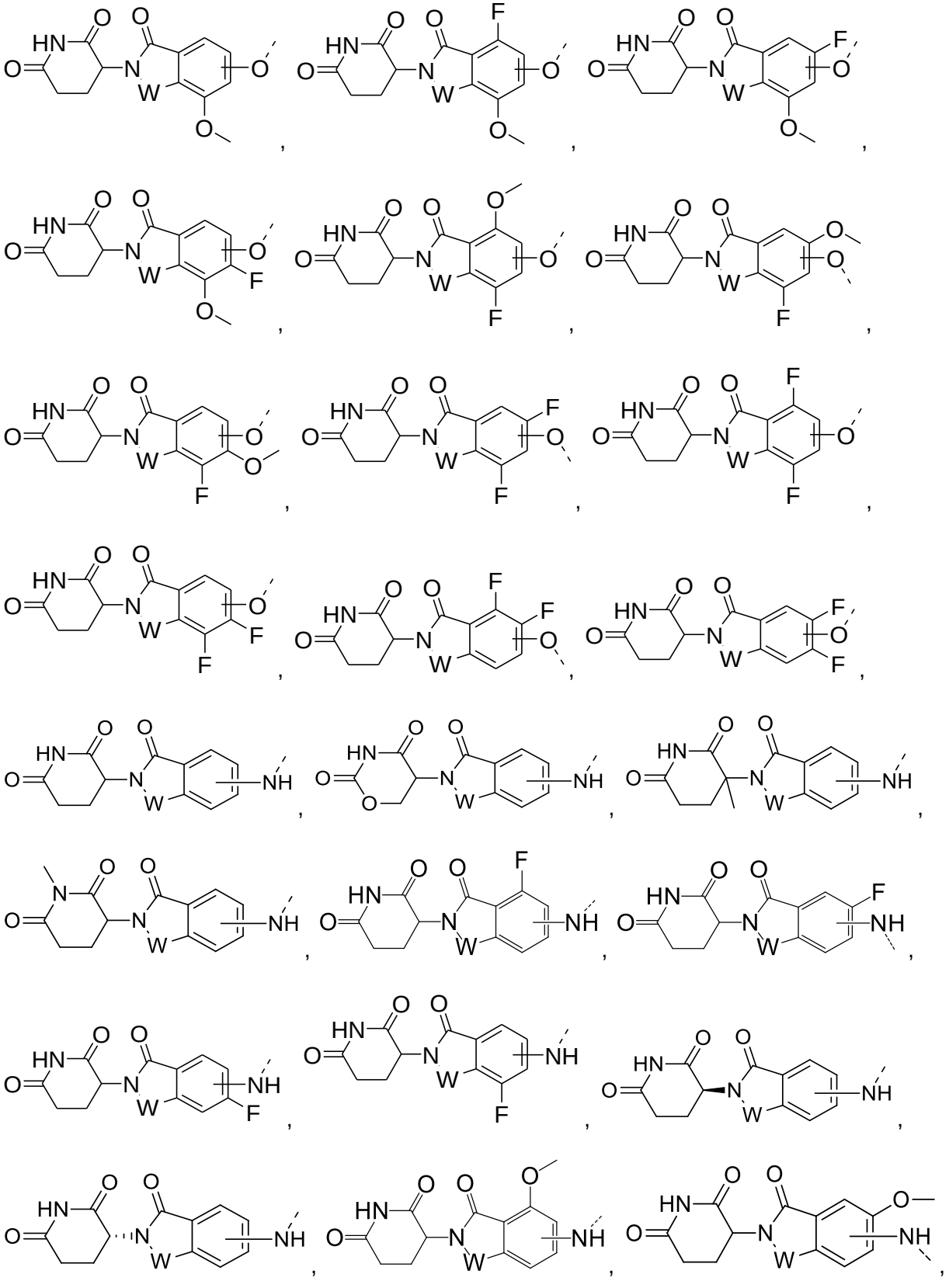
del CLM indica el punto de unión con el L; y

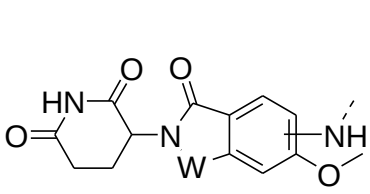
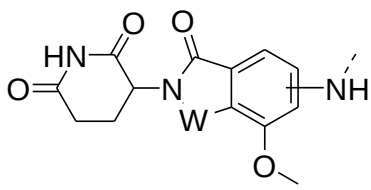
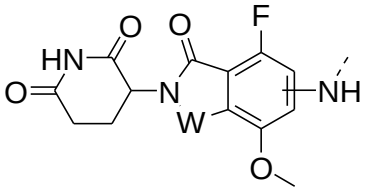
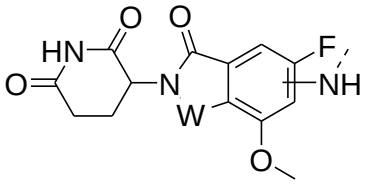
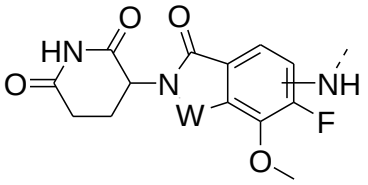
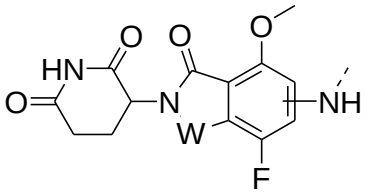
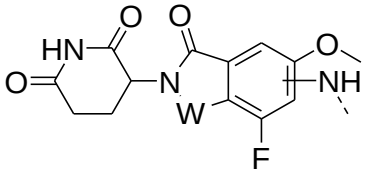
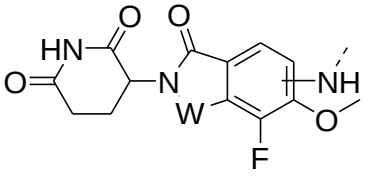
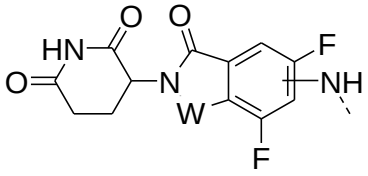
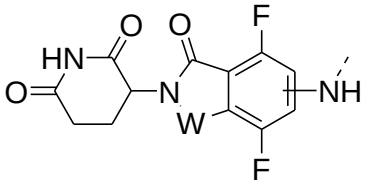
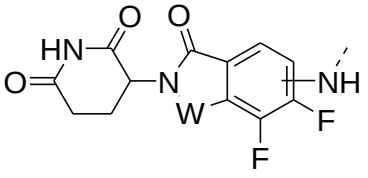
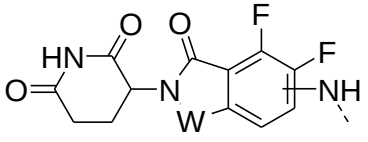
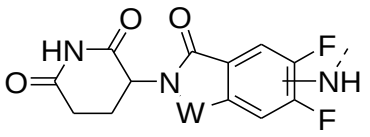
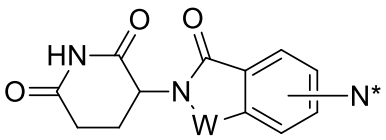
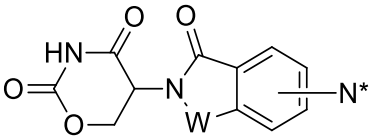
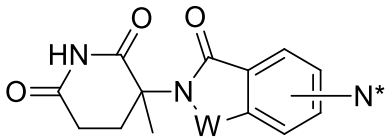
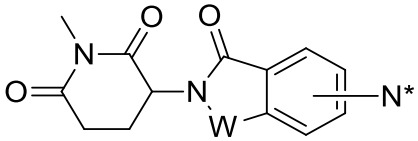
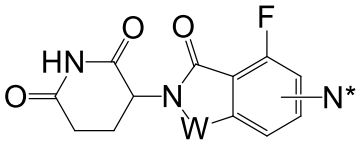
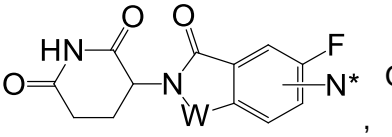
N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con el grupo enlazador químico.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el CLM se selecciona de:

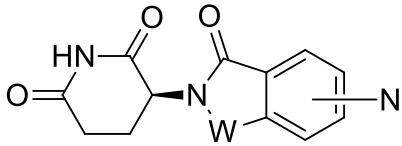
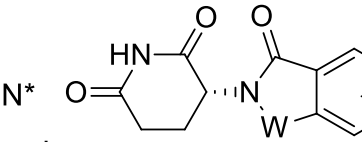
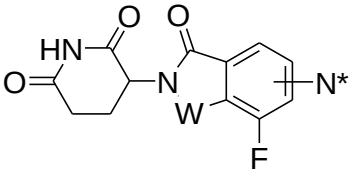














,






,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

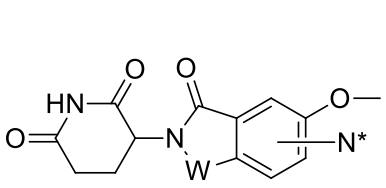
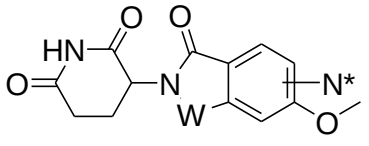
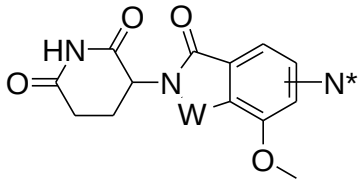
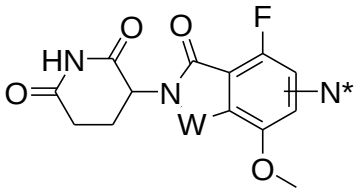
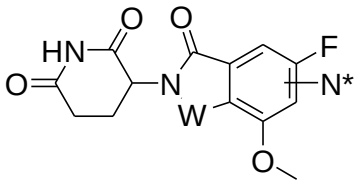
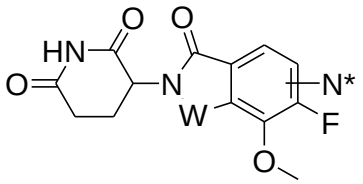
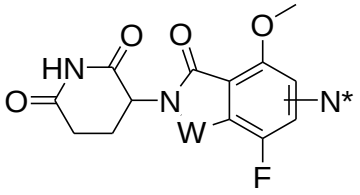
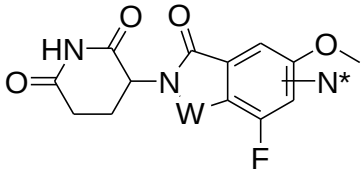
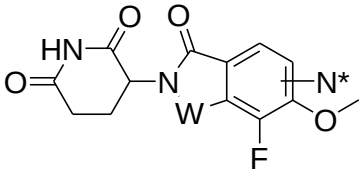
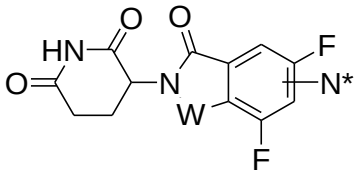
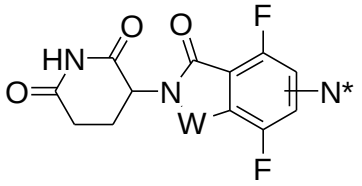
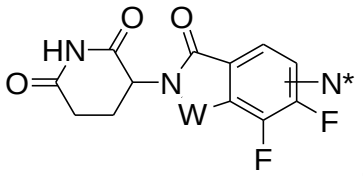
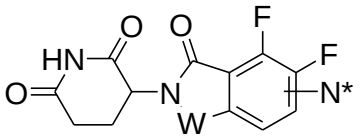
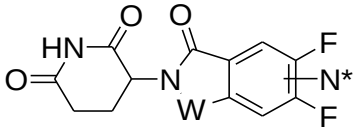
,

,

,

,

,

,

,

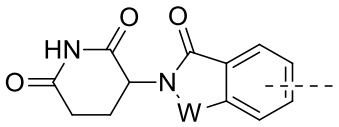
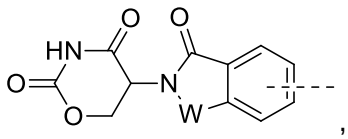
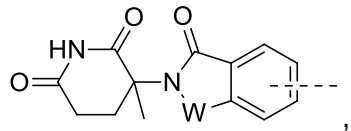
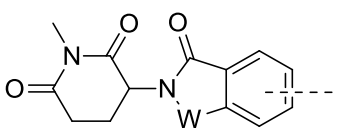
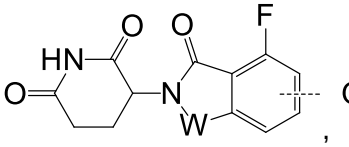
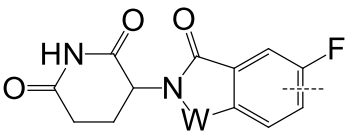
,

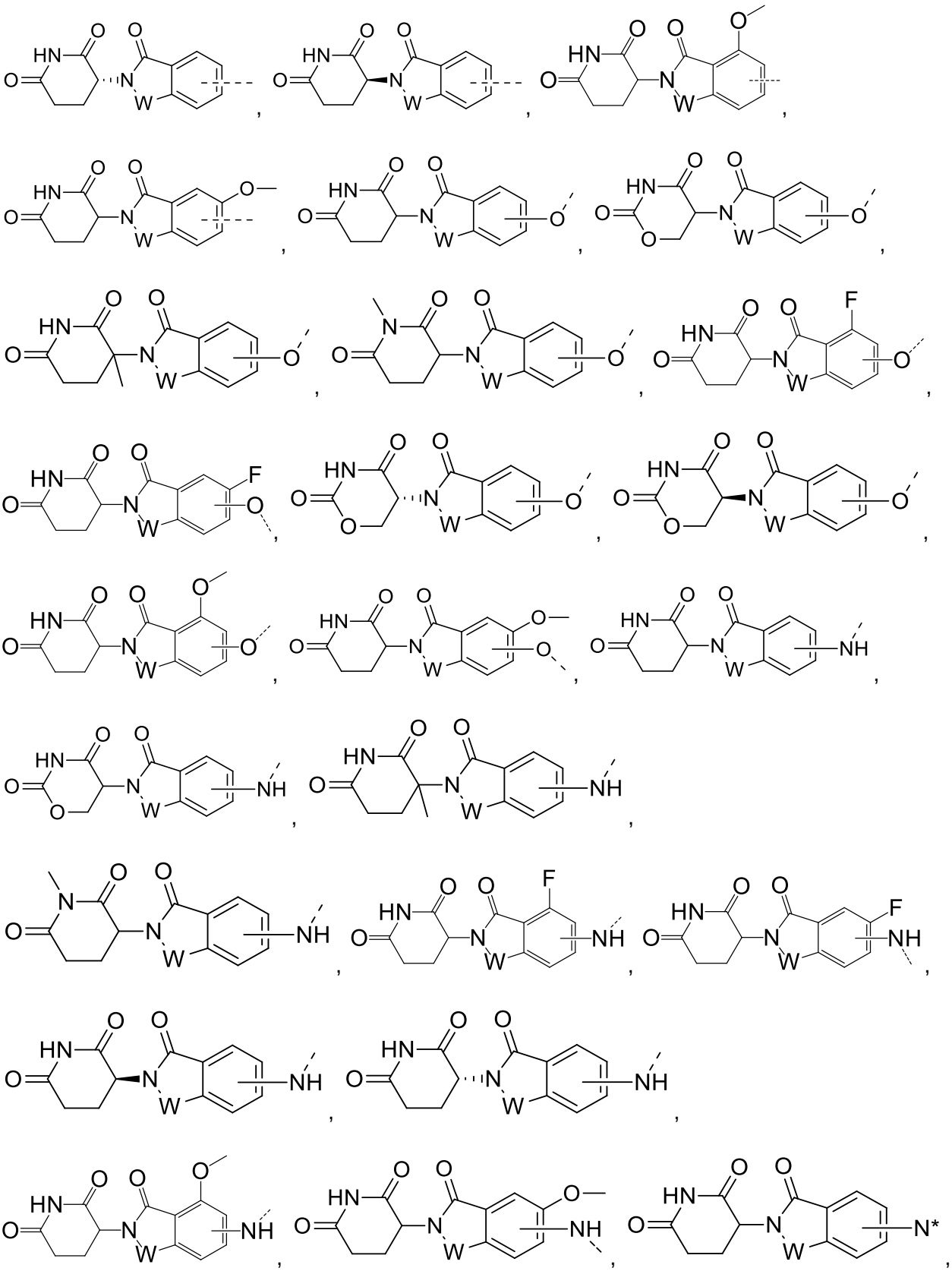

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

, en donde:

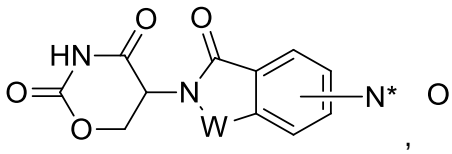
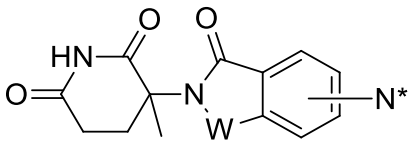
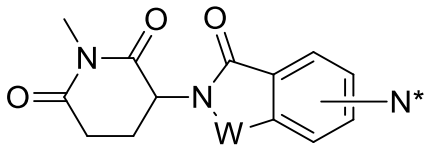
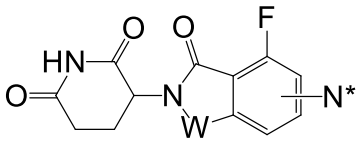
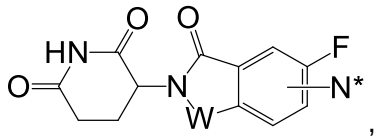
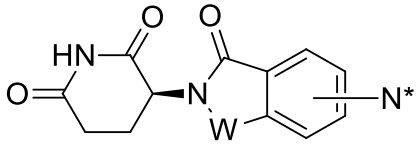
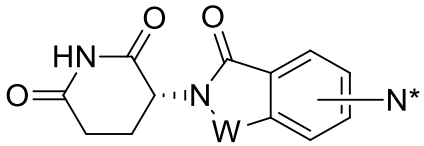
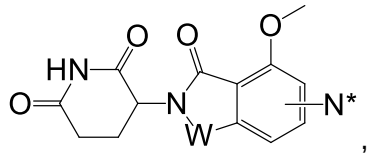
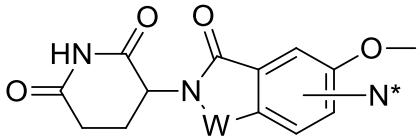
del ULM indica el punto de unión con el grupo enlazador o el PTM; y

N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con el grupo enlazador químico o el PTM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el ULM se selecciona del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,
y

,

en donde:

del ULM indica el punto de unión con un grupo enlazador químico o un PTM; y

N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con un grupo enlazador químico o PTM.

Enlaces ilustrativos

En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción incluyen uno o más PTM unidos químicamente o unidos a uno o más ULM (por ejemplo, al menos un CLM) a través de un enlazador químico (L). En determinadas modalidades, el grupo enlazador L es un grupo que comprende una o más unidades estructurales conectadas covalentemente (p. ej., $-A^L_{1\ldots}(A^L)_q-$ o $-(A^L)_q-$), en donde A^L_1 es un grupo acoplado a PTM, y $(A^L)_q$ es un grupo acoplado a ULM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador (L) a la conexión o acoplamiento de ULM (p. ej., CLM) es una conexión L-ULM estable. Por ejemplo, en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, cuando un enlazador (L)

y un ULM se conecta a través de un heteroátomo, cualquier heteroátomo posterior, si está presente, se separa por al menos un único átomo de carbono (p. ej., -CH_2-), tal como con un grupo acetal o amínico. A modo de ejemplo adicional, en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, cuando un enlazador (L) y un ULM se conectan a través de un heteroátomo, el heteroátomo no es parte de un éster.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el grupo enlazador L es un enlace o un grupo enlazador químico representado por la fórmula –$(A^L)_q$-, en donde A es un resto químico y q es un número entero de 1-100 (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 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, u 80), y en donde L se une covalentemente al PTM y el ULM, y proporciona una unión suficiente del PTM a la diana de la proteína y el ULM a una ligasa de ubiquitina E3 para dar como resultado una ubiquitinación de proteína diana.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el grupo enlazador L es –$(A^L)_q$-, en donde:

$(A^L)_q$ es un grupo que se conecta a al menos uno de un ULM (tal como un CLM), un resto de PTM, o una combinación de estos;

q del enlazador es un número entero mayor o igual a 1;

cada A^L se selecciona independientemente de, un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo C_{3-11} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo

opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, en donde R^{L1} o R^{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar cicloalquilo y/o resto de heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{L5}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halógeno, alquilo C_{1-8}, Oalquilo C_{1-8}, Salquilo C_{1-8}, NHalquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, cicloalquilo C_{3-11}, arilo monocíclico o bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico, heterociclilo C_{3-11}, Ocicloalquilo C_{3-8}, Scicloalquilo C_{3-8}, NHcicloalquilo C_{3-8}, N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, N(cicloalquilo C_{3-8})(alquilo C_{1-8}), OH, NH_2, SH, SO_2alquilo C_{1-8}, P(O)(Oalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}), P(O)(Oalquilo C_{1-8})$_2$, CC-alquilo C_{1-8}, CCH, CH=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=C(alquilo C_{1-8})$_2$, $Si(OH)_3$, Si(alquilo C_{1-8})$_3$, Si(OH)(alquilo C_{1-8})$_2$, COalquilo C_{1-8}, CO_2H, halógeno, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHalquilo C_{1-8}, SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, SONHalquilo C_{1-8}, SON(alquilo C_{1-8})$_2$, CONHalquilo C_{1-8}, CON(alquilo C_{1-8})$_2$, N(alquilo C_{1-8})CONH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8})CON(alquilo C_{1-8})$_2$, NHCONH(alquilo C_{1-8}), NHCON(alquilo C_{1-8})$_2$, $NHCONH_2$, N(alquilo C_{1-8})SO_2NH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8}) SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH SO_2NH(alquilo C_{1-8}), NH SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, o NH SO_2NH_2.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, preferentemente cada A se selecciona independientemente de CRL1RL2, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, cicloalquilo C3-11 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 grupos RL1 y/o RL2, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo C_{3-11} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 grupos RL1 y/o RL2, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo sustituido opcionalmente con 1-6 grupos ^{RL1} y/o R^{L2}, y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}.

En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente en la presente descripción, cada R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} es independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-8}, Oalquilo C_{1-8}, Salquilo C_{1-8}, NHalquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, cicloalquilo C_{3-11}, arilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo C_{3-11}, Ocicloalquilo C_{3-8}, Scicloalquilo C_{3-8}, NHcicloalquilo C_{3-8}, N(cicloalquilo C_{3-8})$_2$, N(cicloalquilo C_{3-8})(alquilo C_{1-8}), OH, NH_2, SH, SO_2alquilo C_{1-8}, CC-alquilo C_{1-8}, CCH, CH=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=C(alquilo C_{1-8})$_2$, COalquilo C_{1-8}, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHalquilo C_{1-8}, SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, SONHalquilo C_{1-8}, SON(alquilo C_{1-8})$_2$, CONHalquilo C_{1-8}, CON(alquilo C_{1-8})$_2$, N(alquilo C_{1-8})CONH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8})CON(alquilo C_{1-8})$_2$, NHCONH(alquilo C_{1-8}), NHCON(alquilo C_{1-8})$_2$, $NHCONH_2$, N(alquilo C_{1-8})SO_2NH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8}) SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH SO_2NH(alquilo C_{1-8}), NH SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, o NH SO_2NH_2.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, q del enlazador es un número entero mayor que o igual a 0. En determinadas modalidades, q es un número entero mayor o igual a 1.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, p. ej., donde q del enlazador es mayor que 2, $(A^L)_q$ es un grupo que es A^L_1 y $(A^L)_q$ en donde las unidades A^L acoplan un PTM a un ULM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, p. ej., donde q del enlazador es 2, $(A^L)_q$ es un grupo que se conecta a A^L_1 y a un ULM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, p. ej., donde q del enlazador es 1, la estructura del grupo enlazador L es $–A^L_1–$, y A^L_1 es un grupo que se conecta a un resto ULM y un resto PTM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

-$NR(CH_2)_n$-(alquilo inferior)-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxi inferior)-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-(alquilo inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(cicloalquilo)-(alquilo inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(hetero cicloalquilo)-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(hetero cicloalquilo)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-Aryl-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(hetero arilo)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(ciclo alquilo)-O-(hetero arilo)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(ciclo alquilo)-O-aril-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-NH-aril-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-O-aril-CH_2, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquil-O-aril-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquil-O-(heteroarilo)l-, -$NR(CH_2CH_2)_n$-(cicloalquilo)-O-(heterociclilo)-CH_2, -$NR(CH_2CH_2)_n$-(heterociclilo)-(heterociclilo)-CH_2, -N(R1R2)-(heterociclilo)-CH_2; donde

n del enlazador puede ser de 0 a 10;

R del enlazador puede ser H, alquilo inferior;

R1 y R2 del enlazador pueden formar un anillo con el conector N.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador (L) incluye un alquilo C1-C50 opcionalmente sustituido (p. ej., C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}, o alquilo C_{50}), en donde cada carbono se sustituye opcionalmente con (1) un heteroátomo seleccionado de átomos de N, S, P, o Si que tienen una cantidad adecuada de hidrógenos, sustituciones, o ambos para completar la valencia, (2) un cicloalquilo bicíclico o cicloalquilo opcionalmente sustituido, (3) un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (4) un arilo bicíclico o arilo opcionalmente sustituido, o (5) heteroarilo bicíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido. En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador (L) no tiene unión heteroátomo-heteroátomo (p. ej., no hay heteroátomos que sean enlazadores covalentemente o ubicados adyacentemente).

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador (L) incluye un alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (p. ej., C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}, o alquilo C_{50}), en donde:

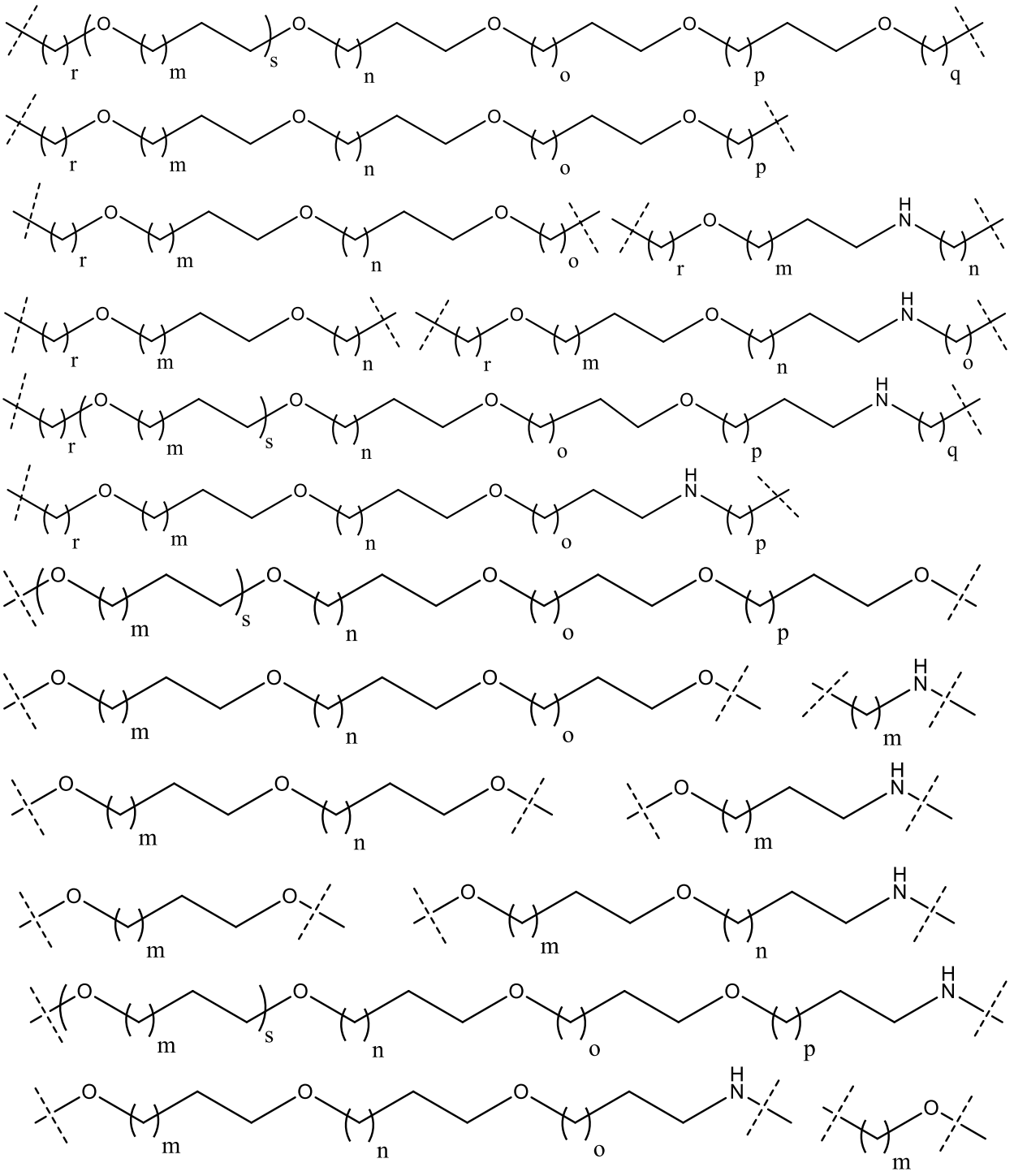
cada carbono se reemplaza opcionalmente con $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteociclilo C_{3-11} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, o heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, en donde R^{L1} o R^{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar cicloalquilo y/o resto de heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{L5}; y

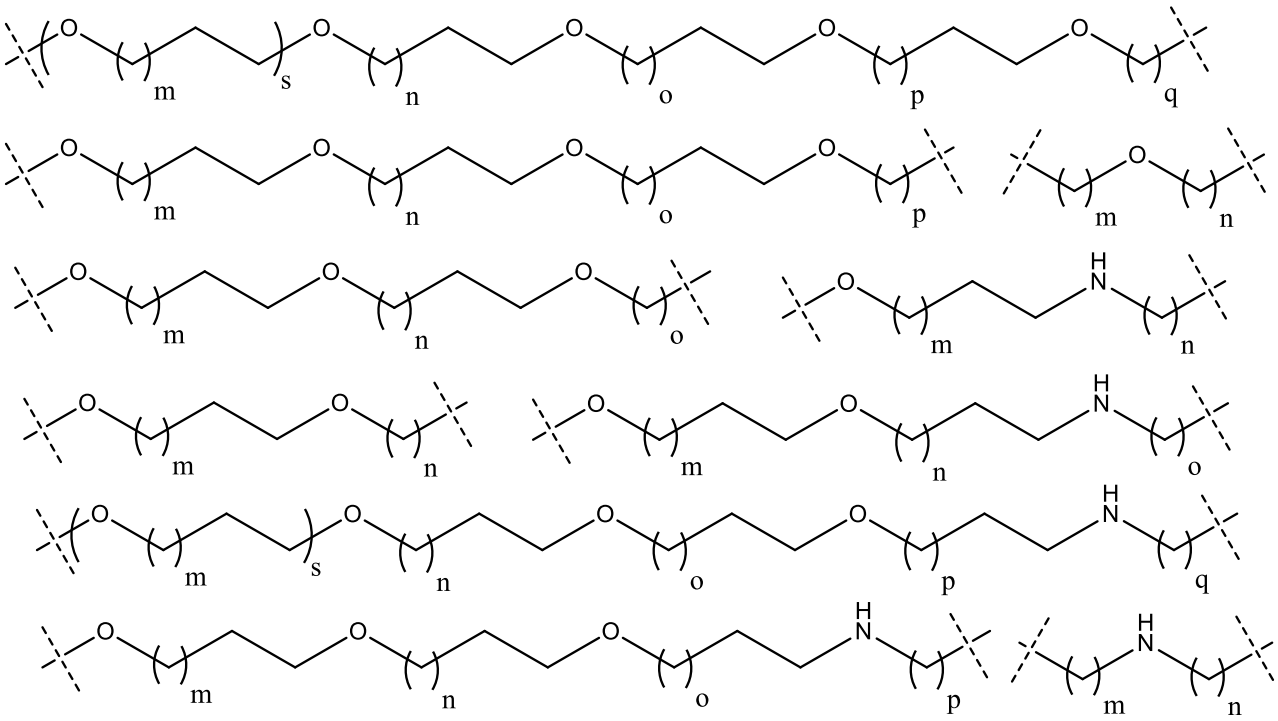
R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halógeno, alquilo C_{1-8}, Oalquilo C_{1-8}, Salquilo C_{1-8}, NHalquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, cicloalquilo C_{3-11}, arilo, heteroarilo, heterociclilo C_{3-11}, Ocicloalquilo C_{1-8}, Scicloalquilo C_{1-8}, NHcicloalquilo C_{1-8}, N(cicloalquilo C_{1-8})$_2$, N(cicloalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}),OH, NH_2, SH, SO_2alquilo C_{1-8}, P(O)(Oalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}), P(O)(Oalquilo C_{1-8})$_2$, CC-alquilo C_{1-8}, CCH, CH=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=C(alquilo C_{1-8})$_2$, $Si(OH)_3$, Si(alquilo C_{1-8})$_3$, Si(OH)(alquilo C_{1-8})$_2$, COalquilo C_{1-8}, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHalquilo C_{1-8}, SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, SONHalquilo C_{1-8}, SON(alquilo C_{1-8})$_2$, CONHalquilo C_{1-8}, CON(alquilo C_{1-8})$_2$, N(alquilo C_{1-8})CONH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8})CON(alquilo C_{1-8})$_2$, NHCONH(alquilo C_{1-8}), NHCON(alquilo C_{1-8})$_2$, $NHCONH_2$,

N(alquilo C_{1-8})SO_2NH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8}) SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH SO_2NH(alquilo C_{1-8}), NH SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, o NH SO_2NH_2. En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador (L) no tiene unión heteroátomo-heteroátomo (p. ej., no hay heteroátomos que sean enlazadores covalentemente o ubicados adyacentemente).

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, cada carbono el alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (y subgrupos descritos en la presente descripción) del enlazador se reemplaza opcionalmente con $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, cicloalquilo C_{3-11} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteociclilo C_{3-11} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}.

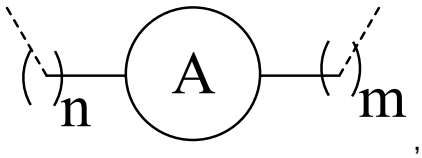
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador (L) incluye aproximadamente 1 a aproximadamente 50 (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50) unidades de alquilenglicol que se sustituyen opcionalmente, en donde el carbono u oxígeno pueden sustituirse con un heteroátomo seleccionado de átomos de N, S, P, o Si con una cantidad adecuada de hidrógenos para completar la valencia. Por ejemplo, en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, el enlazador (L) tiene una estructura química seleccionada de:



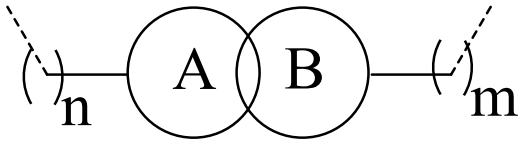


, en donde el carbono u oxígeno pueden sustituirse con un heteroátomo seleccionado de átomos de N, S, P, o Si con una cantidad adecuada de hidrógenos para completar la valencia, y m, n, o, p, q, r, y s se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20.

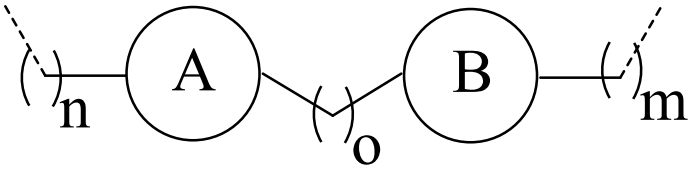
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:



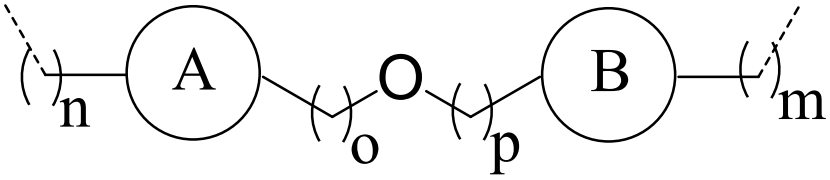
,



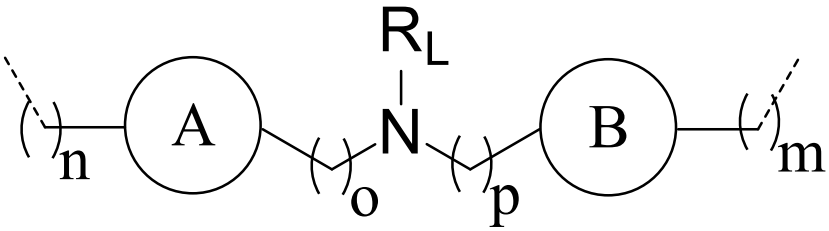
,



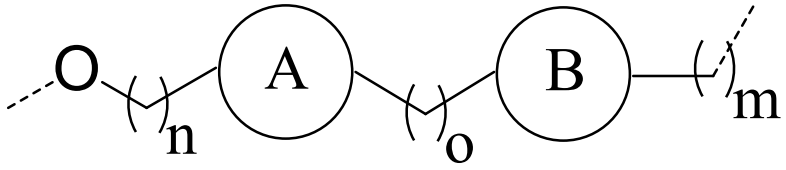
,



,

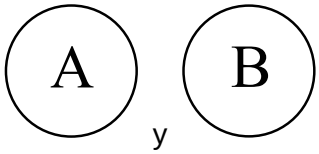


, y



,

en donde:



y son cada uno independientemente un cicloalquilo de 3-7 miembros o un heterocicloalquilo de 3-7 miembros (p. ej., cicloalquilo de 4-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-6 miembros), en donde los círculos superpuestos indican anillos espirocíclicos;

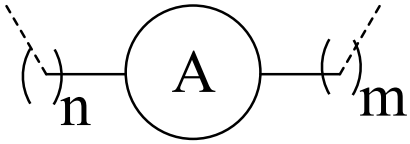
cada m, n, o, y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_L se selecciona de H y alquilo C_{1-3};

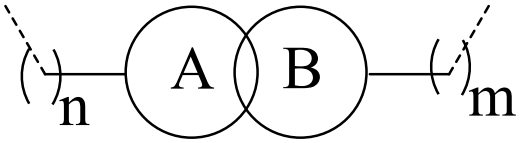
el enlazador se sustituye opcionalmente con al menos una de: (i) =O y (ii) 1-4 (p. ej., 1, 2, 3, o 4) sustituciones seleccionadas independientemente de un alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo) y un halógeno (p. ej., F, Cl, o Br); y

 indica el punto de unión al PTM o al ULM.

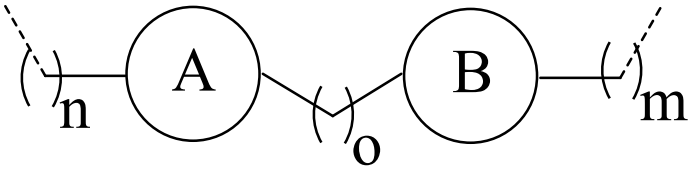
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador (L) tiene una estructura química seleccionada de:



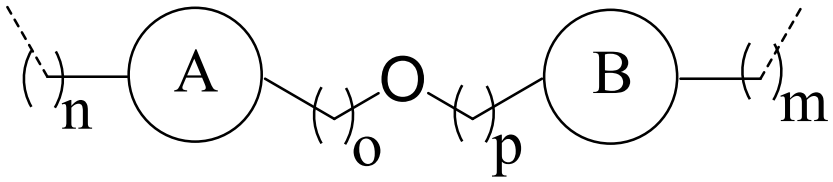
,



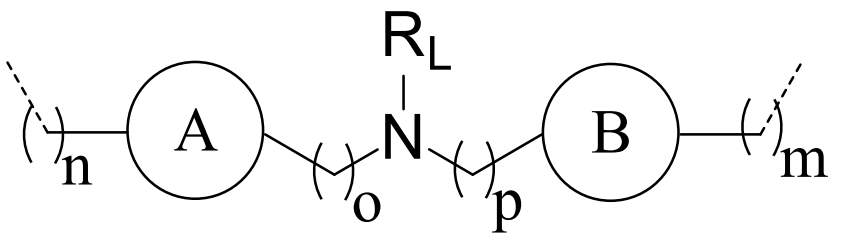
,



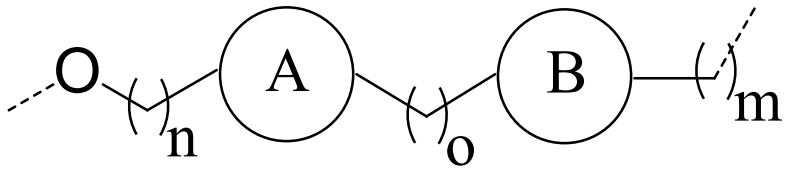
,



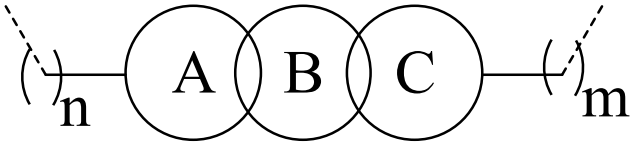
,



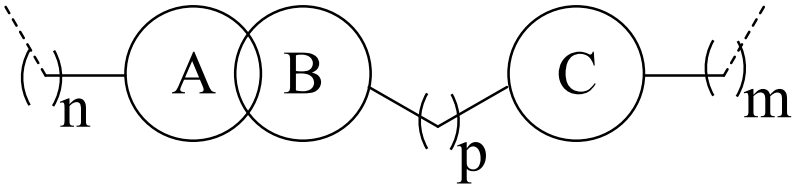
,



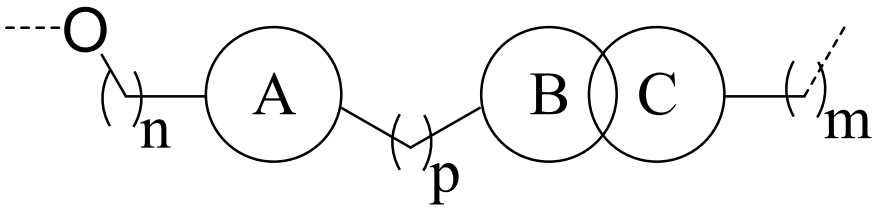
,



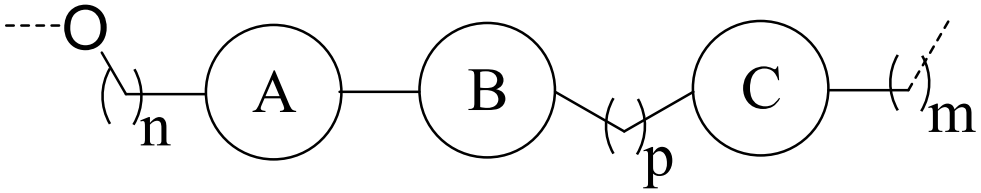
,



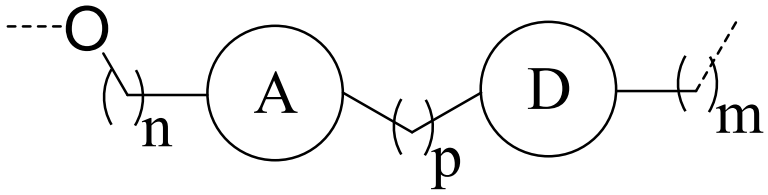
,



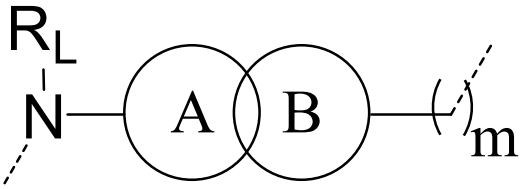
,



,

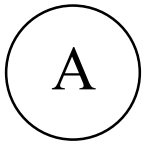
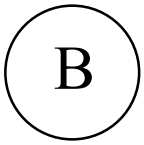
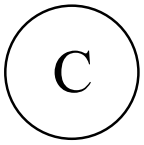


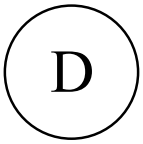
, y



,

en donde:




, , y son cada uno independientemente un cicloalquilo de 3-7 miembros o un heterocicloalquilo de 3-7 miembros (p. ej., cicloalquilo de 4-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-6 miembros), en donde los círculos superpuestos indican anillos espirocíclicos;

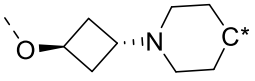
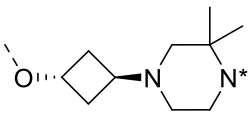
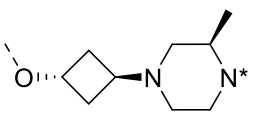
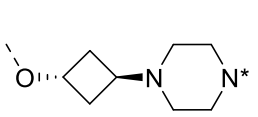
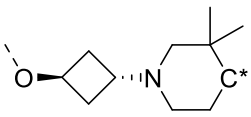
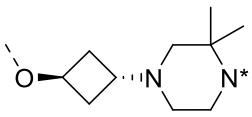

es un cicloalquilo puenteado de 8-10 miembros, un heterocicloalquilo puenteado de 8-10 miembros, un heterociclilo de 3-7 miembros que tiene uno o dos enlaces dobles (p. ej., heterociclilo de 3-7 miembros que tiene uno o dos enlaces dobles), o un heterocicloalquilo bicíclico fusionado de 7-10 miembros (p. ej., un heterocicloalquilo bicíclico de 7-9 miembros);

cada m, n, o, y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

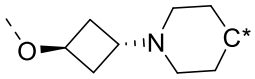
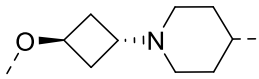
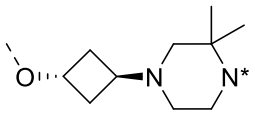
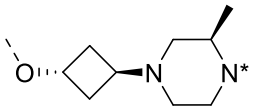
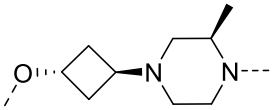
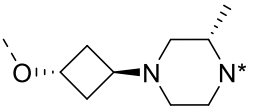
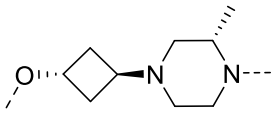
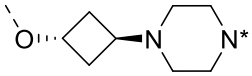
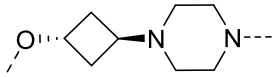
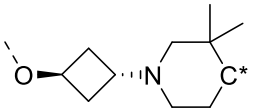
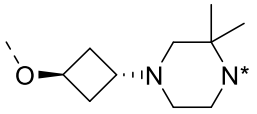
R_L se selecciona de H y alquilo C_{1-3};

el enlazador se sustituye opcionalmente con al menos una de: (i) =O y (ii) 1-4 (p. ej., 1, 2, 3, o 4) sustituciones seleccionadas independientemente de un alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo), OH y un halógeno (p. ej., F, Cl, o Br); y

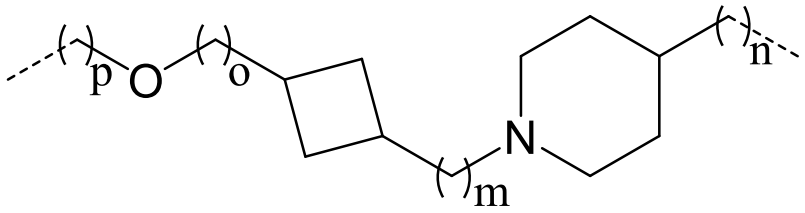

indica el punto de unión al PTM o al CLM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el grupo enlazador químico se selecciona de 
, 
, 
, 
, 
, y 
, en donde * indica un átomo

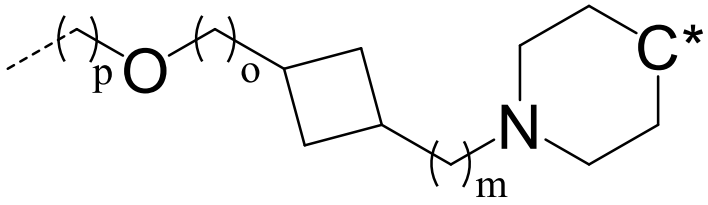
(por ejemplo, un carbono o nitrógeno) que se une covalentemente al CLM o PTM, o que se comparte con el CLM o PTM, y cada uno de ⁄⁄ indica el punto de unión con el CLM o el PTM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el grupo enlazador químico se selecciona de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde * indica un átomo (por ejemplo, un carbono o nitrógeno) que se une covalentemente al CLM o PTM, o que se comparte con el CLM o PTM, y cada uno de ⁄⁄ indica el punto de unión con el CLM o el PTM.

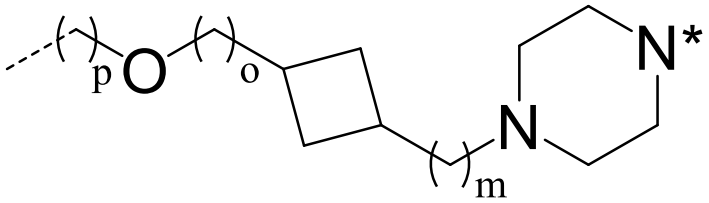
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador químico es:



,



o



,

en donde:

los grupos enlazadores químicos anteriores que no incluyen sustituciones se sustituyen opcionalmente con al menos una de: (i) =O y (ii) 1-4 (p. ej., 1, 2, 3, o 4) sustituciones seleccionadas independientemente de un alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo) y un halógeno (p. ej., F, Cl, o Br);

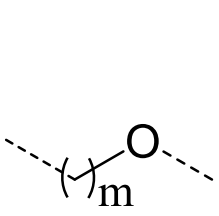
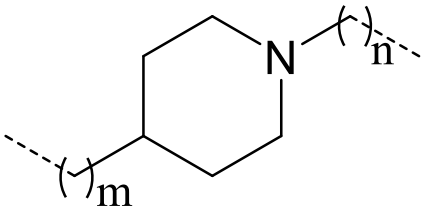
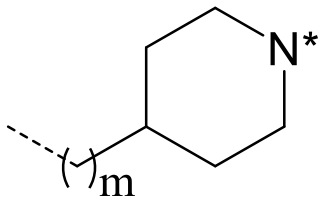
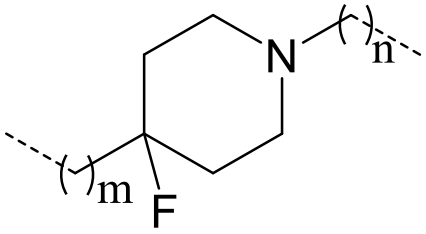
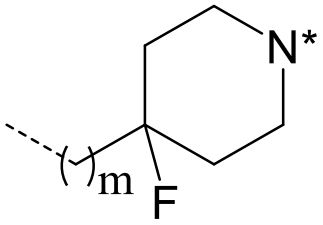
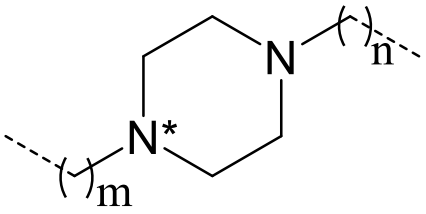
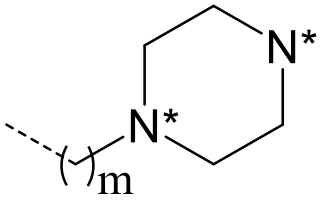
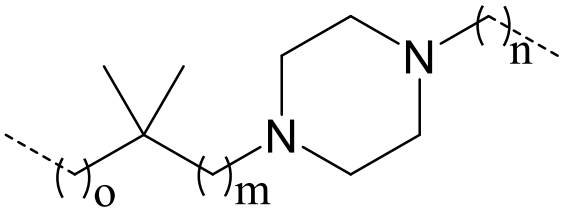
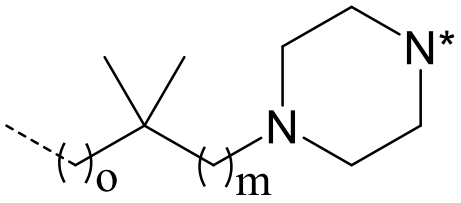
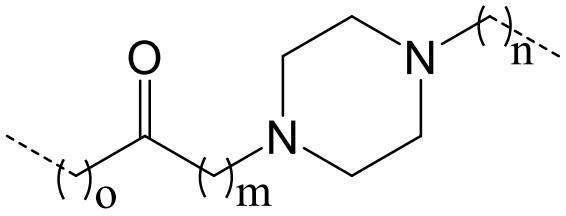
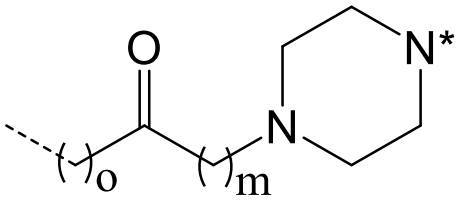
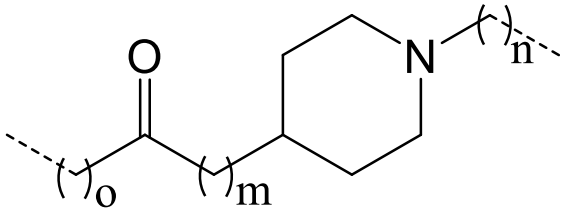
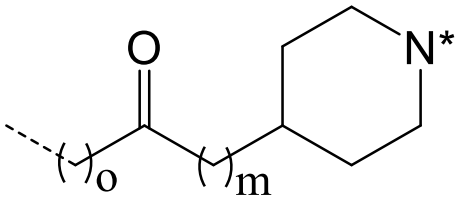
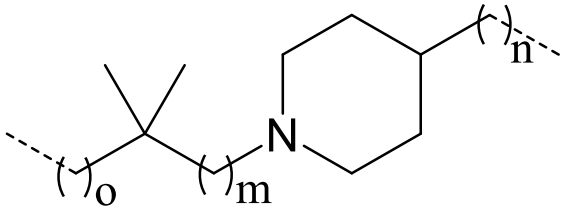
el * indica un átomo (p. ej., un nitrógeno, carbono u oxígeno) que está unido covalentemente al CLM o al PTM, o que se comparte con el CLM o el PTM;

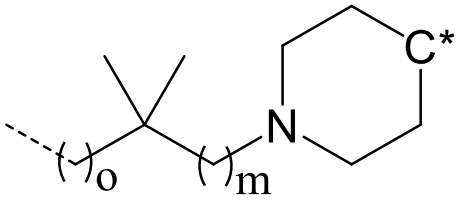
 indica el punto de unión al PTM o al CLM; y

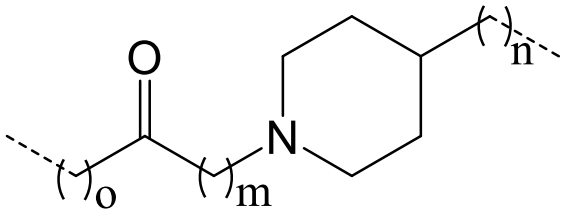
cada uno de m, n, o, y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (preferentemente 0, 1, 2, o 3).

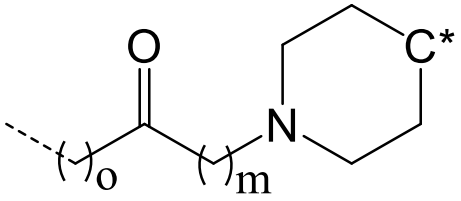
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción: el grupo enlazador químico se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituciones seleccionadas independientemente de un alquilo C_{1-3} (preferentemente, metilo); p y o son cada uno 0; y m es 1.

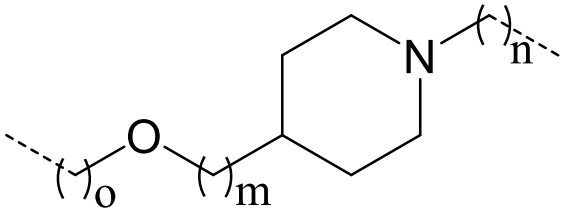
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador químico es:

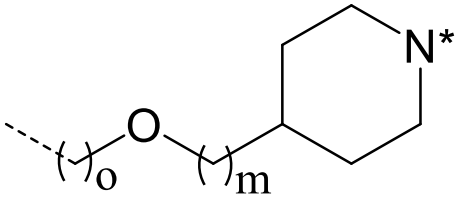

O
m
,

N
n
m
,

N*
m
,

N
n
m
F
,

N*
m
F
,

N
n
N*
m
,

N*
N*
m
,

N
n
N
o
m
,

N*
N
o
m
,

O
N
n
N
o
m
,

O
N*
N
o
m
,

O
N
n
o
m
,

O
N*
o
m
,

n
N
o
m
,

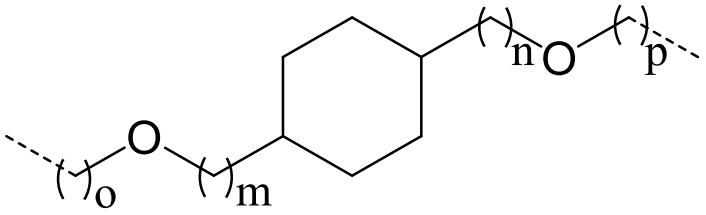


,


,


,


, y


,


,

en donde:

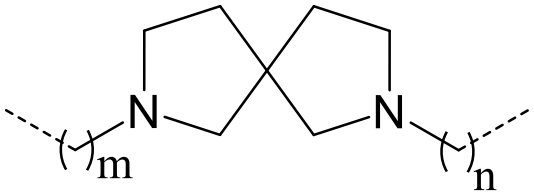
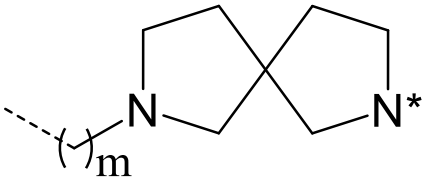
los grupos enlazadores químicos anteriores que no incluyen sustituciones se sustituyen opcionalmente con al menos una de: (i) =O y (ii) 1-4 (p. ej., 1, 2, 3, o 4) sustituciones seleccionadas independientemente de un alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo) y un halógeno (p. ej., F, Cl, o Br);

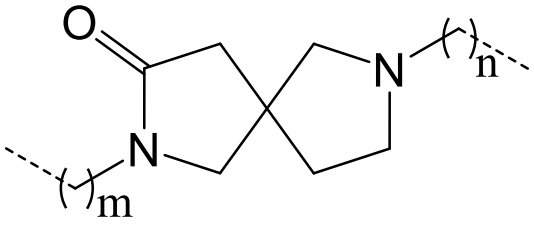
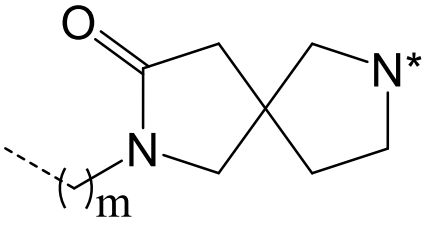
el * indica un átomo (p. ej., un nitrógeno o carbono) que está unido covalentemente al CLM o al PTM, o que se comparte con el CLM o el PTM;

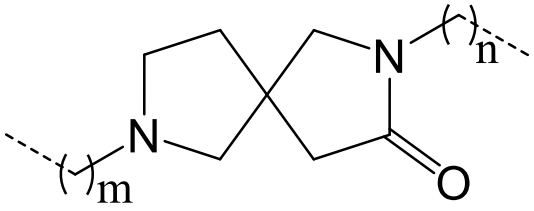
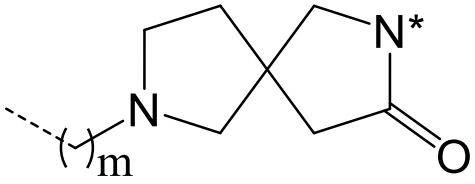
 indica el punto de unión al PTM o al CLM; y

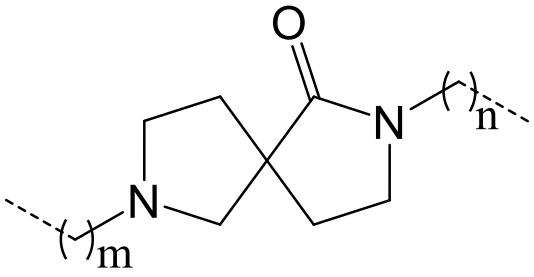
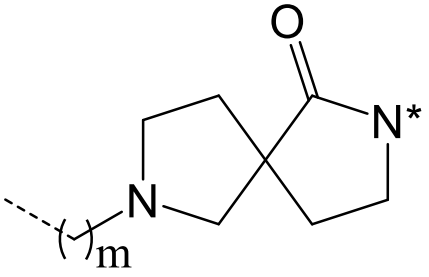
cada m, n, o, y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (preferentemente 0, 1, 2, o 3).

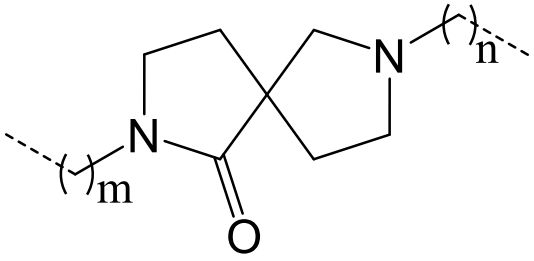
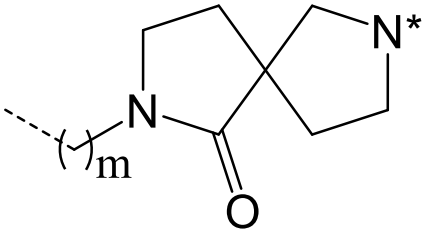
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador químico es:

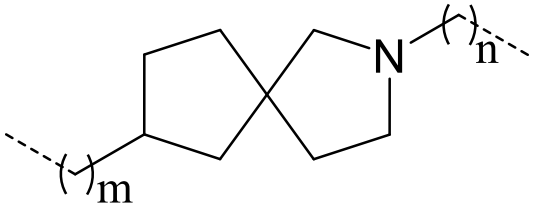
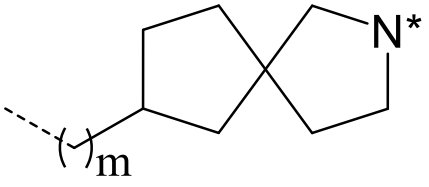

N
N
m
n
,

N
N*
m
,

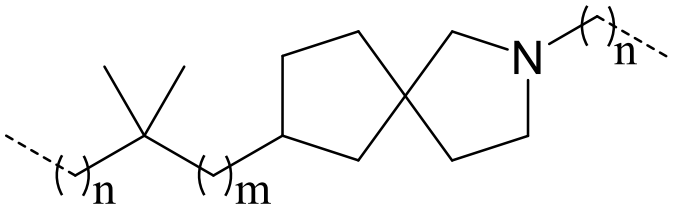

O
N
n
N
m
,

O
N*
N
m
,


N
n
N
m
O
,

N*
N
m
O
,

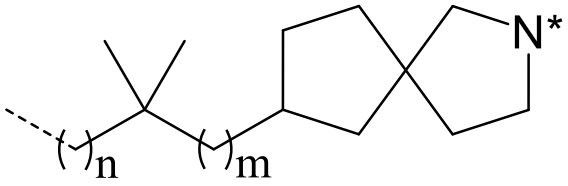

O
N
n
N
m
,

O
N*
N
m
,


N
n
N
m
O
,

N*
N
m
O
,

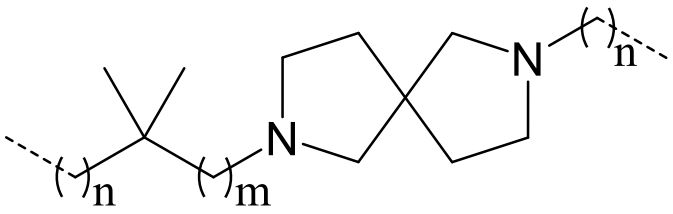

N
n
m
,

N*
m
,


N
n
n
m

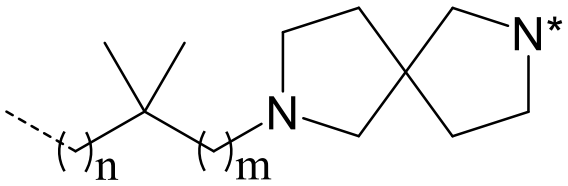
,


N*
n
m

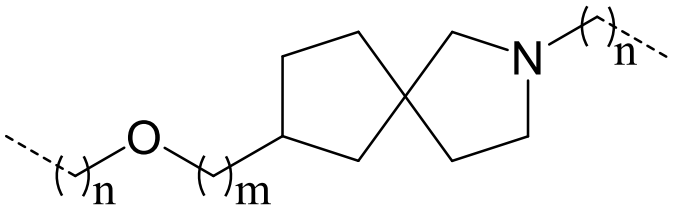
,


N
n
N
n
m

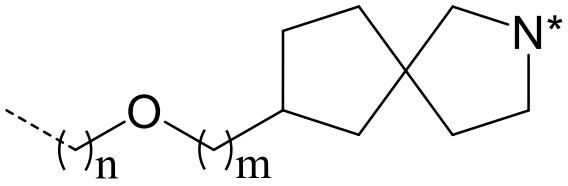
,


N*
N
n
m

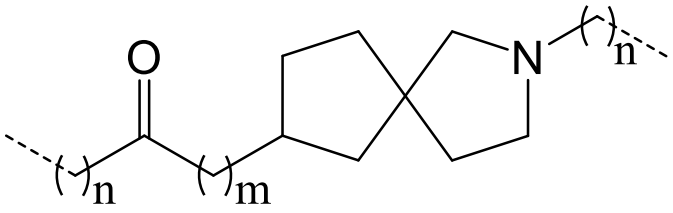
,


N
n
O
n
m

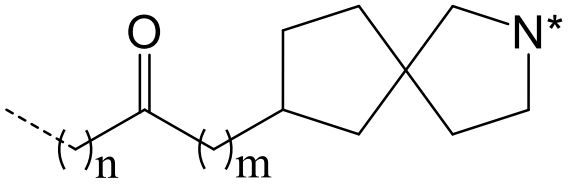
,


N*
O
n
m

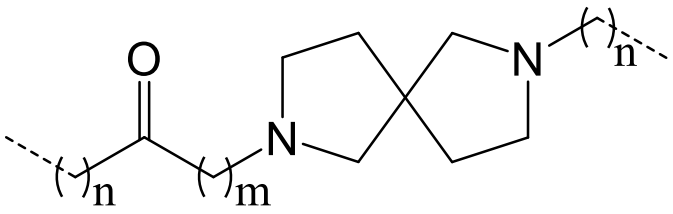
,


O
N
n
n
m

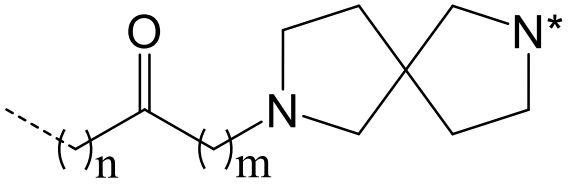
,


O
N*
n
m

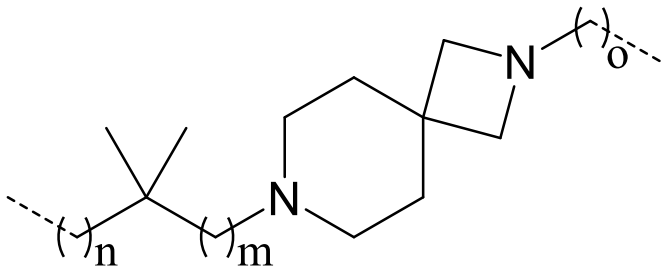
,


O
N
n
N
n
m

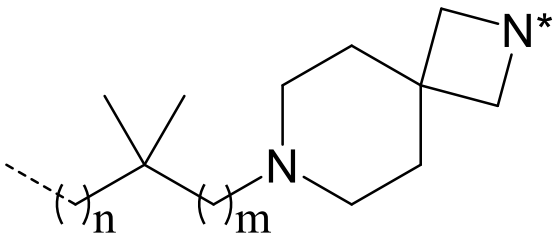
,


O
N*
n
N
m

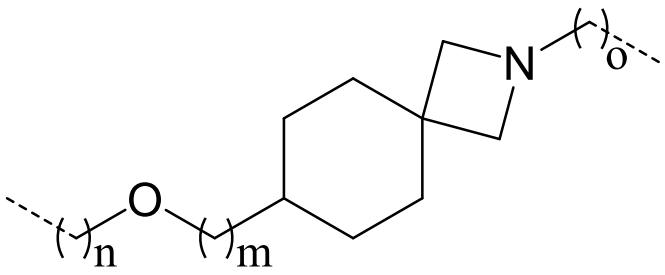
,


N
o
N
n
m

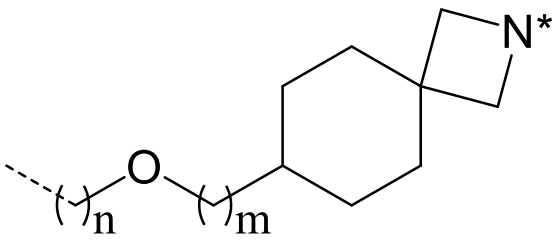
,


N*
N
n
m

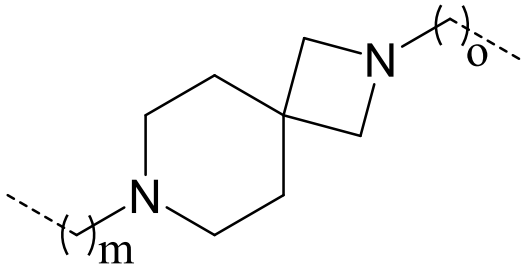
,


N
o
O
n
m

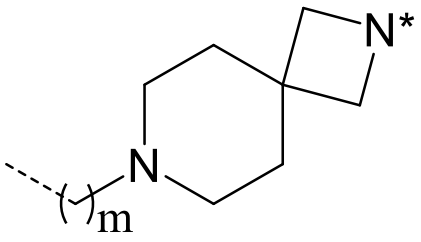
,


N*
O
n
m

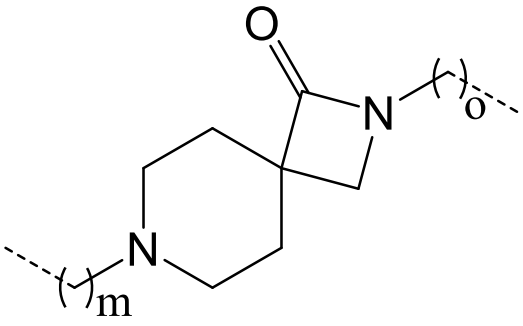
,


N
o
N
m

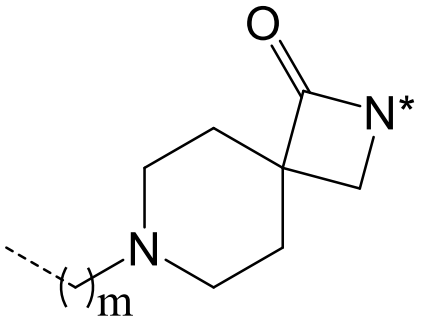
,


N*
N
m

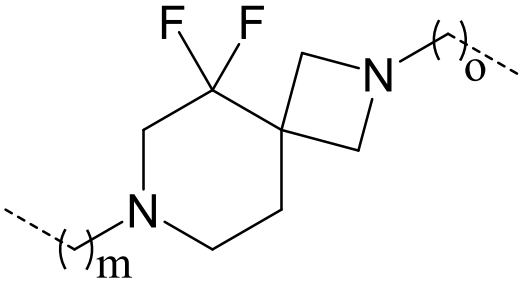
,


O
N
o
N
m

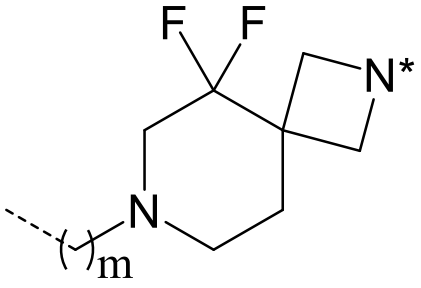
,


O
N*
N
m

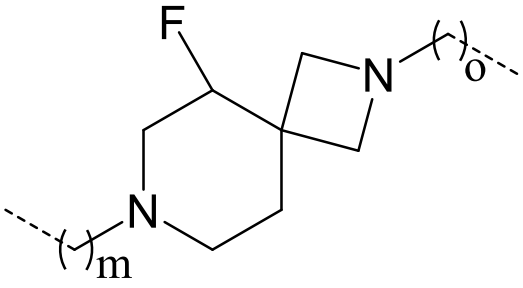
,


F
F
N
o
N
m

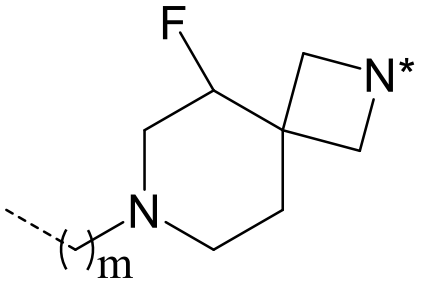
,


F
F
N*
N
m

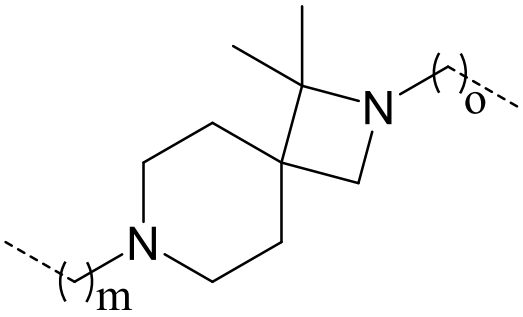
,


F
N
o
N
m

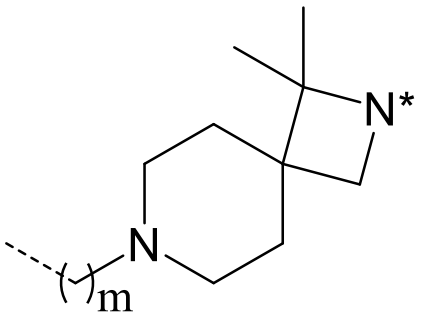
,


F
N*
N
m

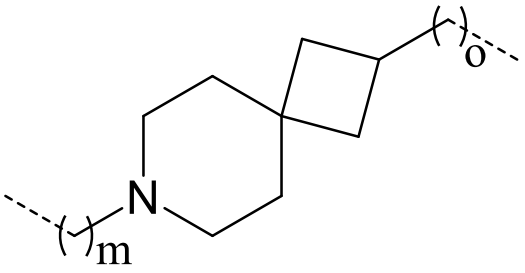
,


N
o
N
m

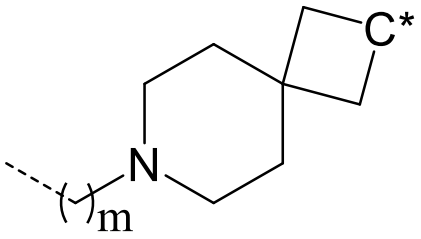
,


N*
N
m

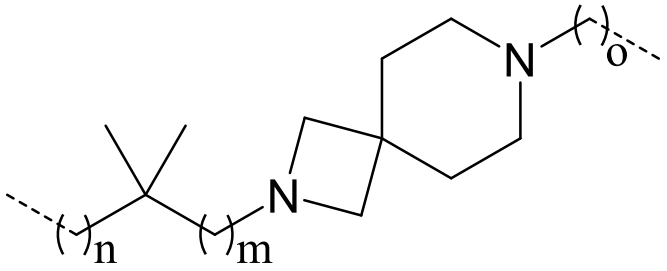
,


o
N
m

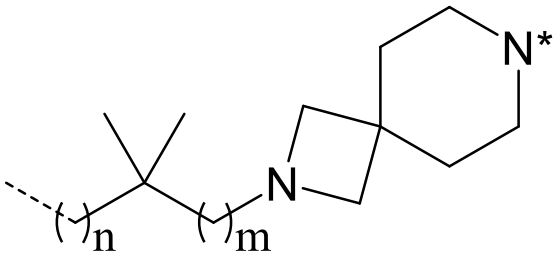
,


C*
N
m

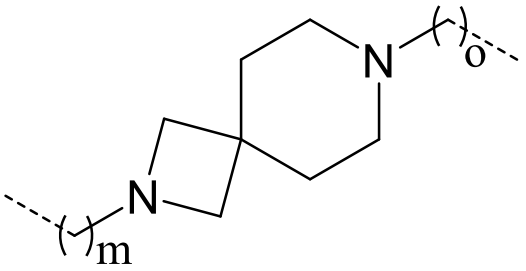
,


N
o
N
n
m

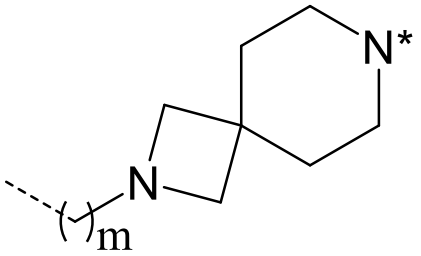
,


N*
N
n
m

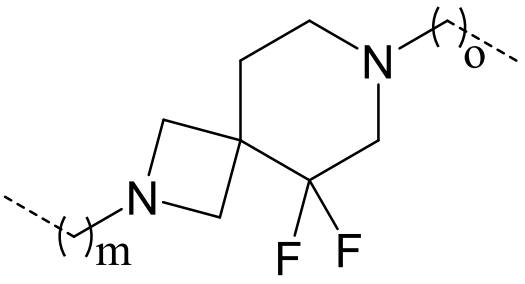
,


N
o
N
m

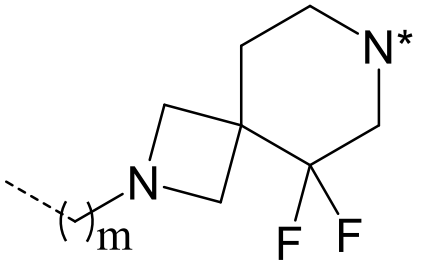
,


N*
N
m

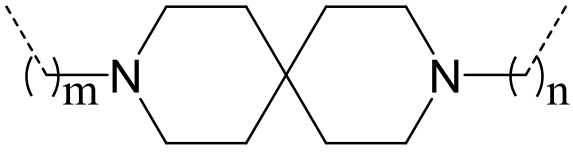
,


N
o
N
m
F
F

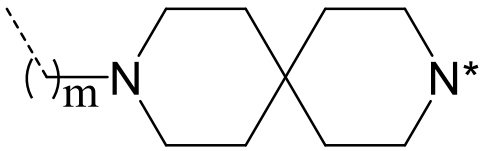
,


N*
N
m
F
F

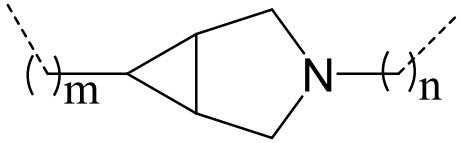
,


m
N
N
n

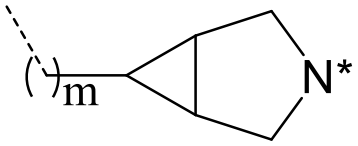
,



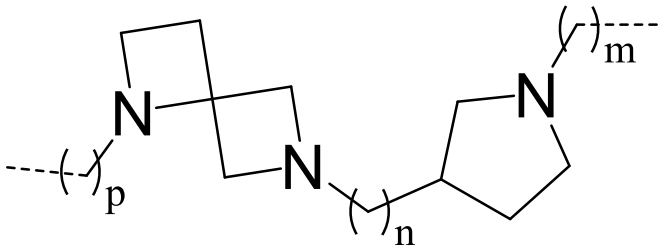
,



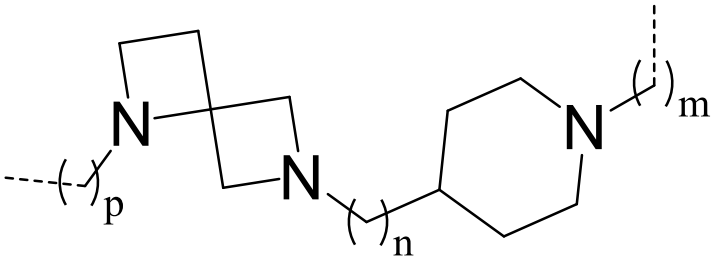
,



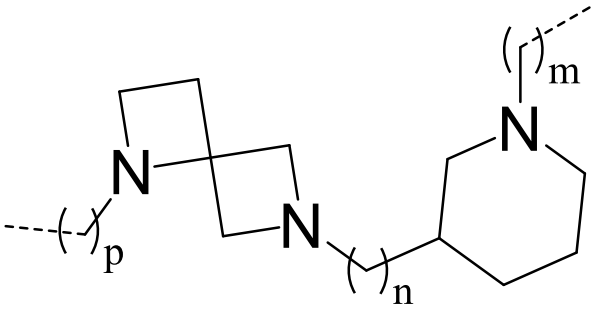
,



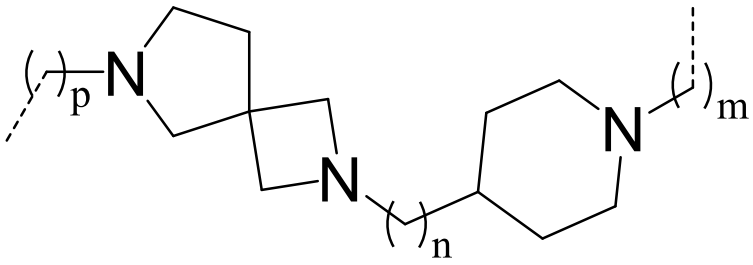
,



,

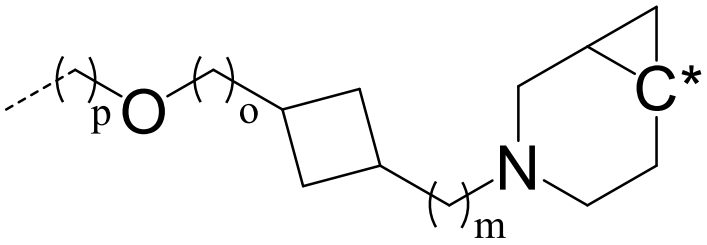


,

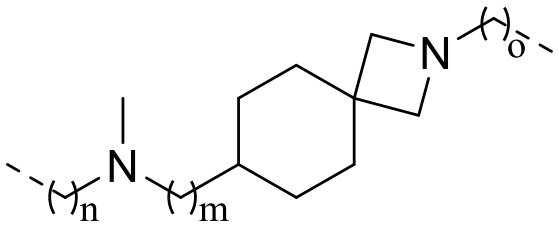


5

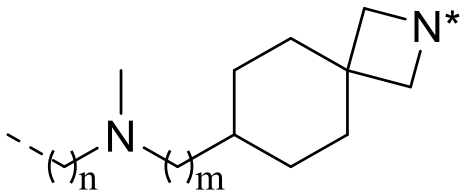
,


p
O
o
C*
N
m

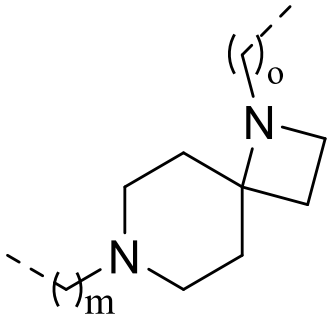
,


N
o
N
n
m

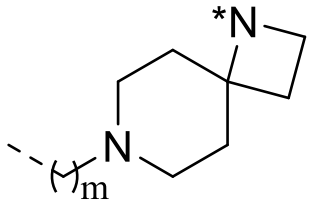
,


N*
N
n
m

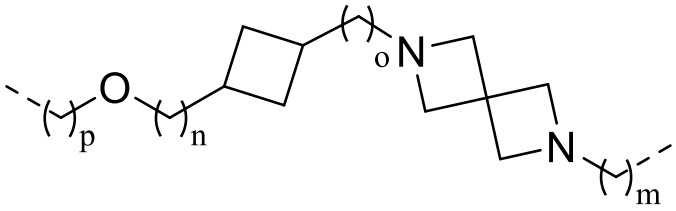
,


o
N
N
m

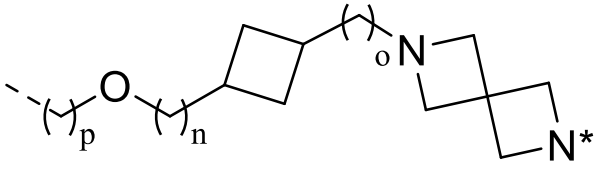
,


*N
N
m

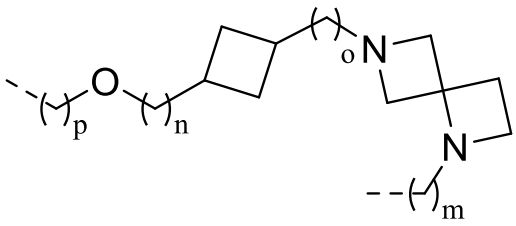
,


o
N
p
O
n
N
m

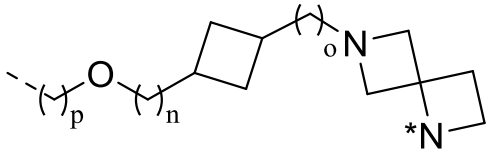
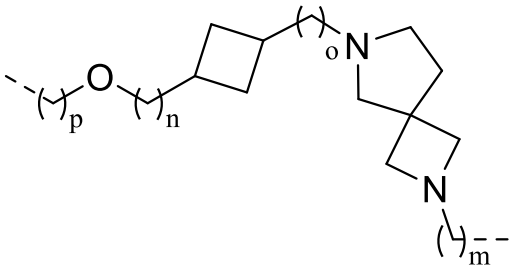
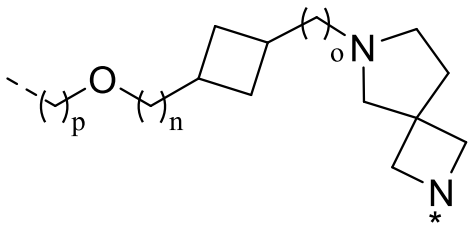
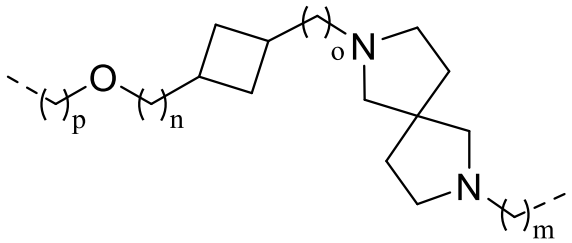
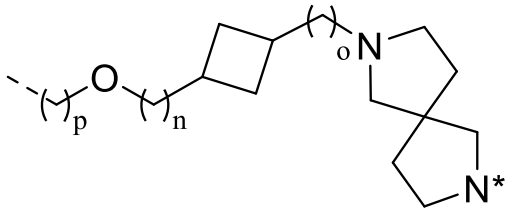
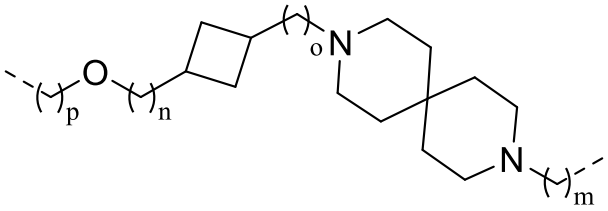
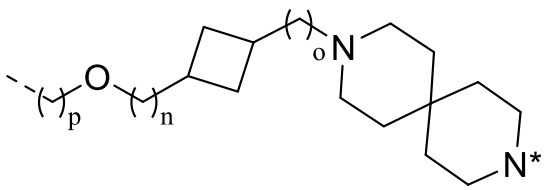
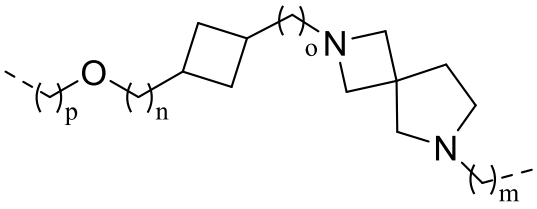
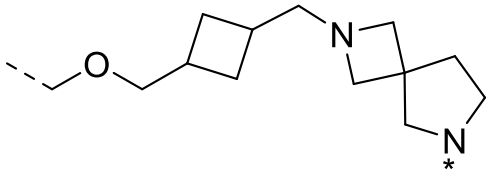
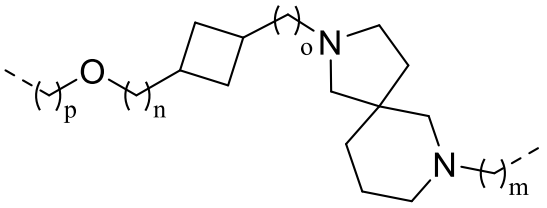
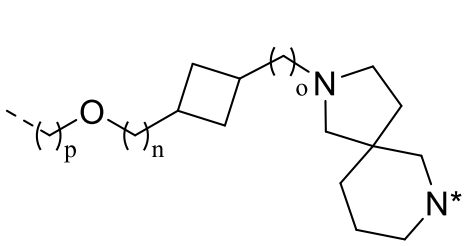
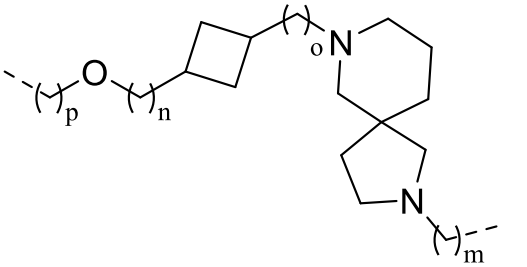
,


o
N
p
O
n
N*

,

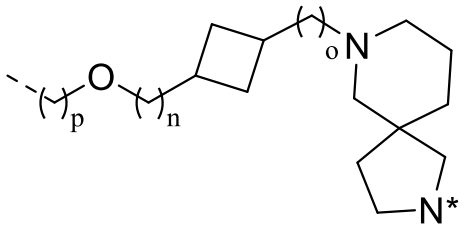
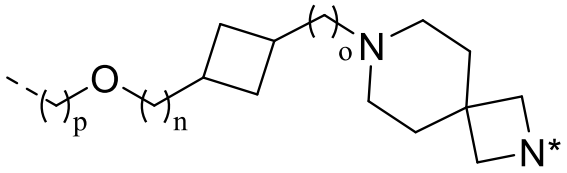
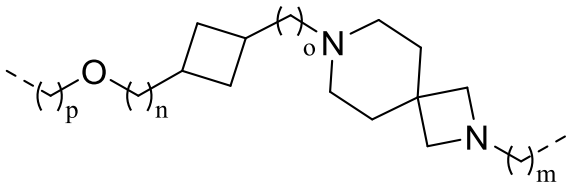
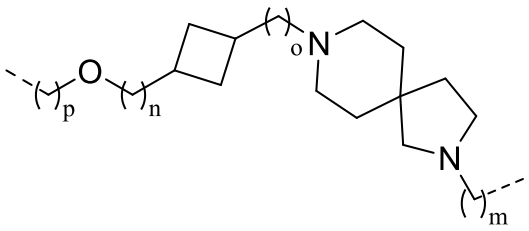
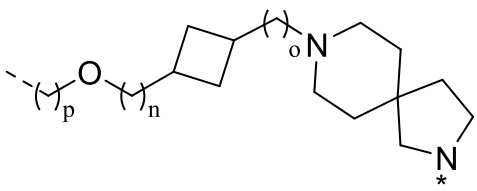
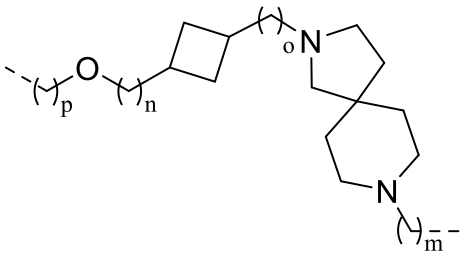
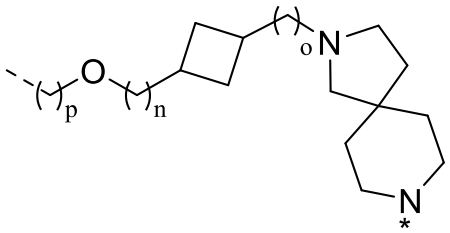
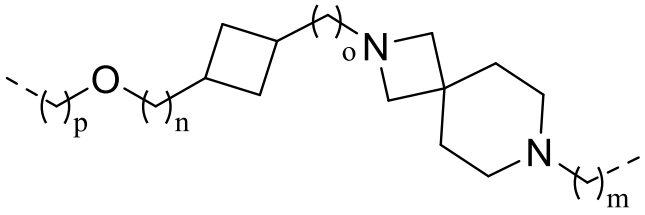
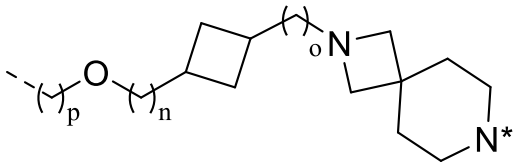
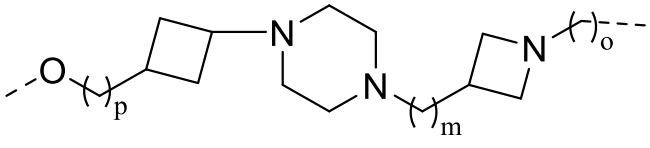
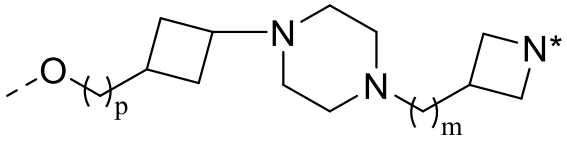

o
N
p
O
n
N
m

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

,

en donde:

los grupos enlazadores químicos anteriores que no incluyen sustituciones se sustituyen opcionalmente con al menos una de: (i) =O y (ii) 1-4 (p. ej., 1, 2, 3, o 4) sustituciones

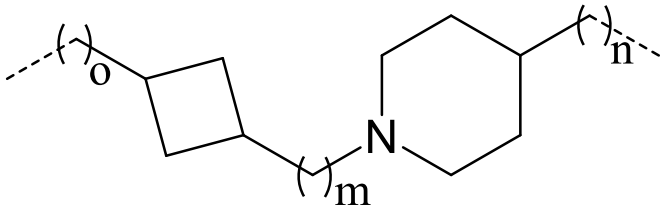
seleccionadas independientemente de un alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo) y un halógeno (p. ej., F, Cl, o Br);

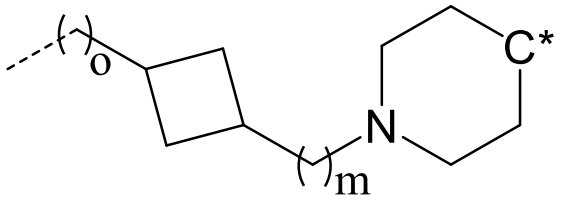
el * indica un átomo (p. ej., un nitrógeno o carbono) que está unido covalentemente al CLM o al PTM, o que se comparte con el CLM o el PTM;

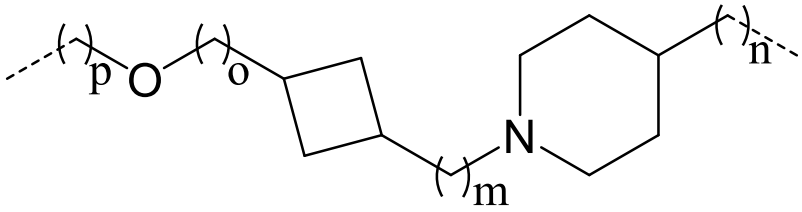
indica el punto de unión al PTM o al CLM; y

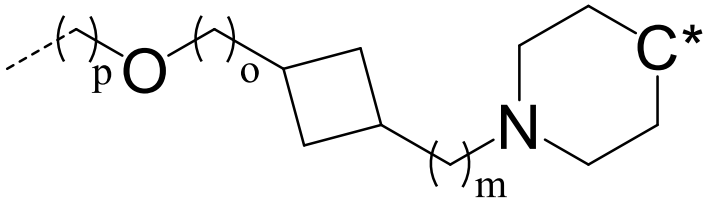
cada m, n y o, es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (preferentemente 0, 1, 2, o 3).

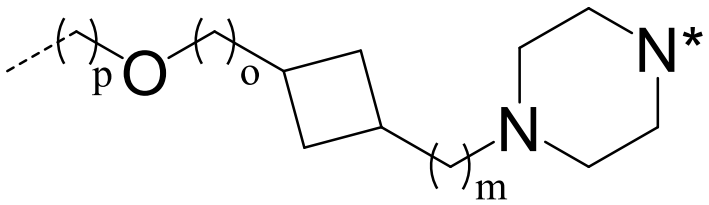
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador químico es:



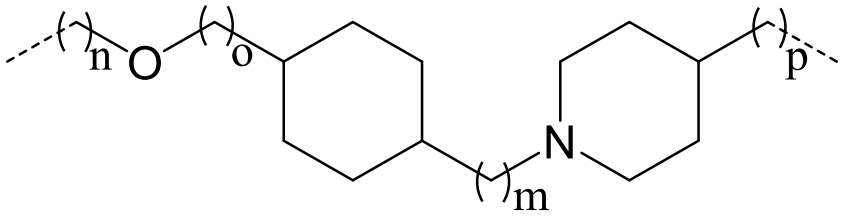
,


,


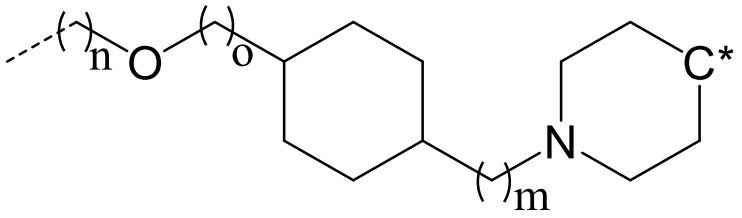
,


,


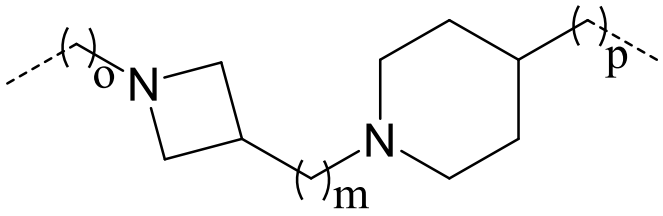
,



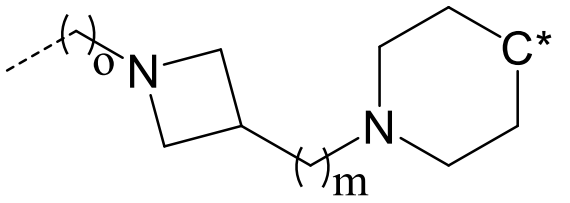
,



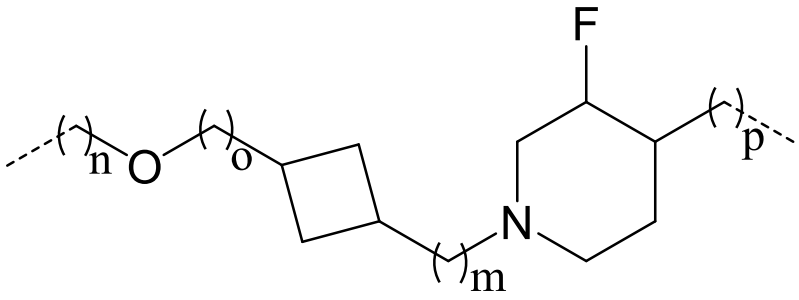
,



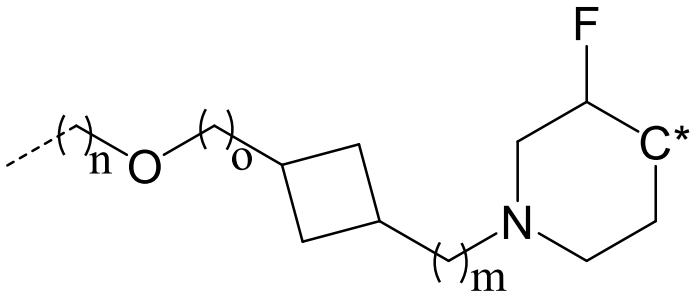
,



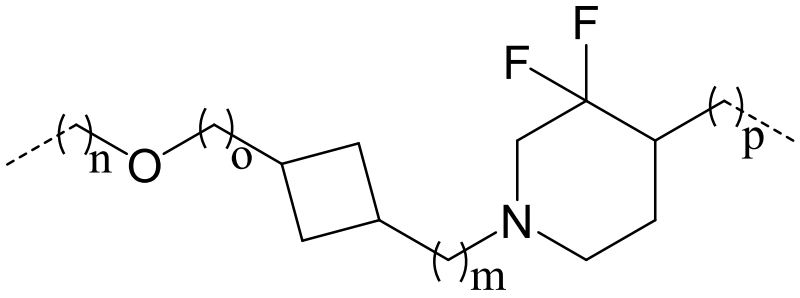
,



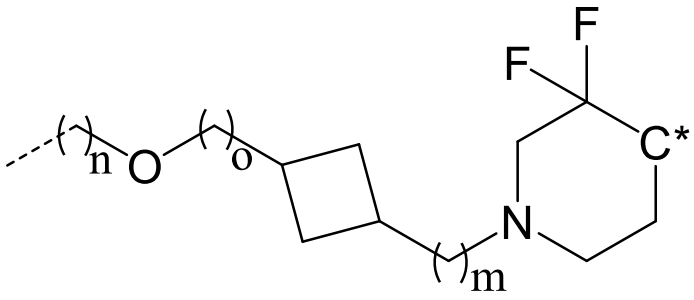
,



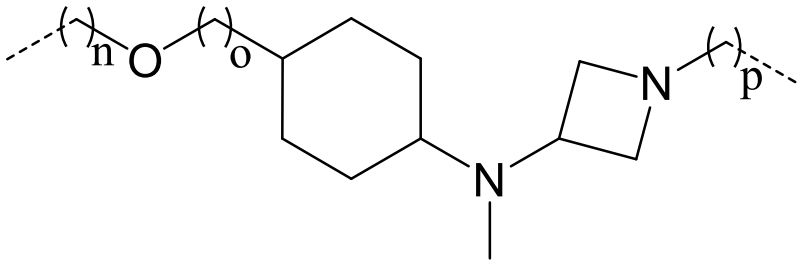
5 ,



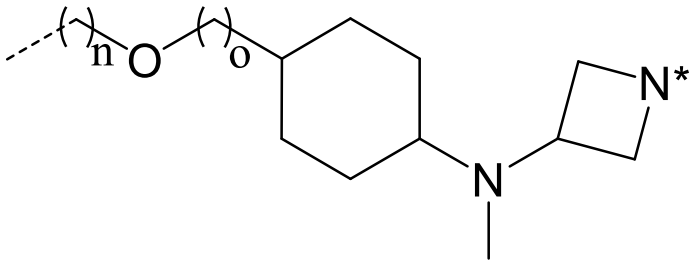
,



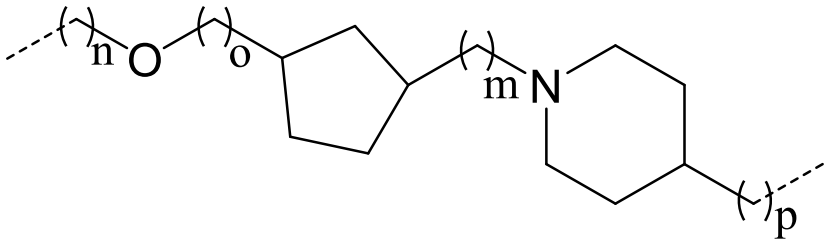
,



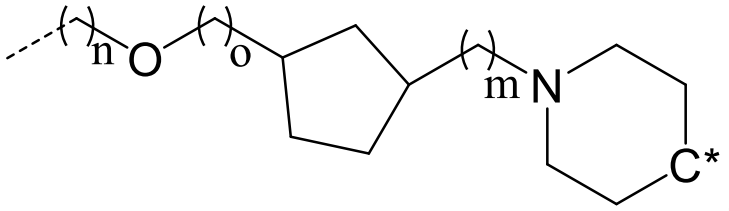
,

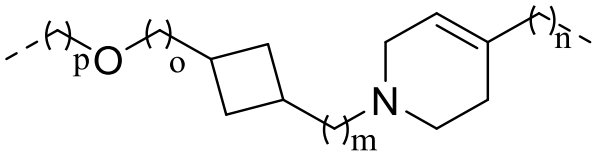


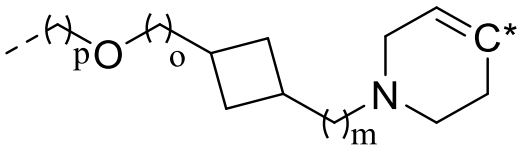
,

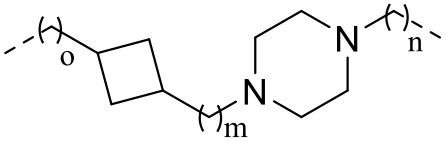


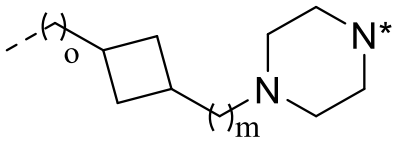
5 ,

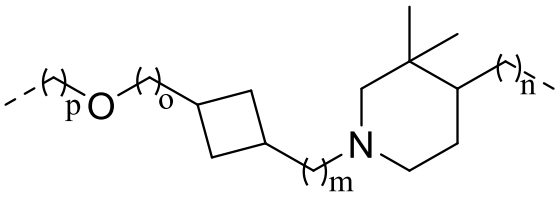

,

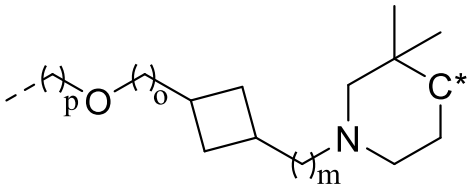

,

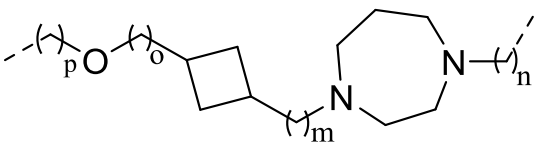

,

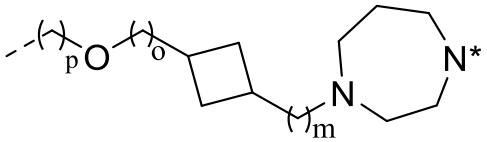

,

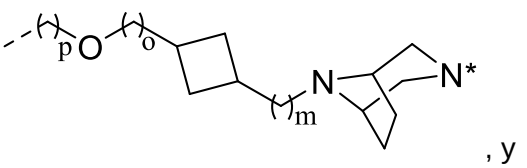

,

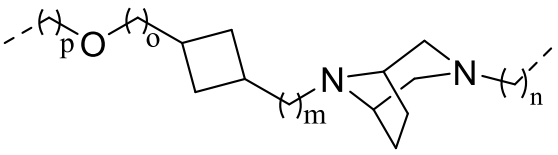

,


,


,


,


, y


,

en donde:

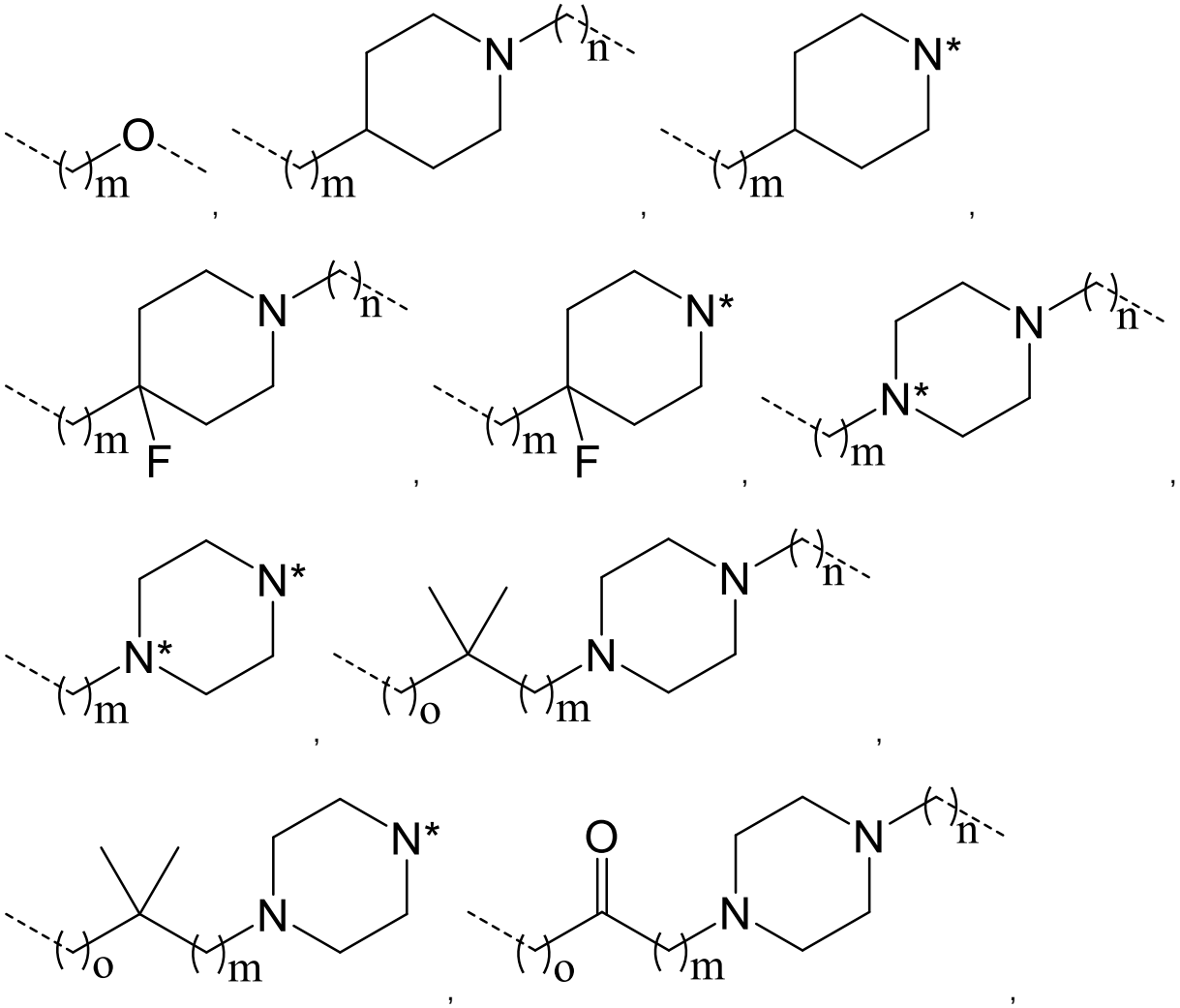
los grupos enlazadores químicos anteriores que no incluyen sustituciones se sustituyen opcionalmente con al menos una de: (i) =O y (ii) 1-4 (p. ej., 1, 2, 3, o 4) sustituciones seleccionadas independientemente de un alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo) y un halógeno (p. ej., F, Cl, o Br);

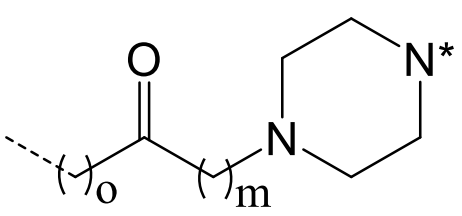
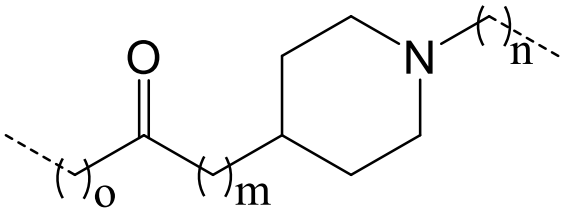
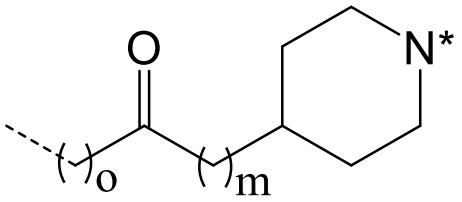
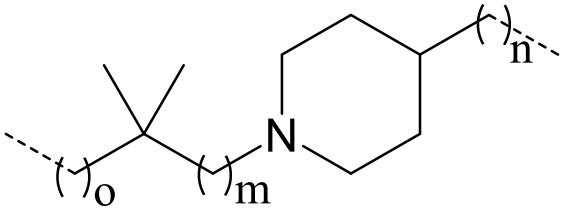
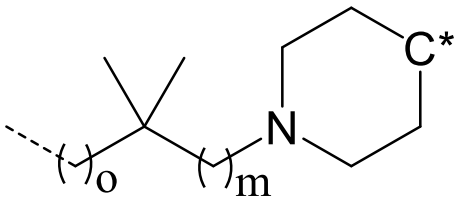
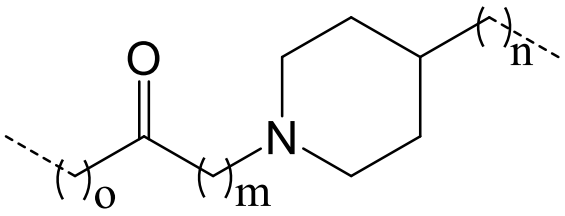
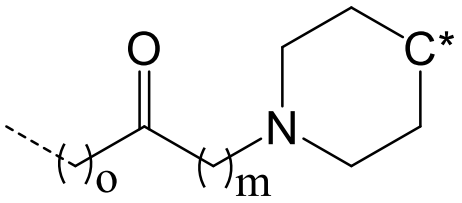
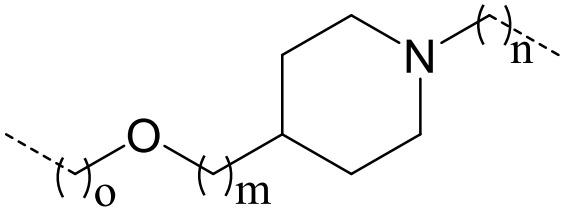
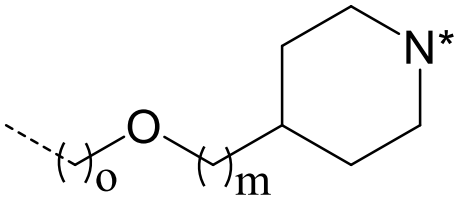
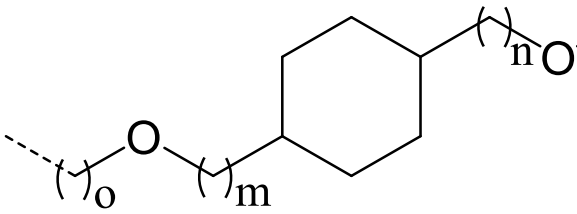
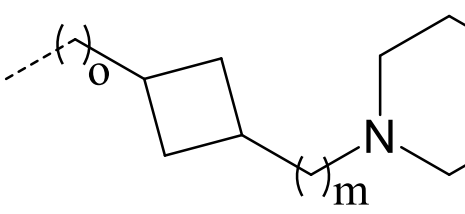
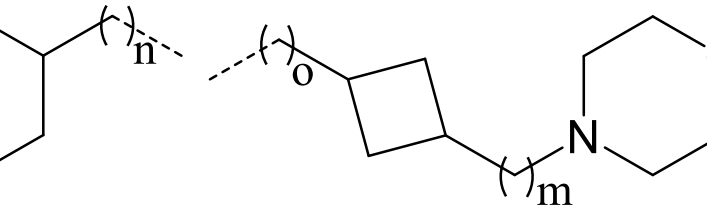
el * indica un átomo (p. ej., un nitrógeno o carbono) que está unido covalentemente al CLM o al PTM, o que se comparte con el CLM o el PTM;

 indica el punto de unión al PTM o al CLM; y

cada m, n, o, y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (preferentemente 0, 1, 2, o 3).

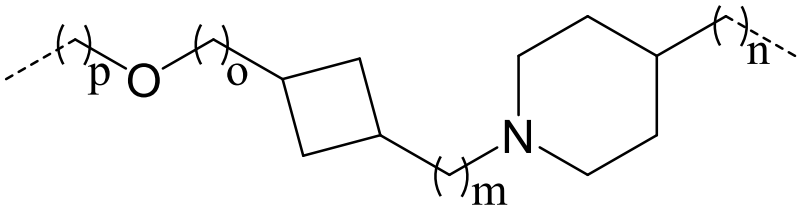
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada de:



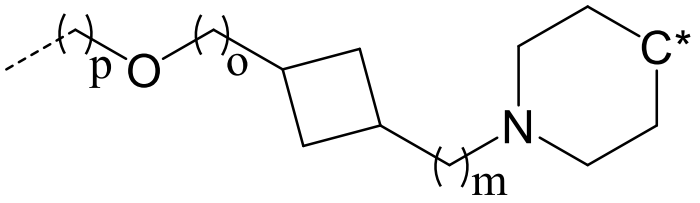

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

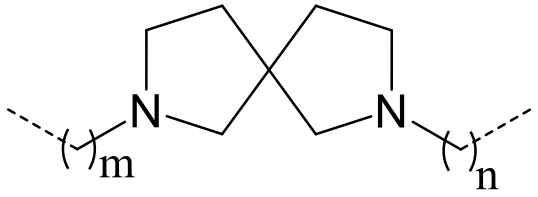
,


p
O
o
N
m
n

,


p
O
o
N
m
C*

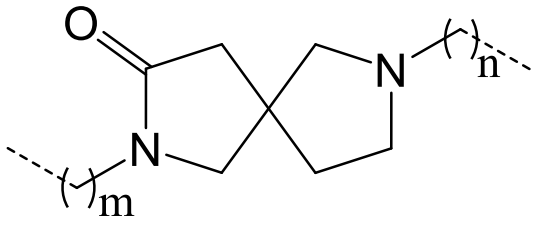
,


N
m
N
n

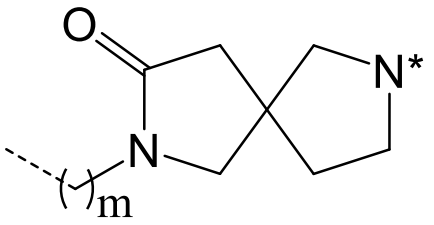
,


N
m
N*

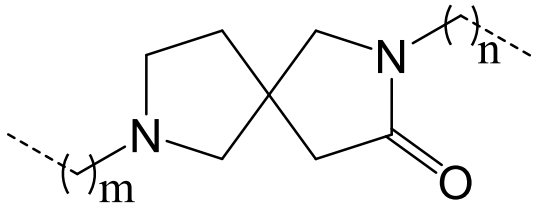
,


O
N
m
N
n

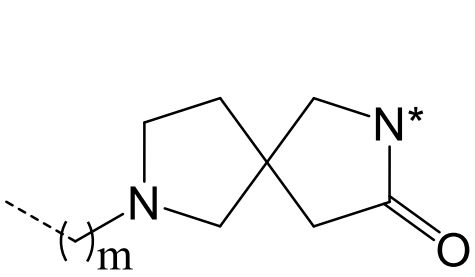
,


O
N
m
N*

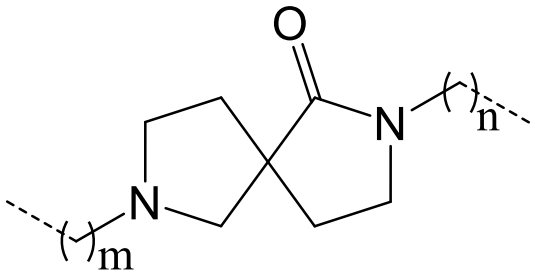
,


N
m
N
n
O

,

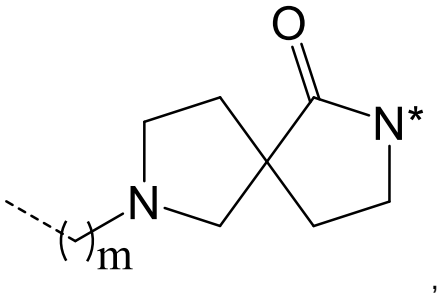

N
m
N*
O

,

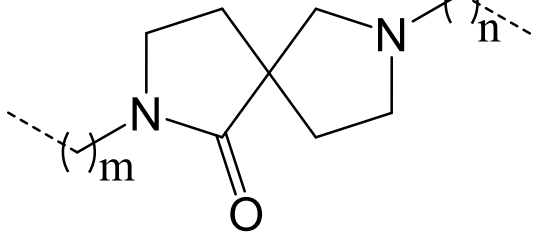

O
N
m
N
n

,

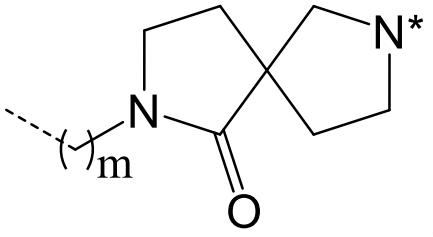
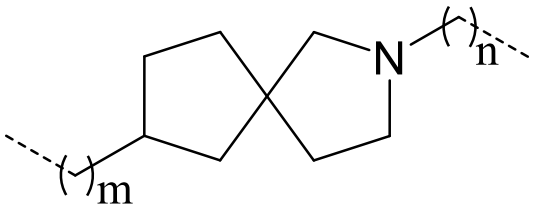
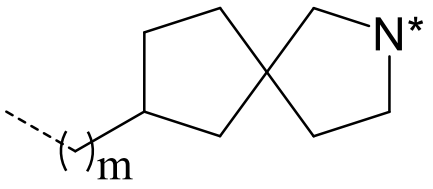
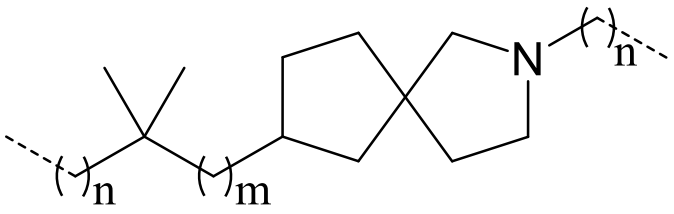
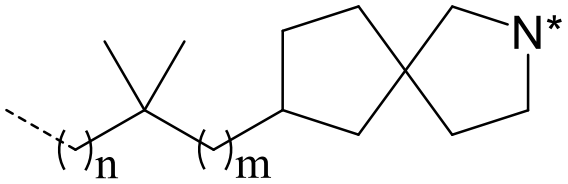
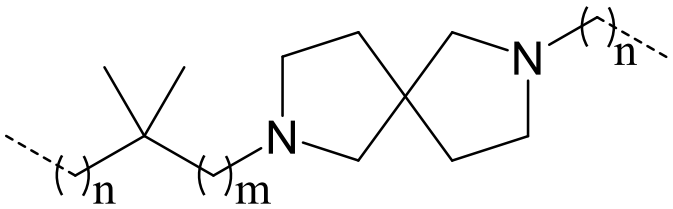
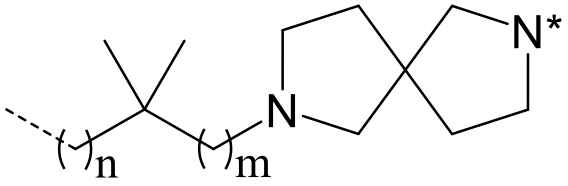
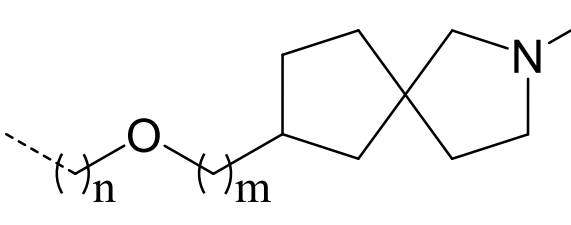
5

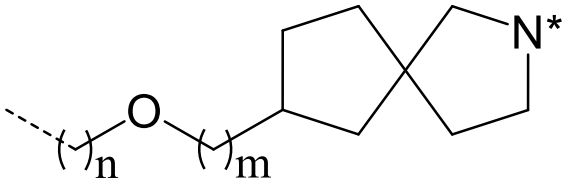

O
N
m
N*

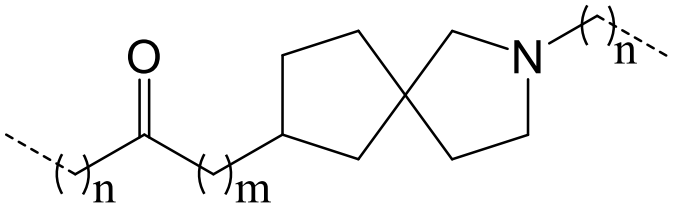
,

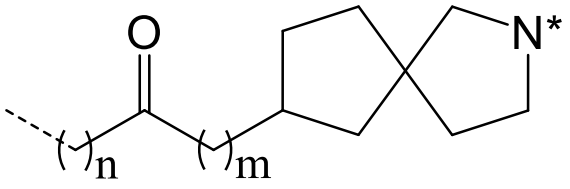

N
m
N
n
O

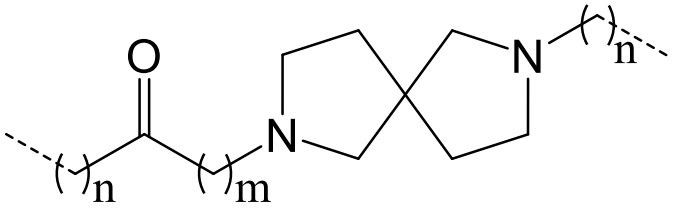
,

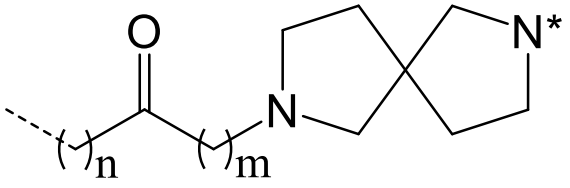

N*
N
m
O
,

N
n
m
,

N*
m
,

N
n
n
m
,

N*
n
m
,

N
n
N
n
m
,

N*
N
n
m
,

N
n
O
m
,

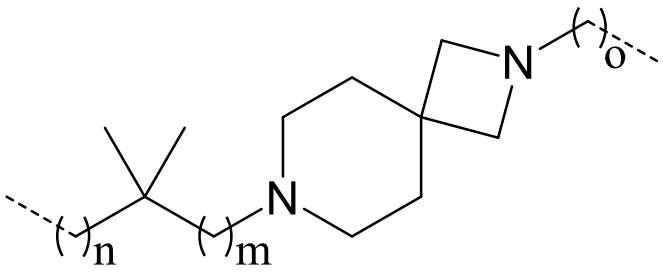

N*
O
n
m
,

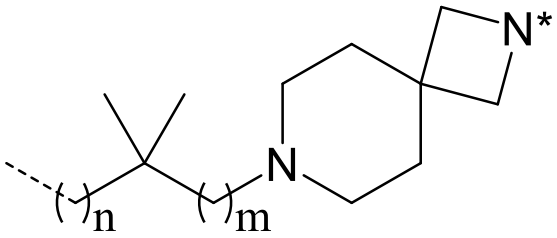

O
N
n
n
m
,

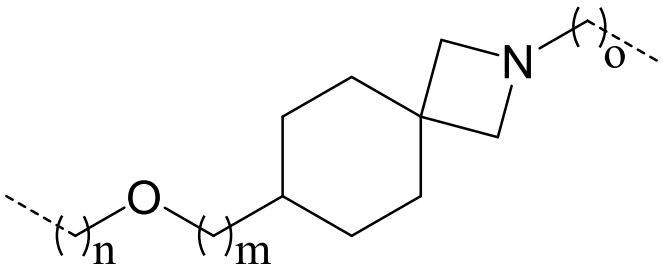

O
N*
n
m
,

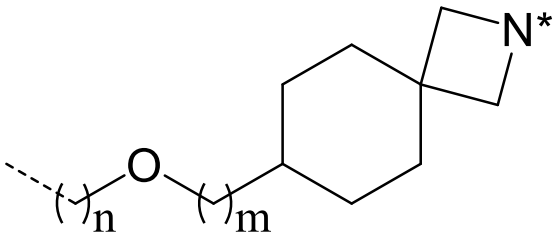
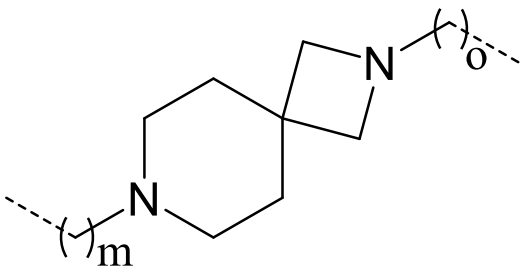
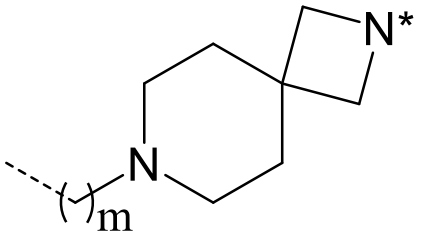
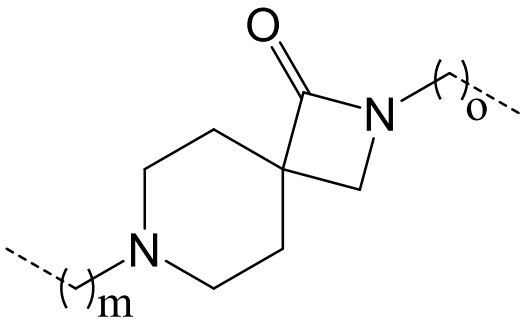
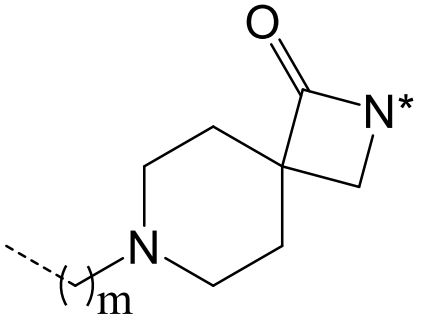
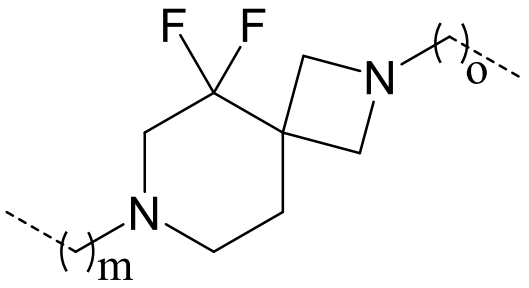
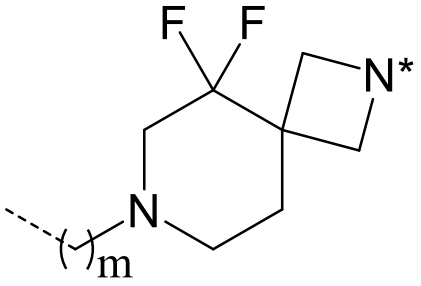
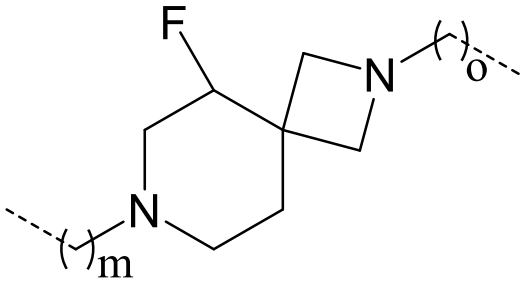

O
N
n
N
n
m
,

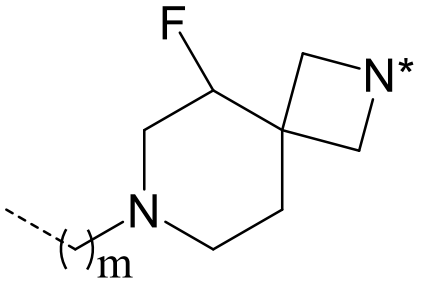
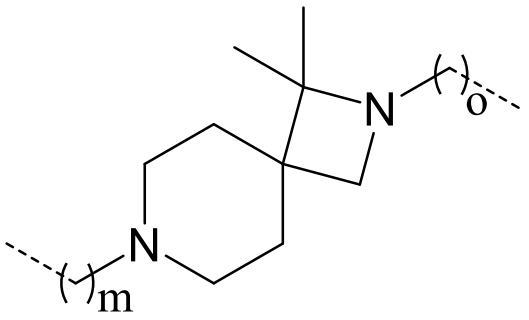
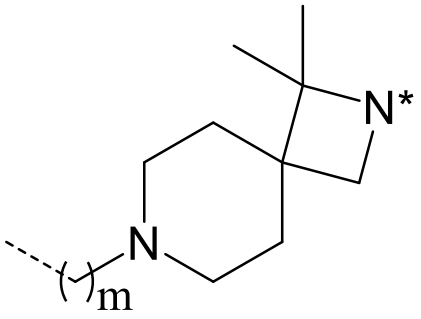
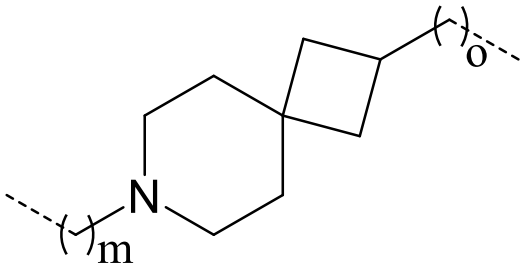
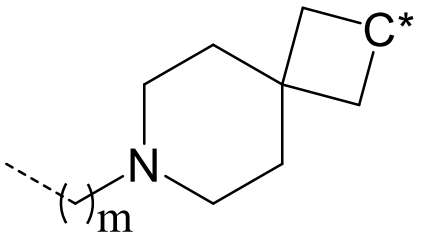
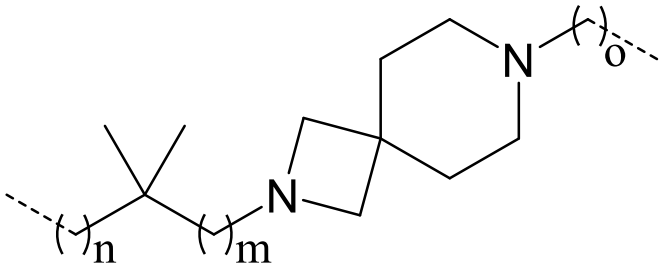
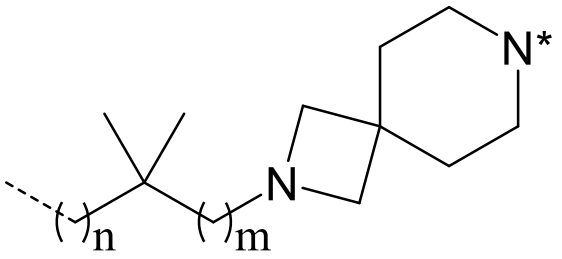
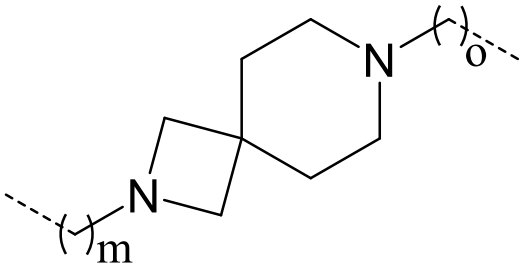
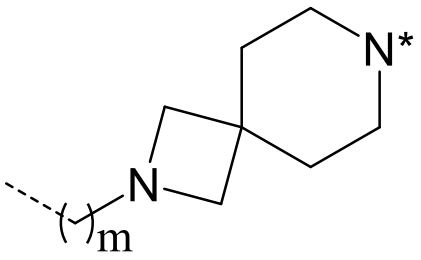
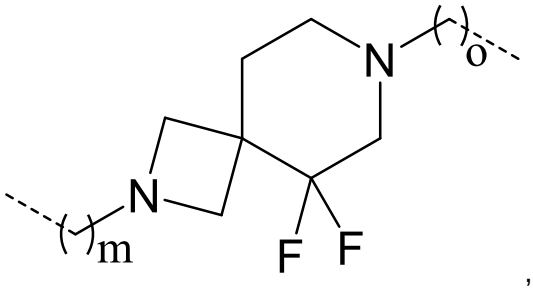

O
N*
N
n
m
,

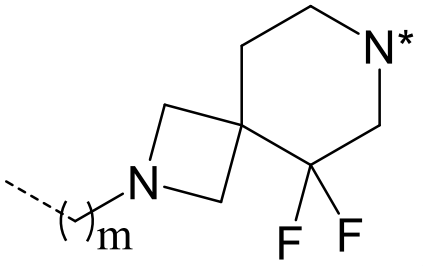

N
o
N
n
m
,

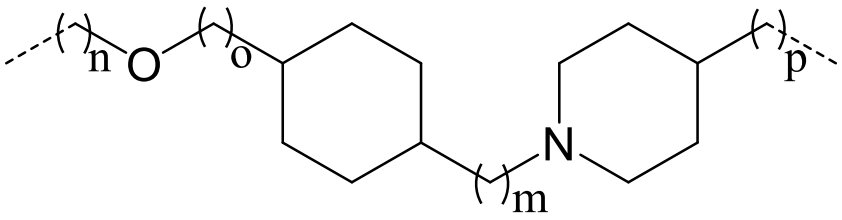

N*
N
n
m
,

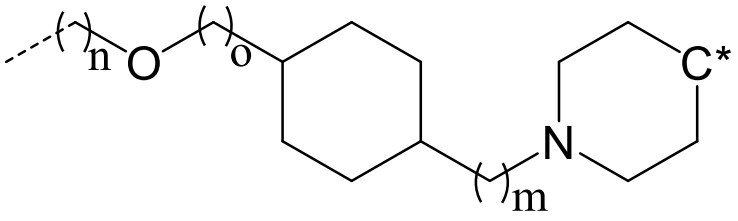

N
o
O
n
m
,

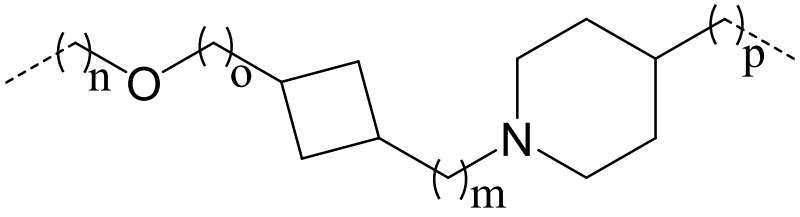

N*
O
n
m
,

N
o
N
m
,

N*
N
m
,

O
N
o
N
m
,

O
N*
N
m
,

F
F
N
o
N
m
,

F
F
N*
N
m
,

F
N
o
N
m
,

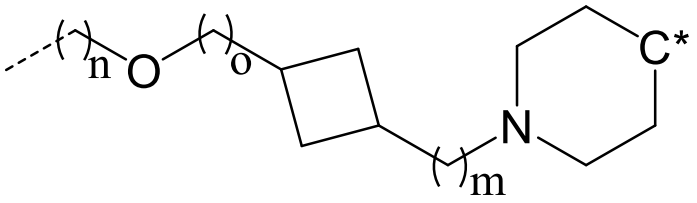

F
N*
N
m
,

N
o
N
m
,

N*
N
m
,

o
N
m
,

C*
N
m
,

N
o
N
n
m
,

N*
N
n
m
,

N
o
N
m
,

N*
N
m
,

N
o
N
m
F
F
,

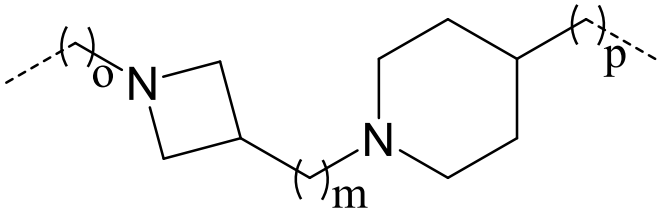

N*
N
m
F
F
,

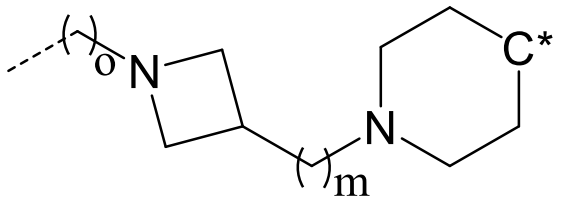

n
O
o
N
m
p
,

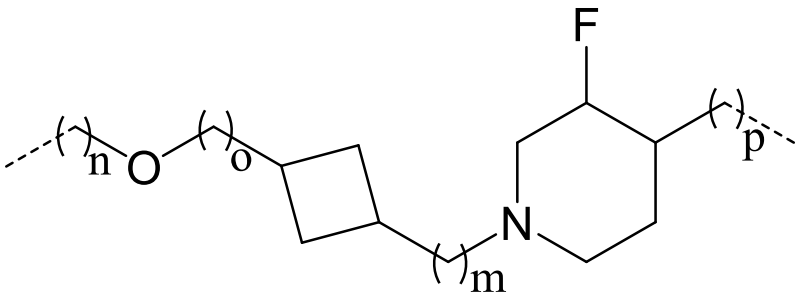

n
O
o
N
m
C*
,


n
O
o
N
m
p
,

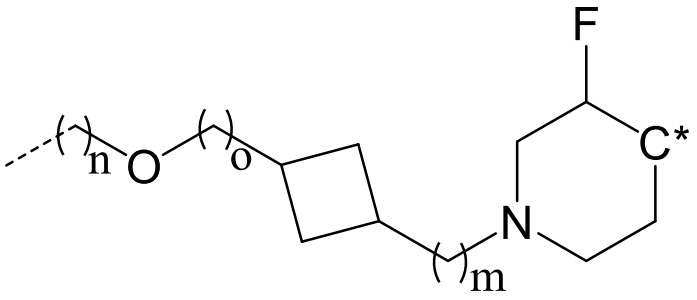

n
O
o
N
m
C*
,


o
N
N
m
p
,

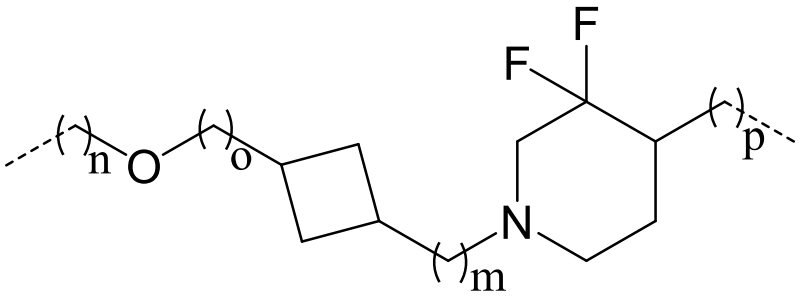

o
N
N
m
C*
,


F
n
O
o
p
N
m

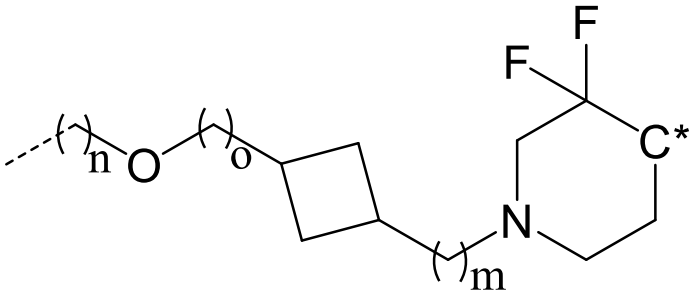
,


F
n
O
o
C*
N
m

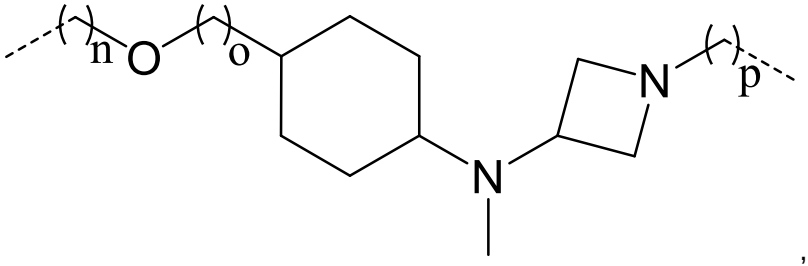
,


F
F
n
O
o
p
N
m

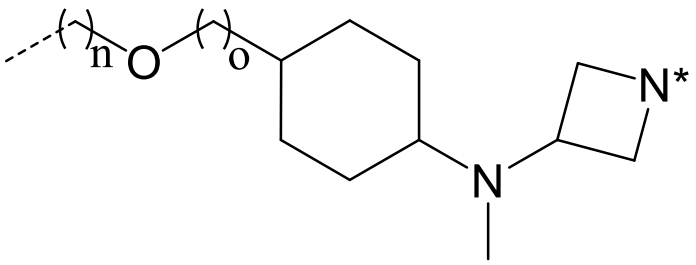
,

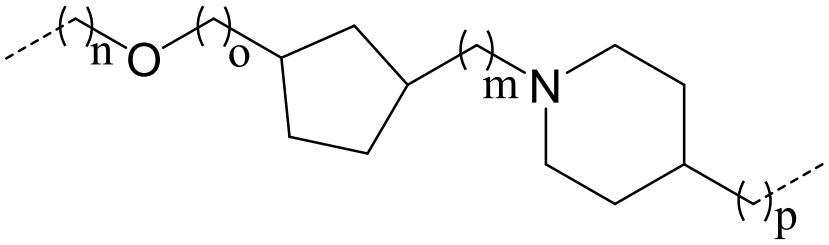

F
F
n
O
o
C*
N
m

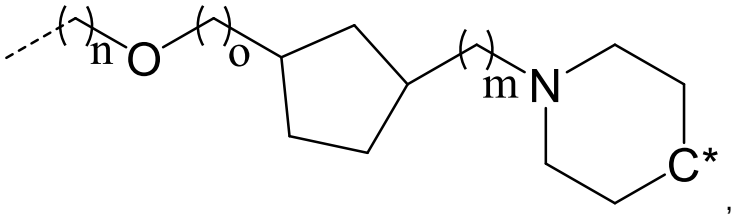
,

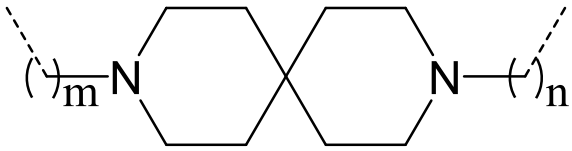

n
O
o
N
p
N

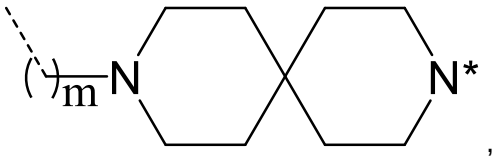
,

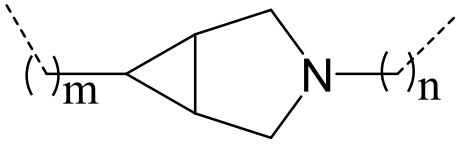

n
O
o
N*
N
,

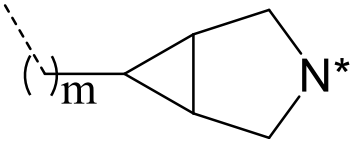

n
O
o
m
N
p
,

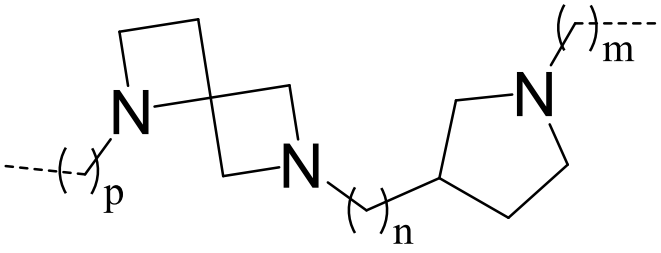

n
O
o
m
N
C*
,

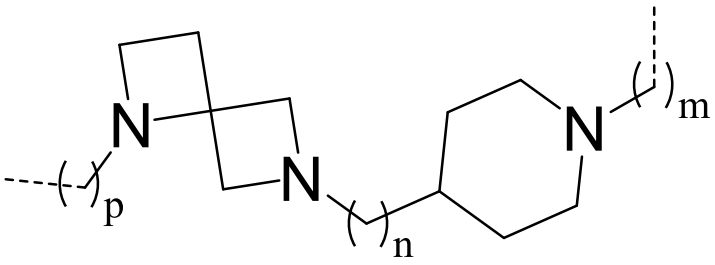

m
N
N
n
,


m
N
N*
,

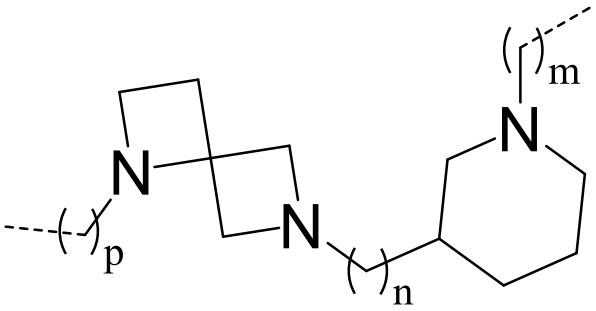

m
N
n
,


m
N*
,

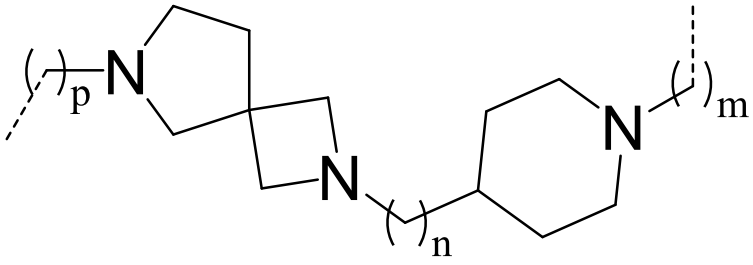

m
N
N
p
N
n
,


N
N
N
p
n
m

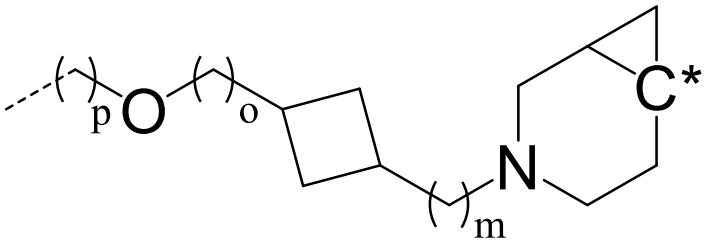
,


N
N
N
p
n
m

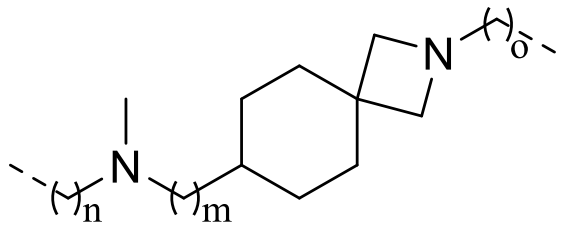
,


N
N
N
p
n
m

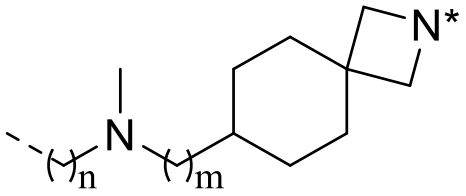
,


O
N
C*
p
o
m

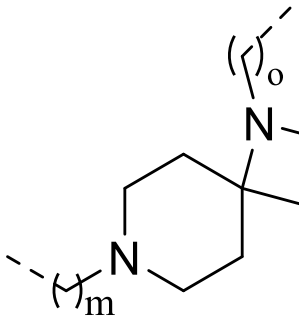
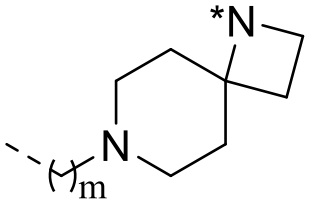
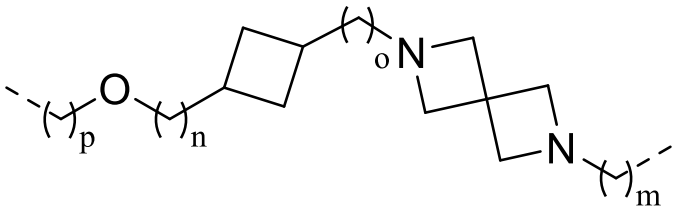
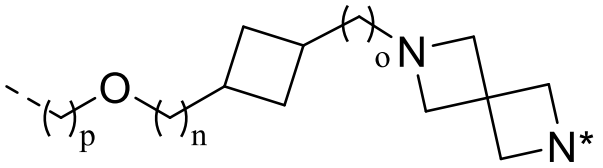
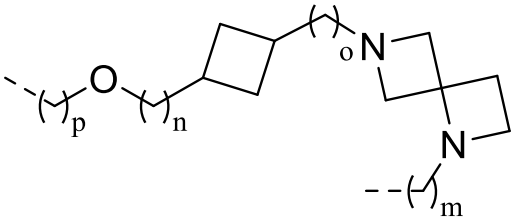
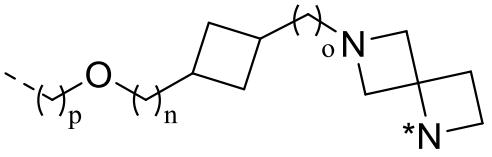
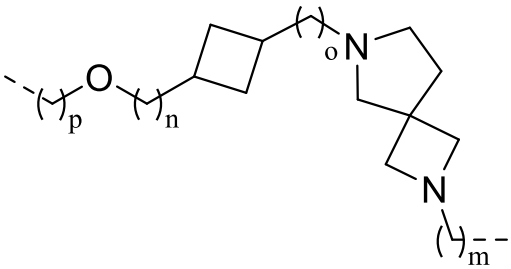
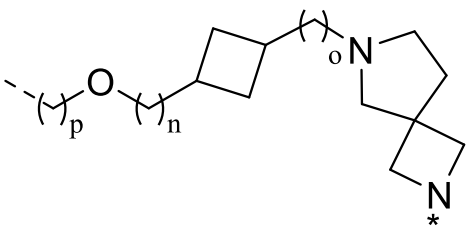
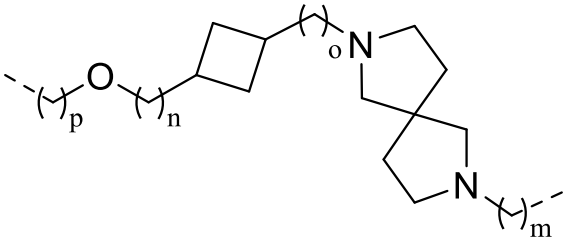
,


N
N
o
n
m

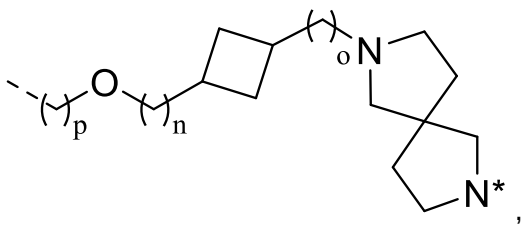
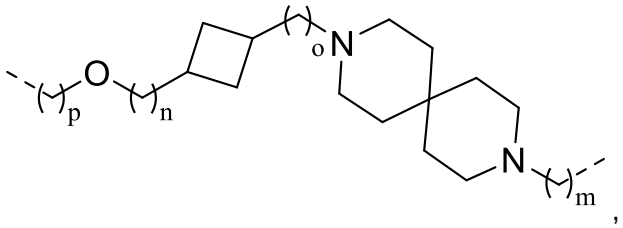
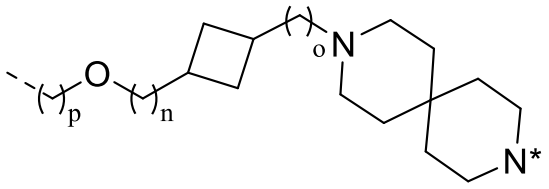
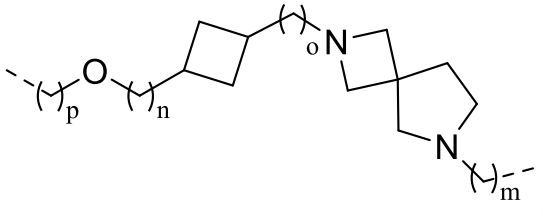
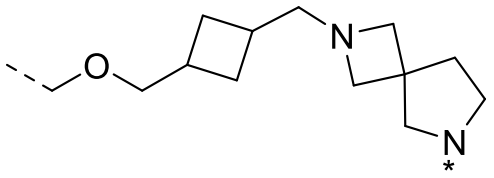
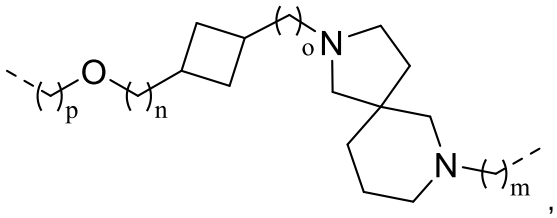
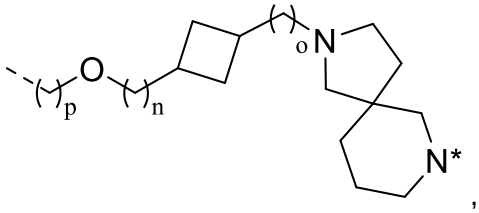
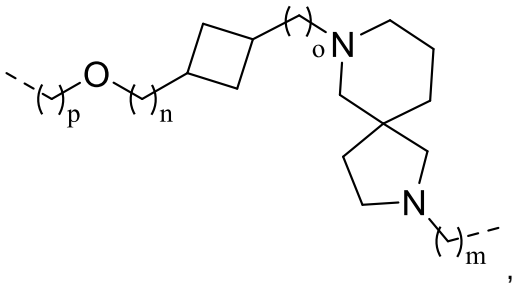
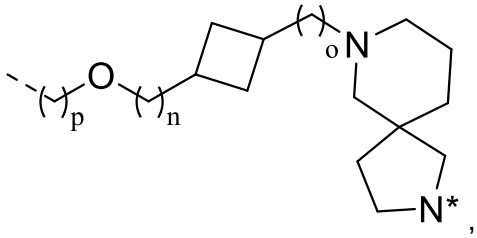
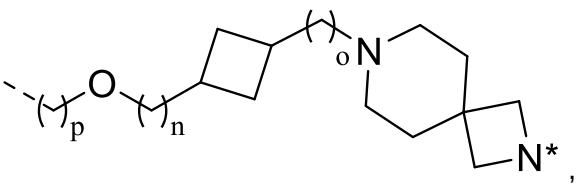
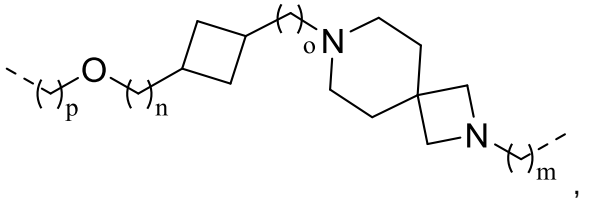
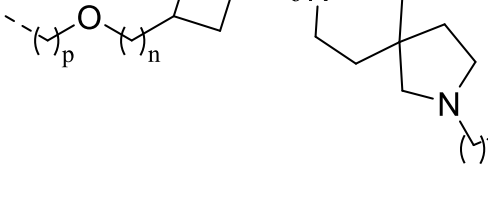
,


N*
N
n
m

,

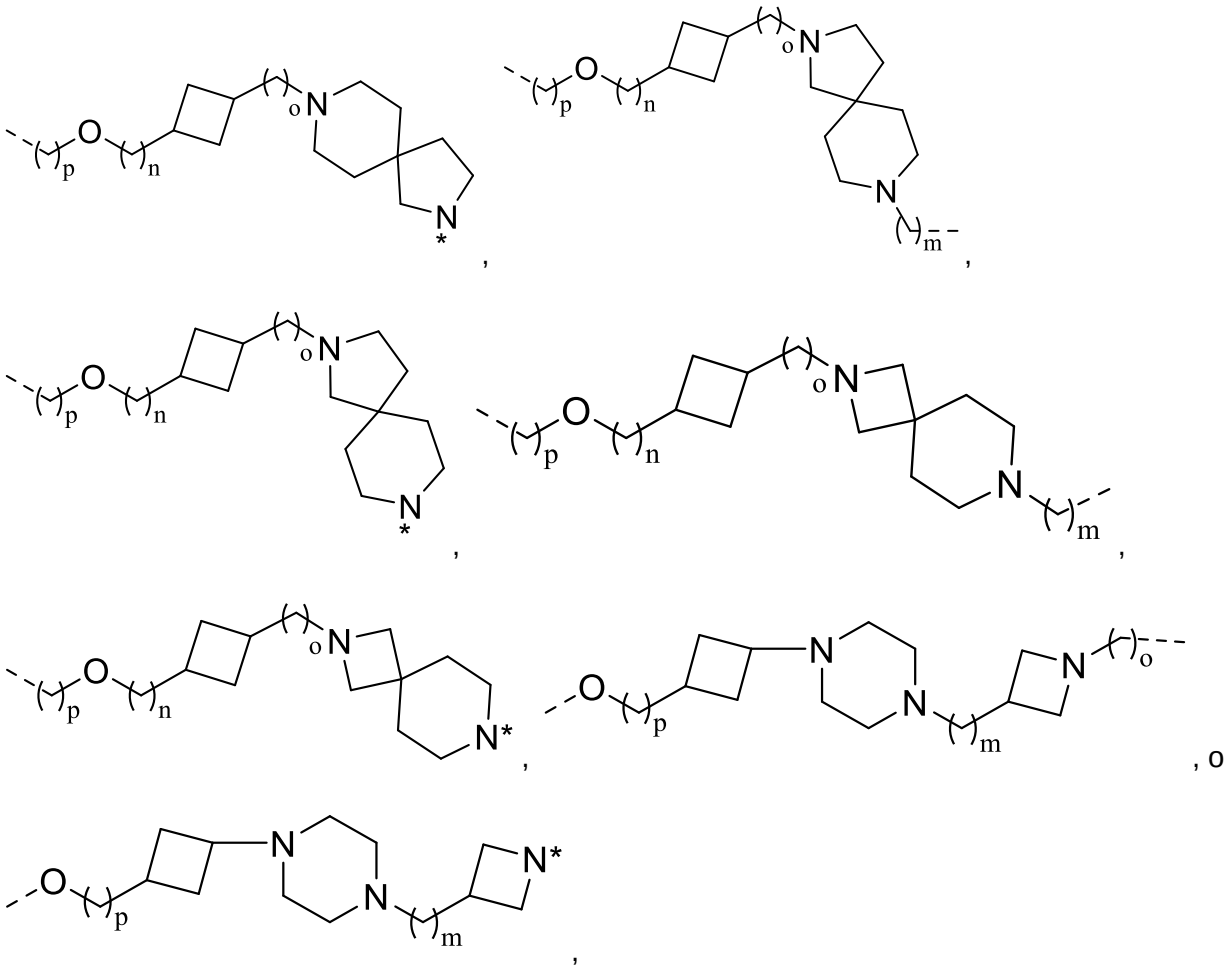










5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,



en donde:

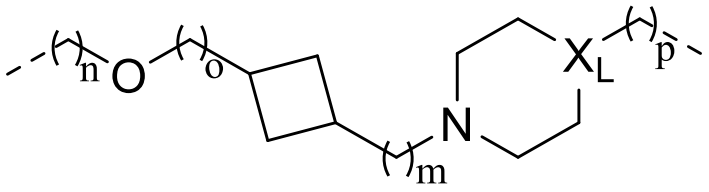
los enlazadores (L) anteriores que no incluyen sustituciones se sustituyen opcionalmente con al menos una de: (i) =O y (ii) 1-4 (p. ej., 1, 2, 3, o 4) sustituciones seleccionadas independientemente de un alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo) y un halógeno (p. ej., F, Cl, o Br);

el * indica un átomo (p. ej., un nitrógeno, carbono u oxígeno) que está unido covalentemente al ULM o al PTM, o que se comparte con el ULM o el PTM;

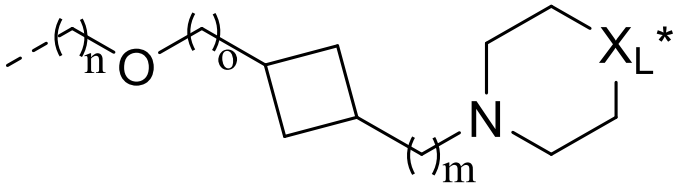
 indica el punto de unión al PTM o al ULM; y

cada m, n, o, y es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (preferentemente 0, 1, 2, o 3).

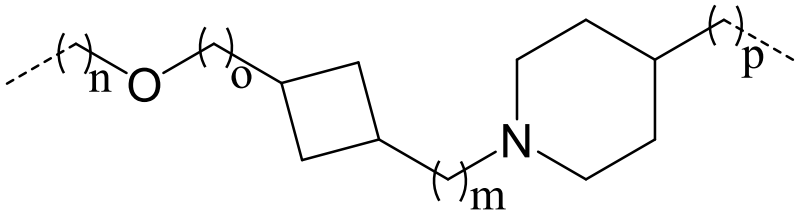
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador tiene la estructura química:



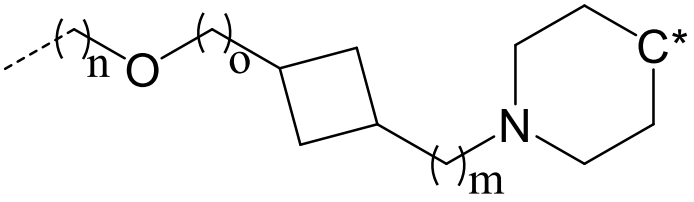
,



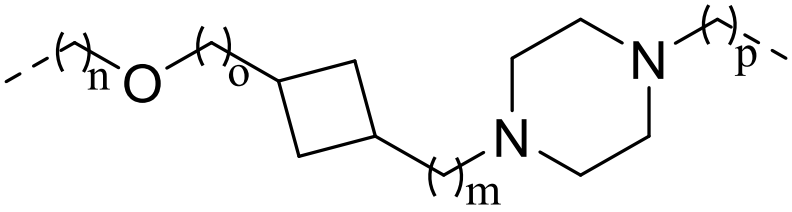
,



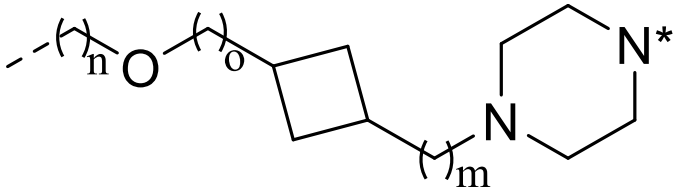
,



,



5 ,



,

en donde:

X_L es un grupo N o CH;

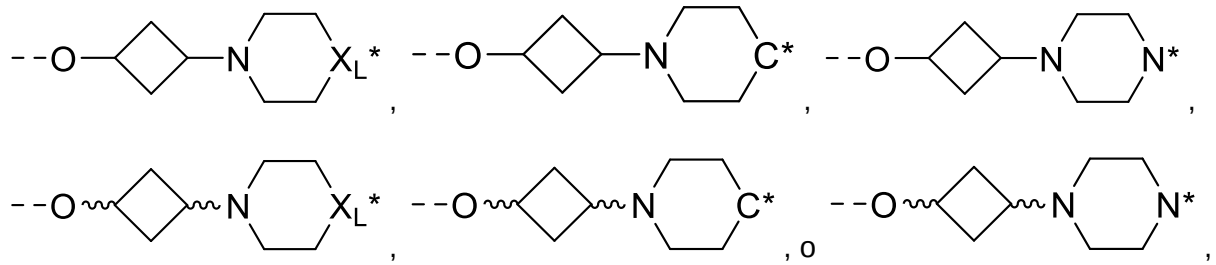
cada m, n, o, y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 (preferentemente 0, 1, 2, o 3);

el * indica un átomo (p. ej., un nitrógeno o carbono) que está unido covalentemente al CLM o al PTM, o que se comparte con el CLM o el PTM;

 indica el punto de unión al PTM o al CLM; y

el enlazador químico incluye 0-4 sustituciones (preferentemente 0, 1, o 2 sustituciones), cada sustitución independientemente un alquilo C_{1-3} (preferentemente, metilo).

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el enlazador tiene la estructura química:



en donde:

X_L es un grupo N o CH;

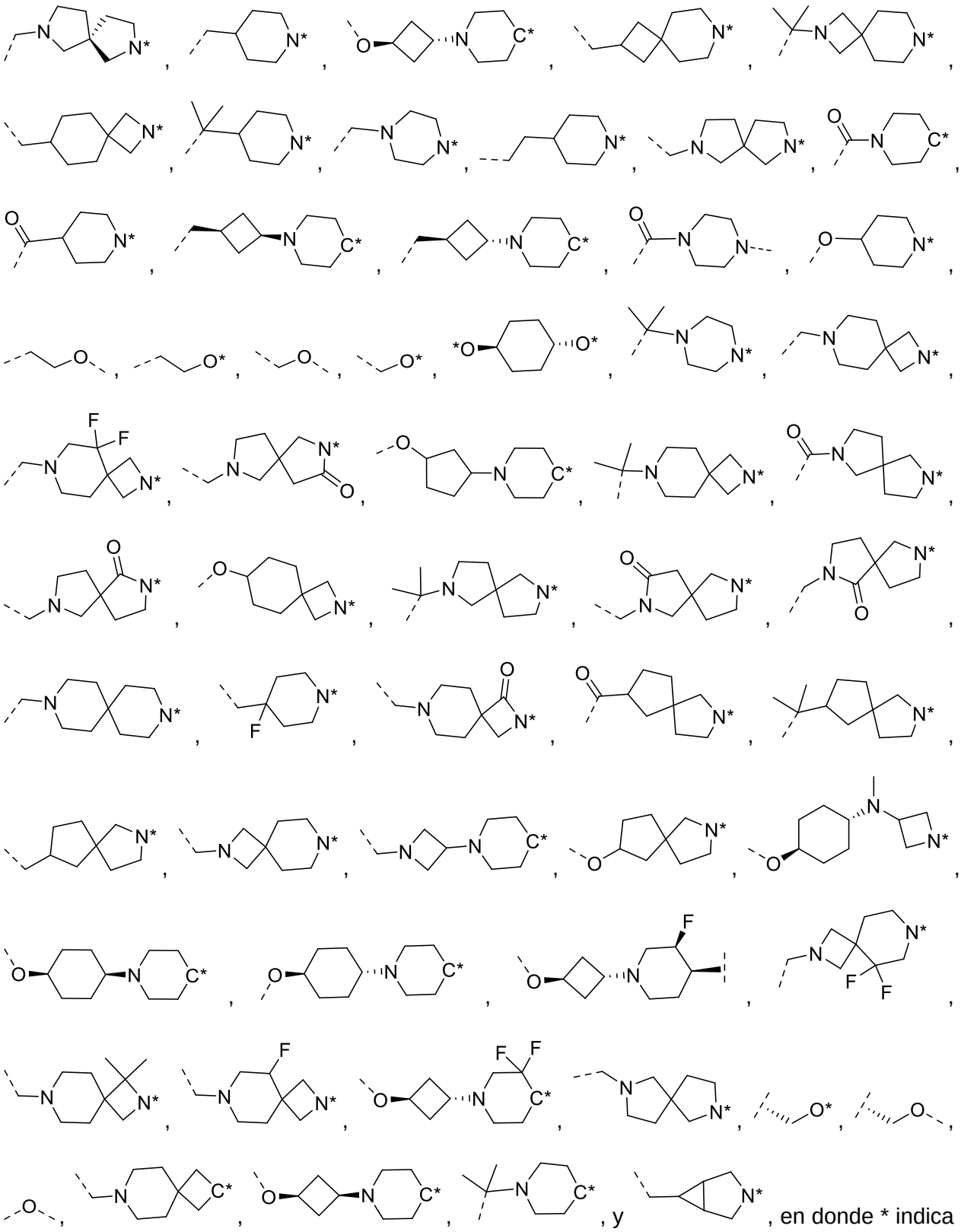
 representa un enlace estereoespecífico, en donde uno tiene una configuración (R) y el otro tiene una configuración (S);

el * indica un átomo (p. ej., un nitrógeno o carbono) que está unido covalentemente al CLM o al PTM, o que se comparte con el CLM o el PTM;

 indica el punto de unión al PTM o al CLM; y

el enlazador químico incluye 0-4 sustituciones (preferentemente 0, 1, o 2 sustituciones), cada sustitución independientemente un alquilo C_{1-3} (preferentemente, metilo).

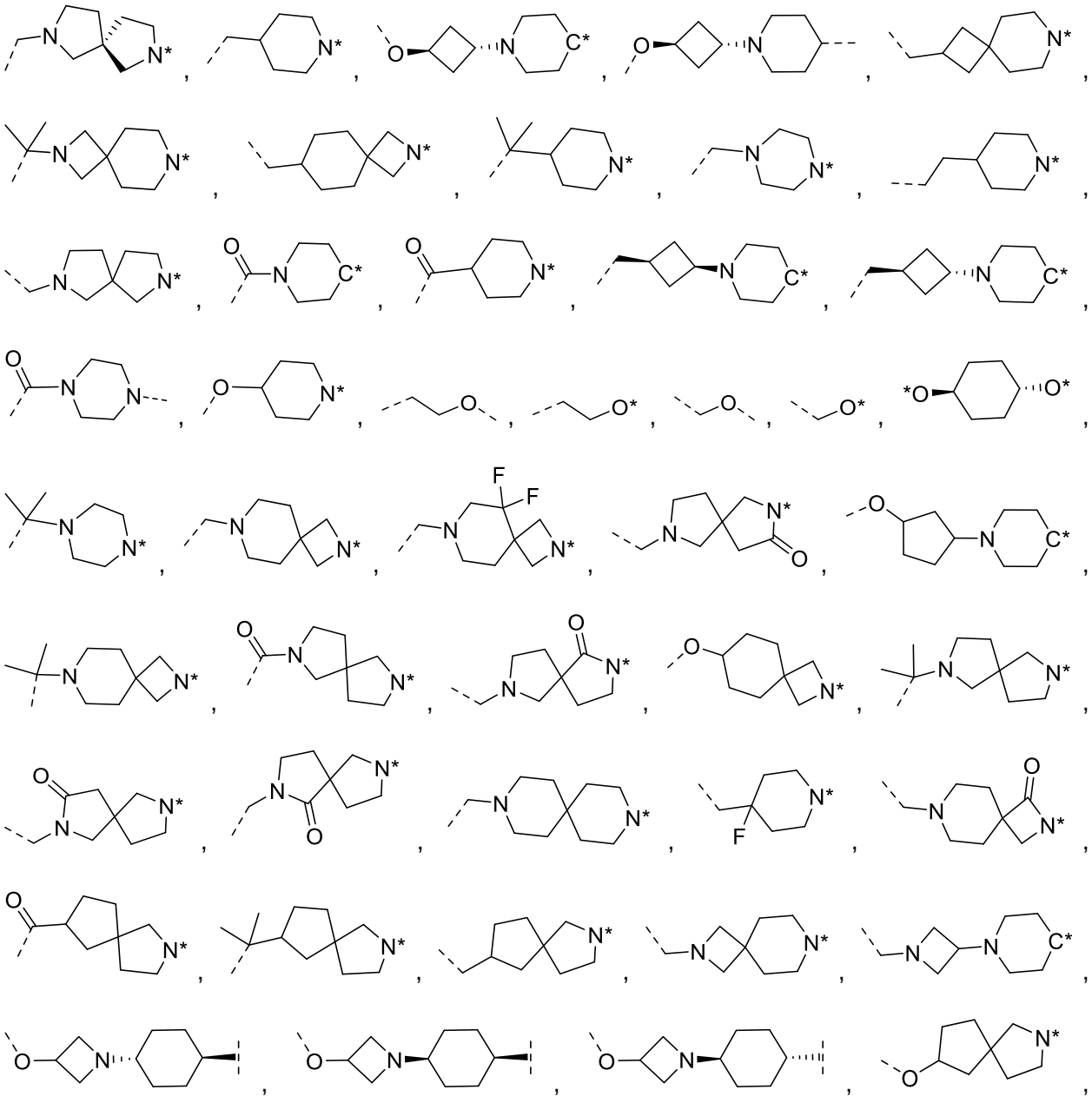
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

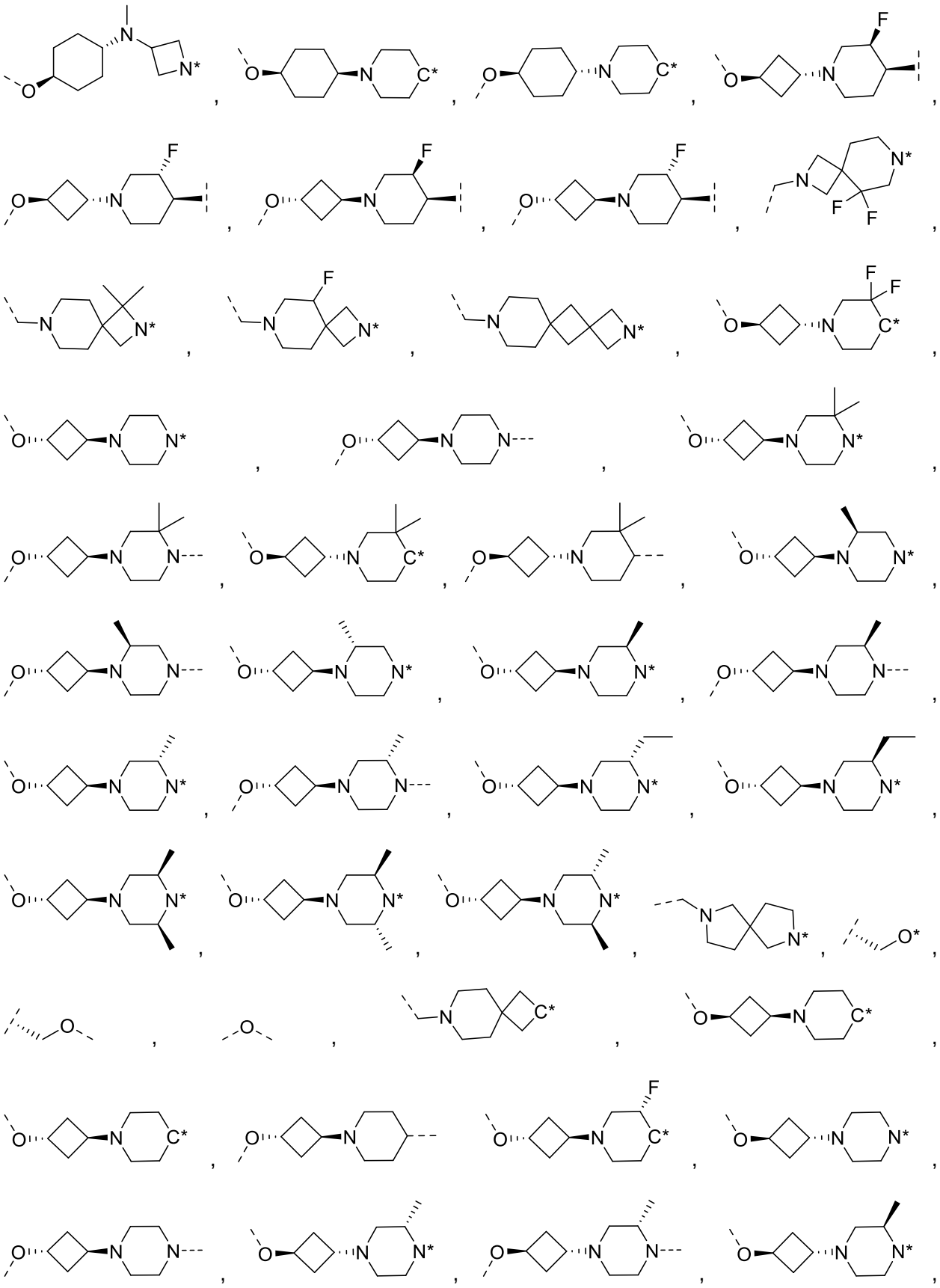


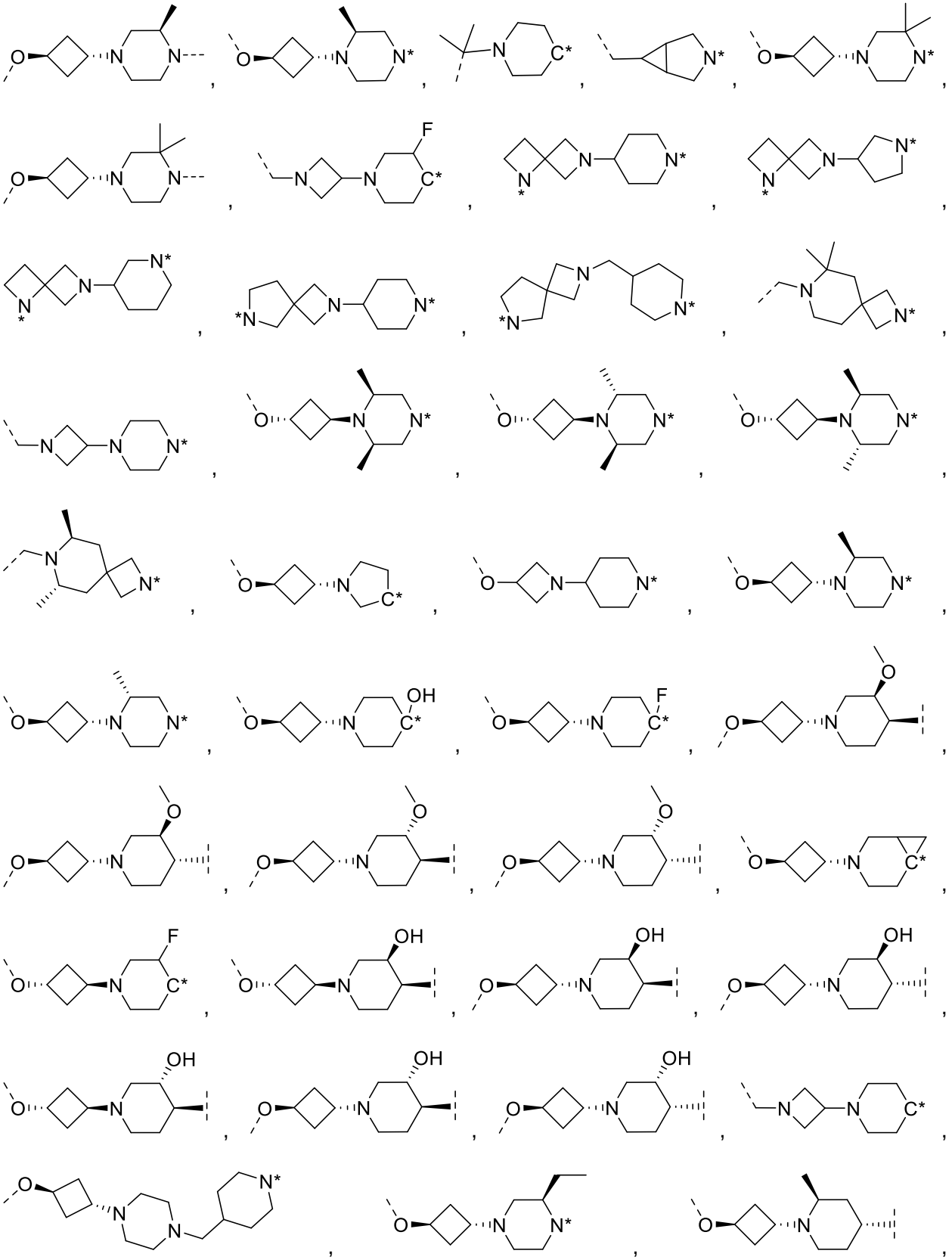
un átomo (por ejemplo, un carbono, nitrógeno u oxígeno) que está unido covalentemente al

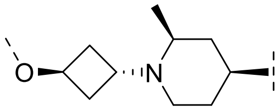
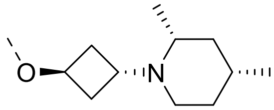
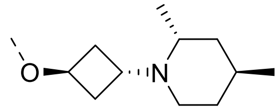
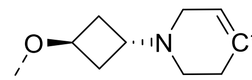
ULM o PTM, o que es compartido con el ULM o PTM, y cada uno de  ,  ,  , y  indica el punto de unión con el ULM o el PTM.

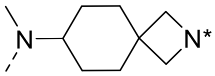
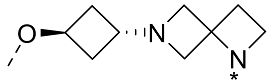
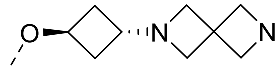
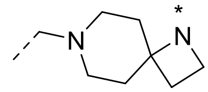
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

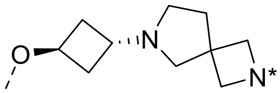
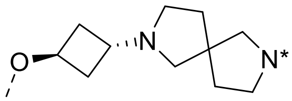
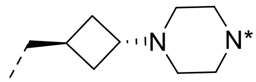
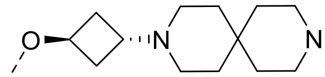


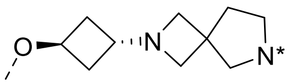
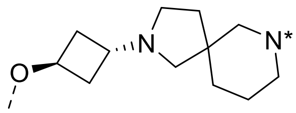
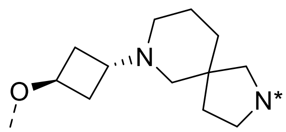
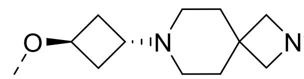


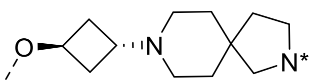
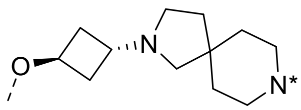
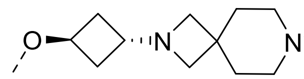


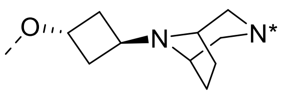
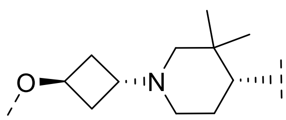
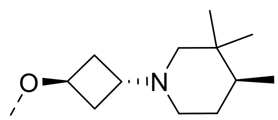
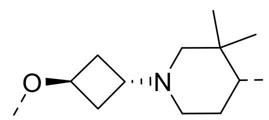
 ,  ,  ,  ,

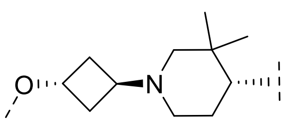
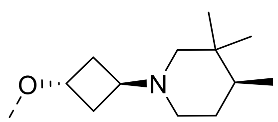
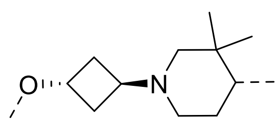
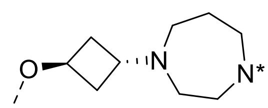
 ,  ,  ,  ,

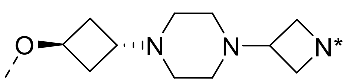
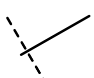
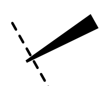
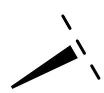
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

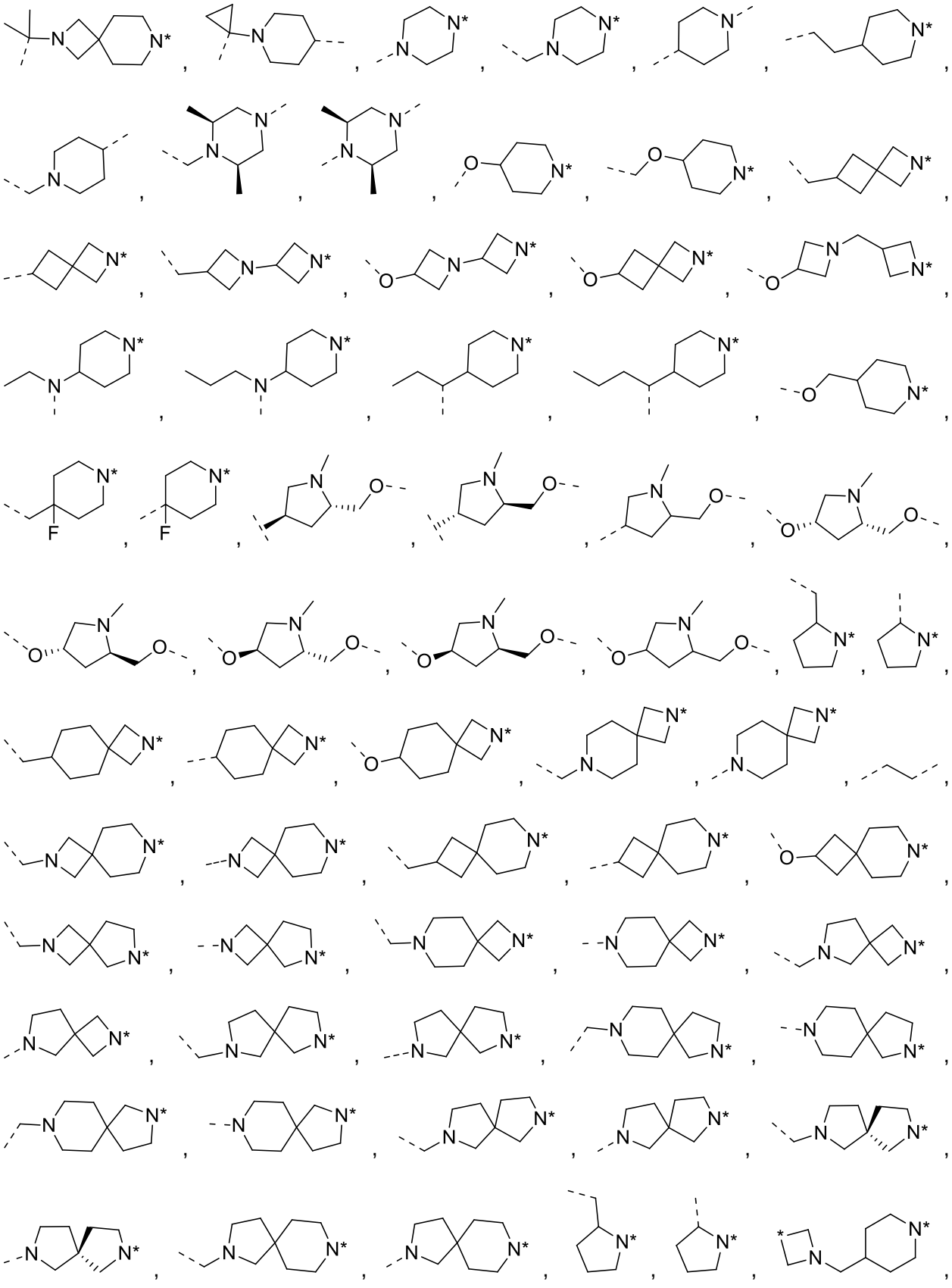
 ,  ,  ,

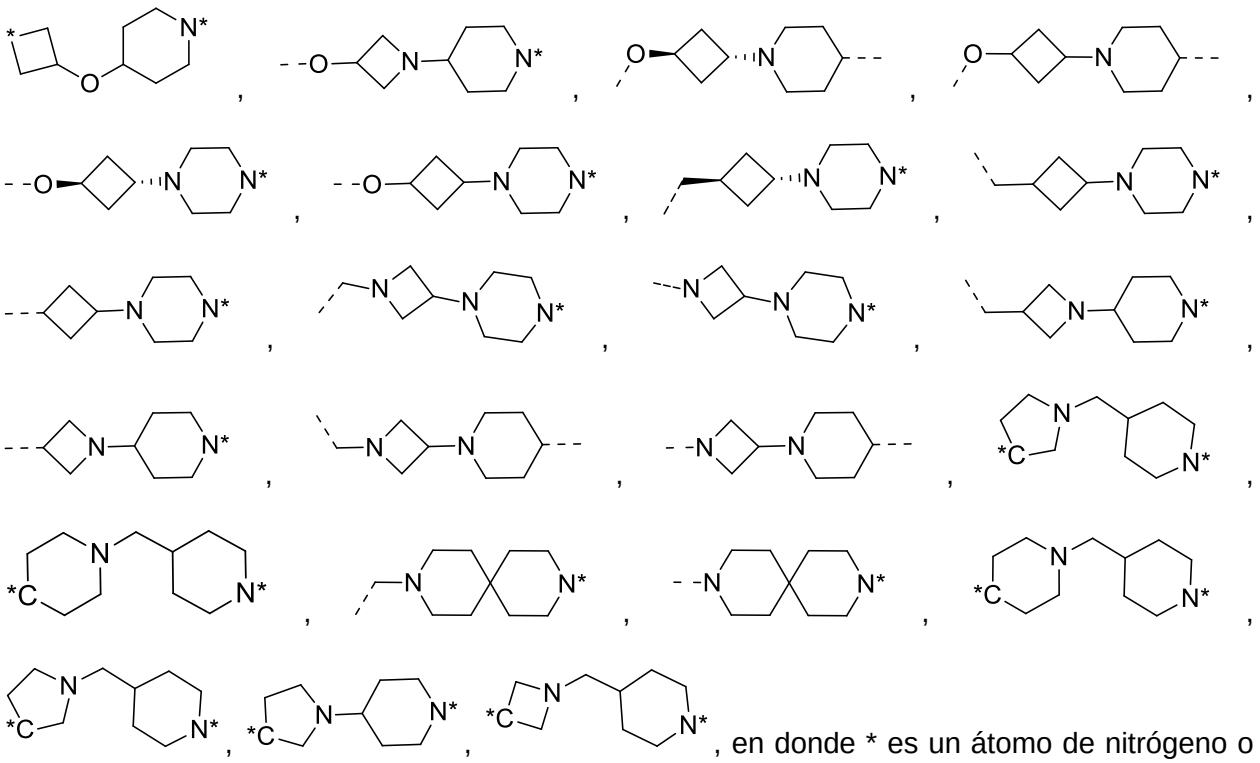
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , y

 , en donde * indica un átomo (por ejemplo, un carbono, nitrógeno u oxígeno) que está unido covalentemente al CLM o PTM, o que es compartido con el CLM o PTM, y cada uno de ,  ,  ,  ,  , y  indica el punto de unión con el CLM o el PTM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:





, en donde * es un átomo de nitrógeno o carbono que está unido covalentemente al ULM o PTM, o que es compartido con el ULM o PTM, y indica el punto de unión con el ULM o el PTM.

Aunque el grupo ULM y el grupo PTM pueden estar unidos covalentemente al grupo enlazador a través de cualquier grupo que sea adecuado y estable para la química del enlazador, en los aspectos preferidos de la presente descripción, el enlazador se une independientemente de forma covalente al grupo ULM y al grupo PTM preferentemente a través de una amida, éster, tioéster, grupo cetógeno, carbamato (uretano), carbono o éter, cada uno de los grupos puede insertarse en cualquier lugar del grupo ULM y el grupo PTM para proporcionar la unión máxima del grupo ULM en la ligasa de ubiquitina y el grupo PTM en la proteína diana que se degradará. (Se observa que en determinados aspectos donde el grupo PTM es un grupo ULM, la proteína diana para la degradación puede ser la ligasa de ubiquitina en sí misma). En determinados aspectos preferidos, el enlazador puede enlazarse a un grupo alquilo, alquileno, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, un grupo arilo o un grupo heterocíclico en los grupos ULM y/o PTM.

PTM ilustrativos

En aspectos preferidos de la descripción, el grupo PTM es un grupo, que se une a proteínas diana. Los objetivos del grupo PTM son numerosos en especie y se seleccionan de proteínas que se expresan en una célula de manera que al menos una porción de las secuencias se encuentra en la célula y puede unirse a un grupo PTM. El término “proteína” incluye secuencias de oligopéptidos y polipéptidos de longitud suficiente que pueden unirse a un grupo PTM de acuerdo con la presente descripción. Cualquier proteína en un sistema eucariota o un sistema microbiano, que incluye un virus, bacteria u hongos, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, son dianas para la ubiquitinación mediada por los compuestos de acuerdo con la presente descripción. Preferentemente, la proteína diana es una proteína eucariota.

Los grupos PTM de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, cualquier resto que se une a una proteína específicamente (se une a una proteína diana) e incluye los siguientes ejemplos no limitantes de restos de proteínas diana de molécula pequeña: inhibidores de Hsp90, inhibidores de la cinasa, inhibidores de BCL6, inhibidores de HDM2 y MDM2, compuestos dirigidos a proteínas que contienen bromodominio BET humano, inhibidores de HDAC, inhibidores de la lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos de receptores hormonales nucleares, compuestos inmunosupresores, y compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburo arilo (AHR), entre muchos otros. Las composiciones descritas a continuación ilustran algunos de los miembros de los restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña. Tales restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña también incluyen sales, enantiómeros, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de estas composiciones, así como también otras moléculas pequeñas que pueden dirigirse a una proteína de interés. Estos restos de unión se unen al resto de unión a la ligasa de ubiquitina preferentemente a través de un enlazador para

presentar una proteína diana (a la cual se une el resto diana de proteína) en proximidad a la ligasa de ubiquitina para la ubiquitina y la degradación.

Cualquier proteína, que puede unirse a un resto diana de proteína o grupo PTM y que actúa sobre una ligasa de ubiquitina o se degrada por esta es una proteína diana de acuerdo con la presente descripción. En general, las proteínas diana pueden incluir, por ejemplo, proteínas estructurales, receptores, enzimas, proteínas de la superficie celular, proteínas pertinentes a la función integrada de una célula, incluidas las proteínas que participan en la actividad catalítica, actividad de la aromatasa, actividad motora, actividad helicasa, procesos metabólicos (anabolismo y catabolismo), actividad antioxidante, proteólisis, biosíntesis, proteínas con actividad quinasa, actividad de la oxidoreductasa, actividad de la transferasa, actividad de la hidrolasa, actividad de la liasa, actividad de la isomerasa, actividad de la ligasa, actividad del regulador enzimático, actividad del transductor de señal, actividad de moléculas estructurales, actividad de unión (proteína, carbohidrato lípido), actividad del receptor, movilidad celular, fusión de membrana, comunicación celular, regulación de los procesos biológicos, desarrollo, diferenciación celular, respuesta al estímulo, proteínas del comportamiento, proteínas de adhesión celular, proteínas que participan en la muerte celular, proteínas involucradas en el transporte (incluida la actividad del transportador de proteínas, transporte nuclear, actividad del transportador de iones, actividad del transportador de canales, actividad del portador, actividad de la permeasa, actividad de secreción, actividad del transportador de electrones, patogenia, actividad del regulador chaperón, actividad de unión al ácido nucleico, actividad del regulador de la transcripción, organización extracelular y actividad de biogénesis, actividad reguladora de traducción. Las proteínas de interés pueden incluir proteínas de eucariotas y procariotas que incluyen seres humanos como dianas para la terapia farmacológica, otros animales, que incluyen animales domesticados, microbios para la determinación de dianas para antibióticos y otros antimicrobianos y plantas, e incluso virus, entre muchos otros.

La presente descripción puede usarse para tratar una cantidad de estados de enfermedad y/o afecciones, que incluyen cualquier estado de enfermedad y/o afección en la que las proteínas están desreguladas y donde un paciente se beneficiaría de la degradación y/o inhibición de proteínas.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describió en la presente descripción o una forma de sal de esta, y un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente bioactivo adicional. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un humano, y pueden usarse para tratar o mejorar estados o afecciones de la enfermedad que se modulan a través de la proteína que se degrada. En determinadas modalidades, las composiciones terapéuticas como se describen en la presente descripción pueden usarse para efectuar la degradación de proteínas de interés para el tratamiento o mejora de una enfermedad, p. ej., cáncer. En determinadas modalidades adicionales, la enfermedad es linfoma, linfomas no hodgkinianos de linfocitos B, linfoma de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, leucemia de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, leucemia mieloide crónica, carcinomas broncopulmonares no microcíticos. En aspectos alternativos, la presente descripción se refiere a un método para tratar un estado patológico o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita al degradar una proteína o polipéptido a través del cual se modula un estado de enfermedad o afección que comprende administrar a dicho paciente o sujeto una cantidad eficaz, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz, de al menos un compuesto como se describió anteriormente en la presente descripción, opcionalmente en combinación con un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente bioactivo adicional, en donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma de estos en el sujeto. El método de acuerdo con la presente descripción puede usarse para tratar una gran

cantidad de estados de enfermedad o afecciones que incluyen cáncer, en virtud de la administración de cantidades eficaces de al menos un compuesto descrito en la presente descripción. 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 que es provocado por la sobreexpresión de una proteína, que conduce a un estado y/o afección patológica.

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

El término “proteína diana” se usa para describir una proteína o polipéptido, que es una diana para unirse a un compuesto de acuerdo con la presente descripción y degradación por ligasa de ubiquitina en adelante. Tales restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña también incluyen sales, enantiómeros, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de estas composiciones, así como también otras moléculas pequeñas que pueden dirigirse a una proteína de interés. Estas porciones de unión se unen a al menos un grupo ULM (por ejemplo, CLM) a través de al menos un grupo enlazador L.

Las proteínas diana, que pueden estar unidas al resto diana de proteína y degradadas por la ligasa a la cual se une el resto de unión a la ligasa de ubiquitina, incluyen cualquier proteína o péptido, incluidos fragmentos de estos, análogos de estos, y/o homólogos de estos. Las proteínas diana incluyen proteínas y péptidos que tienen cualquier actividad o función biológica, que incluye estructural, reguladora, hormonal, enzimática, genética, inmunológica, contráctil, de almacenamiento, de transporte y de transducción de señales. Más específicamente, una cantidad de dianas de fármacos para productos terapéuticos humanos representan dianas de proteínas a las cuales el resto diana de proteínas puede unirse e incorporarse en compuestos de acuerdo con la presente descripción. Estas incluyen proteínas que pueden usarse para restaurar la función en numerosas enfermedades poligénicas, incluido, por ejemplo, B7,1 y B7,

TINFRIm, TNFR2, oxidasa NADPH, BclIBax y otros socios en la vía de la apotosis, receptor C5a, HMG-CoA reductasa, PDE V tipo fosfodiesterasa, PDE IV fosfodiesterasa tipo 4, PDE I, PDEII, PDEIII, inhibidor de la escualeno ciclasa, CXCR1, CXCR2, óxido nítrico (NO) sintasa, ciclooxigenasa 1, ciclooxigenasa 2, receptores 5HT, receptores de la dopamina, proteínas G, es decir, Gq, receptores de histamina, 5-lipoxigenasa, triptasa serina proteasa, timidilato sintasa, nucleósido purínico fosforilasa, GAPDH tripanosómica, glucógeno fosforilasa, anhidrasa carbónica, receptores de quimiocinas, JAW STAT, RXR y similares, proteasa de VIH 1, integrasa del VIH 1, influenza, neuramimidasa, transcriptasa inversa de la hepatitis B, canal de sodio, resistencia a múltiples fármacos (MDR), proteína P-glucoproteína (y MRP), tirosina quinasa, CD23, CD124, p56 lck de tirosina cinasa, CD4, CD5, receptor de IL-2, BCL6, receptor de IL-1, TNF-alfaR, ICAM1, canales Cat+, VCAM, integrina VLA-4, selectinas, CD40/CD40L, newokininas y receptores, inosina monofosfato deshidrogenasa, p38 cinasa MAP, vía de RaslRaflMEWERK, enzima conversora de la interleucina 1, caspasa, HCV, proteasa NS3, helicasa del ARN de la NS3 del HCV, glicinamida ribonucleótido formiltransferasa, proteasa del rinovirus 3C, virus del herpes simple tipo 1 (HSV-I), proteasa, proteasa del citomegalovirus (CMV), poli (ADP-ribosa) polimerasa, cinasas dependientes de la cíclico, factor de crecimiento endotelial vascular, receptor de oxitocina, inhibidor de la proteína de transferencia microsómica, inhibidor del transporte de ácidos biliares, inhibidores de la alfa reductasa 5, angiotensina 11, receptor de glicina, receptor de la recaptación de noradrenalina, receptores de endotelina, neuropéptido Y y receptor, receptores de estrógenos, receptores de andrógenos, receptores de adenosina, adenosina cinasa y AMP desaminasa, receptores purinérgicos (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), farnesiltransferasas, geranilgeraniltransferasa, TrkA, un receptor para NGF, beta-amiloide, Flk-IIKDR de tirosina cinasa, receptor de la vitronectina, receptor de integrina, Her-21 neu, inhibición de la telomerasa, fosfolipasaA2 citosólica y tirosina cinasa del receptor del EGF. Las dianas de proteínas adicionales incluyen, por ejemplo, ecdisona 20-monooxigenasa, canal iónico del canal de cloruro GABA cerrado, acetilcolinesterasa, proteína

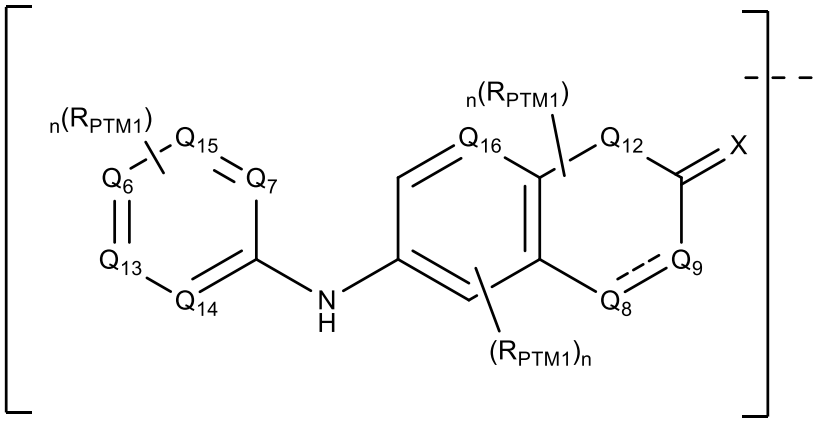
del canal de sodio sensible al voltaje, canal de liberación de calcio, y canales de cloruro. Aún más proteínas diana incluyen acetil-CoA carboxilasa, adenilosuccinato sintetasa, protoporfirinógeno oxidasa, y enolpiruvilshikimato-fosfato sintasa.

Estas diversas dianas de proteínas pueden usarse en pantallas que identifican restos de compuestos que se unen a la proteína y mediante la incorporación del resto en compuestos de acuerdo con la presente descripción, el nivel de actividad de la proteína puede alterarse para obtener el resultado final terapéutico.

El término “resto diana de proteína” o PTM se usa para describir una molécula pequeña que se une a una proteína diana u otra proteína o polipéptido de interés y coloca/presenta esa proteína o polipéptido cerca de una ligasa de ubiquitina de manera que pueda producirse la degradación de la proteína o polipéptido por la ligasa de ubiquitina. Las composiciones descritas a continuación ilustran algunos de los miembros de las proteínas diana de molécula pequeña. Los restos diana de proteína ilustrativos de acuerdo con la presente descripción incluyen, inhibidores de haloalcano halogenasa, inhibidores de Hsp90, inhibidores de la cinasa, inhibidores de BCL6, inhibidores de MDM2, compuestos dirigidos a proteínas que contienen bromodominio BET humano, inhibidores de HDAC, inhibidores de la lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos inmunosupresores, y compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburo arilo (AHR).

Las composiciones descritas de la presente descripción ilustran algunos de los miembros de estos tipos de restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña. Tales restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña también incluyen sales, enantiómeros, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de estas composiciones, así como también otras moléculas pequeñas que pueden dirigirse a una proteína de interés. Las referencias que se citan en la presente descripción a continuación se incorporan como referencia en la presente descripción en su totalidad.

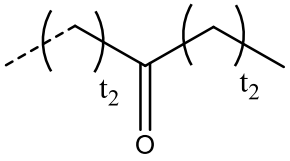
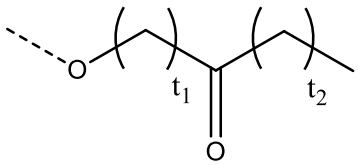
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PTM es una molécula pequeña que se une a BCL6. Por ejemplo, en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, el PTM se representa por la estructura química PTMI, PTMII, PTMIII, o PTMIV:



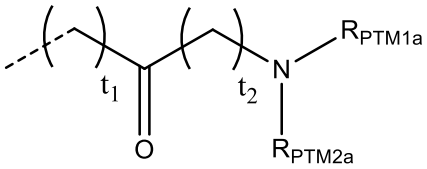
(PTMII)

en donde:

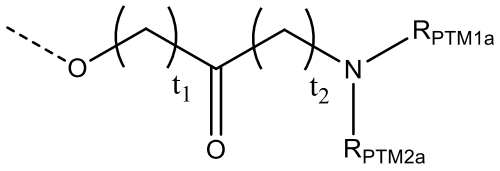
cada R_{PTM1} es independientemente: H; halógeno (p. ej., Cl o F); -CN; -OH; $-NO_2$; $-NH_2$; alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido o alquilo C1 – C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido o alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido con OH o un grupo isopropilo); O-alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido; un alquinilo C1-C4 opcionalmente sustituido; un alquino C1-C4 opcionalmente sustituido; hidroxialquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, hidroxialquilo C1-C7 lineal o ramificado opcionalmente sustituido); alquilcicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, incluye alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C10 sustituido opcionalmente; o ambos); alquil-arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, incluye un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, o ambos); alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, incluye un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, o ambos); alquil-

heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, incluye un alquilo C1-C6, un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4; el heteroarilo se selecciona de oxazol-4-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, e imidazol-1-ilo; o una combinación de estos); –NH-alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C1-C5 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4, N-CH_2-pirazol-4-ilo, o una combinación de estos); alcoxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido o -OCH_3); O-heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, incluye un heterociclilo de 3-12 o 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo C_{3-12} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos un OH, alquilo C1-C5 (tal como un metilo), =O, NH_2, o una combinación de estos; o una combinación de estos); S-heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, incluye un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C4 (tal como un metilo), =O, o una combinación de estos; o una combinación de estos);  opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, -$COCH_3$, o -$CH_2CH_2COCH_3$, en donde cada *u* y *v* se seleccionan independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);  opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, -$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, -O-$CH_2COCH_3$, -O-

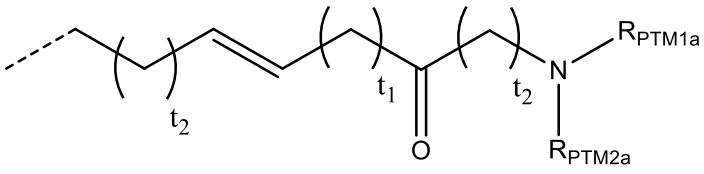
$CH_2COCH_2CH_3$, -O-$CH(CH_3)COCH_3$, -OCH_2COCH_3, o -$OCH_2(CH_3)COCH_3$, en donde cada *u*, *v*, *w*, y *x* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);



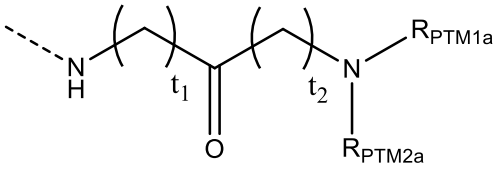
opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$CONHCH_3$, o -$CH_2CONHCH_3$, en donde cada *u* y *v* se seleccionan independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);



opcionalmente sustituido (por ejemplo, sustituido opcionalmente con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -O-$CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -O-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, o -$OCH_2C(O)NHOCH_3$, en donde cada *u*, *v*, *w,* y *x* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);



opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ o -$CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, en donde cada *u*, *v*, y *w* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);



opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -NH-

$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ o -NH-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, en donde cada *u* y *v* se seleccionan independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); fluoroalcoxi (p. ej., un mono-, bi- y/o tri-fluoroalcoxi); cicloalquilo monocílico o bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos uno de OH, =O, alquilo C1-C6 lineal o ramificado (tal como un metilo, etilo, o butilo), o NH_2; o una combinación de estos); hidroxicicloalquilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un arilo C5-C10 opcionalmente sustituido, un arilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilo o etilo); o una combinación de estos), heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo de 5-10 o miembros opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilo o etilo); o una combinación de estos) opcionalmente enlazado a Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{10}, Q_{11}, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, o Q_{15} a través de un átomo C o N del heteroarilo (p. ej., al menos uno de enlazado opcionalmente a Q_{16}, opcionalmente enlazado por medio de un $–(CH_2)_uO(CH_2)_vO(CH_2)_x$- opcionalmente sustituido, o una combinación de estos); heterociclilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo monocíctico o bicíclico C3-C12, azetidina1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1ilo, piperazin-1-ilo, o morfolina-4-ilo, u homopiperazin-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con OH, un alquilo C1-C5 lineal o ramificado (un metilo, etilo, o grupo butilo) o NH_2) opcionalmente enlazado a Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{10}, Q_{11}, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, o Q_{15} a través de un átomo C o N del heterociclilo (por ejemplo, al menos uno de opcionalmente enlazado a Q_{16}, opcionalmente enlazado a través de un $–(CH_2)_uO(CH_2)_vO(CH_2)_x$- opcionalmente sustituido, o ambos);

cada t_1 es independientemente 1, 2, 3, 4, o 5;

cada t_2 es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada R_{PTM1a} y R_{PTM2a} es independientemente H, alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un CH_3 o $CH_2CH_{3)}$, alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido (por ejemplo, $-OCH_2$ o $-CH_2CH_3$), CH_2OCH_3 o R_{PTM1a} y R_{PTM2a} se unen juntos para formar un anillo de 3-10 miembro;

$Q_{6,}$ Q_7, Q_8, Q_9, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, y Q_{15} son cada uno independientemente N, O, o C, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_{PTM1} seleccionados independientemente (por ejemplo, 1, 2, o 3 R_{PTM1} seleccionados independientemente, en dependencia de la valencia);

P_{16} es C sustituido por H, halógeno (p. ej., Cl o F), -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido o alquilo C1 – C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido o alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido por OH o un grupo isopropilo), O-alquilo C1-C4 lineal o ramificado sustituido opcionalmente, un alquinilo C1-C4 opcionalmente sustituido, un alquino C1-C4 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, hidroxialquilo C1-C7 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), preferentemente H, halógeno, -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, o alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

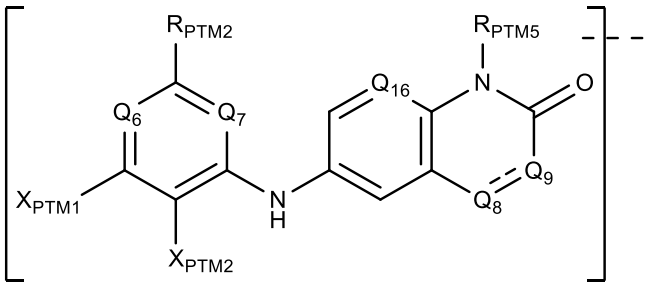
X es O, S o CH_2;

 es un enlace simple o un enlace doble;

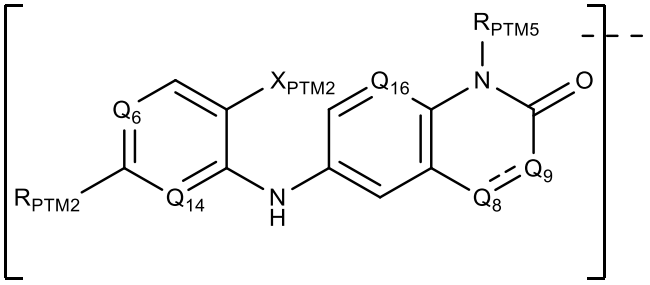
n es un número entero de 0 a 10; y

 del PTM indica el punto de unión con un grupo enlazador químico o un ULM.

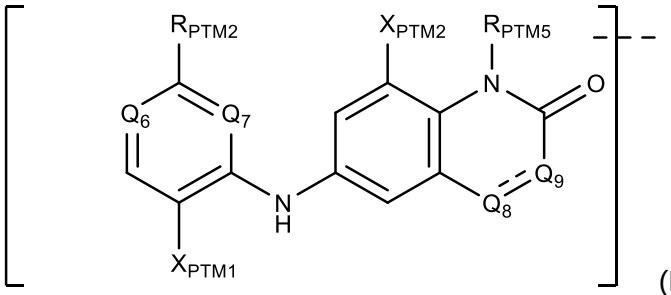
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:



(PTMIIa1),



(PTMIIa2), y



(PTMIIa4),

en donde:

R_{PTM5} es H, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., grupo metilo, etilo, o isopropilo), alquilo C1 – C4-O(alquilo C1-C3), alquilo C1 – C4-O-, alquilo C1 – C4-NH(alquilo C1-C3), alquilo C1 – C4-N(alquilo C1-C3)$_2$, arilo C5-C10 opcionalmente sustituido, heteroarilo C5-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C10 opcionalmente sustituido, o heterociclilo C3-C10 opcionalmente sustituido;

Q_6 y Q_{16} son cada uno independientemente N o CH;

Q_7 y Q_{14} son cada uno independientemente N o CH;

X_{PTM1} es H, Cl o F;

X_{PTM2} es H, Cl, F, o CN;

 de Q_8 y Q_9 es un enlace simple o un enlace doble, en donde

cuando Q_8 y Q_9 se conectan mediante un solo enlace:

Q_8 es CH_2; y

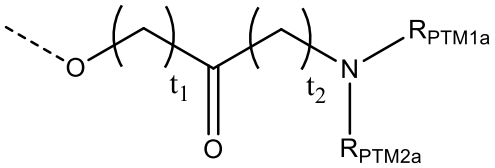
Q_9 es $CH(R_{PTM3})$ o $N(R_{PTM3})$;

cuando Q_8 y Q_9 se conectan mediante un enlace doble:

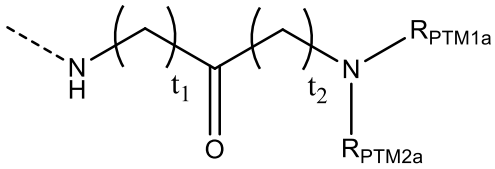
Q_8 es CH; y

Q_9 es $C(R_{PTM3})$;

R_{PTM3} es: -OH; -Cl; -F; -CN; alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$);



opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado, alcoxi C1-C4, -Cl; -F, -CN, o -OH); o



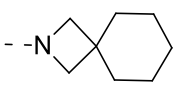
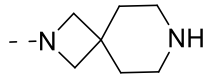
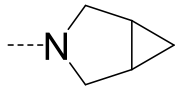
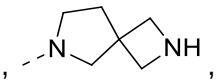
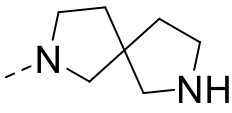
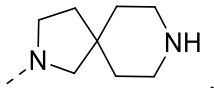
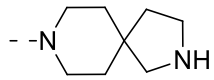
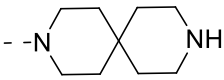
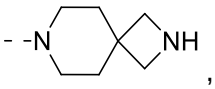
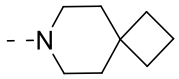
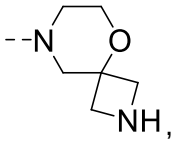
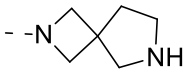
opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado, alcoxi C1-C4, -Cl, -F, -CN, o -OH);

cada R_{PTM1a} y R_{PTM2a} es independientemente H, alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un CH_3 o $CH_2CH_{3)}$, alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido (por ejemplo, $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$), o CH_2OCH_3;

cada t_1 es independientemente 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada t_2 es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R_{PMT2} es H, OH CN, -F, -Cl, alquilo C1 – C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, $-NH_2$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, $-N(\text{alquilo C1 – C3})_2$ o $-NH(\text{alquilo C1 – C3})$), -O-alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo C3-

C12 monocílico o bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, azetidina1-ilo, azetidina1-il-3-ol, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1ilo, piperazin-1-ilo, o morfolina-4-ilo, homopiperazin-1-ilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de OH, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6 -CN, -F, -Cl, o NH_2), un -O-heterocicloalquilo C_{3-12} monocílico o bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más de OH, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH_2), o un cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más de OH, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH_2), un heteroarilo C5-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH_2), o un arilo C5-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6 ,-CN, -F, -Cl, o NH_2); y

el del PLM indica el punto de unión con el L.

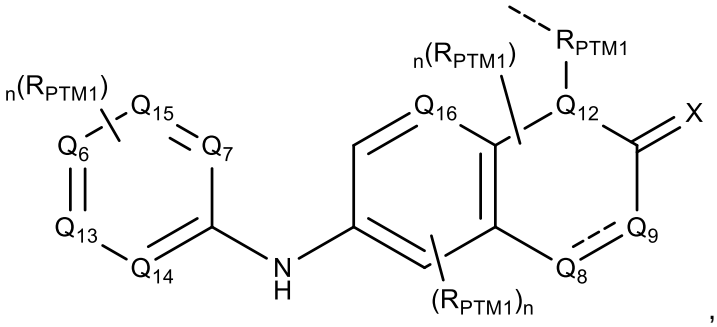
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción,  de Q_8 y Q_9 es un enlace doble, Q_8 es CH, y Q_9 es $C(R_{PTM3})$

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, al menos un R_{PMT1} de PTMII, o la ubicación asociada de otras estructuras de PTM descritas en la presente descripción se modifica para enlazarse covalentemente a un grupo enlazador (L) o a un ULM. En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, al menos una de Q_6-Q_{15} de PTMII, o la

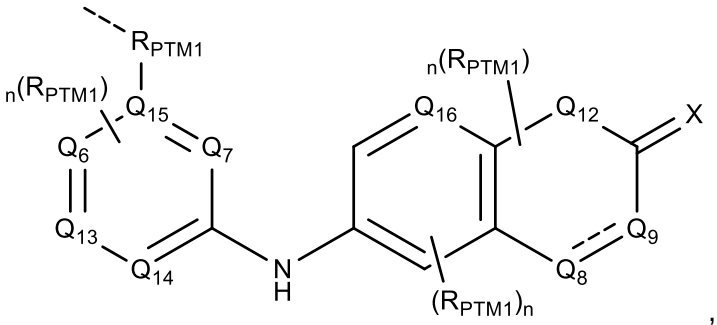
ubicación asociada de otras estructuras de PTM descritas en la presente descripción se modifica para enlazarse covalentemente a un grupo enlazador químico (L) o a un ULM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la X del PTM (por ejemplo, PTMII, o la ubicación asociada de otras estructuras de PTM descritas en la presente descripción) es O.

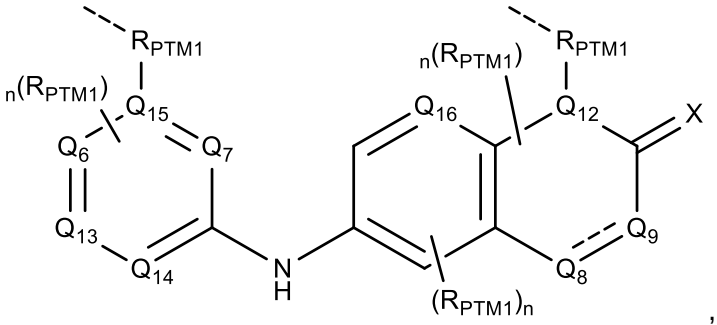
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:



,



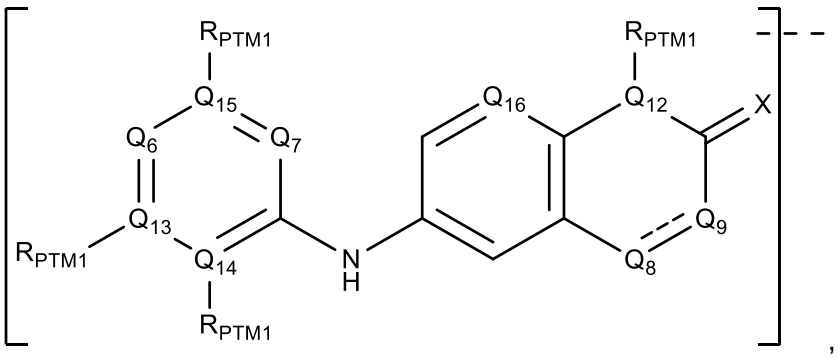
, y



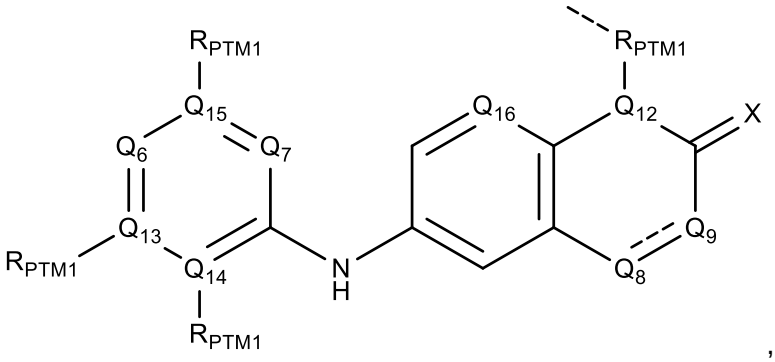
,

en donde el ⁄⁄ del PTM indica el punto de unión con un grupo enlazador químico (L) o un ULM.

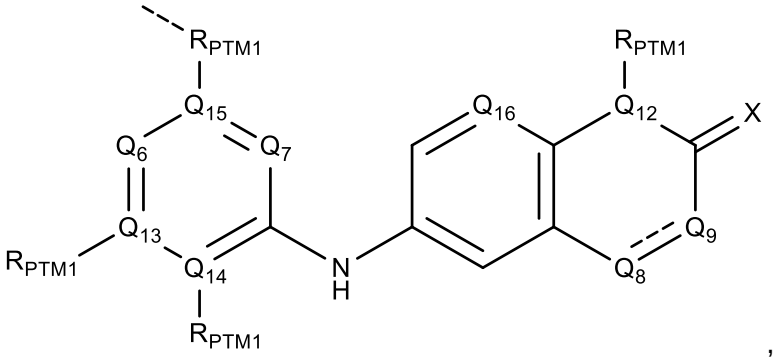
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:



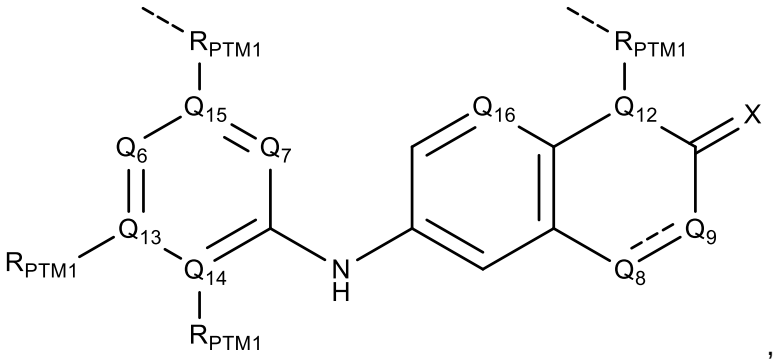
,



,

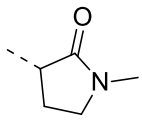
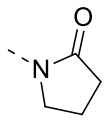
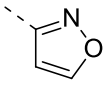
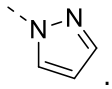


, y

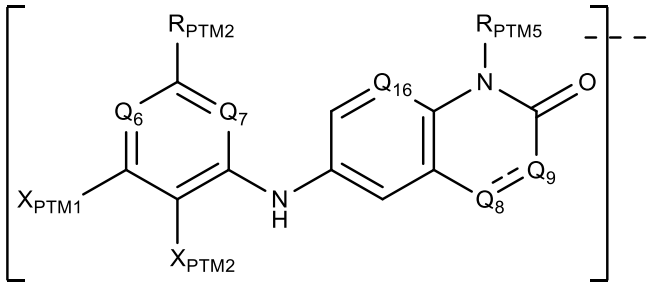


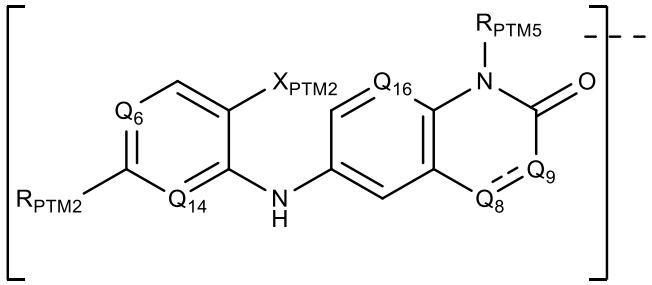
,

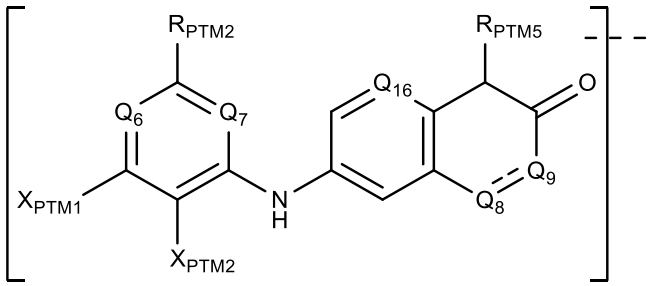
en donde el ⁻⁻⁻ del PTM indica el punto de unión con un grupo enlazador químico (L) o un ULM.

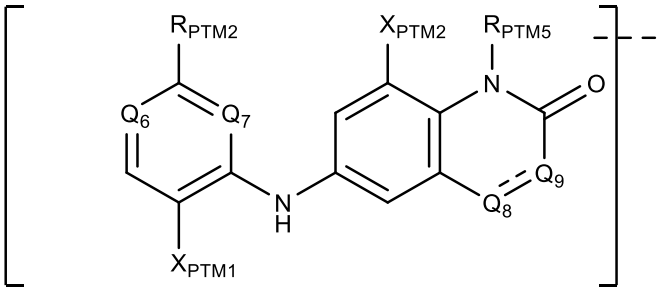
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, al menos un R_{PTM1} se selecciona de  ,  ,  , y  .

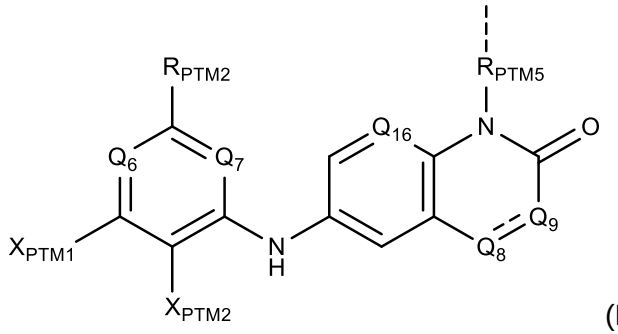
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PTM tiene la estructura química:

 (PTMIIa1),

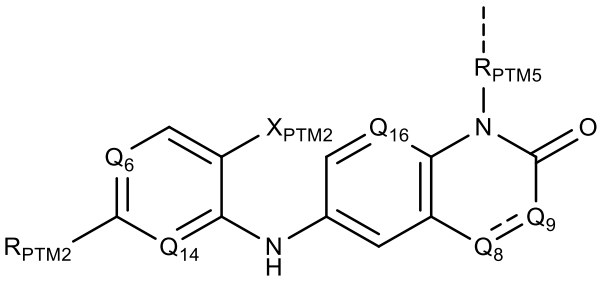
 (PTMIIa2),

 (PTMIIa3),

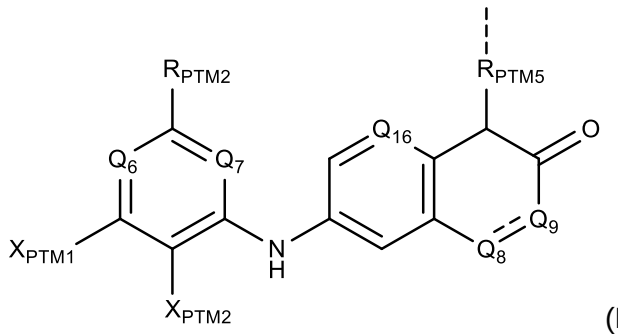
 (PTMIIa4),



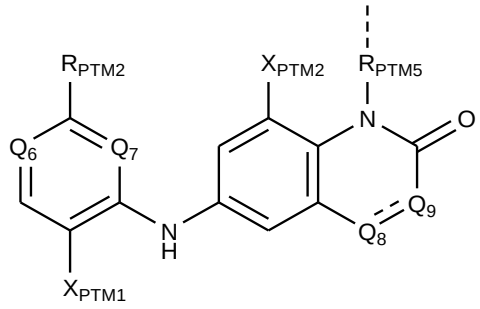
(PTMIIb1),



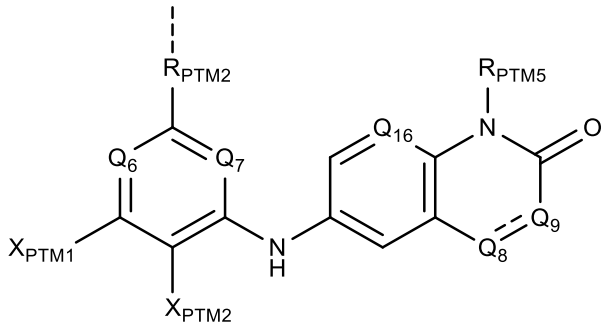
(PTMIIb2),



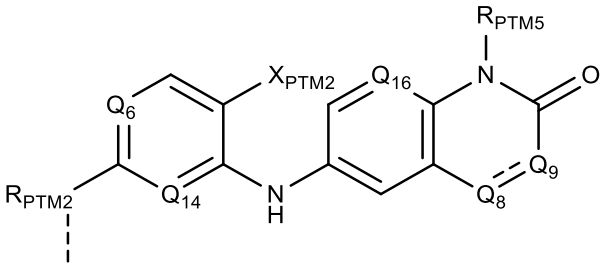
(PTMIIb3),



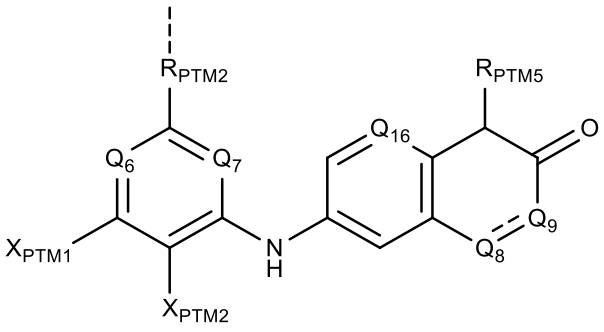
(PTMIIb4),



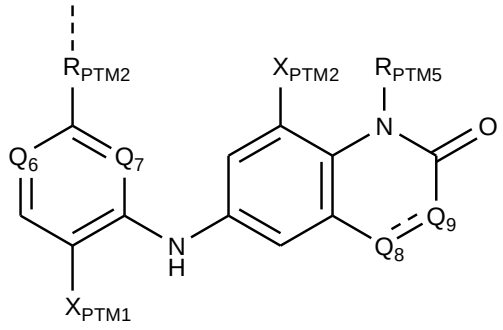
(PTMIIc1),



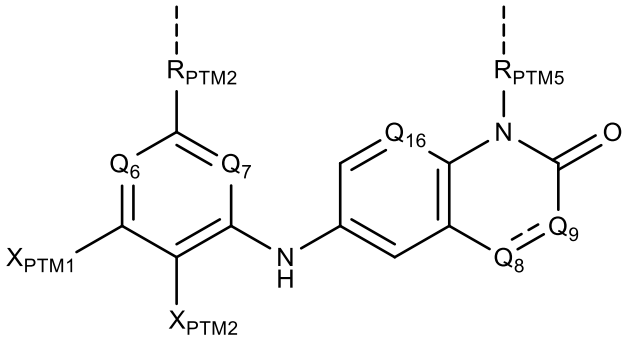
(PTMIIc2),



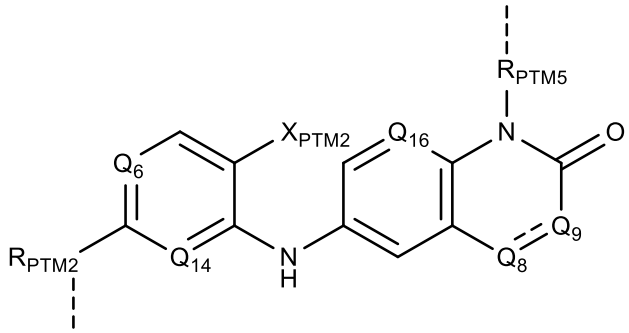
(PTMIIc3),



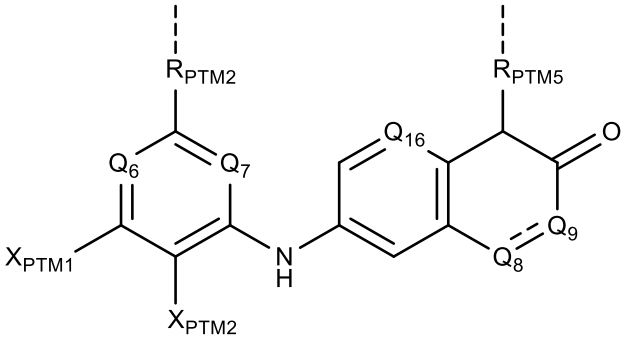
(PTMIIc4),



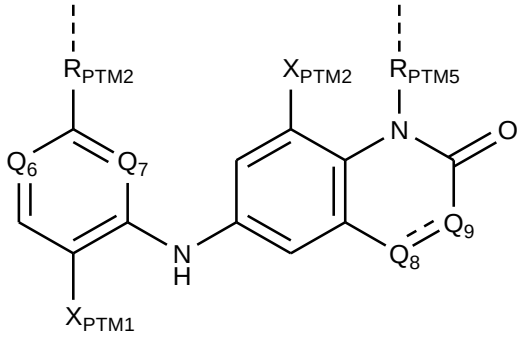
(PTMIId1),



(PTMIId2),



(PTMIId3), o



(PTMIId4),

en donde:

R_{PTM5} es H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado sustituido opcionalmente, grupo metilo, etilo, o isopropilo, alquilo C1 – C4-O(alquilo C1-C3), alquilo C1 – C4-O-, alquilo C1 – C4-NH(alquilo C1-C3) o alquilo C1 – C4-N(alquilo C1-C3)$_2$, -alquil-arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C10 opcionalmente sustituido, o ambos), alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, heteroarilo C5-C10 opcionalmente sustituido, o ambos), arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, arilo C5-C10 opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente

sustituido (por ejemplo, heteroarilo C5-C10 opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C3-C10 opcionalmente sustituido), -alquilo-cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C10 opcionalmente sustituido, o ambos), heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterociclilo C3-C10 opcionalmente sustituido);

Q_6 es N, CH, $C(NO_2)$, o C(CN);

Q_7 y Q_{14} son cada uno independientemente N o CH;

X_{PTM1} es H, Cl o F;

X_{PTM2} es H, Cl, F, o CN;

 de Q_8 y Q_9 es un enlace simple, un enlace doble o ausente cuando Q_8 está ausente;

cuando Q_8 está ausente,  está ausente y Q_{10} está ausente;

cuando Q_8 y Q_9 se conectan mediante un solo enlace:

Q_8 es CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH, $N(R_{PTM3})$, o $N(CH_3)$; y

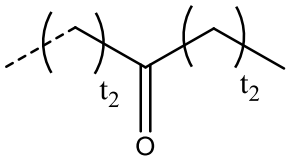
Q_9 es CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH, $N(R_{PTM3})$, $N(CH_3)$, $N(CH_2CH_2CONHCH_3)$, o $N(CH_2CH_2COCH_3)$;

cuando Q_8 y Q_9 se conectan mediante un enlace doble:

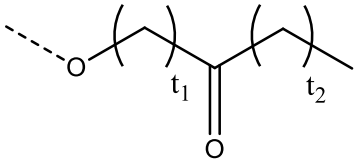
Q_8 es CH, $C(R_{PTM3})$, $N(R_{PTM3})$, N, o C(NH-alquil-heteroarilo) opcionalmente sustituido (tal como un alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido, o ambos);

Q_9 es CH, $C(R_{PTM3})$, N, o $N(R_{PTM3})$; y

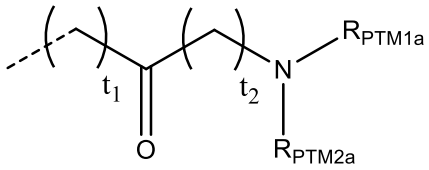
R_{PTM3} es: -OH; -Cl; -F; -CN; alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado, $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$); opcionalmente sustituido



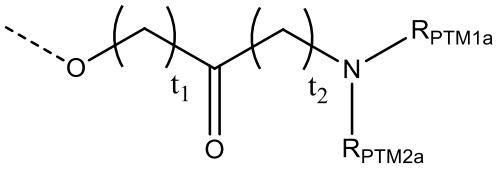
(por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, -$COCH_3$, o -$CH_2CH_2COCH_3$, en donde cada *u* y *v* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); opcionalmente sustituido



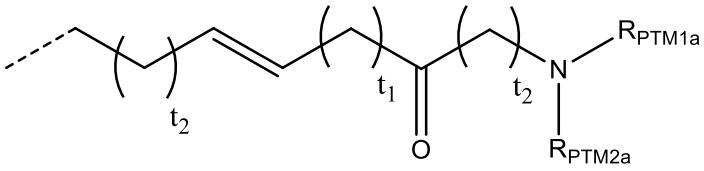
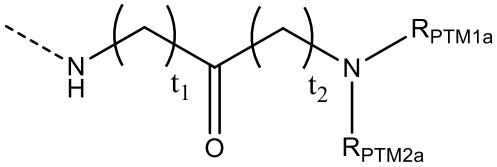
(por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, -$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, -O-$CH_2COCH_3$, -O-$CH_2COCH_2CH_3$, -O-$CH(CH_3)COCH_3$, -$OCH_2COCH_3$, o -$OCH_2(CH_3)COCH_3$, en donde cada *u*, *v*, *w*, y *x* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); opcionalmente sustituido



(por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$CONHCH_3$, o -$CH_2CONHCH_3$, en donde cada *u* y *v* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); opcionalmente sustituido



(por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; alcoxi C1-C4; -Cl; -F; -CN; -OH; -$O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -$O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v\ NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -O-$CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, -O-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, o -$OCH_2C(O)NHOCH_3$, en donde cada *u*, *v*, *w,* y *x* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);

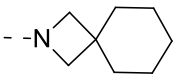
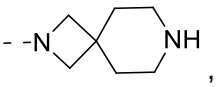
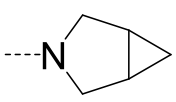
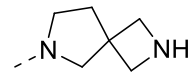
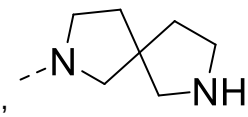
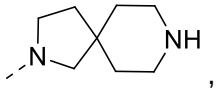
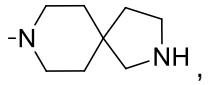
opcionalmente sustituido  (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -$(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ o -$CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, en donde cada *u*, *v*, y *w* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); opcionalmente sustituido  (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; alcoxi C1-C4; -Cl; -F; -CN; -OH; -NH-$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ o -NH-$CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, en donde cada *u* y *v* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); –alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4; -(CH2)t2-heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; el heteroarilo se selecciona de oxazol-4-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, e imidazole-1-ilo; y combinaciones de estos); -NH-alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4, o combinaciones de estos, -NH-$(CH_2)_{t2}$- heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, N-CH_2-pirazol-4-il); alquil-cicloalquilo o alquil-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4, -$(CH_2)_{t2}$-un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido); –NH-alquil-cicloalquilo o –NH-alquil-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4, -NH-(CH2)t2-cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido); –O-cicloalquilo o –O-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-5 miembros opcionalmente sustituido; -O-(oxetan-3-il)); –O-alkyl-cicloalquilo o –O-

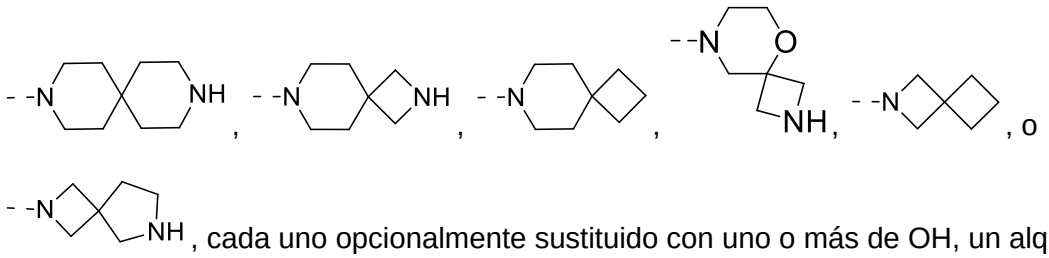
alquil-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, O-(CH2)t2icloalquilo de 3-5 miembros opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos uno de =O, OH, y alquilo C1-C4,); S-heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, incluye un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C4 (tal como un metilo), =O, o una combinación de estos; o una combinación de estos);

cada R_{PTM1a} y R_{PTM2a} son independientemente H, alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un CH_3 o CH_2CH_3), alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido (por ejemplo, -OCH_3 o -CH_2CH_3 o -OCH_2CH_3), CH_2OCH_3 o R_{PTM1a} y R_{PTM2a} se unen para juntar el anillo de 3-10 miembros;

cada t_1 se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada t_2 se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

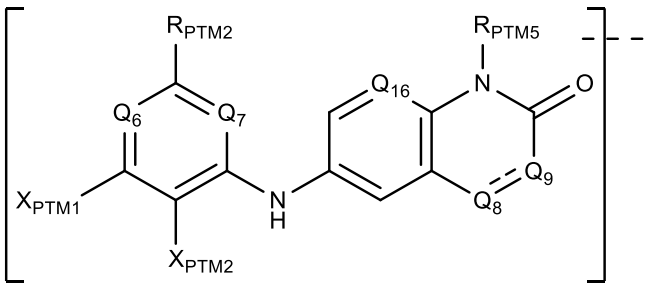
R_{PMT2} es H, OH, CN, alquilo C1 – C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -NH_2 opcionalmente sustituido (por ejemplo, -N(alquilo C1 – C3) o -NH(alquilo C1 – C3)), -O-alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, O-alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un alquinilo C1-C4 opcionalmente sustituido, un alquino C1-C4 opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo C3-C12 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterocicloalquilo C3-C12 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, tal como un heterocicloalquilo C3-C12 monocíclico o bicíclico, azetidina1-ilo, azetidina1-il-3-ol, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, homopiperazin-1-ilo,  ,  ,  ,  ,  ,  , 



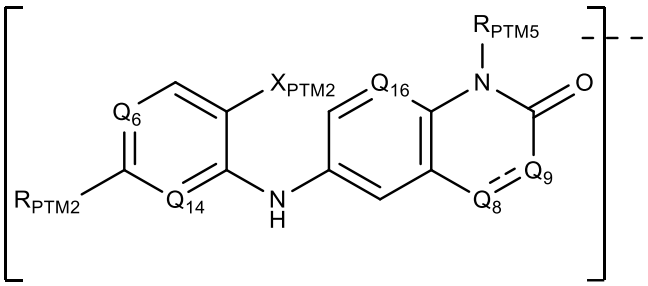
, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de OH, un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6 -CN, -F, -Cl, o NH_2), o un heterociclilo monicíclico o bicíclico -O-C_{3-12} opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterocicloalquilo monicíclico o bicíclico –O-C_{3-12} opcionalmente sustituido, tal como heterocicloalquilo monicíclico o bicíclico -O-C_{3-12} opcionalmente sustituido con uno o más OH, un alquilo C1-C5 lineal o ramificado, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH2), un heteroarilo C5-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH2), o un arilo C5-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH2), o un anillo de miembro C3-C12 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo de miembros que no son arilo C3-C12 opcionalmente sustituido con uno o más de OH, alquilo C1-C5 lineal o ramificado, o NH_2), en donde cuando R_{PTM2} es una estructura de anillo que está unida opcionalmente de forma covalente a Q_{16} a través de un C o N del anillo R_{PTM2}; y

el ⁄ del PTM indica el punto de unión con un grupo enlazador químico (L) o un ULM.

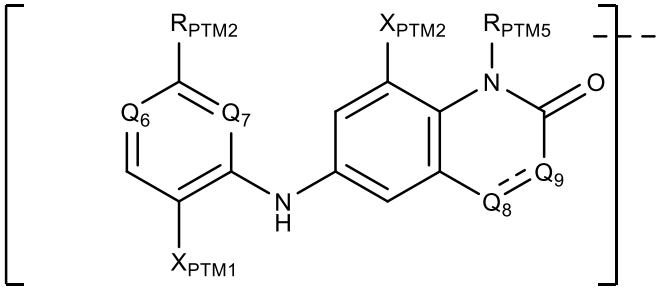
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PTM tiene la estructura química:



(PTMIIa1),



(PTMIIa2), y



(PTMIIa4),

en donde:

R_{PTM5} es H, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo grupo metilo, etilo, o isopropilo), alquilo C1 – C4-O(alquilo C1-C3), alquilo C1 – C4-O-, alquilo C1 – C4-NH(alquilo C1-C3), alquilo C1 – C4-N(alquilo C1-C3)$_2$, arilo C5-C10 opcionalmente sustituido, heteroarilo C5-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C10 opcionalmente sustituido, o heterociclilo C3-C10 opcionalmente sustituido;

Q_6 es N o CH;

Q_7 y Q_{14} son cada uno independientemente N o CH;

X_{PTM1} es H, Cl o F;

X_{PTM2} es H, Cl, F, o CN;

 de Q_8 y Q_9 es un enlace simple o un enlace doble, en donde cuando Q_8 y Q_9 se conectan mediante un solo enlace:

Q_8 es CH_2, $CH(R_{PTM3})$, NH, o $N(R_{PTM3})$; y

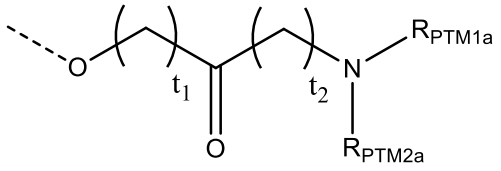
Q_9 es CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH, o $N(R_{PTM3})$;

cuando Q_8 y Q_9 se conectan mediante un enlace doble:

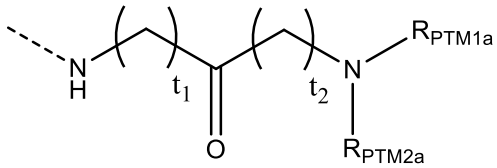
Q_8 es CH, C(R_{PTM3}), N(R_{PTM3}), o N;

Q_9 es CH, C(R_{PTM3}), N, o N(R_{PTM3}); y

R_{PTM3} es: -OH; -Cl; -F; -CN; alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_3$);



opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado, alcoxi C1-C4, -Cl, -F, -CN, o -OH); o



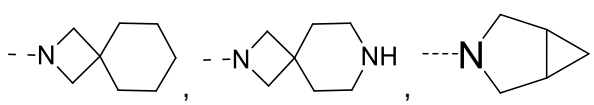
opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado, alcoxi C1-C4, -Cl, -F, -CN, o -OH);

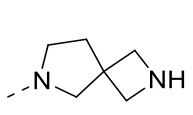
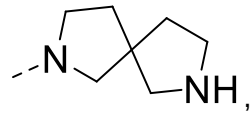
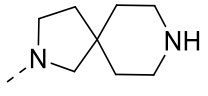
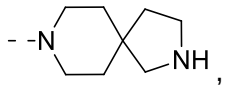
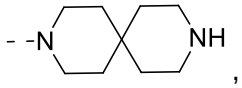
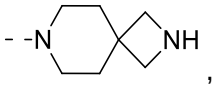
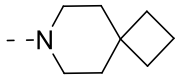
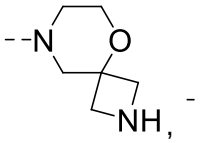
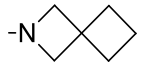
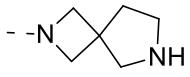
cada R_{PTM1a} y R_{PTM2a} es independientemente H, alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un CH_3 o $CH_2CH_{3)}$, alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido (por ejemplo, $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_{3)}$, o CH_2OCH_3;

cada t_1 es independientemente 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada t_2 es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R_{PMT2} es H, OH, CN, -F, -Cl, alquilo C1 – C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, $-NH_2$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, -N(alquilo C1 – C3)$_2$ o -NH(alquilo C1 – C3)), -O-alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo C3-C12 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, azetidina1-ilo, azetidina1-il-3-ol, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, homopiperazin-1-ilo,



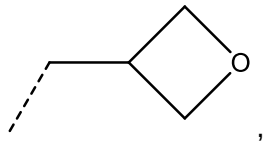
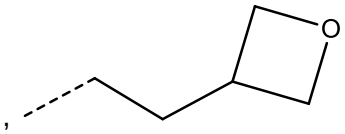
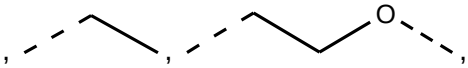
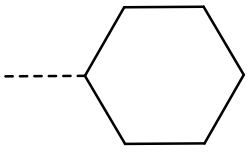
, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más OH, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6 -CN, -F, -Cl, o NH_2), un -O-heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico C_{3-12} opcionalmente sustituido (por ejemplo opcionalmente sustituido con uno o más OH, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH_2), o un cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con uno o más de OH, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH_2), un heteroarilo C5-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH_2), o un arilo C5-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alcoxi C1-C6, -CN, -F, -Cl, o NH_2); y

el ⁻⁻ del PTM indica el punto de unión con el L o ULM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, al menos uno (por ejemplo, 1, 2, o 3) de R_{PTM1}, R_{PTM2}, Q_6, Q_7, Q_8, Q_9, X_{PTM1}, X_{PTM2} de PTMII, o la ubicación asociada de otras estructuras PTM descritas en la presente descripción se une directa o indirectamente de forma covalente a un ULM o un grupo enlazador químico (L).

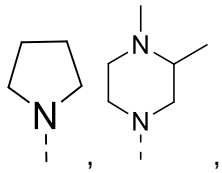
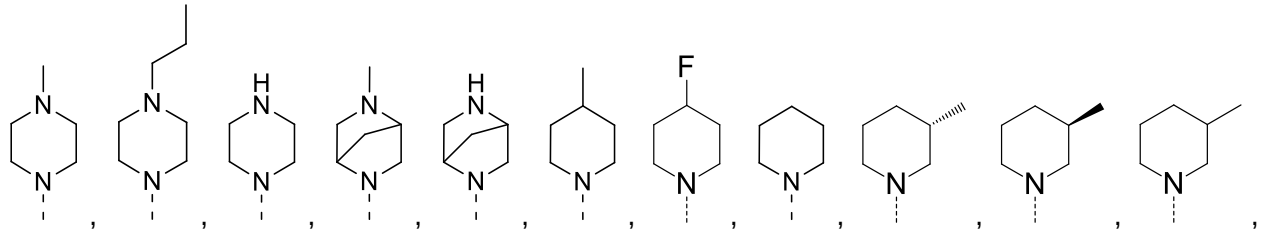
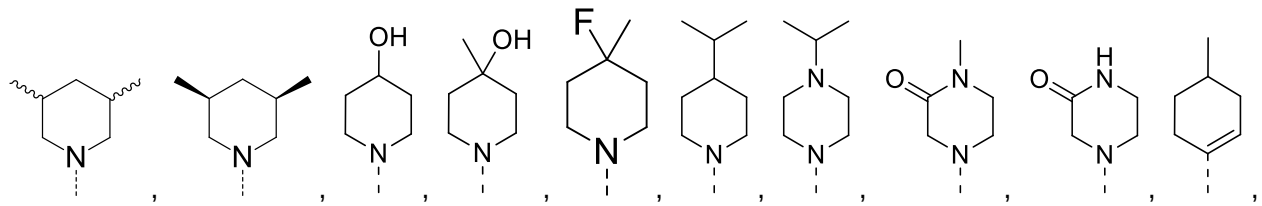
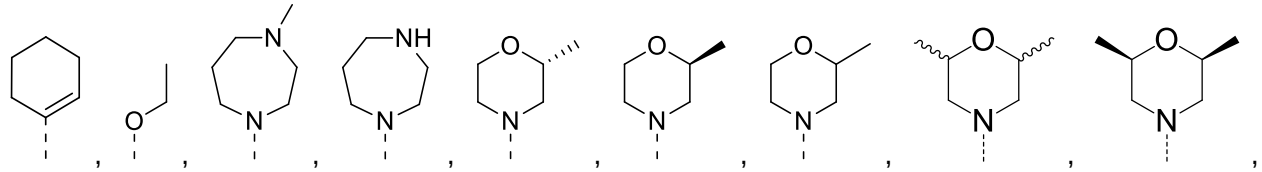
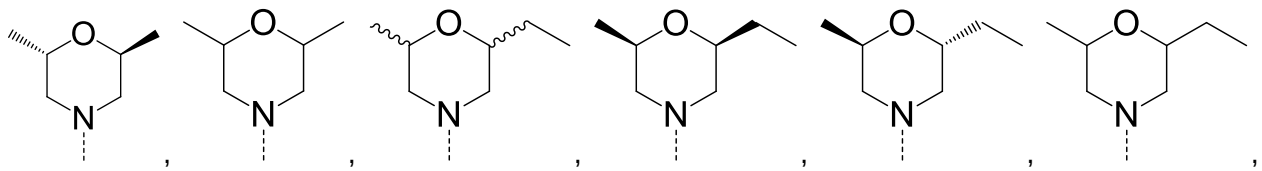
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PTM2} o la ubicación correspondiente de un PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos) pueden sustituirse con uno o más grupos seleccionados de: OH, alquilo C1-C5 lineal o ramificado, o NH_2.

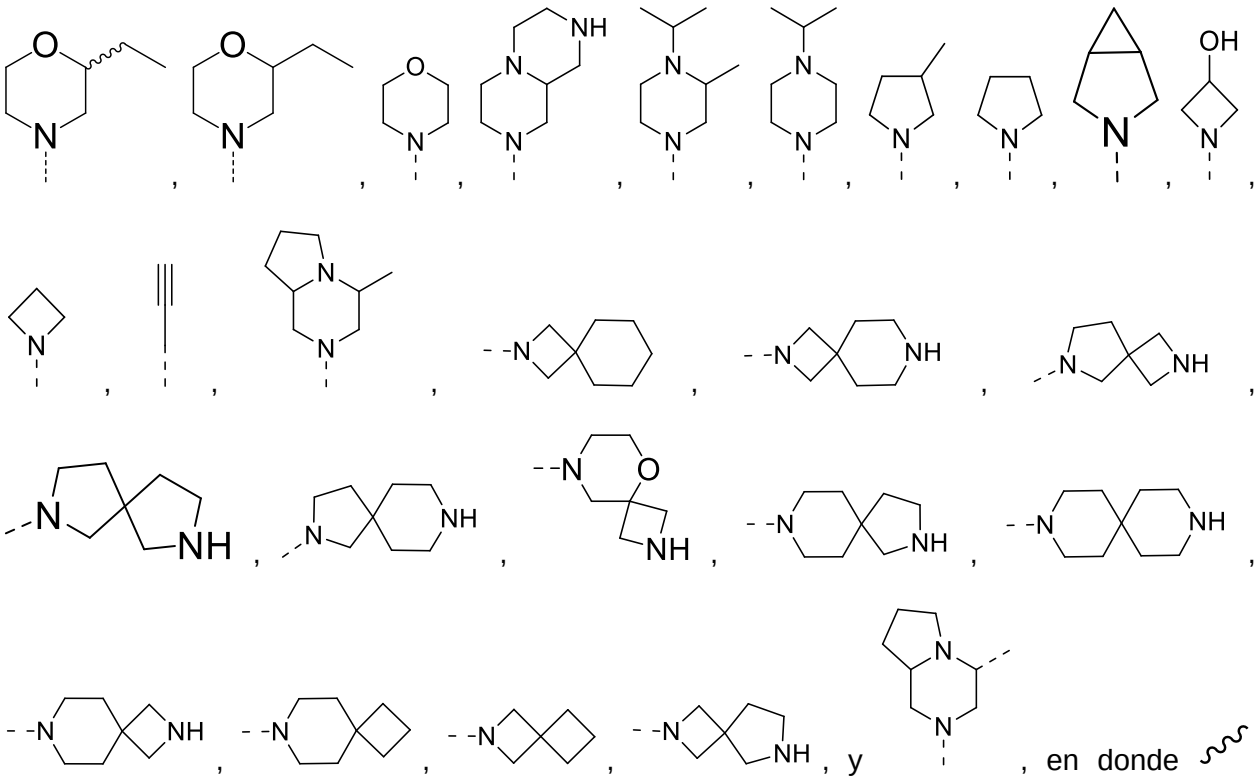
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PTM5} o la ubicación correspondiente de cualquier PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos) es: H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado sustituido opcionalmente o alquilo C1 – C4-NH(alquilo C1-C3) o alquilo C1 – C4-N(alquilo C1-C3)$_2$), -alquil-arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C10 opcionalmente sustituido, o ambos), alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, heteroarilo C5-C10 opcionalmente sustituido, o ambos), arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, arilo C5-C10 opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heteroarilo C5-C10 opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C3-C10 opcionalmente sustituido), -alquilo-cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C10 opcionalmente sustituido, o ambos), heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterociclilo C3-C10 opcionalmente sustituido).

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PTM5} o la ubicación correspondiente de un PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo PTMII, y derivados de estos) se selecciona de H, metilo, CFH_2, CF_2H, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2CHN(CH_3)_2$, -CH_2-ciclopropilo, -CH_2-CH_2-ciclopropilo,  ,  ,  , y  , en donde indica el punto de unión de R_{PTM5} al nitrógeno del biheteroarilo o biheterociclo del PTM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el X_{PTM1} o la ubicación correspondiente de cualquier PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos) es H o F.

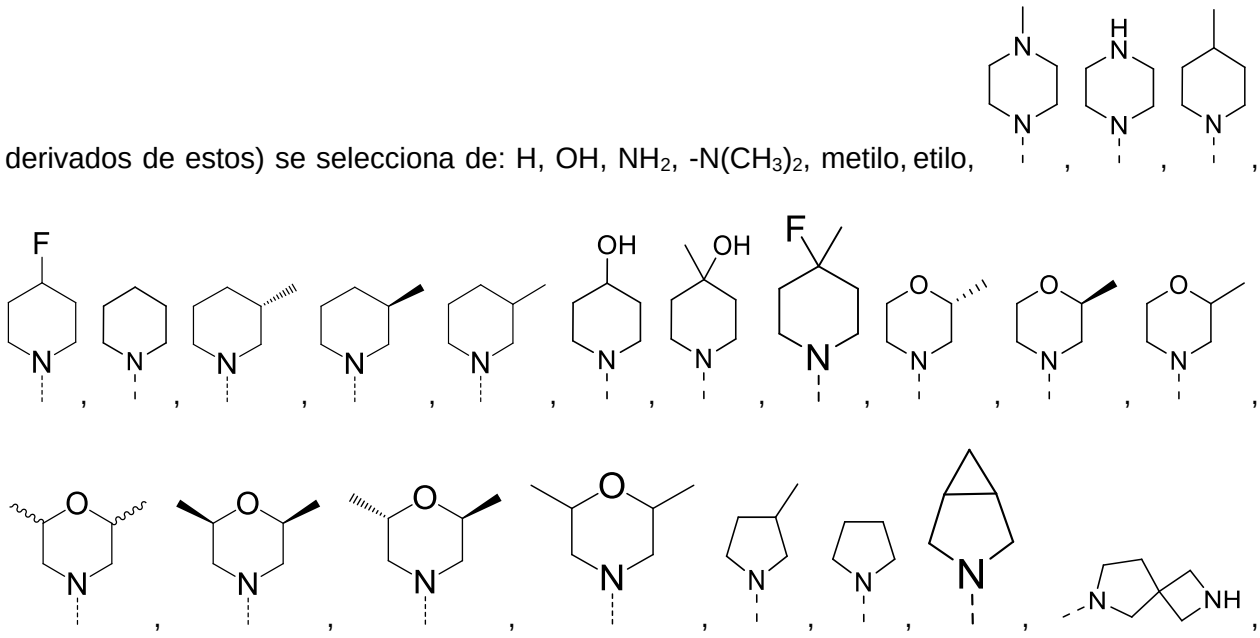
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el X_{PTM2} o la ubicación correspondiente de cualquier PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos es H, Cl, F o CN.

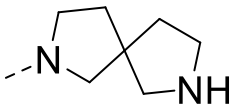
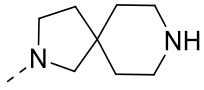
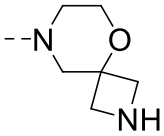
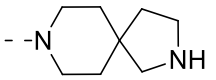
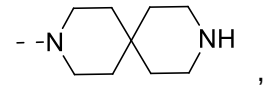
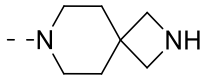
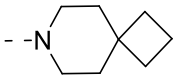
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PTM2} o la ubicación correspondiente de un PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos) se selecciona de: H, OH, etilo, NH_2, $-N(CH_3)_2$, metilo, etilo,  ,  ,  ,  ,  .

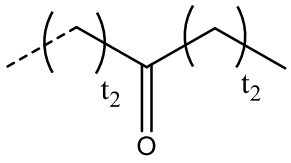
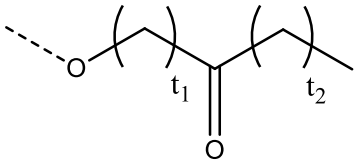
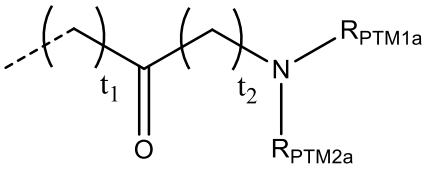


representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico y indica el punto de unión de R_{PTM2} al arilo o heteroarilo del PTM.

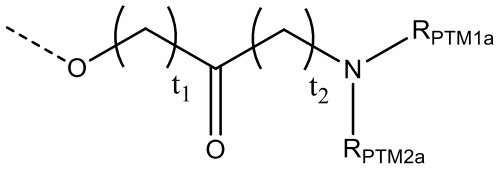
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PTM2} o la ubicación correspondiente de un PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos) se selecciona de: H, OH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, metilo, etilo,



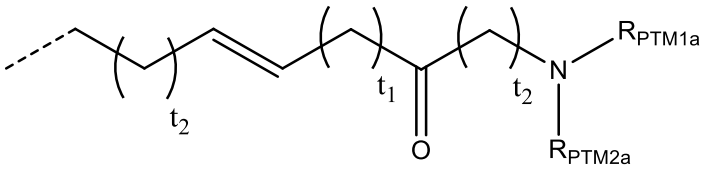






 , en donde  representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico y indica el punto de unión de R_{PTM2} al arilo o heteroarilo del PTM.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PTM3} o la ubicación correspondiente de cualquier PTMI descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMIII, y derivados de estos) es: OH; alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado o $-OCH_3$);  opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$, o $-CH_2CH_2COCH_3$, en donde cada *u* y *v* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);  opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, $-O-CH_2COCH_3$, $-O-CH_2COCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)COCH_3$, $-OCH_2COCH_3$, o $-OCH_2(CH_3)COCH_3$, en donde cada *u*, *v*, *w*, y *x* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);  opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; -

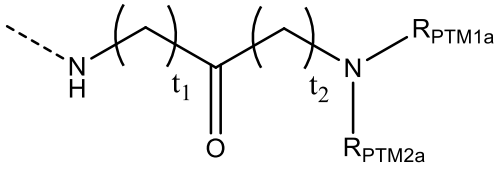
$(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$, o $-CH_2CONHCH_3$, en donde cada *u* y *v* se selecciona



independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v\ NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, o $-OCH_2C(O)NHOCH_3$, en donde cada *u*, *v*, *w,* y *x* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5);

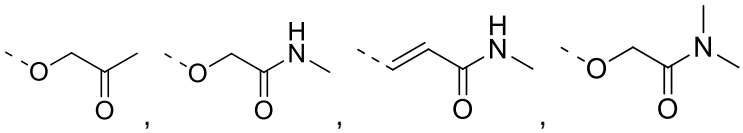
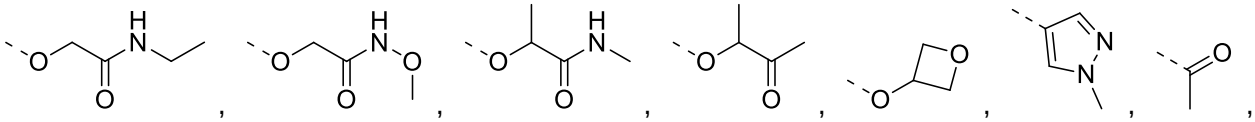
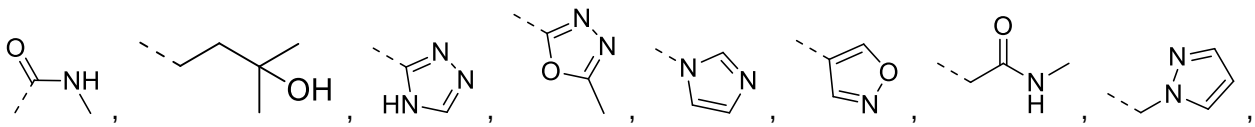
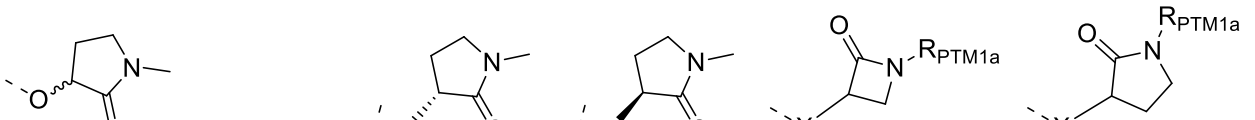
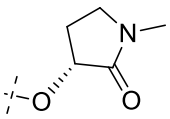
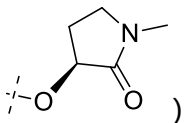
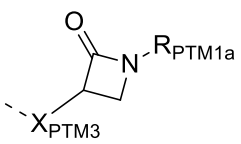
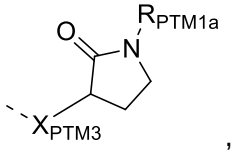


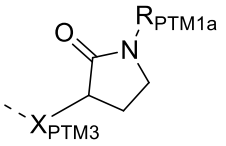
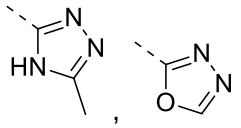
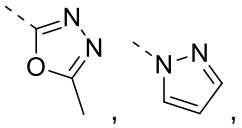
opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; $-(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v\ NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ o $-CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, en donde cada *u*, *v*, y *w*

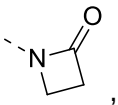
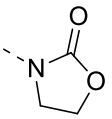
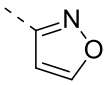
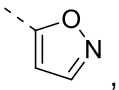
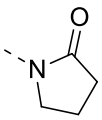
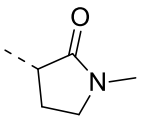


se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4 lineal o ramificado; $-NH-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ o $-NH-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, en donde cada *u* y *v* se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 o 5); –alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido (e.g, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4; $-(CH_2)_{t2}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; el heteroarilo se selecciona de oxazol-4-ilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, e imidazol-1-ilo; y combinaciones de estos); -NH-alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4, o combinaciones de estos, $-NH-(CH_2)_{t2}$-heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, $N-CH_2$-pirazol-4-il); alquil-

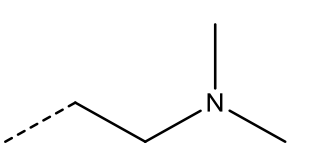
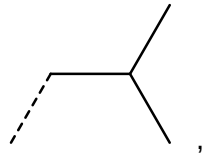
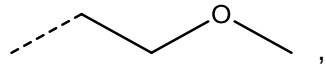
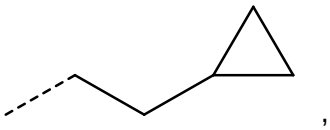
cicloalkyl o alquil-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4, -$(CH_2)_{t2}$-un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido); –NH-alquil-cicloalquilo o –NH-alquil-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con alquilo C1-C4, -NH-$(CH_2)_{t2}$-cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido); –O-cicloalquilo o –O-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-5 miembros opcionalmente sustituido; -O-(oxetan-3-il)); –O-alquil-cicloalquilo o –O-alquil-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, O-$(CH_2)_{t2}$- cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-5 miembros opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos uno de =O, OH, y alquilo C1-C4,); S-heterociclilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, incluye un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C4 (tal como un metilo), =O, o una combinación de estos; o una combinación de estos).

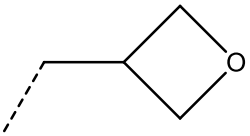
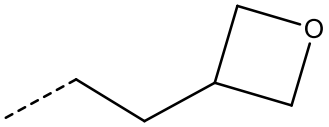
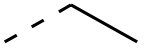
En cualquier aspecto o modalidad específica en la presente descripción, el R_{PTM3} o la ubicación correspondiente de cualquier PTM descrita en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos) se selecciona de:  ,  ,  ,  , , (por ejemplo,  o ),  ,  ,

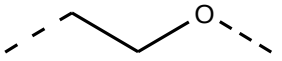










, en donde:  representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico, en donde  indica el punto de unión de R_{PTM3} al biheteroarilo o biheterociclo del PTM, y X_{PTM3} se selecciona de CH_2, O, y S.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PTM5} o la ubicación correspondiente de cualquier PTM descrito en la presente descripción se selecciona de: H, metilo, CFH_2, CF_2H, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo,




, y

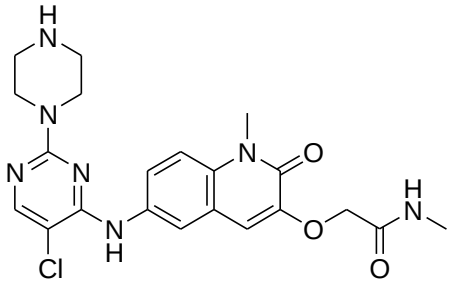
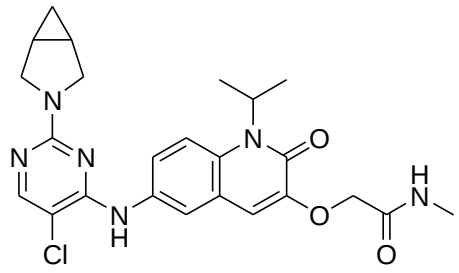
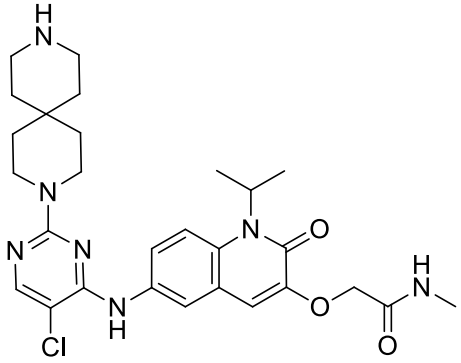
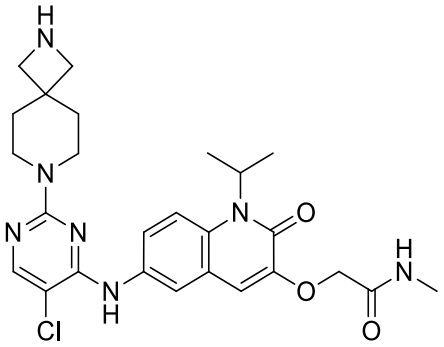

, en donde  indica el punto de unión de R_{PTM5} al nitrógeno del biheteroarilo o biheterociclo del PTM.

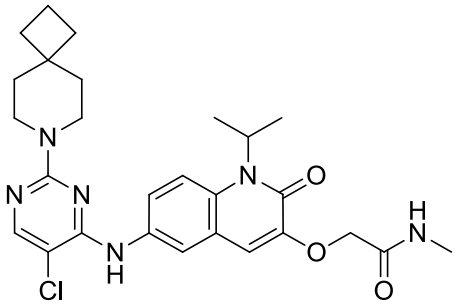
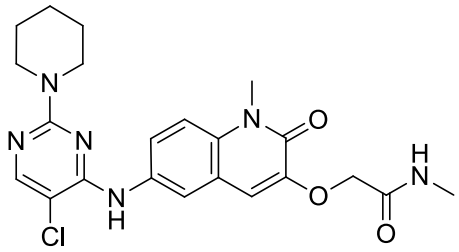
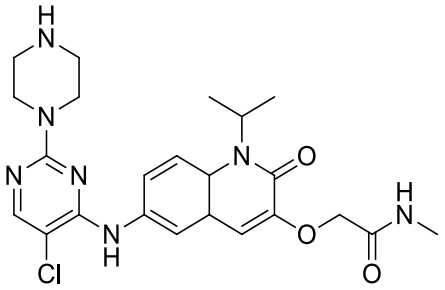
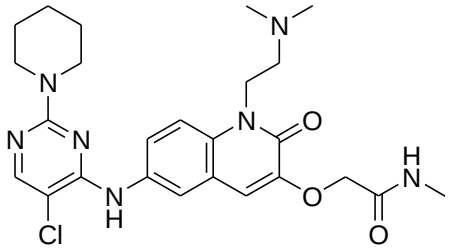
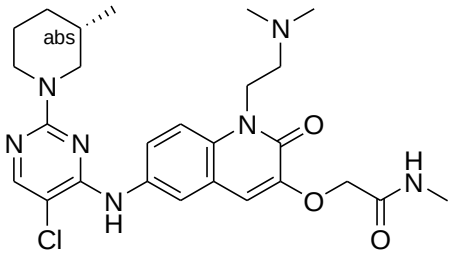
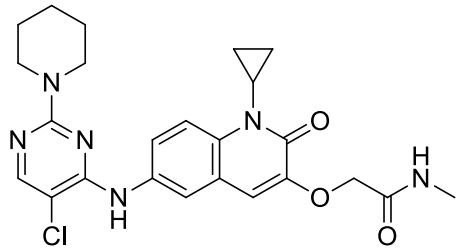
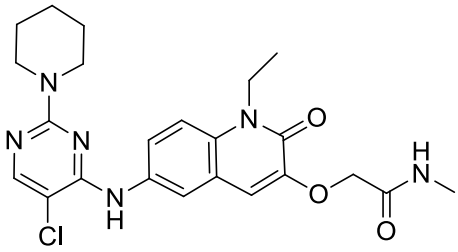
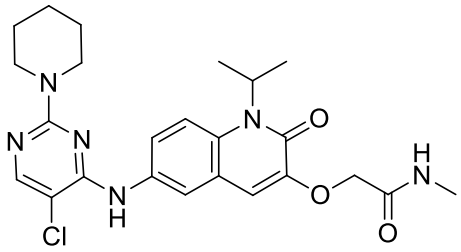
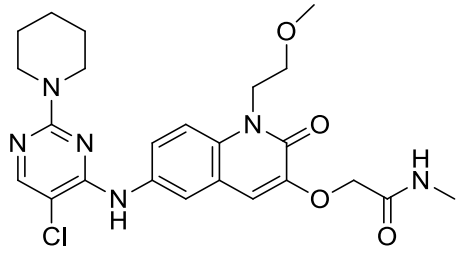
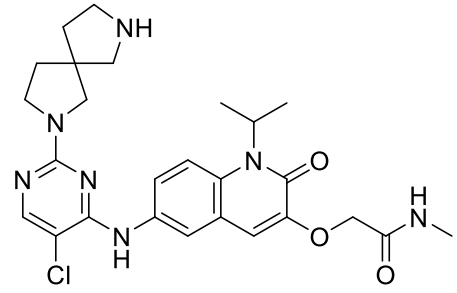
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PTM4} o la ubicación correspondiente de cualquier PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos) es un alquilo C1-C8 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH.

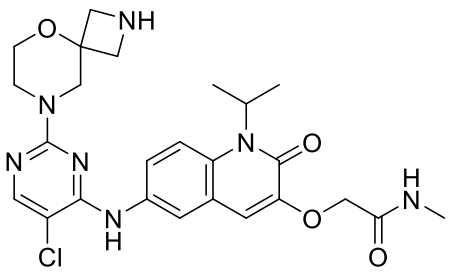
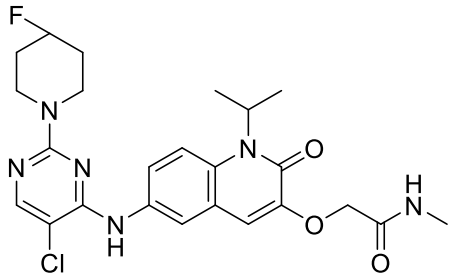
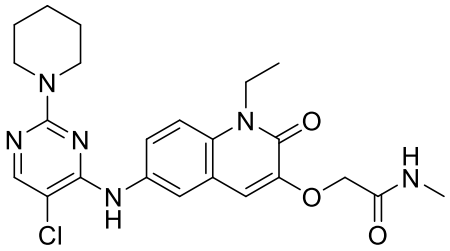
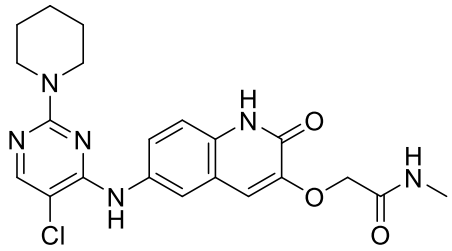
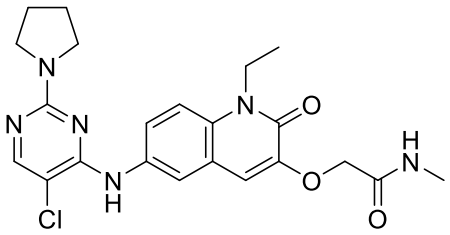
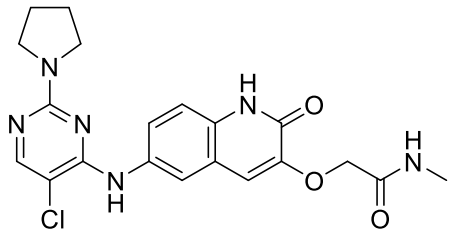
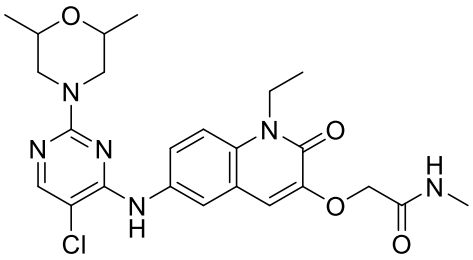
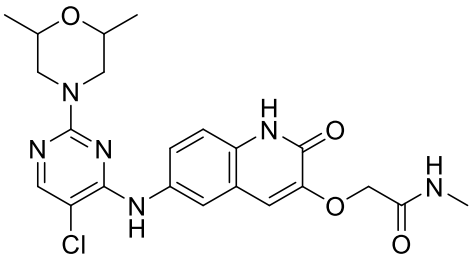
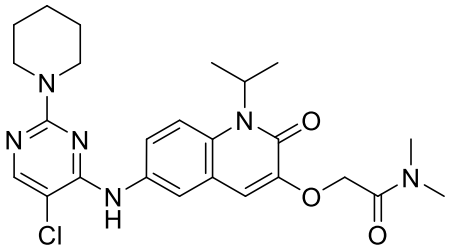
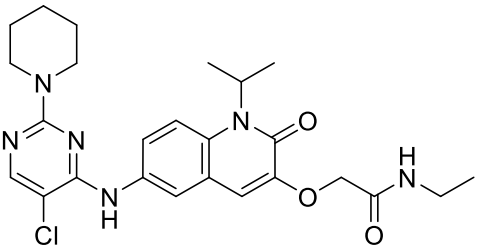
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el R_{PMT2} o la ubicación correspondiente de cualquier PTM descrito en la presente descripción (por ejemplo, PTMII, y derivados de estos) es H, OH, CN, alquilo C1 – C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, $-NH_2$ opcionalmente sustituido (por ejemplo, -N(alquilo C1 – C3) o -NH(alquilo C1 – C3) o $-N(CH_3)_2$), O- alquilo C1-C4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un alquinilo C1-C4

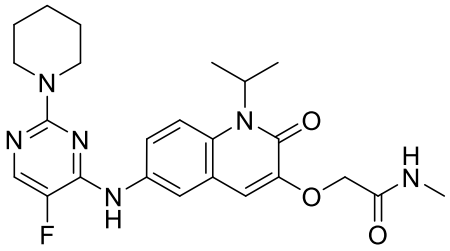
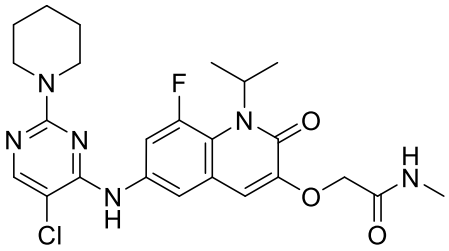
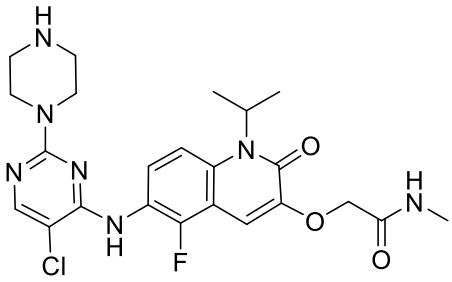
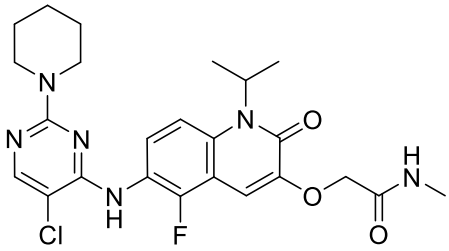
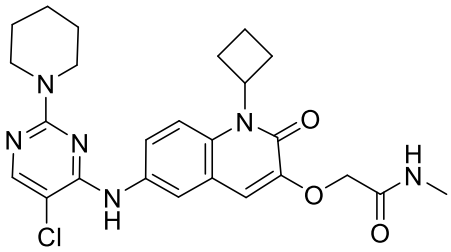
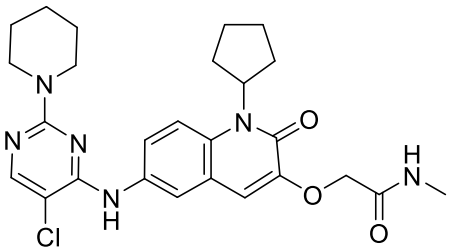
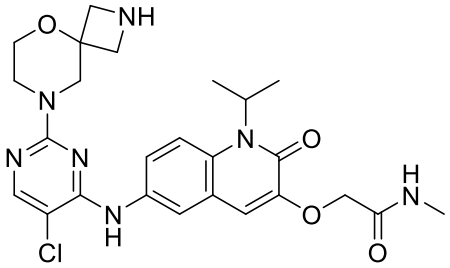
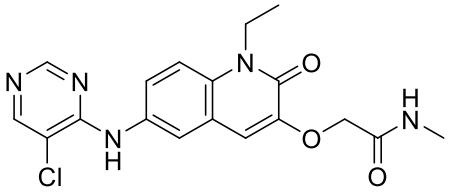
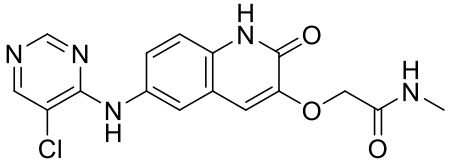
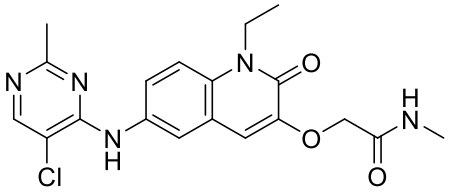
opcionalmente sustituido, un alquino C1-C4 opcionalmente sustituido, un heterociclilo C3-C12 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heterocicloalquilo C3-C12 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, tal como un heterocicloalquilo C3-C12 monocíclico o bicíclico, azetidina1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, o homopiperazin-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de OH, un alquilo C1-C5 lineal o ramificado o NH_2), o un -O-heterociclilo C_{3-12} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un –O-heterocicloalquilo C_{3-12} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido, tal como -O-heterocicloalquilo C_{3-12} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con al menos un OH, un alquilo C1-C5 lineal o ramificado o NH_2), o un anillo de miembro C3-C12 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo de miembro que no es arilo C3-C12 opcionalmente sustituido con uno o más de OH, alquilo C1-C5 lineal o ramificado, o NH_2), en donde cuando R_{PTM2} es una estructura de anillo está unida opcionalmente de forma covalentea Q_{16} mediante un C o N del anillo R_{PTM2}.

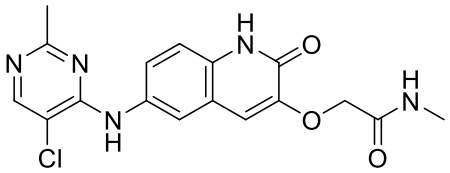
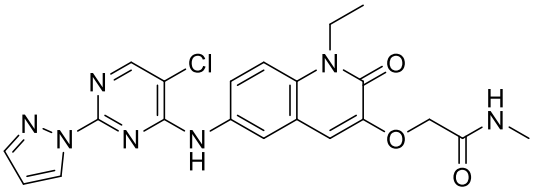
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PTM se representa por una estructura química seleccionada de:

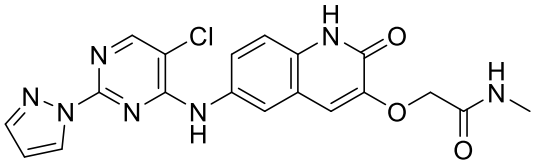

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

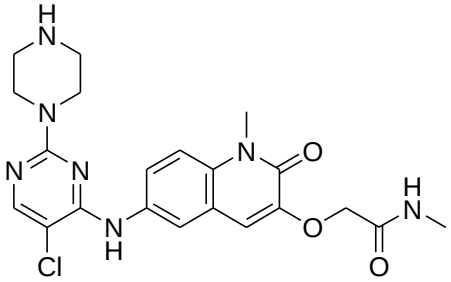
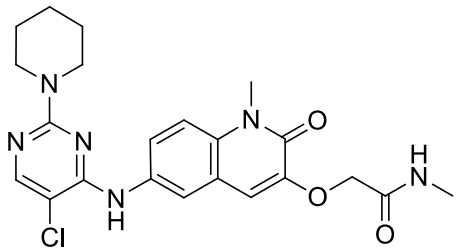

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

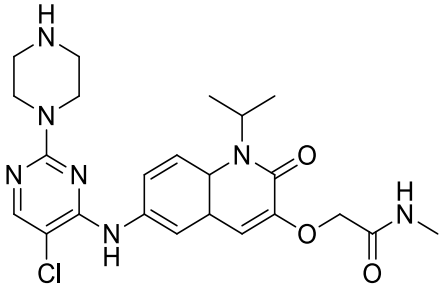
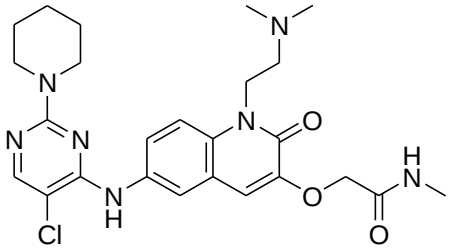

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

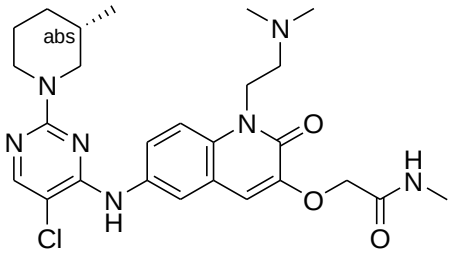
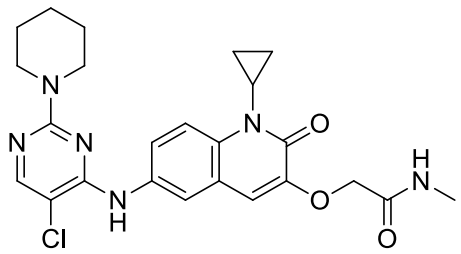
 ,  , y

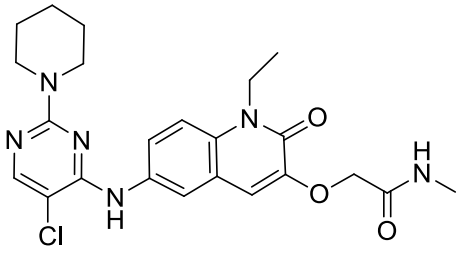
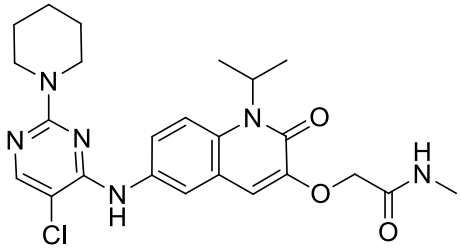
 .

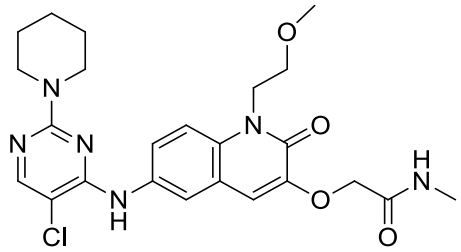
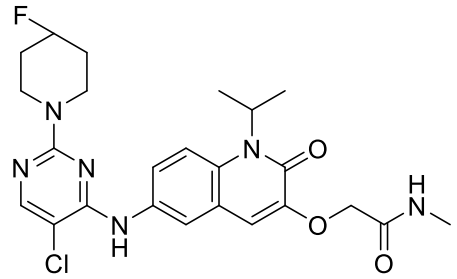
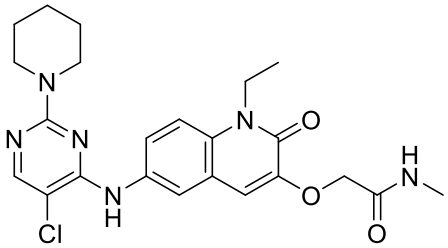
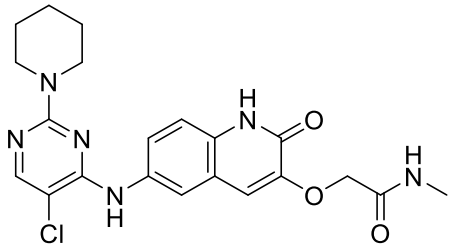
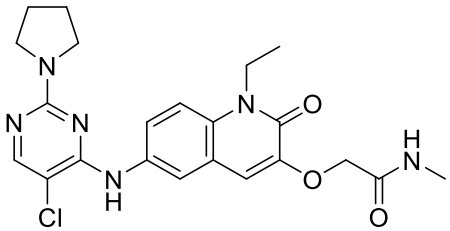
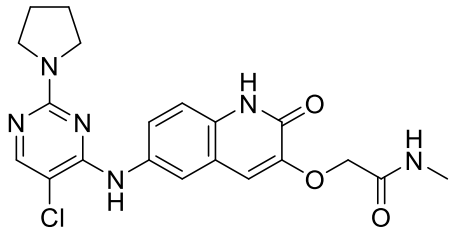
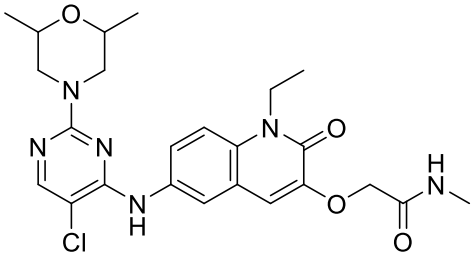
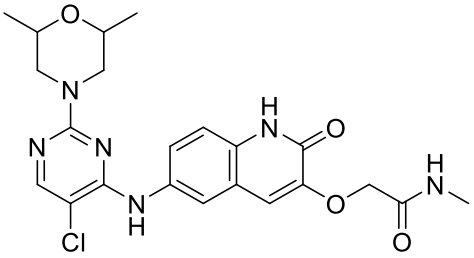
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:

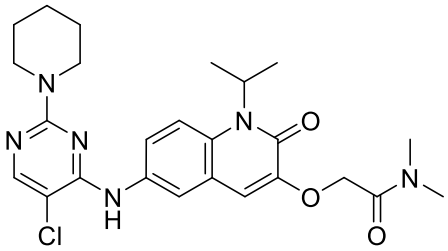
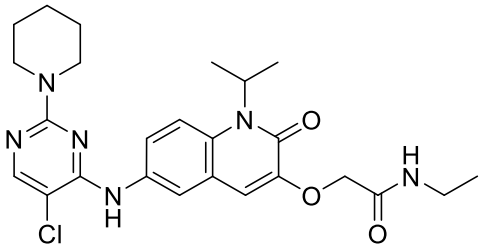
 ,  ,

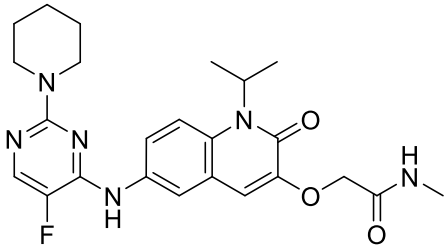
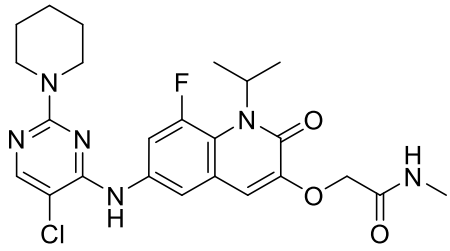
 ,  ,

 ,  ,

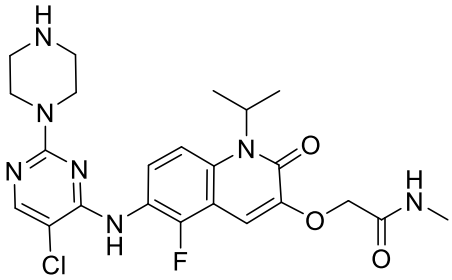
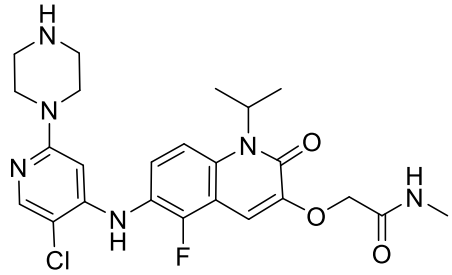
 ,  ,

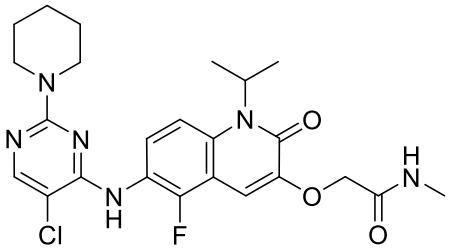
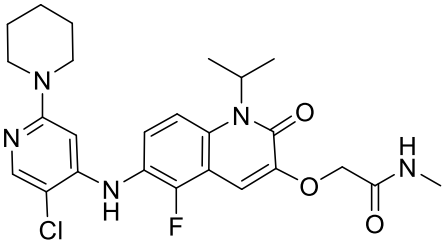

,

,

,

,

,

,

,

,

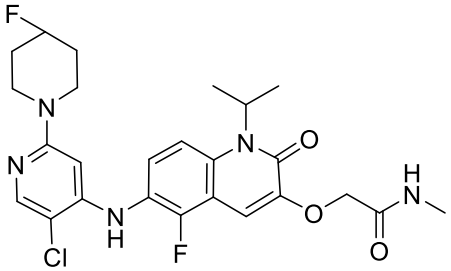
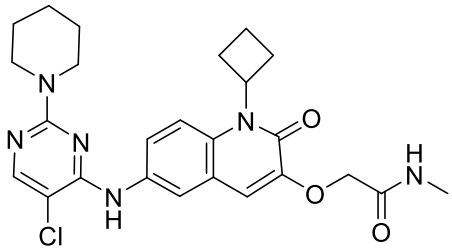
 ,  ,

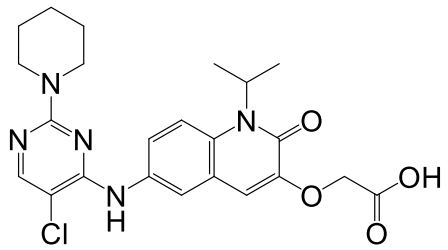
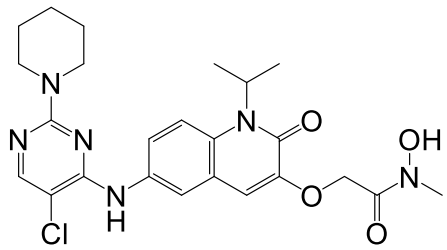
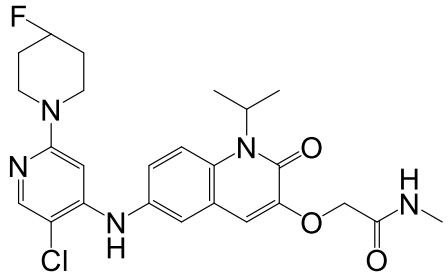
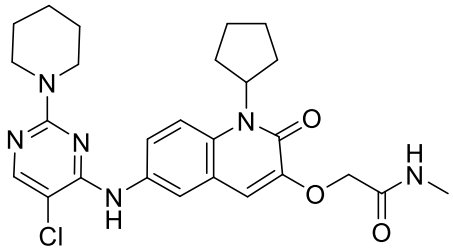
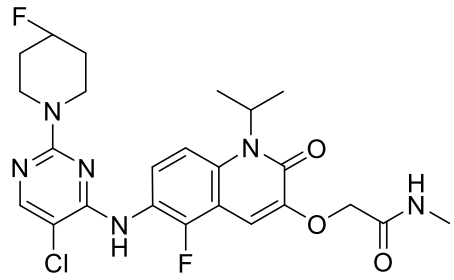
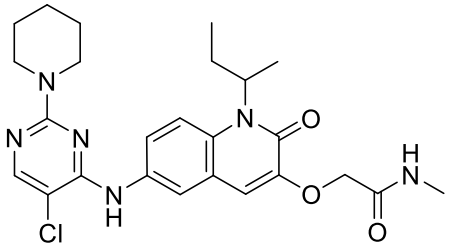
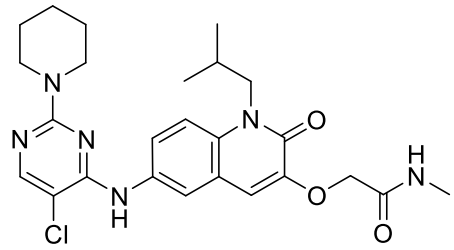
 , o  .

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:

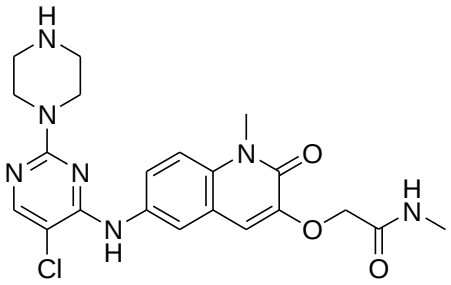
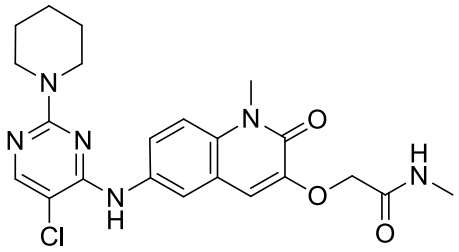
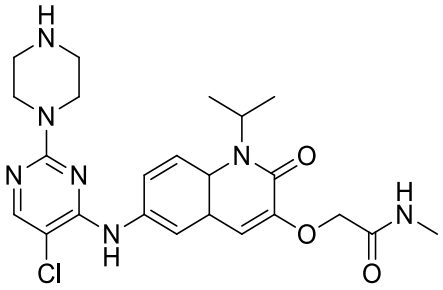
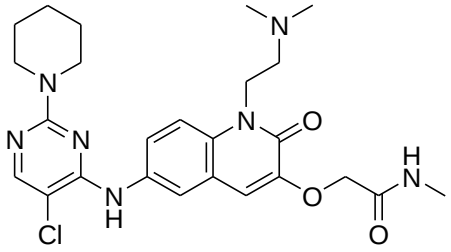
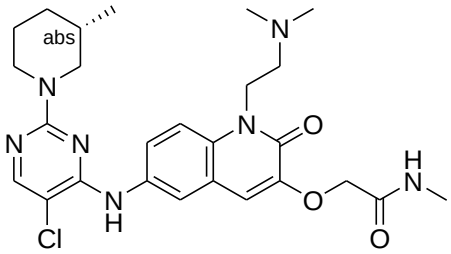
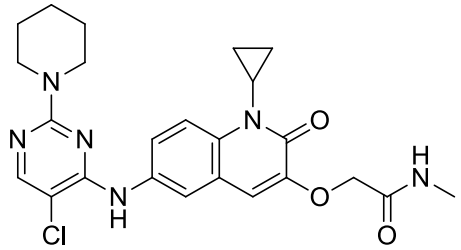
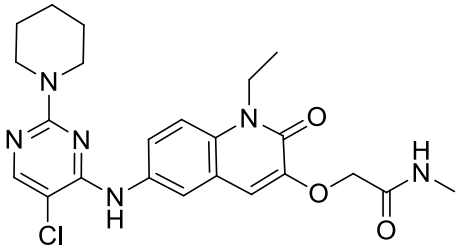
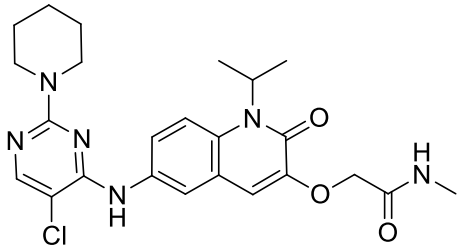
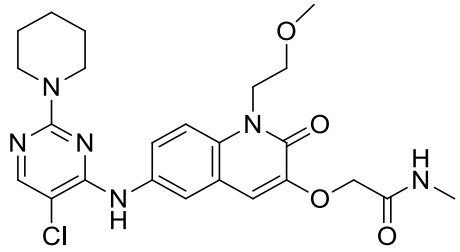
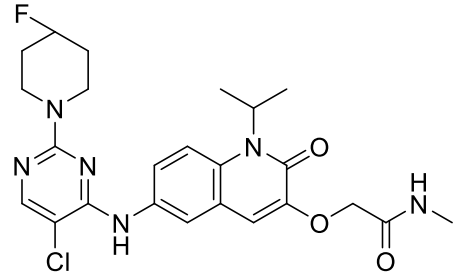
 ,  ,

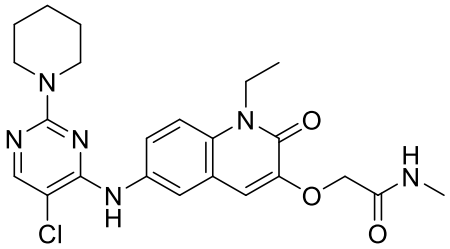
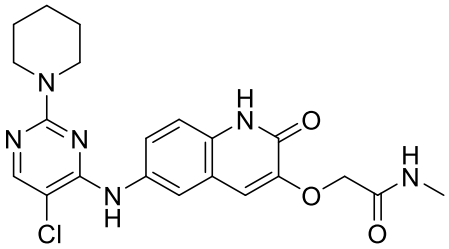
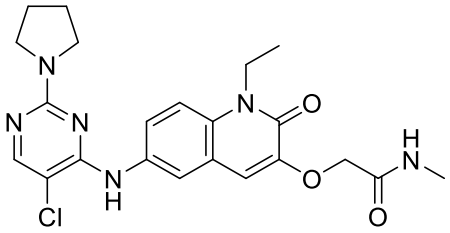
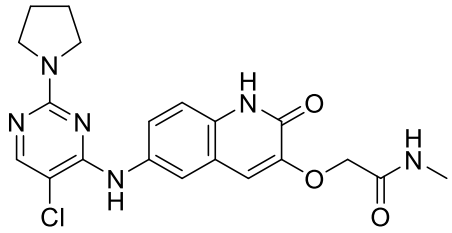
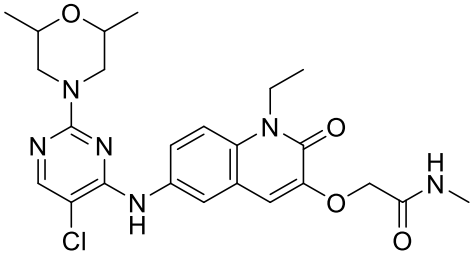
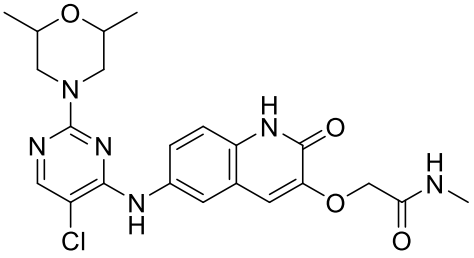
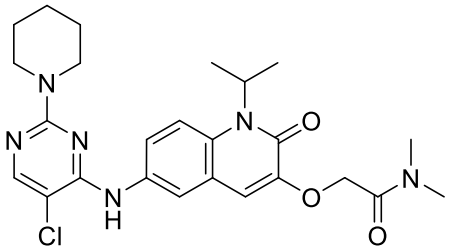
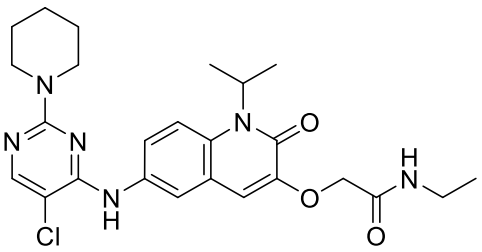
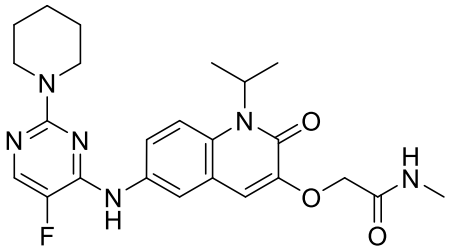
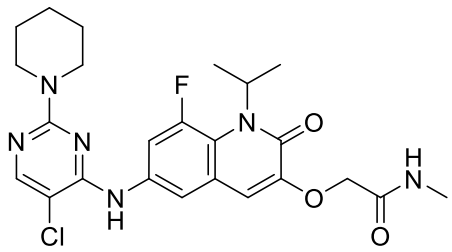
 ,  ,

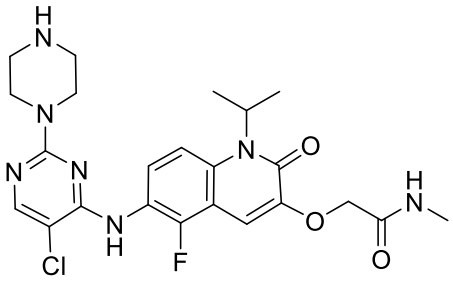
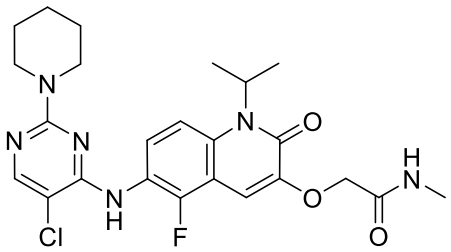
 ,  ,

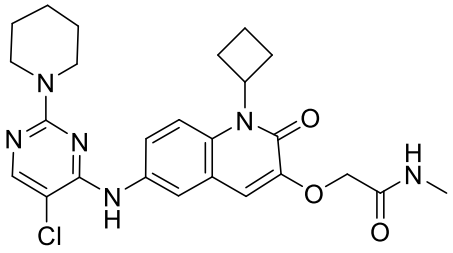
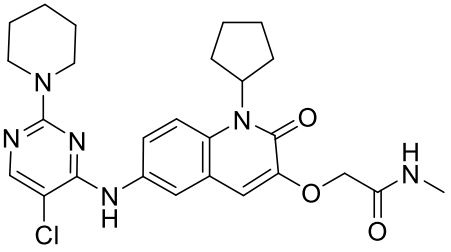

,

,

,

,

,

, o

.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:

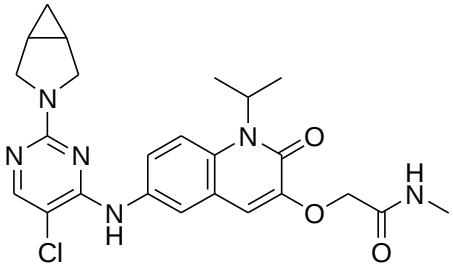
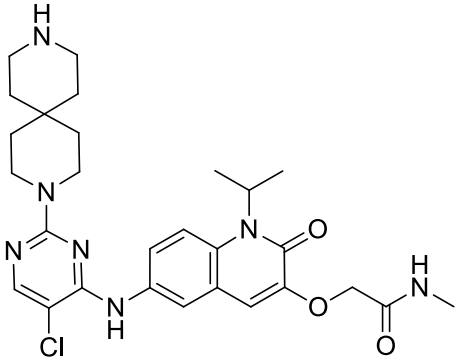

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

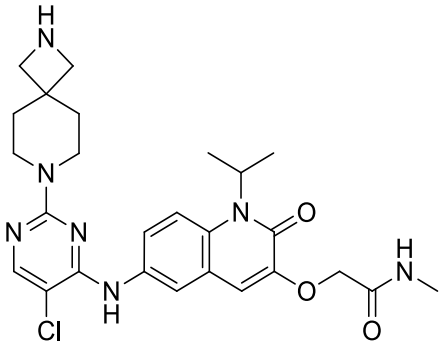
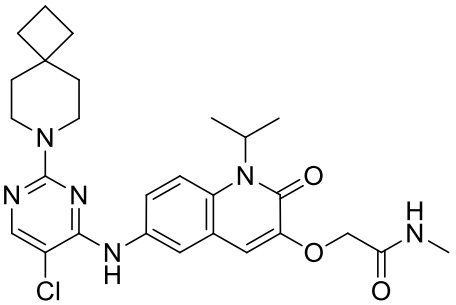

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

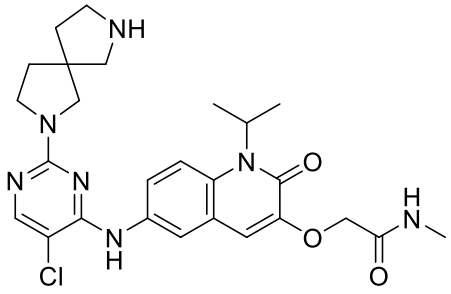
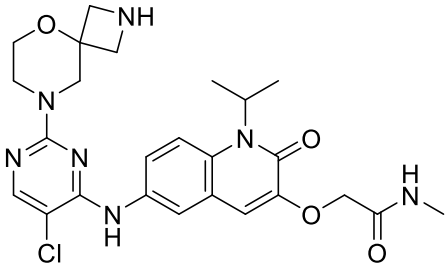
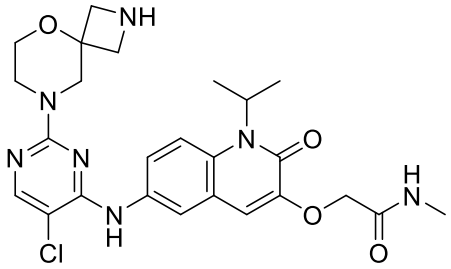
 ,  ,

 , o  .

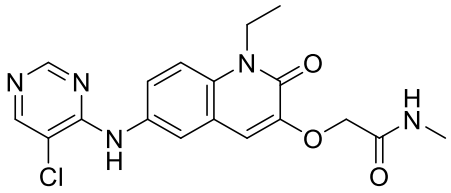
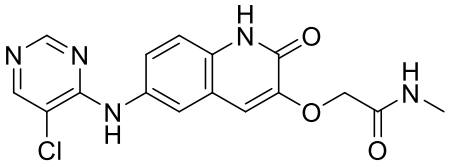
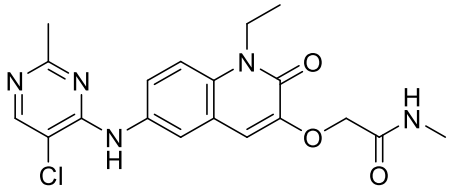
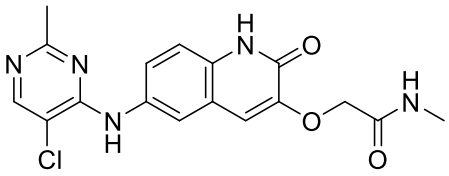
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:

 ,  ,

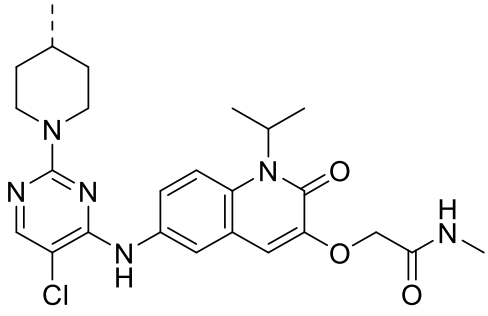
 ,  ,


, 
, o 
.

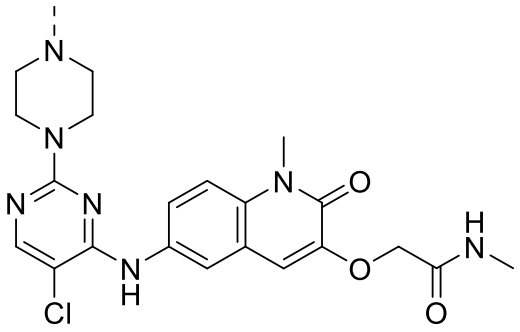
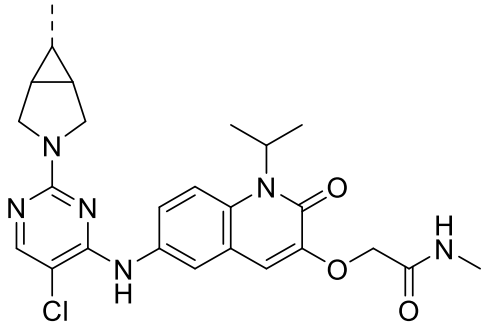
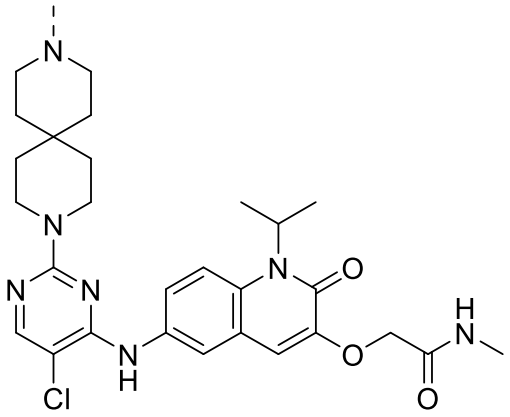
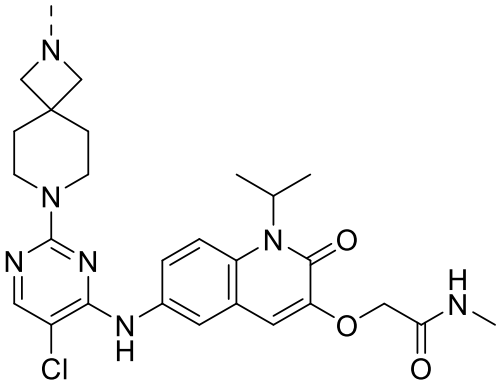
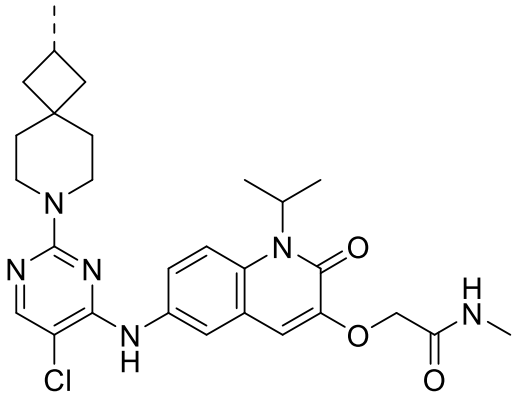
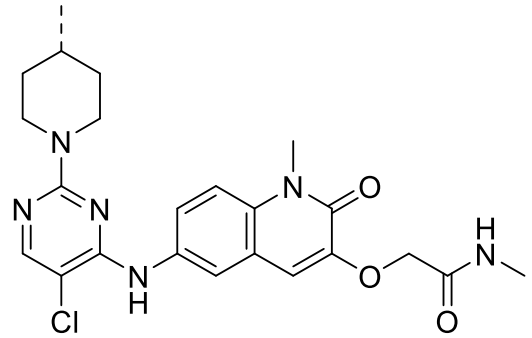
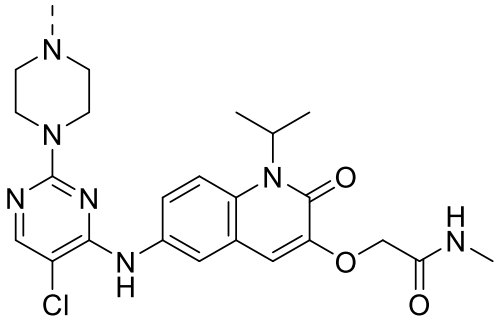
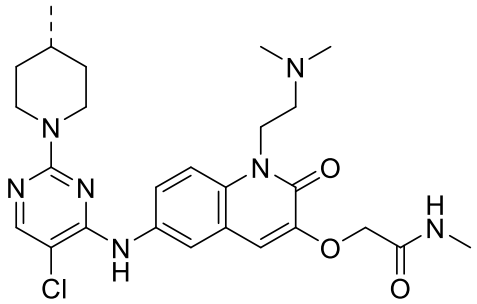
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:

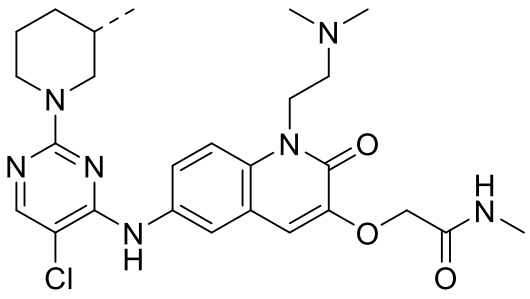
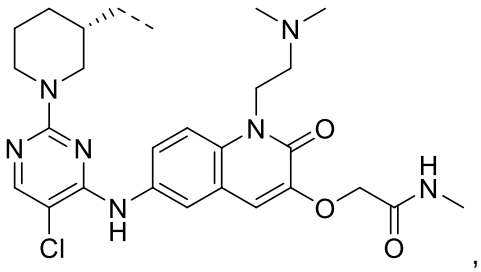
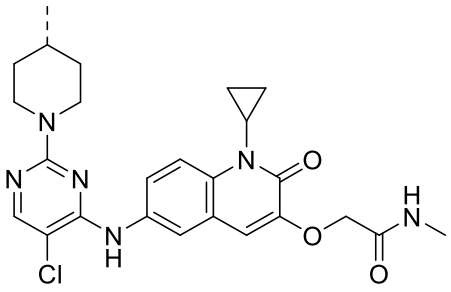
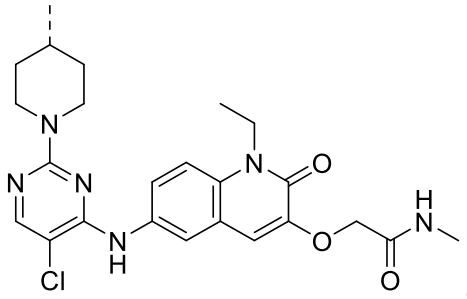
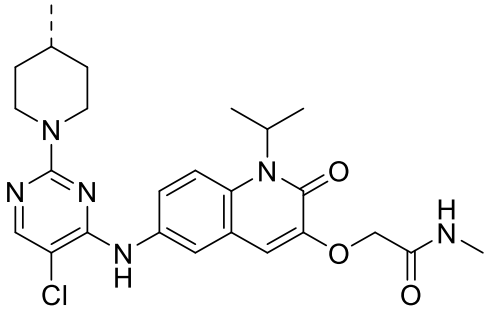
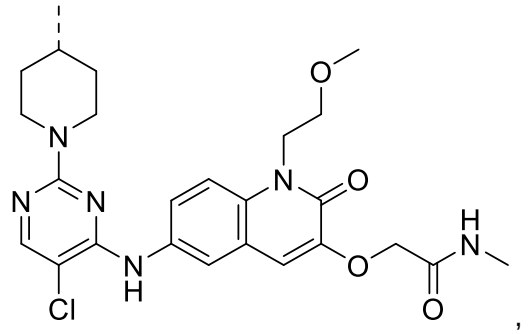
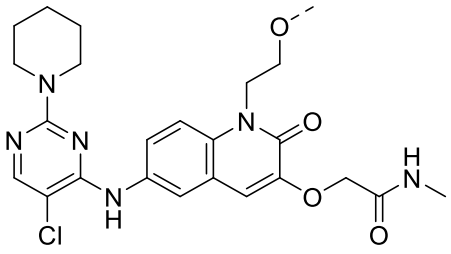
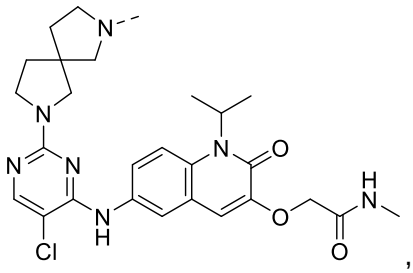
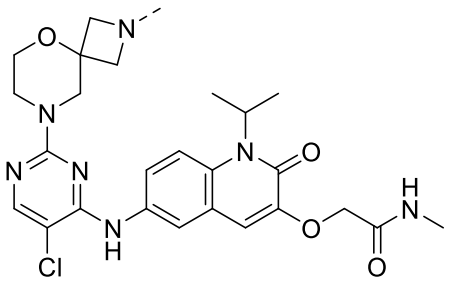
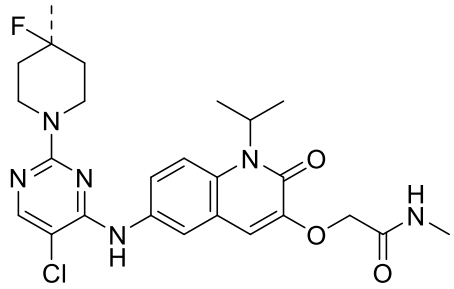

, 
, 
, o 
.

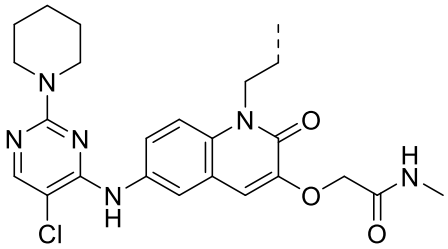
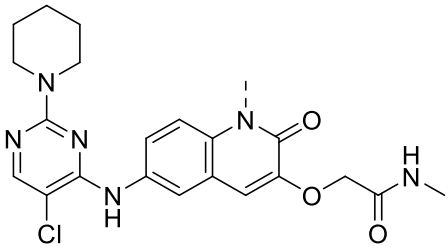
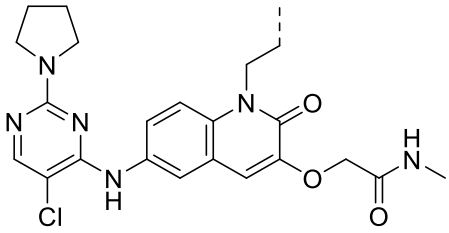
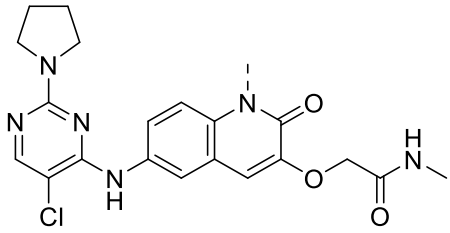
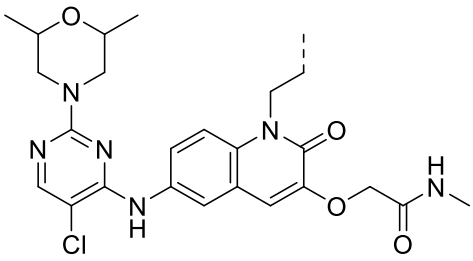
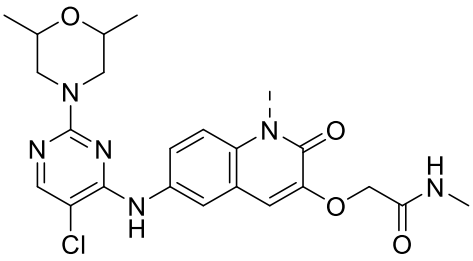
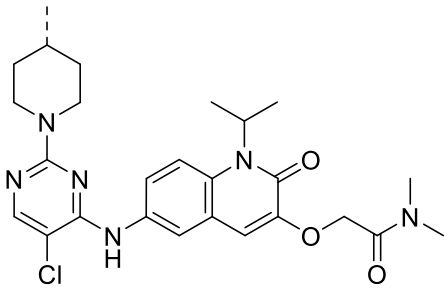
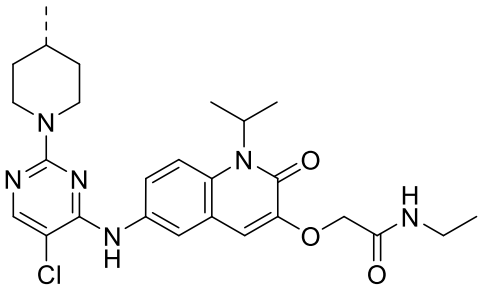
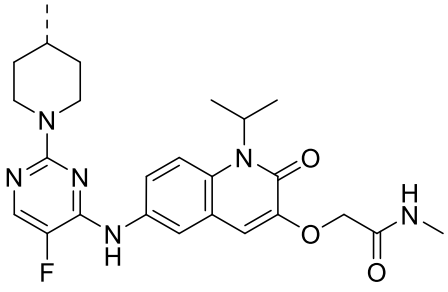
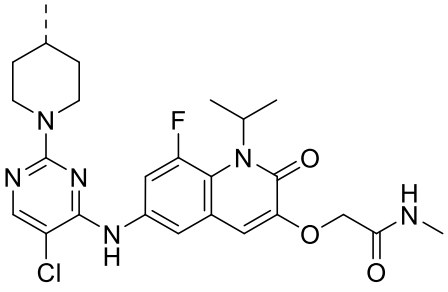
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PTM se representa por

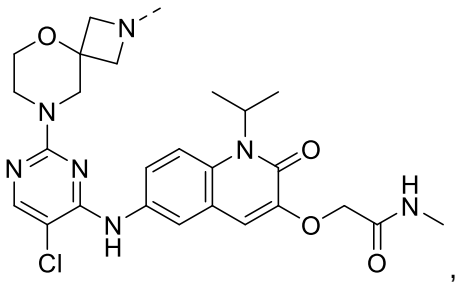
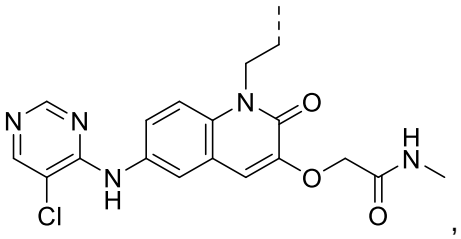
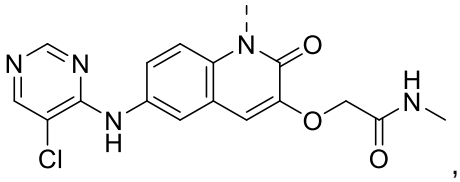
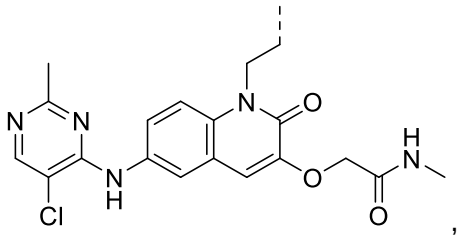
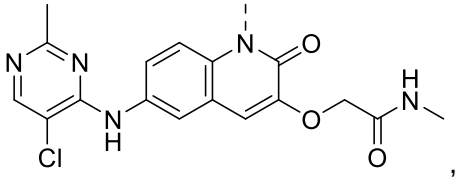
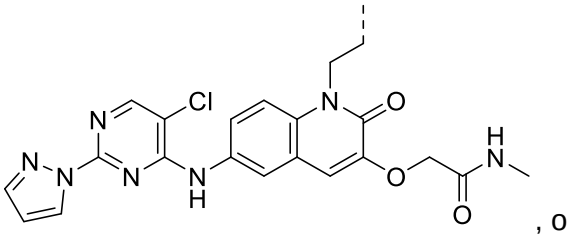
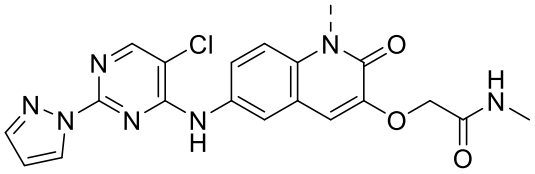

, en donde ⁻⁻ del PTM indica el punto de unión con el L.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

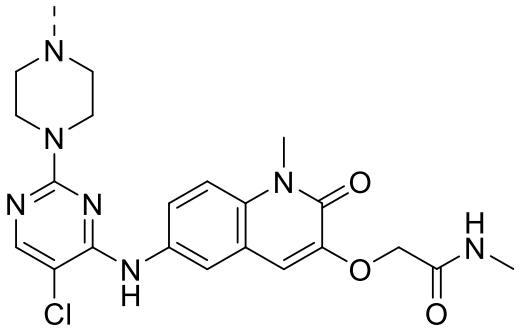
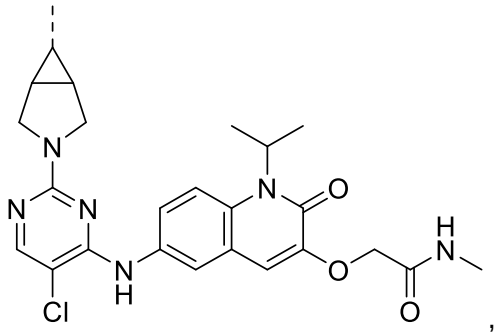
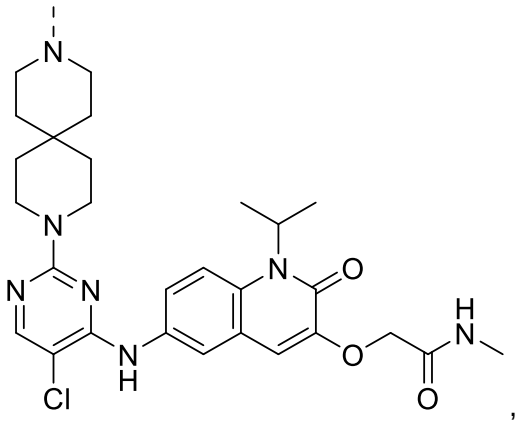
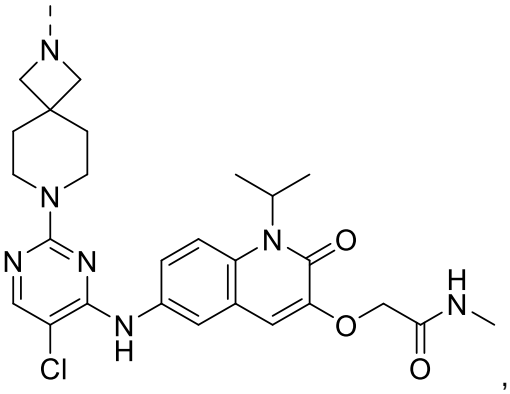
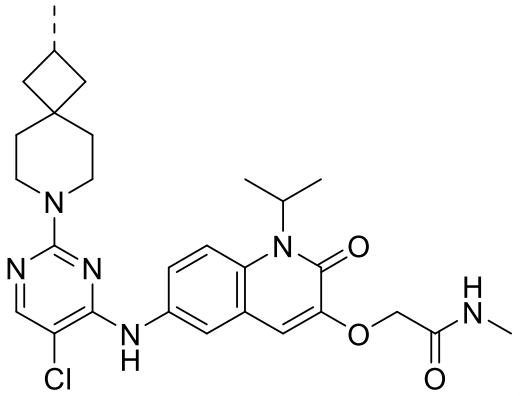
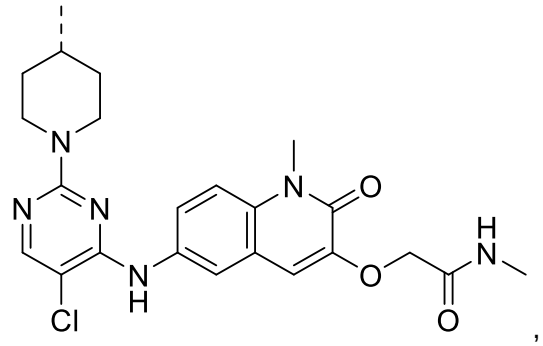
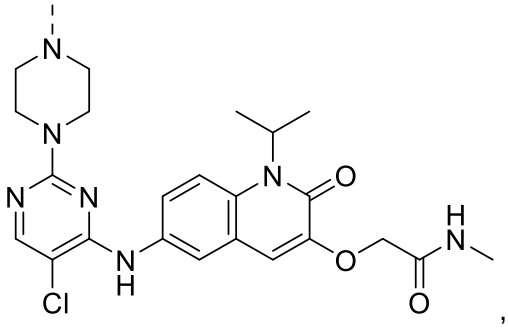
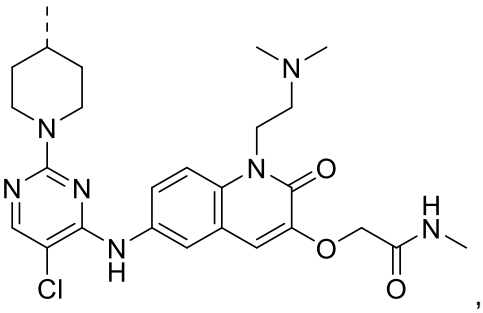

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

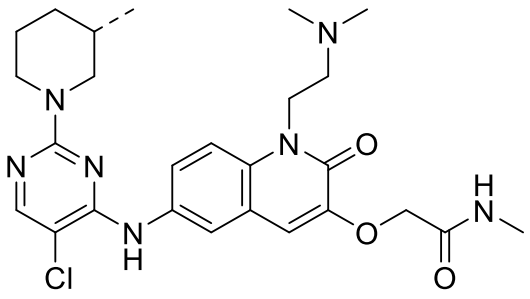
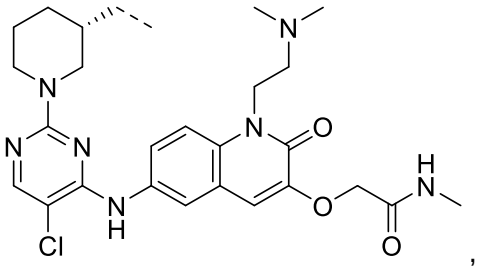
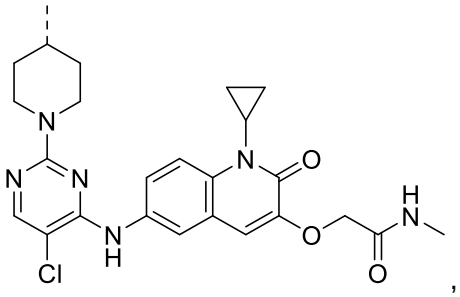
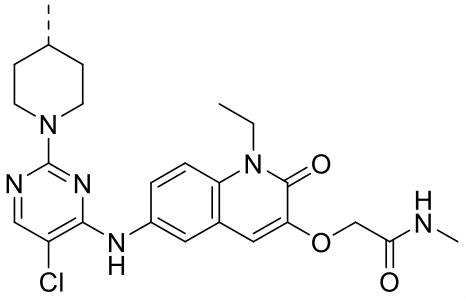
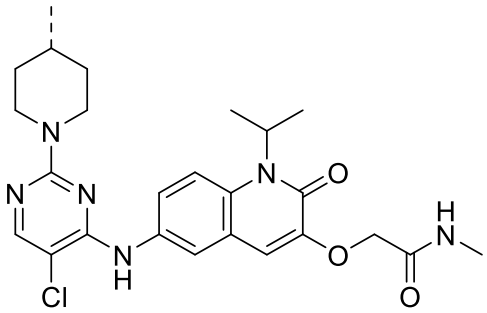
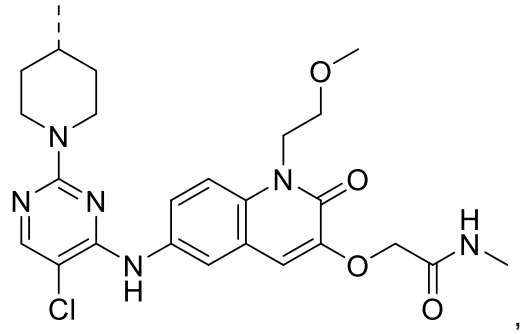
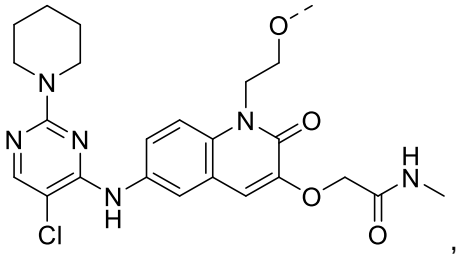
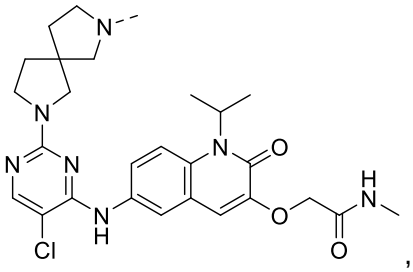
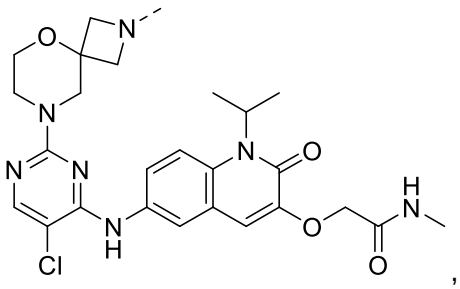
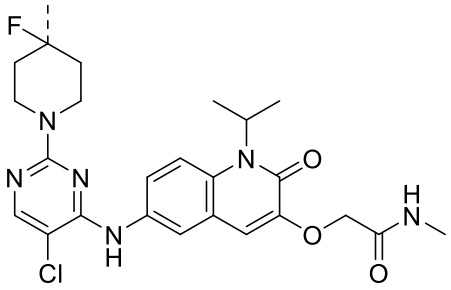

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

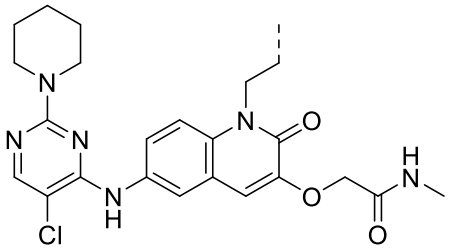
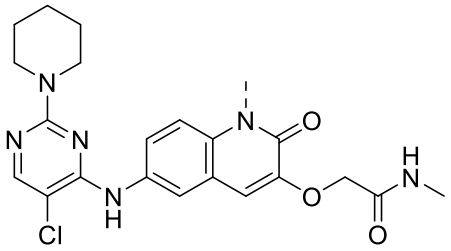
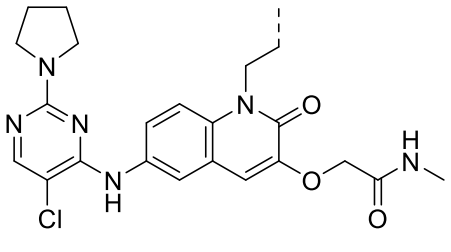
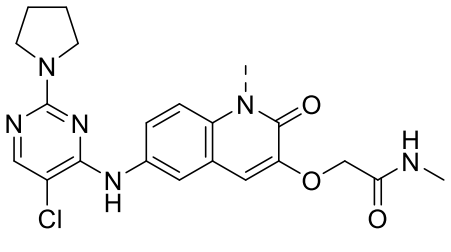
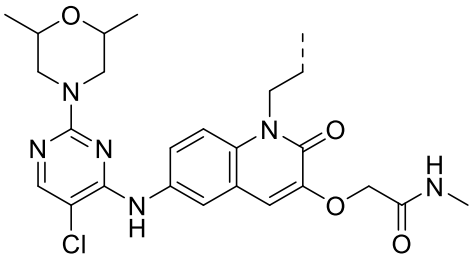
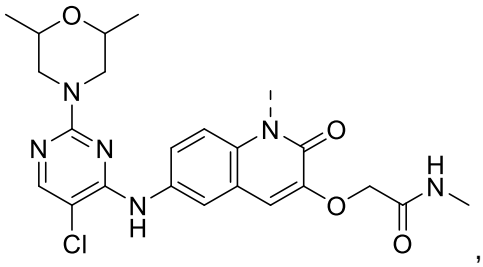
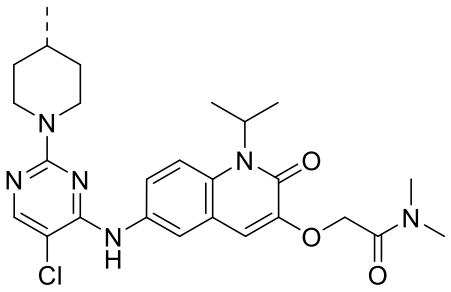
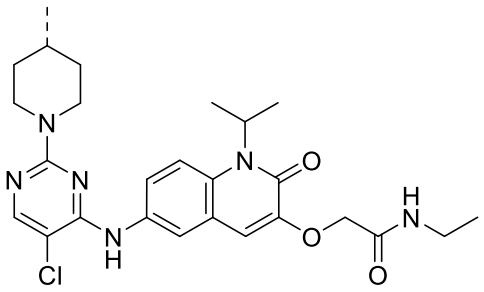
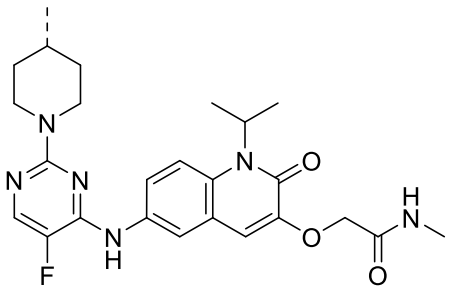
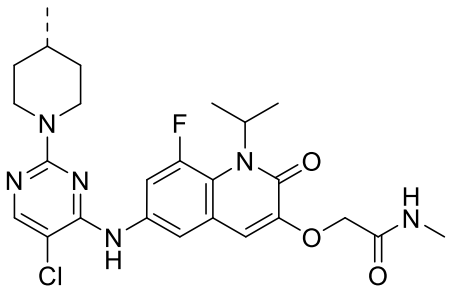

,

,

,

,

,

, o

,

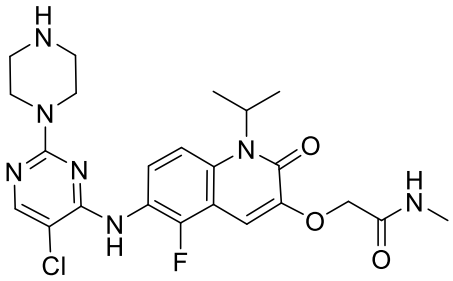
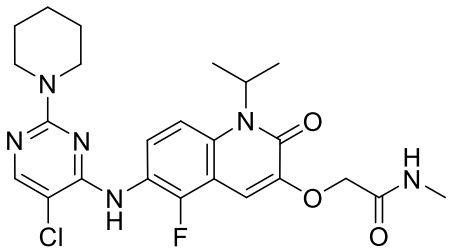
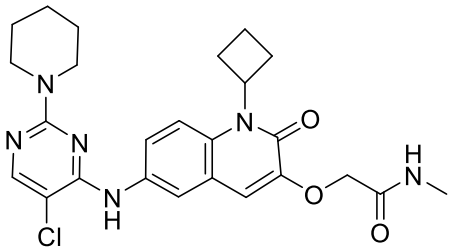
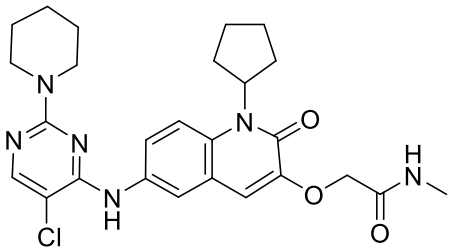
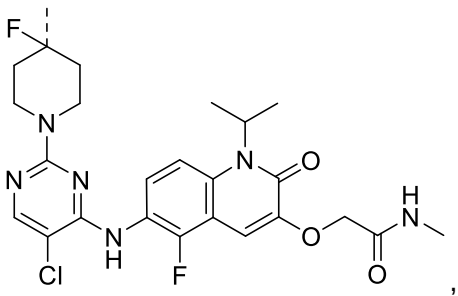
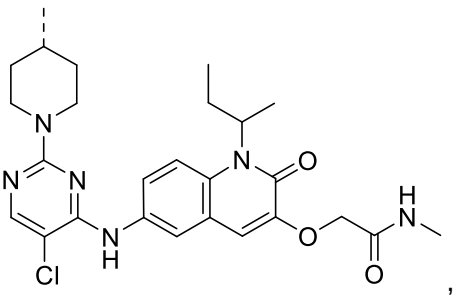
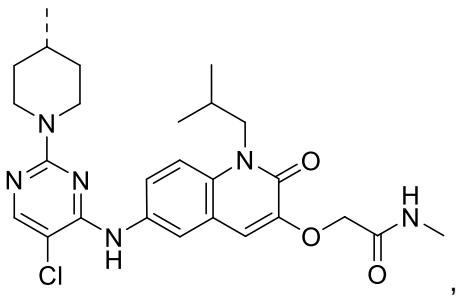
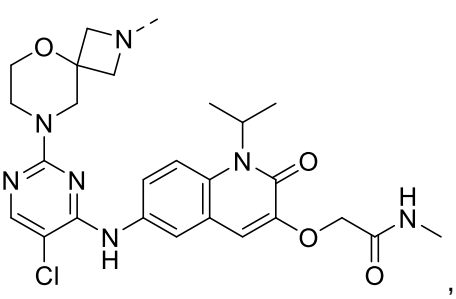
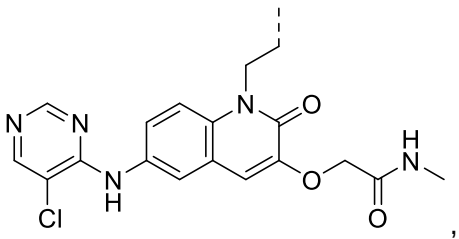
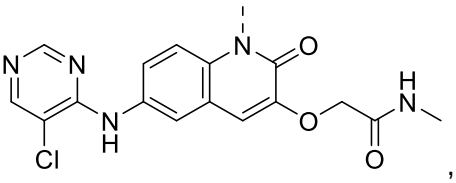
en donde el del PLM indica el punto de unión con el L.

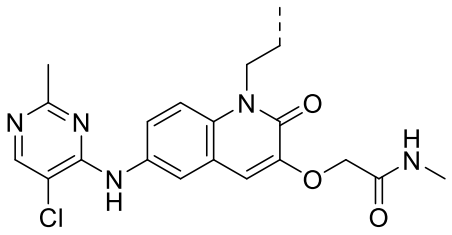
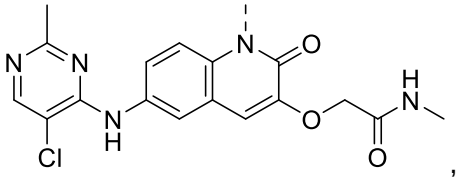
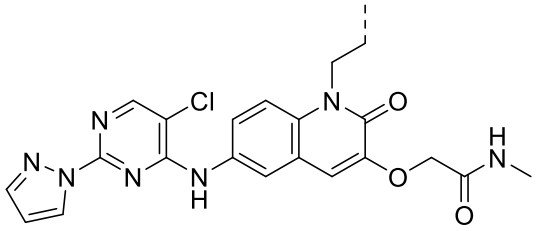
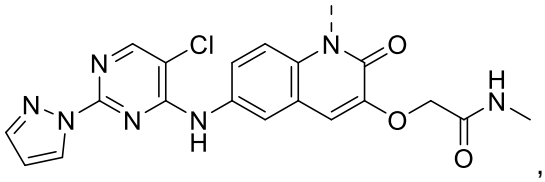
En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el PLM se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

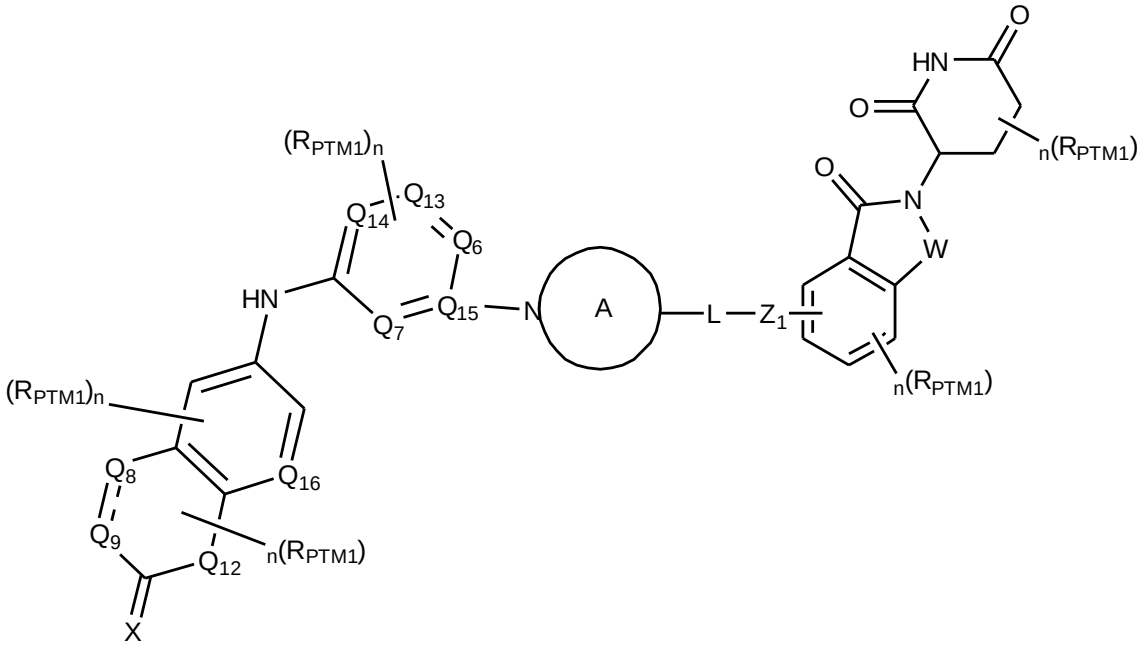

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

, o

,

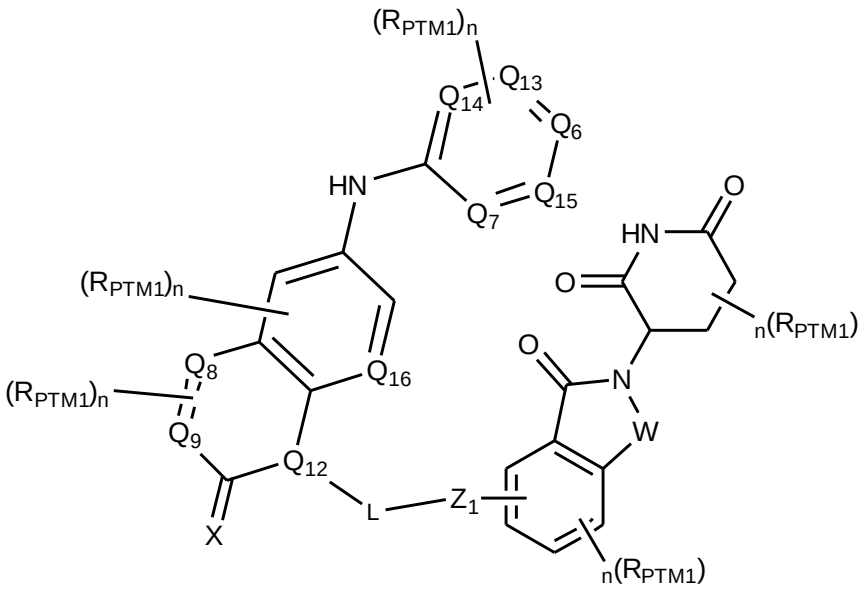
en donde del PTM indica el punto de unión con el grupo enlazador (L) o el ULM.

El compuesto bifuncional representado por:



(BFMI)

o



(BFMII),

en donde:

cada uno de R_{PTM1}, Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, Q_{15}, Q_{16}, n, W y L son como se describen en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción;

A es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido (p. ej., incluye un heterociclilo de 3-12 o 4-7 miembros opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo C_{3-12} monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido; opcionalmente sustituido con al menos un OH, halo (tal como F, Cl, Br), un alquilo C1-C5 (tal como un metilo) =O, NH_2, o una combinación de este; o una combinación de estos); y

Z_1 es un grupo R de un CLM como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción que se modifica para unirse covalentemente a L, tal grupo seleccionado de -C(=O)-, -CONR'-, -O-, -NR'-, un carbono compartido con un grupo cíclico de L, o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L.

<u>Composiciones terapéuticas</u>

Las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de una cantidad eficaz de al menos un compuesto bifuncional como se describe en la presente descripción, y uno o más de

los compuestos descritos de otro modo en la presente descripción, todos en cantidades eficaces, en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un portador, aditivo o excipiente, representan un aspecto adicional de la presente descripción.

La presente descripción incluye, cuando corresponda, las composiciones que comprenden las sales farmacéuticamente aceptables, en particular, sales de adición de ácido o base de compuestos como se describe en la presente descripción. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de base antes mencionados útiles de acuerdo con este aspecto son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3 naftoato)], entre muchos otros.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para producir formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos o derivados de acuerdo con la presente descripción. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de base no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de base no tóxicas incluyen, pero no se limitan a las derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metal alcalino (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, zinc y magnesio), sales de adición de amonio o amina soluble en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y los alcanolamonio inferiores y otras sales de base de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, entre otras.

Los compuestos como se describen en la presente descripción pueden, de acuerdo con la descripción, administrarse en dosis únicas o divididas por las vías oral, parenteral o tópica. La administración del compuesto activo puede variar de continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales por día (por ejemplo, Q.I.D.) y puede incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de mejora de la penetración), bucal, sublingual y supositoria, entre otras vías de administración. También pueden usarse comprimidos orales con recubrimiento entérico para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos a partir de una vía de administración oral. La forma de dosificación más eficaz dependerá de la farmacocinética del agente particular elegido así como también de la gravedad de la enfermedad en el paciente. También puede usarse la administración de compuestos de acuerdo con la presente descripción como atomizadores, vapores, o aerosoles para la administración intranasal, intratraqueal o pulmonar. Por lo tanto, la presente descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz del compuesto como se describió en la presente descripción, opcionalmente en combinación con un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden administrarse en formas de liberación inmediata, liberación intermedia o sostenida o liberación controlada. Las formas de liberación sostenida o controlada se administran preferentemente por vía oral, pero también forma de supositorio y transdérmica u otra forma tópica. Las inyecciones intramusculares en forma liposómica también pueden usarse para controlar o sostener la liberación del compuesto en un sitio de inyección.

Las composiciones como se describieron en la presente descripción pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y también pueden administrarse en formulaciones de liberación controlada. Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio,

lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tampones, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como el sulfato de prolamina, fosfato disódico de hidrógeno, fosfato de hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, pirrolidona de polivinilo, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones como se describen en la presente descripción pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente descripción incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones como se describieron en la presente descripción pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1, 3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluya mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones

polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como el Ph. Helv o alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas como se describieron en la presente descripción pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. Típicamente, también se adicionan agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si es conveniente, también pueden añadirse determinados agentes endulzantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente descripción pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas como se describieron en la presente descripción también pueden administrarse de manera tópica. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos aceptables para usos tópicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente descripción

incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. En determinados aspectos preferidos de la descripción, los compuestos pueden recubrirse sobre un stent que se implanta quirúrgicamente en un paciente para inhibir o reducir la probabilidad de oclusión que ocurre en el stent en el paciente.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin nuestro conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente descripción también pueden administrarse mediante inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, mediante el uso de alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes dispersantes o solubilizantes convencionales.

La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica como se describieron en la presente descripción que puede combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará en dependencia del huésped y de la enfermedad tratada, el modo de administración particular. Preferentemente, las composiciones deben formularse para contener entre aproximadamente 0,05 miligramos y aproximadamente 750 miligramos o más,

con mayor preferencia de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos, e incluso con mayor preferencia de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de ingrediente activo, solo o en combinación con al menos otro compuesto de acuerdo con la presente descripción.

También debe entenderse que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación del fármaco y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad o afección particular que se está tratando.

Un paciente o sujeto que necesita terapia usando compuestos de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción puede tratarse mediante la administración al paciente (sujeto) de una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la presente descripción que incluye sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, de estos opcionalmente en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, ya sea solo, o en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos como se identifica de cualquier otra manera en la presente descripción.

Estos compuestos pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, o tópica, que incluye por vía transdérmica, en forma líquida, crema, gel, o sólida, o por forma de aerosol.

El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad con eficacia terapéutica para la indicación conveniente, sin causar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las afecciones mencionadas en la presente descripción está en el intervalo de aproximadamente 10 ng/kg a 300 mg/kg, preferentemente 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de

peso corporal del receptor/paciente por día. Una dosis tópica típica oscilará entre el 0,01-5 % p/p en un portador adecuado.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, que incluye pero no se limita a una que contiene menos de 1 mg, de 1 mg a 3000 mg, preferentemente de 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Una dosificación oral de aproximadamente 25-250 mg es a menudo conveniente.

El ingrediente activo se administra preferentemente para lograr concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,00001-30 mM, preferentemente aproximadamente 0,1-30 µM. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o un medio acuoso o administrado como un bolo del ingrediente activo. La administración oral también es adecuada para generar concentraciones plasmáticas eficaces del agente activo.

La concentración del compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las tasas de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco, así como también de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Cabe destacar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos en la presente descripción son solo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo puede administrarse todo a la vez, o puede dividirse en una cantidad de dosis más pequeñas que se administrarán en intervalos de tiempo variados.

Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina o prensados en comprimidos. A los fines de

la administración terapéutica oral, el compuesto activo o su derivado profármaco puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, troches o cápsulas. Los agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles pueden incluirse como parte de la composición.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, troches 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 dispersante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de unidad de dosificación pueden contener varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca, o agentes entéricos.

El compuesto activo o sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente endulzante y determinados conservantes, tintes y colorantes y sabores.

El compuesto activo o sales farmacéuticamente aceptables de este también puede mezclarse con otros materiales activos que no afectan la acción conveniente, o con materiales que complementan la acción conveniente, tal como agentes antineoplásicos, como se describieron en la presente descripción entre otros. En determinados aspectos preferidos de la descripción, uno o más compuestos de acuerdo con la presente descripción se coadministran con otro agente bioactivo, tal como otro agente antineoplásico o un agente de cicatrización de heridas, que incluye un antibiótico, como se describieron de otra manera en la presente descripción.

Las soluciones o suspensiones usadas para administración parenteral, intradérmica, subcutánea, o aplicación tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como el ácido ascórbico o el bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como los acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tal como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parental puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

Si se administran por vía intravenosa, los portadores preferidos son solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

En una modalidad, los compuestos activos se preparan con portadores que protegerán el 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.

Las suspensiones liposomales también pueden ser 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 (que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad). Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse mediante la disolución de uno o más lípidos adecuados (tales como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, arachadoil fosfatidil colina, y colesterol) en un disolvente inorgánico que se evapora después, dejando detrás de una película delgada de lípidos secos en la superficie del recipiente. Después, se introduce una solución acuosa del compuesto activo en el recipiente. El recipiente se gira

después a mano para liberar material lipídico de los lados del recipiente y para dispersar agregados lipídicos, formando así la suspensión liposómica.

Métodos terapéuticos

En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describió en la presente descripción o una forma de sal de esta, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un humano, y pueden usarse para tratar o mejorar estados o afecciones de la enfermedad que se modulan a través de la proteína que se degrada.

Los términos “tratar”, “que trata”, y “tratamiento”, etc., como se usan en la presente descripción, se refieren a cualquier acción que proporciona un beneficio a un paciente para el cual los presentes compuestos pueden administrarse, que incluye el tratamiento de cualquier estado o afección de la enfermedad que se modula a través de la proteína a la que se unen los presentes compuestos. Los estados o afecciones de la enfermedad, que incluye el cáncer, que pueden tratarse usando compuestos de acuerdo con la presente descripción se establecen anteriormente en la presente descripción.

La descripción proporciona composiciones terapéuticas como se describen en la presente descripción para efectuar la degradación de las proteínas de interés para el tratamiento o mejora de una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En determinadas modalidades adicionales, la enfermedad es mieloma múltiple. Como tal, en otro aspecto, la descripción proporciona un método para ubiquitinar/degradar una proteína diana en una célula. En determinadas modalidades, el método comprende administrar una composición bifuncional como se describieron en la presente descripción que comprende, p. ej., un ULM y un PTM, preferentemente enlazado a través de un resto enlazador, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, en donde el ULM se acopla al PTM y en donde el ULM

reconoce una proteína de la vía de ubiquitina (por ejemplo, una ligasa de ubiquitina, tal como una ligasa de ubiquitina E3 que incluye cereblon) y el PTM 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 de enfermedad, que se modula a través de la proteína diana al reducir el nivel de esa proteína en la célula, p. ej., la célula de un paciente. En determinadas modalidades, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se describió en la presente descripción, que incluye opcionalmente un excipiente, portador, adyuvante farmacéuticamente aceptable, otro agente bioactivo o combinaciones de estos.

En modalidades adicionales, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, trastorno o síntoma de esta en un sujeto o un paciente, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz por ejemplo, una cantidad con eficacia terapéutica, de un compuesto como se describió en la presente descripción o forma de sal de esta, y un excipiente, portador, adyuvante farmacéuticamente aceptable, otro agente bioactivo, o combinación de este, en donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o un síntoma de estos en el sujeto.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la enfermedad o trastorno se asocia con la expresión y/o actividad anormal de BCL6.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es un cáncer asociado con la expresión y/o actividad anormal de BCL6.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la enfermedad o trastorno se asocia con acumulación y agregación de BCL6.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es un cáncer asociado con la acumulación y agregación de BCL6 .

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

En otra modalidad, la presente descripción está dirigida a un método para tratar en un paciente humano que lo necesita un estado o afección de enfermedad modulada a través de una proteína donde la degradación de esa proteína producirá un efecto terapéutico en el paciente, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo. El estado o afección de enfermedad 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 de enfermedad que es provocado por la sobreexpresión de una proteína, que conduce a un estado y/o afección

El término “estado o afección de la enfermedad” se usa para describir cualquier estado o afección de la enfermedad en donde se produce la desregulación de proteínas (es decir, la cantidad de proteína expresada en un paciente es elevada) y donde la degradación de una o más proteínas en un paciente puede proporcionar terapia beneficiosa o alivio de síntomas a un paciente que lo necesita. En determinados casos, el estado o afección puede revertirse o curarse.

Los estados o afecciones de la enfermedad que pueden tratarse usando compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis múltiple, varios tipos de cáncer, ciliopatías, fisura palatina, diabetes, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad inflamatoria intestinal, retraso mental, trastorno del estado de ánimo, obesidad, error de refracción, infertilidad, síndrome de Angelman, enfermedad de Canavan, enfermedad celíaca, enfermedad de

Charcot-Marie-Tooth, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, hemocromatosis, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, fenilcetonuria, enfermedad renal poliquística, síndrome de Prader-Willi (PKD1) o 4 (PKD2), enfermedad de células falciformes, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Turner.

El término "neoplasia" o “cáncer”, como se usa a lo largo de la descripción, se refiere al proceso patológico que resulta en la formación y el crecimiento de una neoplasia cancerosa o maligna, es decir, tejido anormal que crece mediante proliferación celular, a menudo más rápido de lo normal y continúa creciendo después de que los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento cesan. Las neoplasias malignas muestran una falta parcial o completa de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal y la mayoría invaden los tejidos circundantes, hacen metástasis en varios sitios y es probable que reaparezcan después de intentar la eliminación y causan la muerte del paciente, a menos que se trate adecuadamente. Como se usa en la presente descripción, el término neoplasia se usa para describir todos los estados de enfermedad cancerosa y circunscribe o abarca el proceso patológico asociado con tumores hematógenos, ascíticos y tumores sólidos. Los tipos de cáncer ilustrativos que pueden tratarse mediante los presentes compuestos, ya sea solos o en combinación con al menos un agente antineoplásico adicional, incluyen el carcinoma epidermoide, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares, carcinomas de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de cabeza, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cuello, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de estómago; leucemia; linfoma benigno, linfoma maligno, linfoma de Burkitt, linfomas no hodgkinianos, melanoma benigno, melanomas malignos, enfermedades mieloproliferativas, sarcomas, sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas,

gangliogliomas, meduloblastomas, tumores de células pineal, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas, y schwannomas, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de estómago, melanoma, carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, teratocarcinomas, leucemia linfoblástica aguda de linaje T (LLA-T), linfoma linfoblástico de linaje T (LL-T), linfoma periférico de linfocitos T, leucemia de linfocitos T en adultos, LLA Pre-B, linfomas pre-B, linfoma de linfocitos B grandes, LLA de linfocitos B, LLA con cromosoma Filadelfia positivo, CML con cromosoma Filadelfia positivo, linfoma folicular, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, leucemia de linfocitos B, leucemia mieloide crónica, carcinomas broncopulmonares no microcíticos.

El término “agente bioactivo” se usa para describir un agente, que no sea un compuesto de acuerdo con la presente descripción, que se usa en combinación con los presentes compuestos como un agente con actividad biológica para ayudar a efectuar una terapia prevista, inhibición y/o prevención/profilaxis para la cual se usan los presentes compuestos. Los agentes bioactivos preferidos para su uso en la presente descripción incluyen aquellos agentes que tienen una actividad farmacológica similar a la que se usa o administra los compuestos presentes e incluyen, por ejemplo, agentes antineoplásicos, agentes antivirales, especialmente que incluyen agentes anti-HIV y agentes anti-HCV, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, etc.

El término “agente antineoplásico adicional” se usa para describir un agente antineoplásico, que puede combinarse con compuestos de acuerdo con la presente descripción para tratar el 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, mlN8054, 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 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, $IPdR_1$ KRX-0402, lucantona, LY317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentán, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina liposomal, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES(dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(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, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona,

fluoximesterona, flutamida, gleevec, gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreótido, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desooxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftitox, 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, 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, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido all-trans retinoico, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza de nitrógeno, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de arsénico, cortisona, 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, granisetrón, ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoyetina alfa, darbepoyetina alfa y mezclas de estos.

El término “agente contra el VIH” o “agente contra el VIH adicional” incluye, por ejemplo, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (es decir, que no son representativos de la presente descripción), inhibidores de la proteasa, inhibidores de fusión, entre otros, compuestos ilustrativos de los cuales pueden incluir, por ejemplo, 3TC (lamivudina), AZT (zidovudina), (-)-FTC, ddI (didanosina), ddC (zalcitabina), abacavir (ABC), tenofovir (PMPA), D-D4FC (inverso), D4T (estavudina), Racivir, L-FddC, L-FD4C, NVP (nevirapina), DLV (delavirdina), EFV (efavirenz), SQVM (mesilato de saquinavir), RTV (ritonavir), IDV (indinavir), SQV (saquinavir), NFV (nelfinavir), APV (amprenavir), LPV (lopinavir), inhibidores de fusión tales como T20, entre otros, fusible y mezclas de estos, incluidos los compuestos contra el VIH actualmente en ensayos clínicos o en desarrollo.

Otros agentes anti-VIH que pueden usarse en la coadministración con compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, otros NNRTI (es decir, que no sean los NNRTI de acuerdo con la presente descripción) pueden seleccionarse del grupo que consiste en nevirapina (BI-R6-587), delavirdina (U-90152S/T), efavirenz (DMP-266), UC-781 (N-[4-cloro-3-(3-metil-2-buteniloxi)fenil]-2metil3-furanbotiamida), etravirina (TMC125), trovirdina (Ly300046.HCl), MKC-442 (emivirina, coactinon), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, rilpivirina (TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, baicalina (TJN-151) ADAM-II (3’,3’-dicloro-4’,4”-dimetoxi-5’,5”-bis(metoxicarbonilo)-6,6-difenilhexenoato de metilo), 3-bromo-5-(1-5-bromo-4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil)hept-1-enil)-2-metoxibenzoato de metilo (análogo del alquilenildiarilmetano, análogo de Adam), (5-cloro-3-(fenilsulfinil)-2’-indolcarboxamida), AAP-BHAP (U-104489 o PNU-104489), capravirina (AG-1549, S-1153), atevirdina (U-87201E), ácido aurina tricarboxílico (SD-095345), 1-[(6-ciano-2-indol)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-

piridinil]piperazina, 1-[5-[[N-(metil)metilsulfonilamino]-2-indolilcarbonil-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[3-(etilamino)-2-[piridinil]-4-[(5-hidroxi-2-indolil)carbonil]piperazina, 1-[(6-formil-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[[5-(metilsulfoniloxi)-2-indoili)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, U88204E, Bis(2-nitrofenil)sulfona (NSC 633001), calanolida A (NSC675451), calanolida B, 6-bencil-5-metil-2-(ciclohexiloxi)pirimidina-4-ona (DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, Foscarnet (foscavir), HEPT (1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)timina), HEPT-M (1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(3-metilfenil)tio)timina), HEPT-S (1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)-2-tiotimina), Inófilo P, L-737,126, Michellamina A (NSC650898), Michellamina B (NSC649324), Michellamina F, 6-(3,5-dimetilbencil)-1-[(2-hidroxietoxi)metil]-5-isopropiluracilo, 6-(3,5-dimetilbencil)-1-(etoximetil)-5-isopropiluracilo, NPPS, E-BPTU (NSC 648400), Oltipraz (4-metil-5-(pirazinil)-3H-1,2-ditiol-3-tiona), N-{2-(2-cloro-6-fluorofenetil]-N'-(2-tiazolil)tiourea (PETT Cl, derivado de F), N-{2-(2,6-difluorofenetil]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tiourea {derivado de PETT), N-{2-(2,6-difluorofenetil]-N'-[2-(5-metilpiridil)]tiourea {derivado de piridil PETT), N-[2-(3-fluorofuranil)etil]-N'-[2-(5-cloropiridil)]tiourea, N-[2-(2-fluoro-6-etoxifenetil)]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tiourea, N-(2-fenetil)-N'-(2-tiazolil)tiourea (LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 3-[2-(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)etil}-5-etil-6-metil(pipridin-2(1H)-tiona (derivado de 2-piridinona), 3-[[(2-metoxi-5,6-dimetil-3-piridil)metil]amina]-5-etil-6-metil(pipridin-2(1H)-tiona, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439 (loviride), R90385, S-2720, Suramina sódica, TBZ (tiazolobenzimidazol, NSC 625487), Tiazoloisoindol-5-ona (+)(R)-9b-(3,5-dimetilfenil-2,3-dihidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, tivirapina (R86183), UC-38 y UC-84, entre otros.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se usa en toda la memoria descriptiva para describir, cuando corresponda, una forma de sal de uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen

aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, cuando corresponda. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre muchos otros ácidos y bases conocidos en la técnica farmacéutica. Las sales de sodio y potasio se prefieren particularmente como sales de neutralización de los fosfatos de acuerdo con la presente descripción.

El término “derivado farmacéuticamente aceptable” se usa en toda la memoria descriptiva para describir cualquier forma de profármaco farmacéuticamente aceptable (tal como un grupo de éster, amida u otro profármaco), que, tras la administración a un paciente, proporciona directa o indirectamente el presente compuesto o un metabolito activo del presente compuesto.

Enfoque sintético general

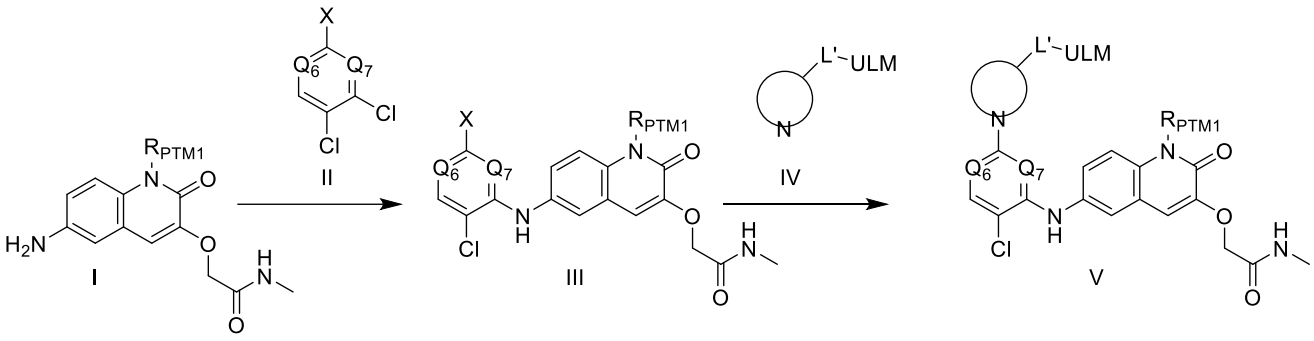
La realización sintética y optimización de las moléculas bifuncionales como se describe en la presente descripción puede abordarse de manera modular o por etapas. Por ejemplo, la identificación de compuestos que se unen a las moléculas diana puede implicar campañas de tamizaje de alto o mediano rendimiento si no hay ligandos adecuados inmediatamente disponibles. No es inusual que los ligandos iniciales requieran ciclos de diseño y optimización iterativos para mejorar los aspectos subóptimos identificados por los datos de ensayos in vitro y farmacológicos y/o de ADMET adecuados. Parte de la campaña de optimización/SAR sería sondear las posiciones del ligando que son tolerantes a la sustitución y que podrían ser lugares adecuados en los que unir la química enlazadora anteriormente mencionada en la presente descripción. Cuando se disponga de datos estructurales cristalográficos o de RMN, estos pueden usarse para enfocar un esfuerzo sintético de este tipo.

De una manera muy análoga, uno puede identificar y optimizar ligandos para una ligasa E3, es decir, ULM//CLM.

Con los PTM y ULM (por ejemplo, CLM) en mano, un experto en la técnica puede usar métodos sintéticos conocidos para su combinación con o sin un resto enlazador. Los restos enlazadores pueden sintetizarse con una variedad de composiciones, longitudes y flexibilidad y funcionalizarse de manera que los grupos PTM y ULM pueden unirse secuencialmente a los extremos distales del enlazador. Por lo tanto, una biblioteca de moléculas bifuncionales puede realizarse y perfilarse en estudios farmacológicos in vitro e in vivo y de ADMET/PK. Al igual que con los grupos PTM y ULM, las moléculas bifuncionales finales pueden someterse a ciclos de diseño y optimización iterativos para identificar moléculas con propiedades deseables.

En algunos casos, pueden ser necesarias estrategias de grupo de protección y/o interconversiones de grupo funcional (FGI) para facilitar la preparación de los materiales deseados. Tales procesos químicos son conocidos por el químico orgánico sintético y muchos de estos pueden encontrarse en textos tales como “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis” Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene (Wiley), y “Organic Synthesis: The Disconnection Approach” Stuart Warren y Paul Wyatt (Wiley).

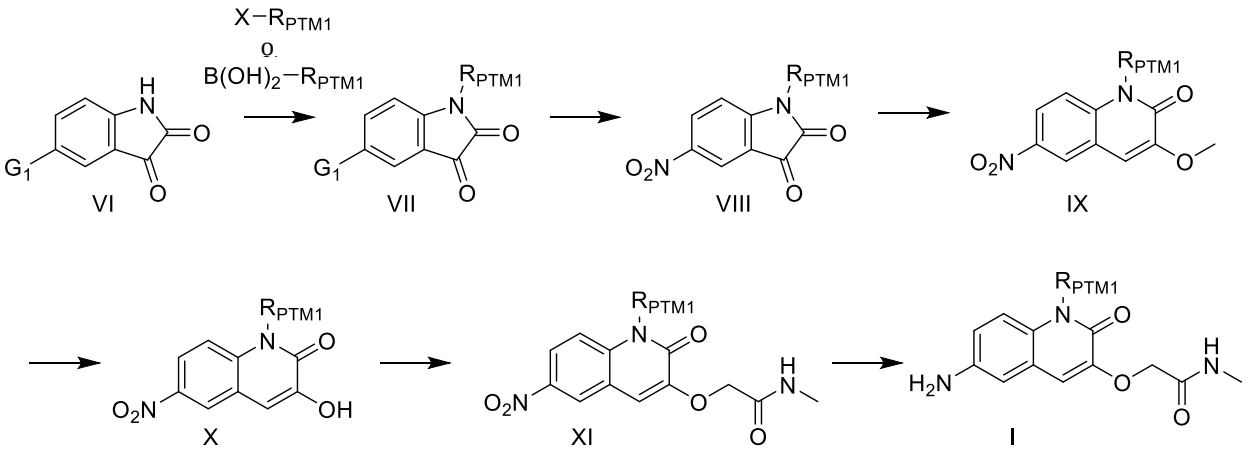
Esquema 1



Un compuesto de la fórmula I (disponible comercialmente o preparado fácilmente usando técnicas de reacción estándar conocidas por un experto en la técnica) puede reaccionar con un compuesto de la fórmula II (también disponible comercialmente o preparado fácilmente por el experto en la técnica) en un disolvente tal como DMSO o DMF, con una base tal como trietilamina o DIEA y con calentamiento para producir un compuesto de la fórmula III. En este

caso, la X en el compuesto II puede ser un grupo saliente tal como un halógeno y Q6 y Q7 son tales que se favorece el desplazamiento selectivo mostrado aquí. Los ejemplos no limitantes son donde X = Cl y Q_6 y Q_7 son ambos N. Los compuestos de la fórmula III pueden generar un PROTAC™ de la fórmula V mediante reacción con un compuesto de la fórmula IV calentando en un disolvente tal como DMSO, en presencia de una base tal como DIEA. Los compuestos de la fórmula IV son componentes avanzados donde el ULM, el enlazador y parte del PTM forman una subunidad completa. En donde  representa una amina cíclica de 4 – 8 miembros o amina espirocíclica (cualquier combinación de 2 anillos de 4,4; 4,5; 4,6; 5,4; 5,5; 5,6; 6,4; 6,5; y 6,6) que incluye opcionalmente un segundo N si >2 carbonos están entre ellos. L' puede ser un enlace, enlazador o parte del enlazador.

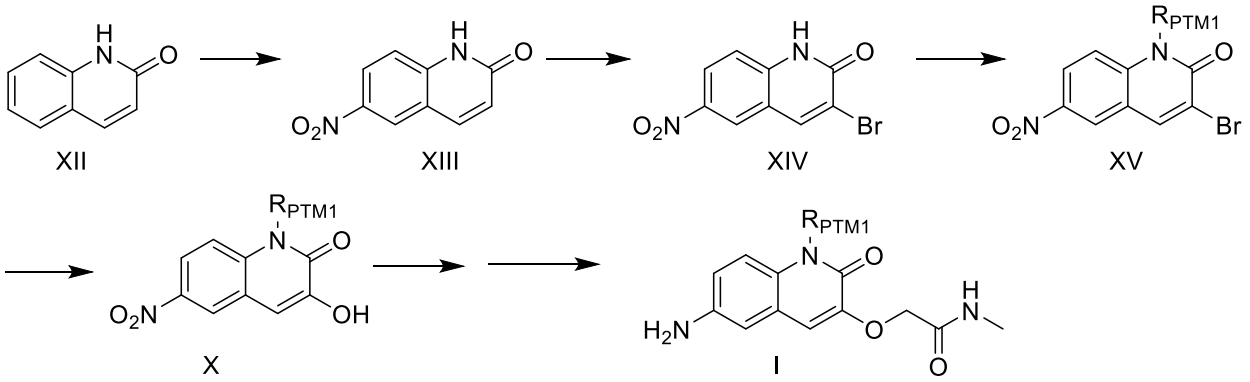
Esquema 2



Los compuestos de la fórmula I en el esquema I pueden prepararse usando procedimientos encontrados y/o adaptados de Kerres et al., 2017, *Cell Reports* 20, 2860–2875 y se muestran en el esquema 2. Cuando G_1 es NO_2, un compuesto de la fórmula VI puede disolverse en un disolvente tal como DMF, tratado con una base tal como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 y alquilado con un R_{PTM1}-X. En este caso, X puede ser un grupo saliente tal como, pero sin limitarse a, yodo o bromo. Generalmente, R_{PTM1}-X están disponibles comercialmente o preparados fácilmente por un experto en la técnica. Alternativamente, el análogo de ácido borónico de

R_{PTM1} puede unirse a un compuesto de la fórmula VI usando la reacción de acoplamiento Chan-Lam (para una revisión ver Chen et al., 2020, Advanced Synthesis and Catalysis 62 (16), 3311-3331) en donde el ácido borónico y el compuesto de la fórmula VI se combinan con una sal de cobre tal como $Cu(OAc)_2$, una base tal como Na_2CO_3 en un disolvente tal como DCE y calentarse. En este caso puede ser preferible tener G_1 = H y realizar una nitración como se muestra en la tercera etapa del esquema 2 usando KNO_3 en condiciones ácidas. El experto en la técnica se dará cuenta de que la etapa de nitración se omite cuando se alquila una 5-nitroisatina (VI con $G_1 = NO_2$) con R_{PTM1}-X mientras se generan directamente compuestos de la Fórmula VIII. Los compuestos de la fórmula VIII pueden reaccionar con TMS-diazometano en condiciones básicas (véase Duplantier et al., 2009, *J. Med. Chem*. 52, 3576–3585 y las referencias citadas en estos) para dar los compuestos expandidos del anillo de la fórmula IX. El grupo hidroxi de compuestos de la fórmula X puede desenmascararse al tratar compuestos de la fórmula IX con BBR_3. Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse en 2 etapas adicionales mediante alquilación del grupo hidroxi de X con una 2-haloacetamida seguida de la reducción del grupo nitro. Hay numerosos métodos disponibles para el experto en la técnica para efectuar la reducción de nitro.

Esquema 3



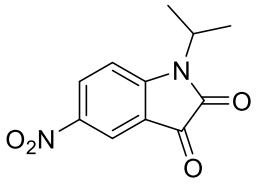
Los compuestos de la fórmula I del esquema también pueden obtenerse usando el enfoque mostrado en el esquema 3. Los compuestos de la fórmula XII (disponibles comercialmente o

preparados fácilmente mediante métodos conocidos por un experto en la técnica) pueden tratarse con ácido nítrico en ácido sulfúrico para formar compuestos de la fórmula XIII. Calentar un compuesto de la fórmula XIII en una mezcla de bromato de sodio/HBr puede proporcionar un compuesto de la fórmula XIV. De manera similar, como en el esquema 2, un compuesto de la fórmula XIV puede alquilarse con R_{PTM1}-X en condiciones básicas para proporcionar un compuesto de la fórmula XV. Calentar este compuesto con BrettPhos Palladacycle Gen4 en una mezcla de dioxano, agua y KOH puede proporcionar un compuesto de la fórmula X. Las dos etapas finales son como se muestran en el esquema 2.

Procedimientos sintéticos

Ejemplo 1: 2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 13)

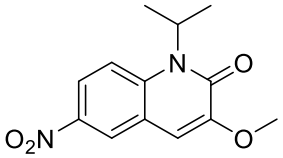
Etapa 1: Síntesis de 1-isopropil-5-nitro-indolina-2,3-diona



A una mezcla de 5-nitroindolina-2,3-diona (5,00 g, 26,02 mmol, 1,00 eq) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato de potasio (7,19 g, 52,05 mmol, 2,00 eq) y 2-yodopropano (6,64 g, 39,04 mmol, 3,90 ml, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 48 h. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-isopropil-5-nitro-indolina-2,3-diona (4,00 g, 17,08 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente. H

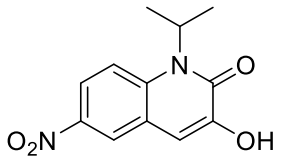
RMN (400MHz, DMSO-d6) δ = 8,46 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 2: Síntesis de 1-isopropil-3-metoxi-6-nitro-quinolin-2-ona



A una solución agitada de 1-isopropil-5-nitro-indolina-2,3-diona (25,00 g, 106,74 mmol, 1,00 eq) en etanol (400 ml) se añadió trietilamina (234,83 mmol, 33 ml, 2,20 eq) seguido de TMS-diazometano en hexano (2 M, 117 ml, 2,20 eq) a 25 °C. Después de agitar durante 12 horas a 25 °C, la mezcla de reacción se vertió en agua (1500 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se agitó en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y éter de petróleo (500 ml) a 25 °C durante 2 h después se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida para dar 1-isopropil-3-metoxi-6-nitro-quinolin-2-ona como un sólido amarillo (45,00 g, crudo). LCMS (ESI) *m/z*: 263,1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,45-5,28 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

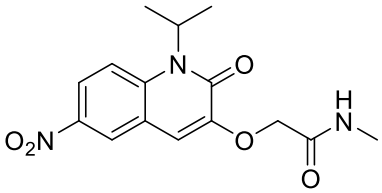
Etapa 3: Síntesis de 3-hidroxi-1-isopropil-6-nitro-quinolin-2-ona



Se agregó una solución de tribromuro de boro (46,14 mmol, 4,5 ml, 1,10 eq) en diclorometano (40 ml), gota a gota, a una mezcla de 1-isopropil-3-metoxi-6-nitro-quinolin-2-ona (11,00 g, 41,94 mmol, 1,00 eq) en 400 ml de diclorometano a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado (1000 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se agitó

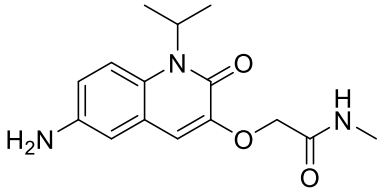
con una mezcla de acetato de etilo (50 ml), éter de petróleo (500 ml) y acetonitrilo (50 ml) a 25 °C durante 12 h después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-hidroxi-1-isopropil-6-nitro-quinolin-2-ona (28,00 g, 112,80 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z*: 280,2 $[M+23]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9,95 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,58-5,14 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 4: Síntesis de 2-[(1-isopropil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida



Este compuesto se preparó de forma análoga a 2-[(6-amino-1-etil-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida. LCMS (ESI) *m/z*: 320,1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,70-5,15 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

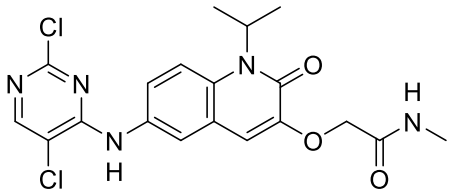
Etapa 5: Síntesis de 2-[(6-amino-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida



Se añadió 2-[(1-isopropil-6-nitro-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (300,00 mg, 0,94 mmol, 1,00 equiv) a un matraz de fondo redondo de 50-ml en nitrógeno y se absorbió en DMF (15 ml) y MeOH (15 ml). Después de añadir Pd/C (30,00 mg, 0,28 mmol, 0,30 equiv) el matraz se evacuó y se enjuagó con hidrógeno. La mezcla se dejó agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, después se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida para producir 253 mg de 2-[(6-amino-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-

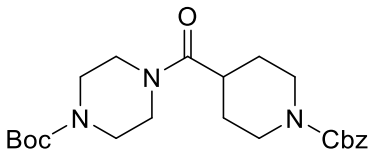
metilacetamida como un sólido amarillo claro (92 %). LC-MS (ES^+): *m/z* 290,00 [$M+H^+$], t_R = 0,59 min (1,20 minutos de ejecución).

Etapa 6:Síntesis de 2-([6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi)-N-metilacetamida



Se agregó en una matraz de fondo redondo de 50-ml, DIEA (268,01 mg, 2,07 mmol, 3 equiv), 2,4,5-tricloropirimidina (152,14 mg, 0,83 mmol, 1,2 equiv) a una mezcla de 2-[(6-amino-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (200,00 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv), DMSO (5mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 100 °C. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación rápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, H2O: ACN=100:0 que aumenta a H2O: ACN=60:40 dentro de 30 min; Detector: 254 nm. Para proporcionar 183 mg (60 %) de 2-([6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi)-N-metilacetamida como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES+): m/z 436,00 [M+H+], tR = 0,81 min (1,20 minuto de ejecución).

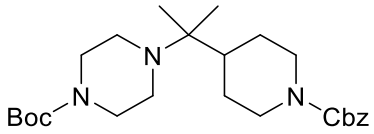
Etapa 7: Preparación de 4-(1-benciloxicarbonilpiperidina-4- carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de ácido 1-benciloxicarbonilpiperidina-4-carboxílico (70,68 g, 268,45 mmol, 1 eq) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametiluronio (153,11 g, 402,68 mmol, 1,5 eq) en N,N-dimetilformamida (500 ml) se agregó piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 268,45 mmol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (104,09 g, 805,36 mmol, 140,3 ml, 3

eq) a 25 °C, después la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. LCMS mostró m/z deseada y la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna c18 250 mm*100 mm*10 um; fase móvil: [agua (0,1 % TFA) - ACN]; B%: 40 % - 60 %, 18 min). Se obtuvo 4-(1-benciloxicarbonilpiperidina-4-carbonil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 g, 231,74 mmol, 86,32 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 432,2 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7,37 – 7,15 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,66 – 3,55 (m, 1H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 3,35 – 3,25 (m, 5H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 1,70 – 1,57 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28 – 1,22 (m, 2H).

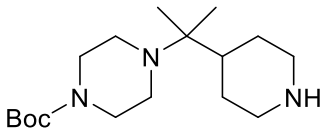
Etapa 8: Preparación de 4-[1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)- 1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de tetracloruro de zirconio (18,15 g, 77,86 mmol, 6,5 ml, 1,6 eq) en tetrahidrofurano (200 ml) se agregó una solución de 4-(1-benciloxicarbonilo piperidina-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (21 g, 48,66 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (600 ml) gota a gota a - 60 °C durante un periodo de 30 min en nitrógeno. Después se añadió a la mezcla bromuro de metilmagnesio (3 M, 64,9 ml, 4 eq) a -60 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (2 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 L × 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (0,1 % de TFA) - ACN]; B%:

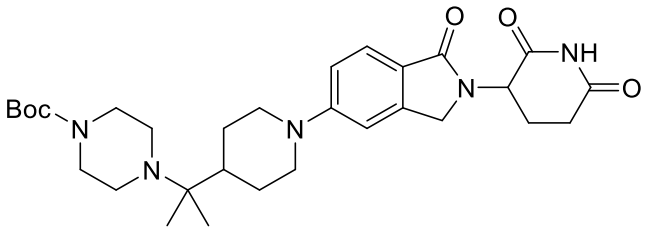
25 % - 55 %, 20 min). Se obtuvo 4-[1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-1 -metil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 22,44 mmol, 46 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 446,1 [M+1] +.

Etapa 9: Preparación de 4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil] piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 4-[1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-1-metil-etil]piperazina-1- carboxilato de terc-butilo (40 g, 89,77 mmol, 1 eq) en trifluoroetanol (100 ml) y tetrahidrofurano (300 ml) se agregó paladio en catalista de carbono activado (5 g, 10 % de pureza) e hidróxido de paladio en catalista de carbono activado (10 g, 20 % de pureza) a 30 °C, después la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h en hidrógeno (Psi= 50 Psi). TLC (diclorometano/metanol = 10/1) mostró la reacción completada. La mezcla se filtró por celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto en crudo. Se obtuvo 4-[1-metil-1-(4-piperidil) etil]piperazina -1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 80,27 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 312,3 [M+1] +.

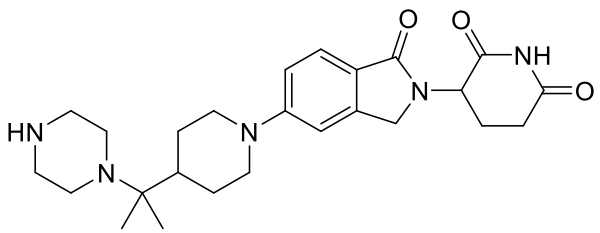
Etapa 10: Preparación de 4-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo- isoindolin-5-il]-4-piperidil]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 3-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (6 g, 18,57 mmol, 1 eq), 4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,94 g, 22,28 mmol, 1,2 eq),

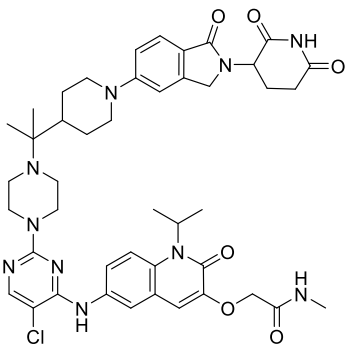
carbonato de cesio (12,10 g, 37,14 mmol, 2 eq) y Pd-PEPPSI-IPentCl-O-picolina (903 mg, 0,93 mmol, 0,05 eq) en formamida de N,N-dimetilo (60 ml) se agitó a 100 °C durante 8 hr en nitrógeno. La LCMS mostró la m/z deseada y la reacción completada. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 5 % - 40 %, 25 min). Se obtuvo 4-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo- isoindolin-5-il]-4-piperidil]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 6,32 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo. (ESI) m/z: 554,2 $[M+1]^+$.

Etapa 11: Preparación de 3-[5-[4-(1-metil-1-piperazin-1-il-etil)-1- piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona



A una mezcla de 4-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4- piperidil]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4,00 g, 7,22 mmol, 1 eq) en diclorometano (50 ml) se agregó ácido trifluoroacético (30,80 g, 270,12 mmol, 20,00 ml, 37,39 eq) y se agitó a 25 °C durante 1 h. La LCMS mostró el m/z deseado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con metil terc-butil éter (50 ml). Se obtuvo 3-[5-[4-(1-metil-1-piperazin-1-il-etil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (4,10 g, 7,22 mmol, 100 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z: 454,5 $[M+1]^+$.

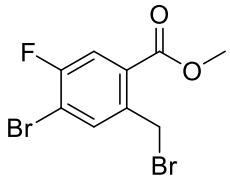
Etapa 12: Preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil) -1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]-1-metil-etil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



A una solución de 3-[5-[4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il] piperidina-2,6-diona (4,10 g, 7,22 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en sulfóxido de dimetilo (80 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (5,60 g, 43,34 mmol, 7,6 ml, 6 eq) y 2-[[6-[(2,5- dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (2,84 g, 6,50 mmol, 0,9 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h. La LCMS mostró la m/z deseada y se completó la reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó primero mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano/metanol=100/1 a 20/1); después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm,10 um); fase móvil: [agua (0,1 % de TFA) - ACN]; B%: 15 % - 45 %, 20 min.). Se obtuvo 2-[[6-[5-cloro-2-[4-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]-1-metil-etil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (4,3 g, 4,99 mmol, 71 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z: 853,3 $[M]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 3H), 5,50 – 5,11 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,95 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,65 – 3,60 (m, 3H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,66 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,63 – 2,52 (m, 6H), 2,45 – 2,27 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,85 – 1,75 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,38 – 1,20 (m, 2H), 0,89 (s, 6H).

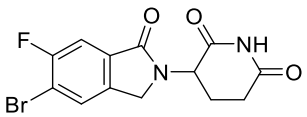
Ejemplo 2: 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 15)

Etapa 1:Preparación de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo



A una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (1,4 g, 5,7 mmol, 1,0 equiv) y AIBN (0,1 g, 0,9 mmol, 0,2 equiv) en CCl_4 se agregó NBS (1,2 g, 6,8 mmol, 1,2 equiv). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) sat. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3)=0:100 que aumenta a acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3)=80:20 dentro de 30 min; detector, 254 nm. Para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo (1,3 g, 68 %) como un sólido negro.

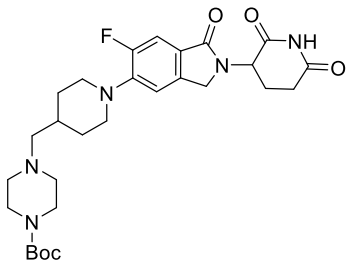
Etapa 2: Preparación de 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



A una mezcla agitada de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo (1,3 g, 3,9 mmol, 1,0 equiv) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (0,6 g) en acetonitrilo se añadió TEA (0,7 g). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla anterior se añadió HOAC (5 ml). La

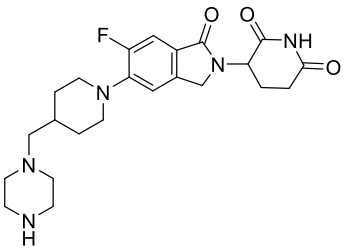
mezcla resultante se agitó durante 4 h adicionales a 120 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla anterior se añadió agua fría. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua fría. Esto dio como resultado 635,0 mg (48 %) de 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona como un sólido negro. MS (ES^+): *m/z* 341,05 [MH^+].

Etapa 3: Síntesis de 4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



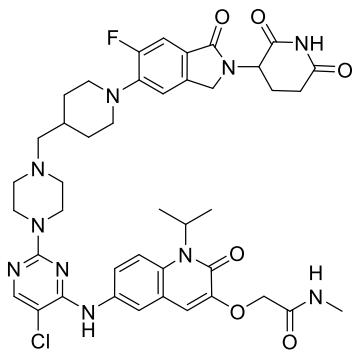
A una mezcla de 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (350,0 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) y 4-(piperidin-4-ilmetil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (348,9 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv) en DMF se agregaron Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (86,2 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv) y Cs_2CO_3 (1002,9 mg, 3,0 mmol, 3,0 equiv).La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 80 ℃ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2. A la mezcla anterior se añadió HOAc. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua(10 mmol/l NH_4HCO_3)=0:100 que aumenta a acetonitrilo/agua(10 mmol/l NH_4HCO_3)=80:20 dentro de 30 min; detector, 254 nm. Para proporcionar 4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (145,0 mg, 26 %) como un sólido amarillo. MS (ES^+): *m/z* 544,25 [MH^+]

Etapa 4: Síntesis de 3-{6-fluoro-1-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-3H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona



Una mezcla de 4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (145,0 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv) y cloruro de hidrógeno (2 ml) en dioxano se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Para proporcionar 3-{6-fluoro-1-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-3H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona(118,3 mg, 100 %) como sólido. MS (ES^+): *m/z* 444,25 [MH^+]

Etapa 5: Síntesis de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

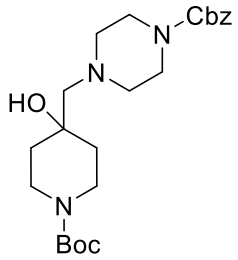


En un tubo sellado de 10-ml, se colocó 3-{6-fluoro-1-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-3H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona (117,6 mg, 0,3 mmol, 1,3 equiv), 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (89,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv), DMSO, DIEA (2 ml) . La solución resultante se agitó durante 6 h a 100 ºC. El producto crudo se

purificó por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3)=0:100 que aumenta a acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3)=80:20 dentro de 30 min; detector, 254 nm. Esto resultó en 54,7 mg (31,8 %) de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida como un sólido blancuzco,1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,87-2,90 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 3H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,35-1,20 (m, 2H) MS (ES^+): *m*/*z* 843,15 [MH^+].

Ejemplo 3: 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 113)

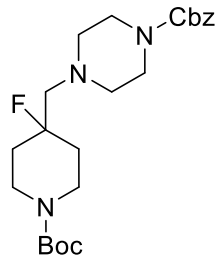
Etapa 1: Preparación de 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo



A una solución agitada de 1-oxa-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (3,9 g, 18 mmol, 1,5 equiv) y piperazina-1-carboxilato de bencilo (2,7 g, 12 mmol, 1 equiv) en etanol se añadió DIEA (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se

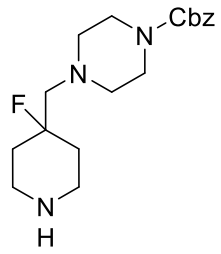
concentró a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm. Esto resultó en 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo (3,6 g, 67 %) como un aceite marrón. MS (ES+): m/z 434,10, $[MH^+]$

Etapa 2: Preparación de 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo



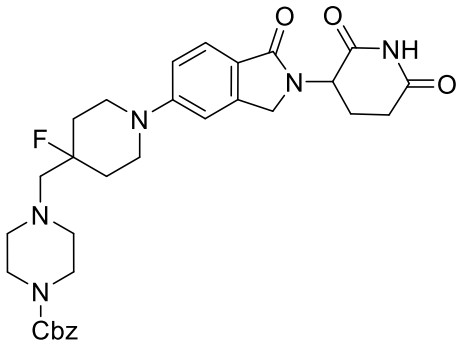
A una solución agitada de 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo (3,6 g, 8 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 se añadió DAST (2 g, 12 mmol, 1,5 equiv) gota a gota a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm. Esto resultó en 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,2 g, 33 %) como un sólido blancuzco. MS (ES+): m/z 436,20, $[MH^+]$.

Etapa 3: Preparación de 4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



A una solución agitada de 4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de bencilo (900 mg, 2 mmol, 1 equiv) en DCM se añadió TFA (2 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó a pH 7 con Na_2CO_3 saturado (ac.). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Esto resultó en 4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (660 mg, 95 %) como un sólido blancuzco. MS (ES+): m/z 336,20, [MH^+].

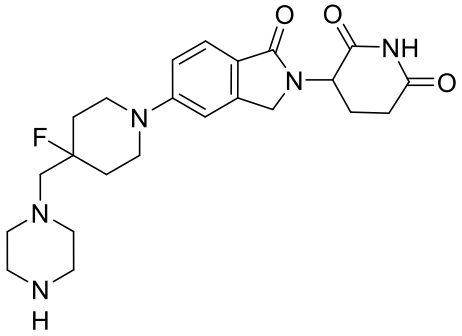
Etapa 4: Preparación de 4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,89 mmol, 1 equiv) y 3-(5-bromo-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (289 mg, 0,89 mmol, 1 equiv) en DMF (10 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (582 mg, 1,78 mmol, 2 equiv) y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (o-picolina (75 mg, 0,089 mmol, 0,1 equiv). Después de agitar durante 4 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y agua ácida (10 ml H_2O + 0,5 ml HOAc). El

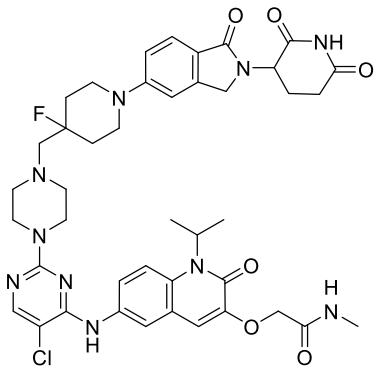
residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm. Esto resultó en 4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (280 mg, 54 %) como un sólido blancuzco. MS (ES+): m/z 578,25, [MH^+].

Etapa 5: Preparación de 3-{5-[4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-1-oxo-3H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona



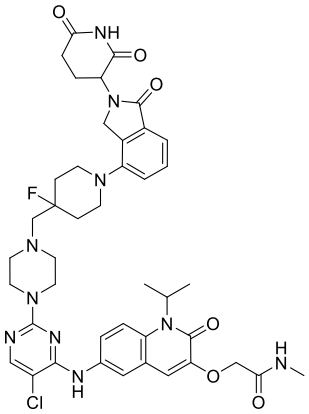
A una solución de 4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (280 mg, 0,48 mmol, 1 equiv) en 10 ml de i-PrOH y THF (5 ml) se agregó $Pd(OH)_2/C$ (100 mg) (10 %) en atmósfera de nitrógeno en una matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4 h en atmósfera de hidrógeno usando un balón de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró en

la Etapa **7.** Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida



A una solución agitada de 3-{5-[4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-1-oxo-3H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona (182 mg, 0,4 mmol, 1,5 equiv) y 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (120 mg, 0,2 mmol, 1 equiv) en DMSO se agregó DIEA (0,5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 100 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm. Esto resultó en 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (55,3 mg, 23 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 3H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,64-3,33 (m, 5H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 3H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 7H), 2,33-2,32 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 6H). MS (ES+): m/z = 843,40 [M+]

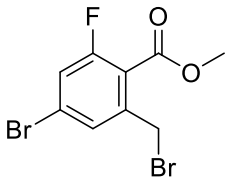
Ejemplo 4: 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 114)



El ejemplo 4 se preparó de manera análoga al ejemplo 3 reemplazando 3-(5-bromo-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona con 3-(4-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,11-5,10 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,64-3,63 (m, 4H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 5H), 2,55-2,50 (m, 7H), 2,03-1,98 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 6H). MS (ES+): m/z 843,45 [M+]

Ejemplo 5: 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 18)

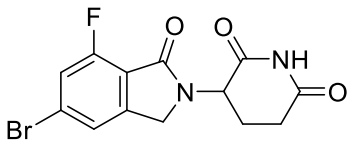
Etapa 1: Preparación de 4-bromo-2-(bromometil)-6-fluorobenzoato de metilo



A una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 6,0 mmol, 1,0 equiv) y AIBN (0,2 g, 1,2 mmol, 0,2 equiv) en CCl_4 se añadió NBS (1,3 g, 7,3 mmol, 1,2 equiv).La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 65 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) sat. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas

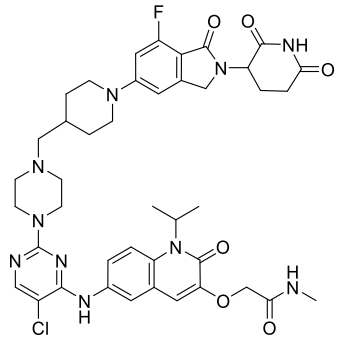
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3)=0:100 que aumenta a acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3)=80:20 dentro de 30 min; detector, 254. Para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-6-fluorobenzoato de metilo (1,4 g, 68 %) como un aceite amarillo. MS (ES^+): *m/z* 324,05 [MH^+].

Etapa 2: Preparación de 3-(5-bromo-7-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



A una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-6-fluorobenzoato de metilo (1,4 g, 4,1 mmol, 1,0 equiv) y clorhidrato de 3-amino-2,6-dioxopiperidina (0,5 g, 4,1 mmol, 1. equiv) en acetonitrilo se añadió TEA (0,8 g, 8,3 mmol, 2,0 equiv).La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla anterior se añadió HOAc (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 h adicionales a 120 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla anterior se añadió agua fría. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua fría. Esto dio como resultado 718,0 mg (51 %) de 3-(5-bromo-7-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona como un sólido negro. MS (ES^+): *m/z* 341,05 [MH^+]

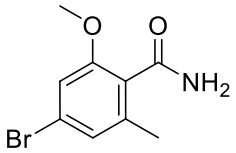
Etapas 3-5: Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida



El ejemplo 5 se preparó análogamente al ejemplo 2 reemplazando 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona en la etapa 3 con 3-(5-bromo-7-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua(10 mmol/l NH_4HCO_3)=0:100 que aumenta a acetonitrilo/agua(10 mmol/l NH_4HCO_3)=80:20 dentro de 30 min; detector, 254 nm. Para proporcionar 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (57,4 mg, 30 %) como un sólido de color tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$, ppm):δ 10,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,40-4,21 (m, 2H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,65 (s, 4H), 2,38 (s, 5H), 2,17 (s, 2H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 7H), 1,35-1,20 (m, 2H). MS (ES$^+$): *m*/*z* 843,35 [MH$^+$].

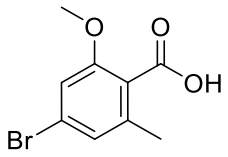
Ejemplo 6: 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 26)

Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzamida



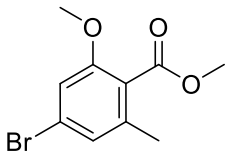
En un matraz de fondo redondo de 250-ml, se colocó 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzonitrilo (2,00 g, 8,847 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (50 ml), H2O (50 ml), NaOH (1,06 g, 26,540 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 20 h a 100 °C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,56 g (72 %) de 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzamida como un sólido amarillo.

2. Síntesis de ácido 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzoico



En un matraz de fondo redondo de 100-ml, se colocó 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzamida (1,50 g, 6,145 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (30 ml), H2O (10 ml), ácido nitrosil sulfúrico (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2x40 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto resultó en 1,2 g (80 %) de ácido 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzoico como un sólido amarillo.

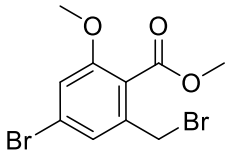
Etapa 3: Síntesis de 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzoato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 100-ml, se colocó ácido 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzoico (1,20 g, 4,897 mmol, 1,00 equiv), DMF (15 mL), K2CO3 (2,03 g, 14,690 mmol, 3,00 equiv), CH3I (1,04 g, 7,345 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x40 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera

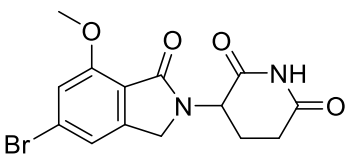
(1 x30 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto resultó en 1,1 g (87 %) de 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzoato de metilo como un sólido amarillo.

Etapa 4: Síntesis de 4-bromo-2-(bromometil)-6-metoxibenzoato de metilo



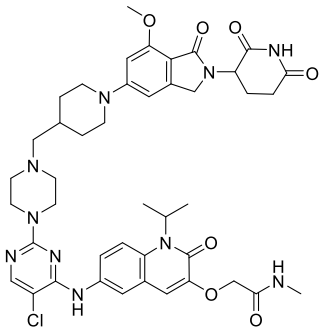
En un matraz de fondo redondo de 100-ml, se colocó 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzoato de metilo (1,10 g, 4,245 mmol, 1,00 equiv.), tetracloruro de carbono (15 ml), NBS (831,19 mg, 4,670 mmol, 1,10 equiv.), 2, 2-azobisisobutironitrilo (69,71 mg, 0,425 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 70 °C en un baño de aceite. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2x30 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x20 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1,3 g (91 %) de 4-bromo-2-(bromometil)-6-metoxibenzoato de metilo como aceite amarillo. MS (ES+): m/z 338,95 [MH+]

Etapa 5. Síntesis de 3-(5-bromo-7-metoxi-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



En un matraz de fondo redondo de 100-ml, se colocó clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (949,57 mg, 5,769 mmol, 1,50 equiv), acetonitrilo (15 ml), diisopropiletilamina (1,49 g, 11,539 mmol, 3,00 equiv), 4-bromo-2-(bromometil)-6-metoxibenzoato de metilo (1,30 g, 3,846 mmol, 1,00 equiv).La solución resultante se agitó durante 1 h a 60 °C en un baño de aceite. Después la mezcla se añadió HOAC (15 ml), la solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 h adicional mientras que la temperatura se mantuvo a 120 °C en un baño de aceite. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua (50 ml). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado en 1,1 g (81 %) de 3-(5-bromo-7-metoxi-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona como un sólido azul oscuro. MS (ES+): m/z 353,05 [MH+]

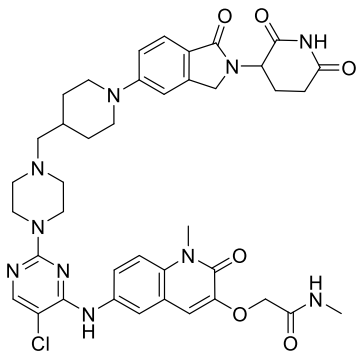
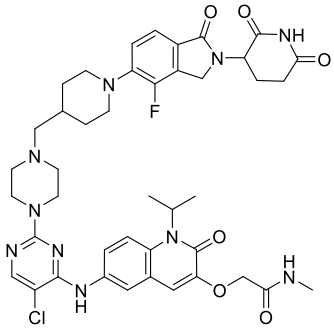
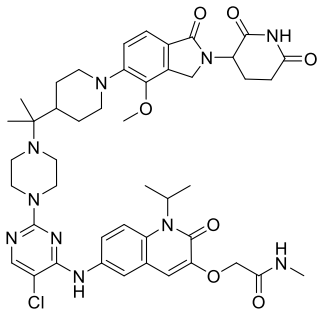
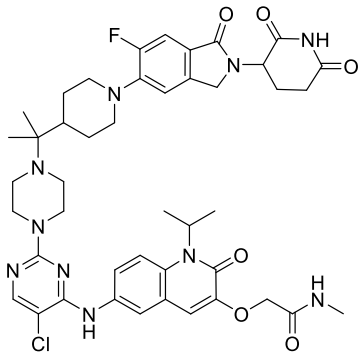
Etapas 6 – 8: Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

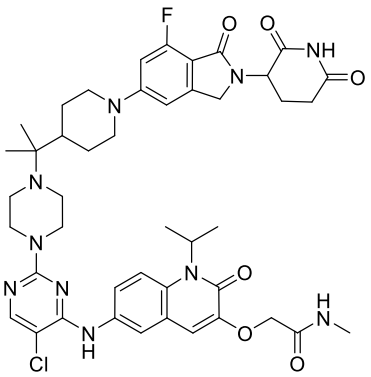
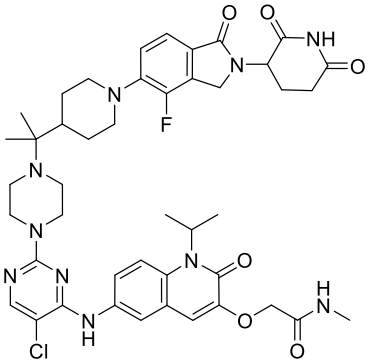
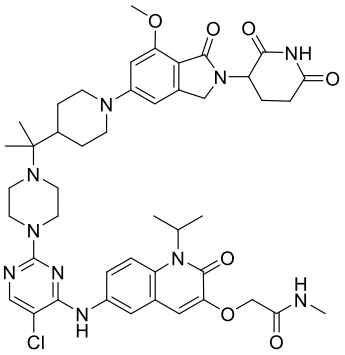
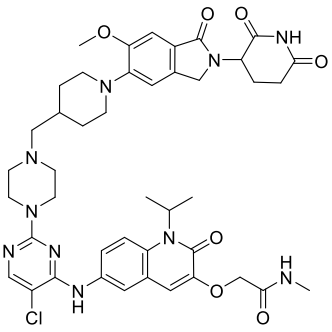


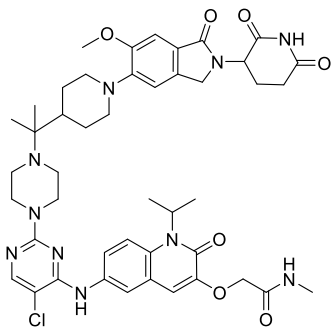
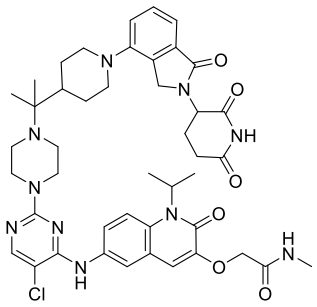
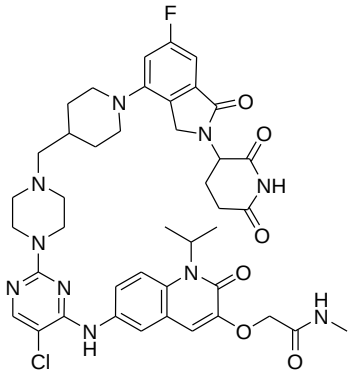
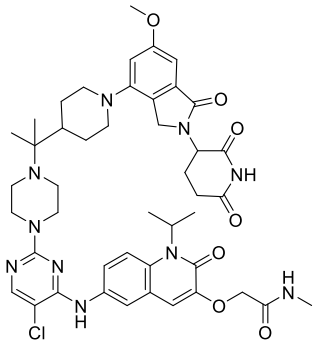
El ejemplo 6 se preparó análogamente al ejemplo 2 reemplazando 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona en la etapa 3 con 3-(5-bromo-7-metoxi-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente de 0 % a 60 % en 30 min; detector, UV 254 nm. Para proporcionar como un sólido amarillo claro de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (58,0 mg). ^{1}H NMR (400 MHz,

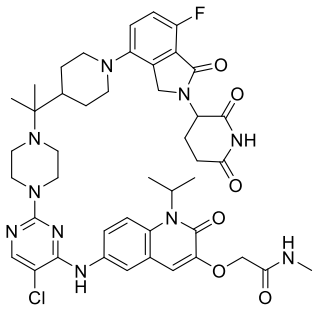
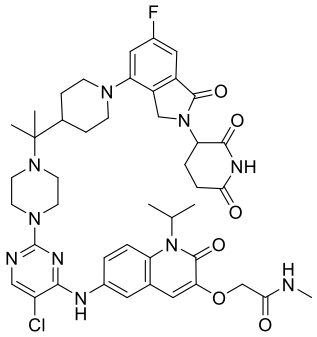
DMSO-d_6, ppm):δ 10,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,99 (d, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,29 (s, 1H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,80 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,25-1,14 (m, 2H). MS (ES^+): *m/z* 855,25[MH^+].

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los de los ejemplos 1-6

Compuesto	Estructura
67	
25	
78	
62	

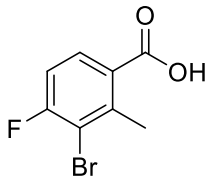
76	
89	
77	
21	

112	
104	
105	
119	

120	
121	

Ejemplo 21: 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 35)

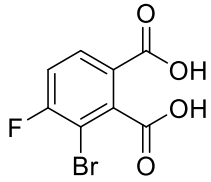
Etapa 1: Preparación de ácido 3-bromo-4-fluoro-2-metilbenzoico



Una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (14,2 g, 100,5 mmol, 2,2 equiv) y butillitio (100,5 ml, 100,5 mmol, 2,2 equiv) en THF se agitó durante 30 min a -20 °C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (10,0 g, 45,7 mmol, 1,0 equiv) a -50 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a -50 °C. A la mezcla anterior se añadió yoduro de metilo (25,9 g, 182,6 mmol, 4,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante toda

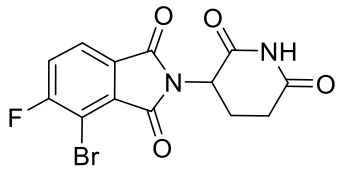
una noche adicional a temperatura ambiente. La reacción se inactivó después mediante la adición de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 3-4 con HCl (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 30 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/l TFA)=0:100 que aumenta a MeCN:H_2O(10 mmol/l TFA)=80:20 dentro de 30 min; detector, 254 nm) para proporcionar ácido 3-bromo-4-fluoro-2-metilbenzoico (14,0 g) como un sólido. MS (ES^+): *m/z* 233,65 [MH^+].

Etapa 2: Síntesis de ácido 3-bromo-4-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico



A una mezcla de $KMnO_4$ (5,4 g, 34,4 mmol, 8,0 equiv) y NaOH (0,5 g, 12,9 mmol, 3,0 equiv) en agua se añadió ácido 3-bromo-4-fluoro-2-metilbenzoico (1,0 g, 4,3 mmol, 1,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se neutralizó con HCl (3M), se concentró a presión reducida. Para proporcionar ácido 3-bromo-4-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico (3,0 g) como un sólido blanco. MS (ES^+): *m/z* 263,15 [MH^+].

Etapa 3: Preparación de 4-bromo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindol-1,3-diona



A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1,4 g, 8,6 mmol, 1,5 equiv) y ácido 3-bromo-4-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico (3,0 g, 5,7 mmol, 1,0 equiv) en AcOH se añadió NaOAc (2,3 g, 17,1 mmol, 3,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 120 °C

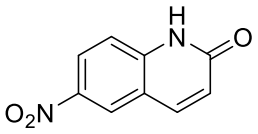
en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla anterior se añadió agua fría. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración. El sólido resultante se secó. Esto dio como resultado 4-bromo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindol-1,3-diona (600,0 mg, 30 %) como un sólido negro. MS (ES^+): *m/z* 355,00 [MH^+].

Etapas 4 – 6: Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

El ejemplo 21 se preparó de manera análoga a las etapas 3 – 5 en el ejemplo 2 reemplazando 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona con 4-bromo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindol-1,3-diona y, en la etapa final, reemplazando 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida con 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida. 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3)=0:100 que aumenta a acetonitrilo/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3)=80:20 dentro de 30 min; detector, 254nm, para proporcionar 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxoisoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-metil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (17,5 mg, 39 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm):δ 11,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,61 (s, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,32 (m, 2H). MS (ES^+): *m/z* 829,35 [MH^+].

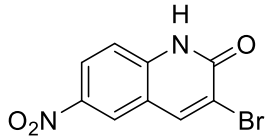
Ejemplo 22: 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)- 1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-etil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (Compuesto 5)

Etapa 1: Síntesis de 6-nitro-1H-quinolin-2-onaSíntesis de 3-bromo-1-etil-6-nitroquinolin-2-ona



A una mezcla de 1H-quinolin-2-ona (3,50 g, 24,11 mmol, 1,00 eq) en ácido sulfúrico concentrado (15 ml) se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado (11,11 mmol, 0,5 ml, 0,46 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Después, a la mezcla se añadió ácido nítrico (22,22 mmol, 1 ml, 0,92 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. Después la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml). El precipitado que se formó se filtró y se lavó con agua (100 mL). El sólido se concentró a presión reducida para dar 6-nitro-1H-quinolin-2-ona (2,50 g, 13,15 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente. LC/MS (ESI) *m/z*: 191,2 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8,67 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

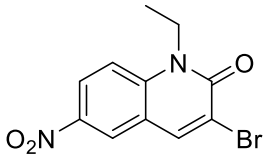
Etapa 2: Síntesis de 3-bromo-6-nitro-1H-quinolin-2-ona



A una suspensión de 6-nitro-1H-quinolin-2-ona (12,00 g, 63,11 mmol, 1,00 eq), bromato de sodio (12,38 g, 82,04 mmol, 1,30 eq) y agua (100 ml) se añadió bromuro de hidrógeno (2120 mmol, 240 ml, 48 % de pureza, 33,62 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La LCMS demostró que la reacción se había completado. Después la mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml). La mezcla se filtró. La torta de filtro se concentró a presión reducida para dar 3-bromo-6-nitro-1H-quinolin-2-ona (15,00 g, 55,75 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente. LC/MS

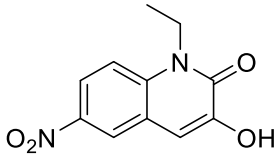
(ESI) *m/z*: 269,0 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ =12,77 (brs, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

Etapa 3: Síntesis de 3-bromo-1-etil-6-nitro-quinolin-2-ona



A una solución de 3-bromo-6-nitro-1H-quinolin-2-ona (6,00 g, 22,30 mmol, 1,00 eq) en N,N'-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato de potasio (10,90 g, 78,86 mmol, 3,54 eq) y yodoetano (44,60 mmol, 3,57 ml, 2,00 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La LCMS demostró que la reacción se completó. Después la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y se filtró. La torta de filtro se trató con una solución de éter de petróleo (300 ml) y acetato de etilo (30 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h y se filtró. La torta de filtro se recogió y se secó a presión reducida para dar 3-bromo-1-etil-6-nitro-quinolin-2-ona (4,00 g, 13,46 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) *m/z*: 299,0 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR:(400MHz, DMSO-d6) δ =8,79-8,74 (m, 2H), 8,42 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

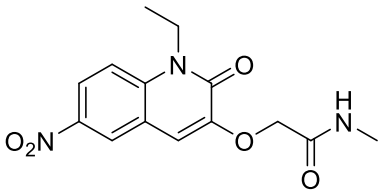
Etapa 4: Síntesis de 1-etil-3-hidroxi-6-nitro-quinolin-2-ona



A una solución de 3-bromo-1-etil-6-nitro-quinolin-2-ona (3,00 g, 10,10 mmol, 1,00 eq) en dioxano (50 ml) y agua (100 ml) se agregó hidróxido de potasio (1,70 g, 30,29 mmol, 3,00 eq) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (0,92 g, 1,01 mmol, 0,10 eq). La mezcla se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El

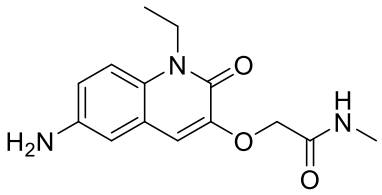
residuo se ajustó pH=6 con ácido clorhídrico (1 M) y la mezcla se filtró. La torta de filtro se concentró a presión reducida para dar 1-etil-3-hidroxi-6-nitro-quinolin-2-ona (2,20 g, 9,39 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI) *m/z:* 235,1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ =10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,75(d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,38(s, 1H), 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 5: Síntesis de 2-[(1-etil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida



A una solución de 1-etil-3-hidroxi-6-nitro-quinolin-2-ona (1,00 g, 4,27 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (5 ml) se agregó carbonato de potasio (1,77 g, 12,81 mmol, 3,00 eq) y 2-bromo-N-metil-acetamida (0,65 g, 4,27 mmol, 1,00 eq). La reacción se agitó a 80 °C durante 0,5 h. A la mezcla se añadió agua (50 ml). La mezcla se filtró. La torta de filtro se concentró a presión reducida para dar 2-[(1-etil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (1,20 g, 3,93 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) *m/z*: 328,2 $[M+23]^+$. HNMR (400MHz, DMSO-d6) δ =8,64 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

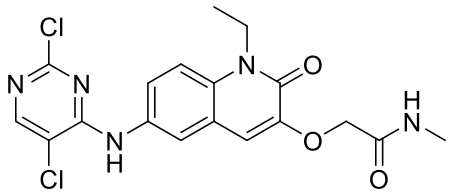
Etapa 6: 2-[(6-amino-1-etil-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida



A una mezcla de 2-[(1-etil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (1,00 g, 3,28 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (30 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,15 g, 10 % de pureza). La mezcla se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno a 25 °C durante 12 h.

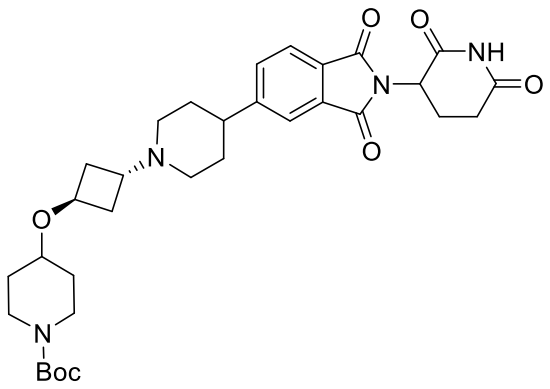
Después se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-[(6-amino-1-etil-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (1,00 g, crudo) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: 276,1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ =7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 7: Síntesis de 2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-etil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



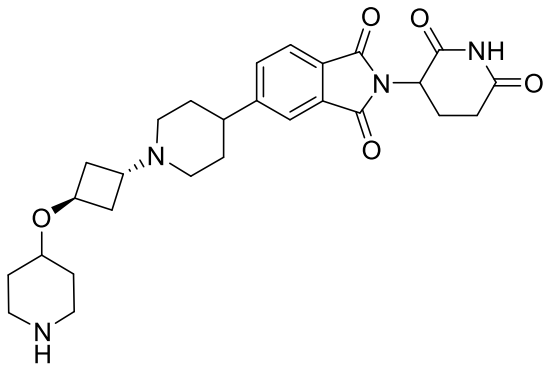
A una mezcla de 2-[(6-amino-1-etil-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (1,00 g, 3,63 mmol, 1,00 eq) y diisopropiletilamina (10,90 mmol, 1,90 ml, 3,00 eq) en dimetilsulfóxido (30 ml) se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (1,33 g, 7,26 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h, se vertió en agua helada (50 ml) y se filtró. La torta de filtro se trató con una solución de éter de petróleo (50 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se filtró para dar 2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-etil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (1,20 g, 2,84 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) *m/z*: 422,3 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ =9,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 8: Síntesis de 1. Síntesis de 4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



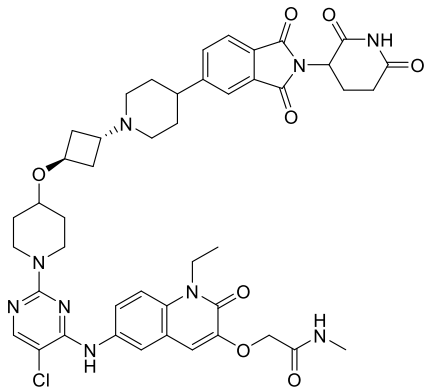
En un tubo sellado de 20-ml purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno inerte, se colocó 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperidin-4-il)isoindol-1,3-diona (200 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv), DMF (20 ml), DIEA (227 mg, 1,8 mmol, 3,0 equiv), 4-[(1S,3S)-3-[(4-nitrobencenosulfonil)oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (WO2018102725, 267,5 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv). La solución resultante se agitó durante 36 h a 65 ^{o}C en un baño de aceite. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua=10 que aumenta a acetonitrilo/agua=70 dentro de 25 min; detector, 254 nm. Esto dio como resultado 60 mg (17 %) de 4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. MS (ES^{+}): m/z 595,30 [MH^{+}].

Etapa 9: Síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il]isoindol-1,3-diona



En un matraz de fondo redondo de 25-ml, se colocó 4-[(1r,3r)-3-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv), DCM (10 ml), TFA (3 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. Esto resultó en 55 mg (99 %) de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il]isoindol-1,3-diona como aceite amarillo. LC-MS (ES^+): m/z 495,30 [MH^+].

Etapa 10: 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)- 1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-etil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida

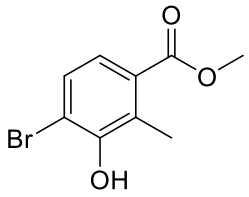


A una solución de 2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-etil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N- metil-acetamida (120 mg, 0,28 mmol, 1 *eq*) y *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0,85 mmol, 0,1 ml, 3 *eq*) en sulfóxido de dimetilo (6 ml) se agregó 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5- [1-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]-4-piperidil]isoindolina-1,3-diona (190 mg, 0,31 mmol, 1,1 *eq*, trifluoroacetato) a 25 °C, después la mezcla se agitó durante 12 h a 120 °C. LCMS mostró m/z deseada y la reacción se completó. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó primero mediante HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 um; fase móvil: [Hexano - EtOH]; B%: 20 % - 60 %, 15 min). Después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um; fase

móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 12 % - 42 %, 7 min). Se obtuvo 2-[[6-[[5-cloro-2-[4- [3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-etil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (35,08 mg, 0,04 mmol, 13 % de rendimiento, 96,5 % de pureza) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,13 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 3H), 3,25 - 3,22 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 6H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: 880,3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 23: 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)- 4-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (Compuesto 72)

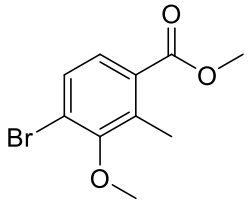
Etapa 1: Preparación de 4-bromo-3-hidroxi-2-metil-benzoato de metilo



A una solución de 2-metilpropan-2-amina (440 mg, 6,02 mmol, 0,6 ml, 1 *eq*) en diclorometano (40 ml) a -70 °C se añadió una solución de bromo (961 mg, 6,02 mmol, 0,3 ml, 1 *eq*) en gotas de diclorometano (2 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Después se añadió una solución de 3-hidroxi-2-metil-benzoato de metilo (1 g, 6,02 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (2 ml) gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 11 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

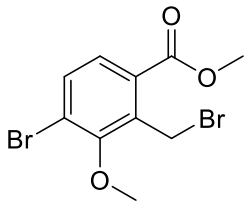
(éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 150/1). El compuesto 4-bromo-3-hidroxi-2-metil-benzoato de metilo (780 mg, 3,18 mmol, 52 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 9,38 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 246,9 [M+1]$^+$

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo



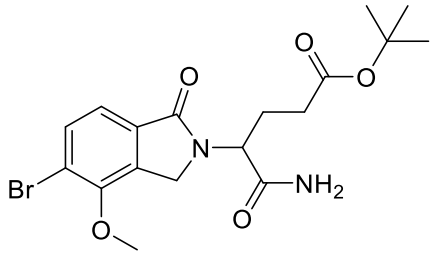
A una solución de 4-bromo-3-hidroxi-2-metil-benzoato de metilo (780 mg, 3,18 mmol, 1 *eq*) en acetonitrilo (6 ml) se añadió carbonato de potasio (527 mg, 3,82 mmol, 1,2 *eq*) y yodometano (1,36 g, 9,55 mmol, 0,5 ml, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Se mostraron varios picos nuevos en la LCMS y se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 50/1). El compuesto 4-bromo-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (740 mg, 2,86 mmol, 89 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 259,0 [M+1]$^+$

Etapa 3: Preparación de WX-ARV-DS-021F-3, 4-bromo-2-(bromometil)-3-metoxi-benzoato de metilo



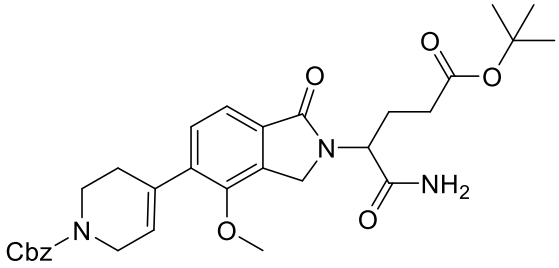
A una solución de 4-bromo-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (145 mg, 0,55 mmol, 1 eq) en tetracloruro de carbono (1 ml) se añadió n-bromosuccinimida (119 mg, 0,67 mmol, 1,2 eq) y AIBN (2 mg, 0,02 mmol, 0,03 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 10/1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (170 mg, 0,50 mmol, 89 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,62 (dd, *J* = 8,4, 13,6 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,06 (s, 3H)

Etapa 4: Preparación de 5-amino-4-(5-bromo-4-metoxi-1-oxo- isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo



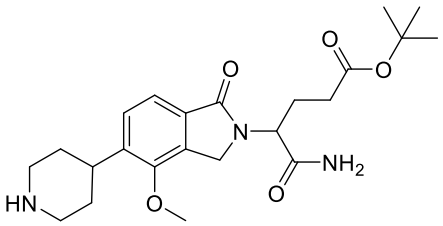
A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)-3-metoxi-benzoato de metilo (750 mg, 2,22 mmol, 1 eq) y 4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (673 mg, 3,33 mmol, 1,5 eq) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadió N,N-diisopropiletiletilamina (860 mg, 6,66 mmol, 1,16 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/2). El compuesto 5-amino -4-(5-bromo-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (880 mg, 2,06 mmol, 92 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 427,1 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-[2-(4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil) -4-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de bencilo



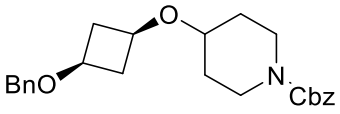
Una mezcla de 5-amino-4-(5-bromo-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo- pentanoato de terc-butilo (780 mg, 1,83 mmol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de bencilo (751 mg, 2,19 mmol, 1,2 eq), diterc-butil (ciclopentil)fosfano;dicloropalladio;hierro (118 mg, 0,18 mmol, 0,1 eq) y fluoruro de cesio (831 mg, 5,48 mmol, 0,2 ml, 3 eq) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml). La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 50 % - 75 %, 17 min). El compuesto 4-[2-(4-terc- butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de bencilo (900 mg, 1,60 mmol, 87 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 5H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,96 - 5,78 (m, 1H), 5,69 (br s, 1H), 5,21 (m, 2H), 4,93 (dd, *J* = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 17,2 Hz, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,42 - 2,14 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 564,4 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Preparación de 5-amino-4-[4-metoxi-1-oxo-5-(4- piperidil)isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo



A una solución de 4-[2-(4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-4-metoxi-1-oxo- isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de bencilo (900 mg, 1,60 mmol, 1 eq) en 2,2,2-trifluoroetanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agregó paladio en catalista de carbono activado (200 mg, 10 % de pureza) e hidróxido de paladio en catalista de carbono activado (200 mg, 20 % de pureza) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 Psi) a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto 5-amino-4-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-piperidil)isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (680 mg, 1,58 mmol, 98 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,47 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,82 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,41 (m, 2H), 3,96 - 3,96 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,36 - 2,08 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

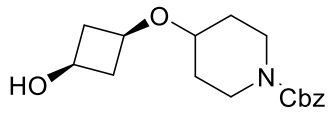
Etapa 7: Preparación de 4-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo



Una mezcla de *cis*-3-benciloxiciclobutanol (100 g, 561,08 mmol, 1 eq) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (143,97 g, 617,19 mmol, 123,1 ml, 1,1 eq) en acetonitrilo (2000 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y después se agregó cloro(dimetil)silano (53,09 g, 561,08 mmol, 1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La LCMS demostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 L). La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (1 L × 2). La capa orgánica

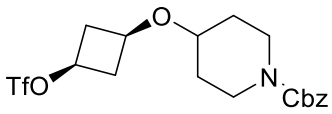
combinada se lavó con salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=30/1, 20/1) para obtener el producto. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (89 g, 225,04 mmol, 40 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 396,3 $[M+1]^+$.

Etapa 8: Preparación de 4-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo



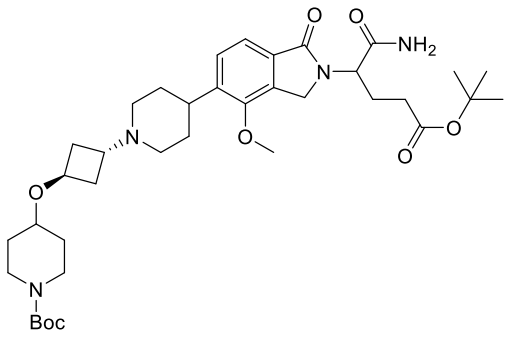
A una solución de 4-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (65 g, 164,35 mmol, 1 *eq*) en etanol (300 ml) y tetrahidrofurano (300 ml) se agregó paladio en catalista de carbono activado (6 g, 1,44 mmol, 10 % de pureza), hidróxido de paladio en catalista de carbono activado (6 g, 8,54 mmol, 20 % de pureza) y dicarbonato de di-*terc-butilo* (53,80 g, 246,53 mmol, 56,6 ml, 1,5 *eq*) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 Psi) a 40 °C durante 16 h.La cromatografía en capa fina (éter de petroleo: acetato de etilo=1:1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formaron dos nuevas manchas.La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=50/1, 0/1).El producto del título se obtuvo como un blanco (30,8 g, 113,51 mmol, 69 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 2,76 - 2,64 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 11H)

Etapa 9: Preparación de 4-((1s,3s)-3-((terc-butilsulfonil)oxi)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 4-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (4 g, 14,74 mmol, 1 eq) y trietilamina (4,47 g, 44,22 mmol, 6,16 ml, 3 eq) en diclorometano (120 ml) se agregó trifluorometanosulfonilo anhídrido (4,57 g, 16,22 mmol, 2,68 ml, 1,1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La TLC demostró que la reacción se completó. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La solución se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). 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 mediante cromatografía en gel de sílice (2-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (2,5 g, 6,20 mmol, 42 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 4,83 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 3H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 2,99 (ddd, *J*=3,6, 9,6, 13,2 Hz, 2H), 2,88 - 2,74 (m, 2H), 2,48 - 2,21 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 11H).

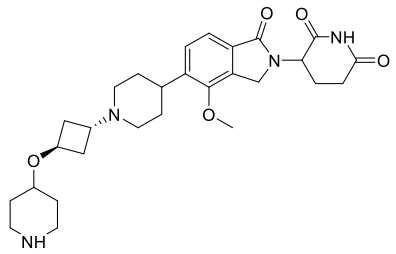
Etapa 10: Preparación de 4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 5-amino-4-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-piperidil)isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (330 mg, 0,76 mmol, 1 eq) y 4-((1s,3s)-3-((terc-butilsulfonil)oxi)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (339 mg, 0,84 mmol, 1,1 eq) en acetonitrilo (10 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (296 mg, 2,29 mmol, 0,3 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12

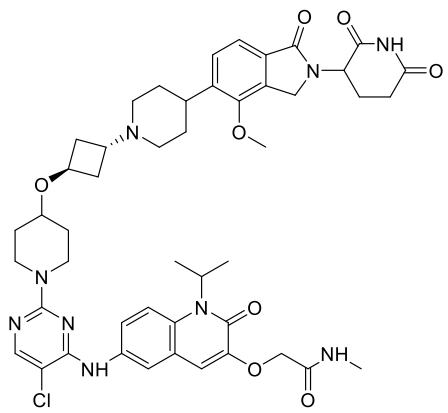
h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 10 % - 40 %, 20 min) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (290 mg, 0,42 mmol, 55% de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 685,3 $[M+1]^+$.

Etapa 11: Preparación de 3-(4-metoxi-1-oxo-5-(1-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



Una mezcla de 4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 0,42 mmol, 1 eq) y ácido [(1R,4S)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico (245 mg, 1,06 mmol, 2,5 eq) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se basificó por N,N-diisopropiletilamina y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto del título se obtuvo como una goma incolora (260 mg, 0,41 mmol, 98 % de rendimiento, trifluoroacetato). MS (ESI) *m/z*: 529,3 $[M+18]^+$.

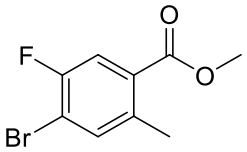
Etapa 12: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-etil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



A una solución de 3-(4-metoxi-1-oxo-5-(1-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (260 mg, 0,41 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2-[[6- [(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (181 mg, 0,41 mmol, 1 eq) en sulfóxido de dimetilo (3 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (161 mg, 1,25 mmol, 0,2 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 um; fase móvil: [agua (0,1 % TFA) - ACN]; B%: 18 % - 48 %, 10 min). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (47,8 mg, 0,05 mmol, 12 % de rendimiento, 98 % de pureza). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,9 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,59 - 5,19 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,05 - 2,86 (m, 4H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,16 (br s, 2H), 2,04 - 19,6 (m, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 4H), 1,72 - 1,66 (m, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,2Hz, 6H), 1,43 - 1,33 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 910,2 $[M+1]^+$.

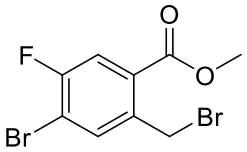
Ejemplo 24: 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 79)

Etapa 1: Preparación de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoato de metilo



A una solución de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico (10,50 g, 45,06 mmol, 1,00 eq) en formamida de dimetilo (110 ml) se agregaron carbonato de potasio (15,57 g, 112,64 mmol, 2,50 eq) y yodometano (19,19 g, 135,17 mmol, 8,4 ml, 3,00 eq) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La cromatografía de capa fina (diclorometano: metanol = 10:1) mostró que se completó la reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (600 ml x 2), salmuera (600 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida para dar 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (11,00 g, 44,52 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

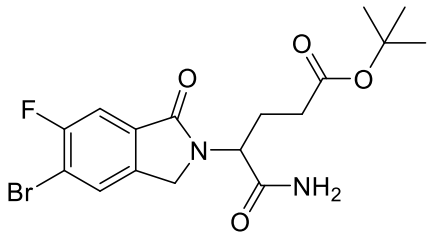
Etapa 2: Preparación de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoro-benzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (11 g, 44,52 mmol, 1,00 eq) en dicloroetano (150 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (8,72 g, 48,98 mmol, 1,10 eq) y 2, 2-azobisisobutironitrilo (731 mg, 4,45 mmol, 0,10 eq) a 20 °C y la mezcla se calentó a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 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 el filtrado se diluyó con tiosulfato de sodio saturado (500 ml) y se extrajo con diclorometano (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml x 2), salmuera (500 ml x 2), se secó con sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1 a 20:1) para

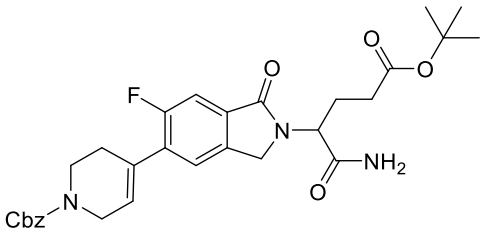
dar 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoro-benzoato de metilo (13,00 g, 39,88 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,75 - 7,67 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de 5-amino-4-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo



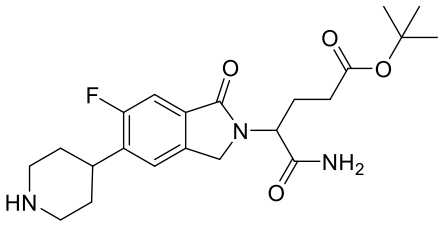
A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoro-benzoato de metilo (2,00 g, 6,14 mmol, 1,00 eq) en dimetilformamida (20 ml) se añadieron diisopropiletilamina (3,17 g, 24,54 mmol, 4,3 ml, 4,00 eq) y 4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (1,24 g, 6,14 mmol, 1,00 eq) a 80 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La cromatografía de capa fina (diclorometano: metanol = 20:1) mostró que se completó la reacción. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo claro. El sólido se trituró con éter de petróleo: acetato de etilo (80 ml, 3:1) para dar 5-amino-4-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (4,50 g, 10,84 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. *δ*: 8,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,54 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,52 - 4,35 (m, 1H), 2,23 - 2,09 (m, 3H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 4: Preparación de 4-[2-(4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de bencilo



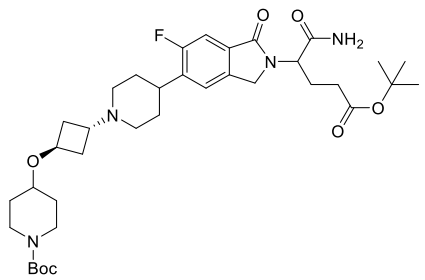
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 23, etapa 5. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 0:1) para dar 4-[2-(4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de bencilo (2,20 g, 3,91 mmol, 81 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 5,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,90 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,18 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,43 - 2,09 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 552,2 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Preparación de 5-amino-4-[6-fluoro-1-oxo-5-(4-piperidil)isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo



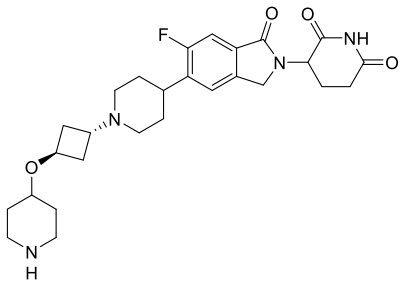
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 23, etapa 6. El producto crudo (720 mg, 1,72 mmol, 95 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 3,12 - 2,93 (m, 3H), 2,66 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 4H), 1,32 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 420,2 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Preparación de 4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



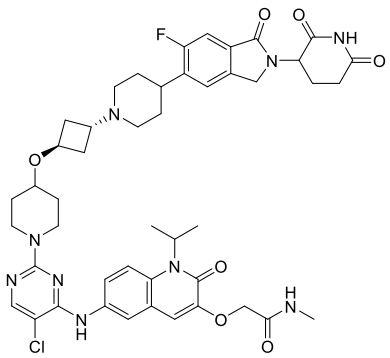
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 23, etapa 10. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1 a diclorometano: metanol = 20:1) para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo claro (600 mg, 0,89 mmol, 53 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 673,3 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Preparación de 3-(6-fluoro-1-oxo-5-(1-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 23, etapa 11. El producto crudo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3um;fase móvil: [agua(0,1 % TFA)-ACN];B%: 2 %-32 %,7min) para dar el producto del título como un sólido blanco (200 mg, 0,33 mmol, 56 % de rendimiento, trifluoroacetato). MS (ESI) *m/z*: 613,2 $[M+1]^+$.

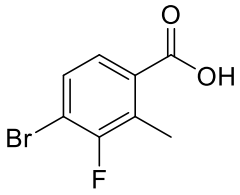
Etapa 8: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 23, etapa 12. El producto crudo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10um;fase móvil: [agua(0,225 % FA)-ACN]; B%: 11 %-41 %,10min) para dar el producto del título como un sólido blanco (77,4 mg, 25 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,64 - 5,18 (m, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,24 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 2,03 - 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 4H), 1,77 - 1,69 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,43 - 1,34 (m, 2H).

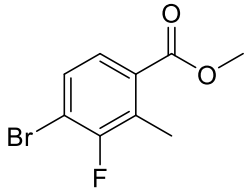
Ejemplo 25: 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 81)

Etapa 1: Preparación de ácido 4-bromo-3-fluoro-2-metil-benzoico



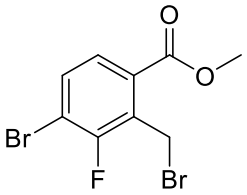
A una solución de ácido 4-bromo-3-fluoro-benzoico (20,00 g, 91,32 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió diisopropilamida de litio (2 M, 96,0 ml, 2,10 eq) a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h. Después se añadió yodometano (38,89 g, 273,96 mmol, 17,1 ml, 3,00 eq) a -70 °C. Después la mezcla se calentó hasta 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida para dar ácido 4-bromo-3-fluoro-2-metil-benzoico como un sólido amarillo (16,00 g, 68,66 mmol, 75 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 2,42 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-3-fluoro-2-metil-benzoato de metilo



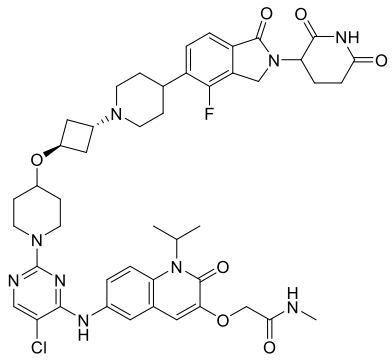
A una solución de ácido 4-bromo-3-fluoro-2-metil-benzoico (14,00 g, 60,08 mmol, 1,00 eq) en metanol (100 ml) se añadió cloruro de tionilo (42,88 g, 360,46 mmol, 26,1 ml, 6,00 eq) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar 4-bromo-3-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (6,00 g, 24,09 mmol, 40 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,53 (d, J = 2,6 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 4-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (6,20 g, 25,10 mmol, 1,00 eq) en dicloroetano (70 ml) se agregaron N-bromosuccinimida (4,91 g, 27,60 mmol, 1,10 eq) y 2, 2-azobisisobutironitrilo (412,09 mg, 2,51 mmol, 0,10 eq) a 20 °C y la mezcla se calentó a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con solución de tiosulfato de sodio saturado (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1 a 20:1) para dar 4-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato de metilo (7,00 g, 21,48 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Etapas 4 – 9: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

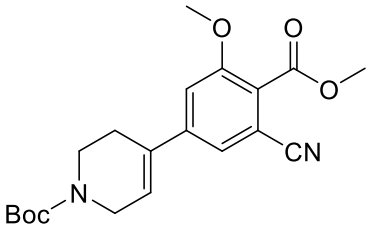


El ejemplo 25 se preparó de manera análoga al ejemplo 24 después de las etapas 3 a 8 con el material hecho en la etapa 3 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10um;fase móvil: [agua(0,225 % FA)-ACN]; B%: 11 %-41 %,10min) para producir el producto del título como un sólido blanco (83,5 mg, 22 % de rendimiento, formiato). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,58 - 5,15 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 3H), 4,37 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,24 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,01 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 4H), 1,78 - 1,69 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 - 1,34 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 748,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 26: 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 103)

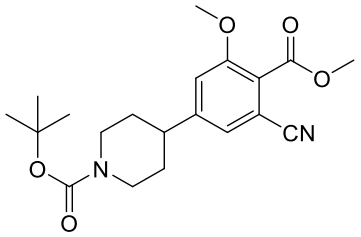
Etapa 1: Preparación de 4-(3-ciano-5-metoxi-4-metoxicarbonil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-ciano-6-metoxi-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfonil) benzoato de metilo (4 g, 8,45 mmol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (2,87 g, 9,30 mmol, 1,1 eq) en dioxano (40 ml) y agua (8 ml) se agregó fluoruro de cesio (3,21 g, 21,13 mmol, 2,5 eq) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (618 mg, 0,84 mmol, 0,1 eq) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. A la mezcla se añadió agua (100 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con

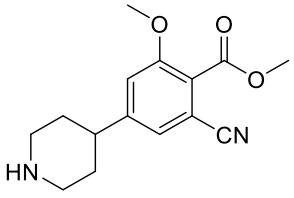
salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 1:1) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo (2,9 g, 7,79 mmol, 92 % de rendimiento) se obtuvo. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,09 (br s, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (br t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (br s, 2H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 373,1 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-(3-ciano-5-metoxi-4-metoxi carbonil-fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(3-ciano-5-metoxi-4-metoxicarbonil-fenil)-3,6-dihidro- 2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 7,79 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (60 ml) se agregó paladio en catalista de carbono activado (300 mg, 10 % de pureza) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C en hidrógeno (50 Psi) durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (2,8 g, 7,48 mmol, 96 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 375,1 $[M+1]^+$.

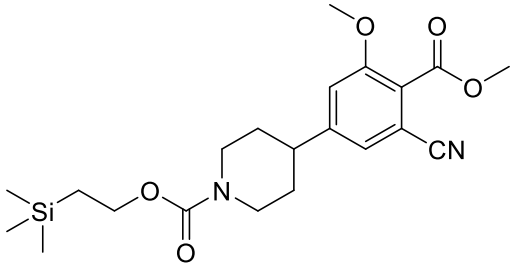
Etapa 3: Preparación de 2-ciano-6-metoxi-4-(piperidin-4- il)benzoato de metilo



A una solución de 4-(3-ciano-5-metoxi-4-metoxicarbonil-fenil)piperidina-1 -carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 6,14 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 ml) se agregó ácido trifluoroacético (7,70 g, 67,53 mmol, 5 ml, 10,99 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se

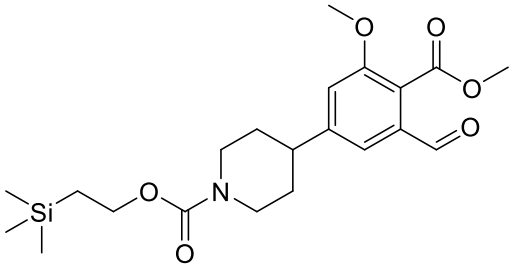
concentró al vacío. Se obtuvo 2-ciano-6-metoxi-4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo (2,3 g, 5,92 mmol, 96 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 275,4 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Preparación de 2-trimetilsililetilo 4-(3-ciano-5-metoxi-4- metoxicarbonil-fenil)piperidina-1-carboxilato



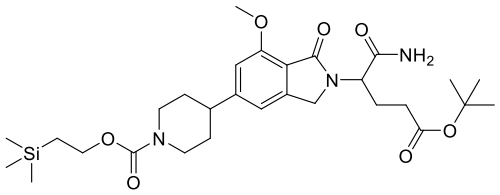
A una solución de 2-ciano-6-metoxi-4-(4-piperidil)benzoato de metilo (2,3 g, 5,92 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) se agregó bicarbonato de sodio (2,49 g, 29,61 mmol, 5 eq) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il) 2-trimetilsililetilcarbonato (1,84 g, 7,11 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. A la mezcla se añadió agua (20 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 5:1). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo claro (1,3 g, 3,11 mmol, 52 % de rendimiento). δ: 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,34 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,86 (br t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,73 (tt, J = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 1,85 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,64 - 1,56 (m, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,06 (s, 9H)

Etapa 5: Preparación de 2-trimetilsililetilo 4-(3-formil-5-metoxi-4- metoxicarbonil-fenil)piperidina-1-carboxilato



A una solución de 4-(3-ciano-5-metoxi-4-metoxicarbonil-fenil) piperidina-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (1,3 g, 3,11 mmol, 1 eq) en piridina (10 ml), ácido etílico (5 ml) y agua (4 ml) se agregó sodio;fosfato dihidrógeno;hidrato (2,14 g, 15,53mmol, 5 eq) y Raney-Ni (266 mg, 3,11 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. 4-(3-formil-5-metoxi-4-metoxicarbonil-fenil)piperidina-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (1,3 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 444,1 $[M+23]^+$.

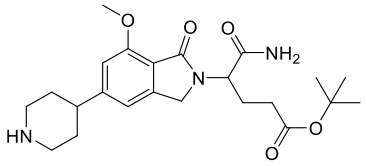
Etapa 6: Preparación de 4-[2-(4-terc-butoxi-1- carbamoil-4-oxo-butil)-7-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo



A una solución de 4-(3-formil-5-metoxi-4-metoxicarbonil-fenil) piperidina-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (1,3 g, 3,08 mmol, 1 eq), 4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (624 mg, 3,08 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml) y 1,2-dicloroetano (10 ml) se agregó ácido acético (185 mg, 3,08 mmol, 1 eq), la mezcla se agitó a 40 °C durante 0,5 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (387 mg, 6,17 mmol, 2 eq) a la mezcla, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 11,5 h. A la mezcla se añadió agua (50 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml x 2), se

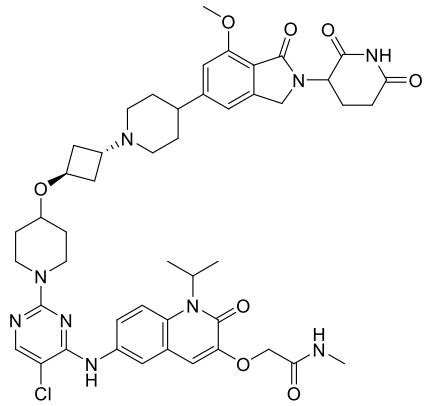
secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 0:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro (660 mg, 1,09 mmol, 35 % de rendimiento, 95 % de pureza). ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,91 (s, 1H), 6,78 - 6,63 (m, 2H), 5,71 (br s, 1H), 4,81 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 3H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 3H), 2,38 - 2,05 (m, 5H), 1,85 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,64 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,05 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 576,4 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Preparación de 5-amino-4-[7-metoxi-1-oxo-5- (4-piperidil)isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo



A una solución de 4-[2-(4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-7- metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (660 mg, 1,15 mmol, 1 eq) en fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 3 ml, 2,62 eq). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. A la mezcla se añadió agua (20 ml), 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 mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano: metanol = 100:1 a 8:1) para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (400 mg, 0,92 mmol, 80 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 432,2 $[M+1]^+$

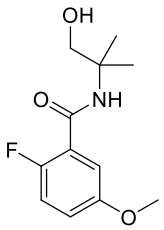
Etapas 7 – 9: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



Usando 5-amino-4-[7-metoxi-1-oxo-5- (4-piperidil)isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo, el ejemplo 26 se preparó de manera análoga al ejemplo 24 mediante las etapas 6 - 8 del ejemplo 24. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 15 % - 45 %, 10 min) para proporcionar el ejemplo 26 como un sólido amarillo (36,5 mg, 4 % de rendimiento, formiato). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 5,02 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,08 (m, 4H), 3,90 - 3,84 (m, 3H), 3,59 - 3,40 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 3,07 (br d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,71 - 2,53 (m, 4H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,33 - 2,32 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 2H), 2,04 (br s, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,68 (m, 7H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,45 – 1,37 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 910,3 $[M+1]^+$.

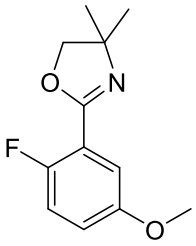
Ejemplo 27: 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 128)

Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5- metoxi-benzamida



Una mezcla de ácido 2-fluoro-5-metoxi-benzoico (1 g, 5,88 mmol, 1 eq) y cloruro de tionilo (5 ml) se agitó a 85 °C durante 1 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en diclorometano (15 ml), después se añadió 2-amino-2-metil-propan-1-ol (1,05 g, 11,76 mmol, 1,1 ml, 2 eq) en diclorometano (12 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se absorbió en acetato de etilo y se filtró, el filtrado se lavó con 10 % de cloruro de hidrógeno, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1:1) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (1,35 g, 5,60 mmol, 95 % de rendimiento).

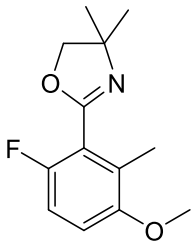
Etapa 2: 2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-4,4-dimetil-5H-oxazol



A una solución de 2-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-metoxi-benzamida (1,2 g, 4,97 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 ml) se agregó cloruro de tionilo (2,38 g, 1,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a

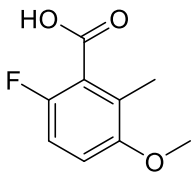
presión reducida para dar un residuo. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto 2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-4,4-dimetil- 5H-oxazol (1,1 g, 4,93 mmol, 99 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Etapa 3: 2-(6-fluoro-3-metoxi-2-metil-fenil)-4,4- dimetil-5H-oxazol



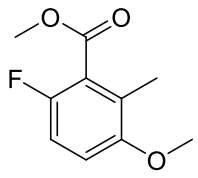
A una solución de 2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-4,4-dimetil-5H-oxazol (1 g, 4,48 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó n-butilltio (2,5 M, 2,3 ml, 1,3 eq) a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Después se agregó yoduro de metilo (3,18 g, 22,40 mmol, 1,4 ml, 5 eq) a -78°C, y la mezcla se agitó a -78°C durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno (4 N) 100 ml, y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 10 % - 45 %, 20 min). El compuesto 2-(6-fluoro-3-metoxi-2-metil-fenil)-4,4-dimetil- 5H-oxazol (530 mg, 2,23 mmol, 50 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 7,28 - 7,08 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (s, 6H). MS (ESI) m/z: 237,9 $[M+1]^+$

Etapa 4: Preparación de WX-ARV-DS-021L-4, ácido 6-fluoro-3-metoxi-2-metil-benzoico



A una solución de 2-(6-fluoro-3-metoxi-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-5H-oxazol (10 g, 42,15 mmol, 1 eq) en acetona (50 ml) se añadió carbonato de potasio (17,47 g, 126,44 mmol, 3 eq) y yoduro de metilo (59,82 g, 421,46 mmol, 26,2 ml, 10 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. Después la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en metanol (50 ml) y solución de hidróxido de sodio 1N en agua (200 ml). La mezcla se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno (6 N) 100 ml, y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto ácido 6-fluoro-3-metoxi-2-metil-benzoico (5,1 g, 27,69 mmol, 66 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}HRMN (400 MHz, CDCl3) δ: 7,08 - 6,81 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). (ESI) m/z: 185,1 $[M+1]^{+}$.

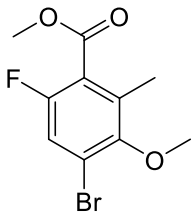
Etapa 5: Preparación de 6-fluoro-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo



A una solución de ácido 6-fluoro-3-metoxi-2-metil-benzoico (8,5 g, 46,15 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agregó carbonato de potasio (19,14 g, 138,46 mmol, 3 eq) y yoduro de metilo (19,65 g, 138,46 mmol, 8,6 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de cloruro de amonio saturado 500 ml y se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 20:1) para proporcionar el producto deseado como un

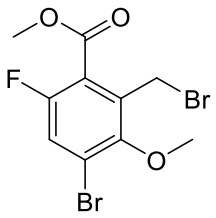
aceite incoloro (7,6 g, 38,35 mmol, 83 % de rendimiento). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,02 - 6,78 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Etapa 6: Preparación de 4-bromo-6-fluoro-3-metoxi-2-metil- benzoato de metilo



A una solución de 6-fluoro-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (1,9 g, 9,59 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó n-bromosuccinimida (1,71 g, 9,59 mmol, 1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con carbonato de hidrógeno sódico saturado 100 ml y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 20:1) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (0,9 g, 3,25 mmol, 17 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 279,0 $[M+1]^+$.

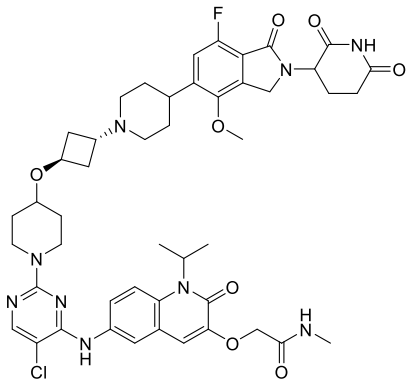
Etapa 7: Preparación de 4-bromo-2-(bromometil)-6-fluoro-3- metoxi-benzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-6-fluoro-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (200 mg, 0,72 mmol, 1 eq) en perbromometano (3 ml) se agregó n-bromosuccinimida (167 mg, 0,94 mmol, 1,3 eq) y azobisisobutironitrilo (50 mg, 0,29 mmol, 0,4 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con carbonato de hidrógeno sódico saturado 100 ml y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 50

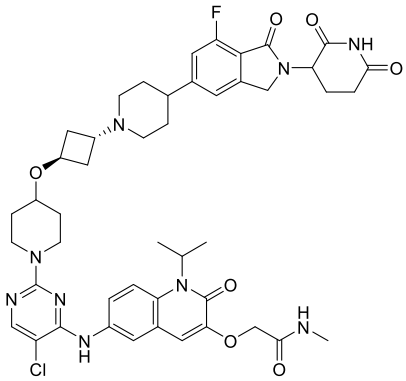
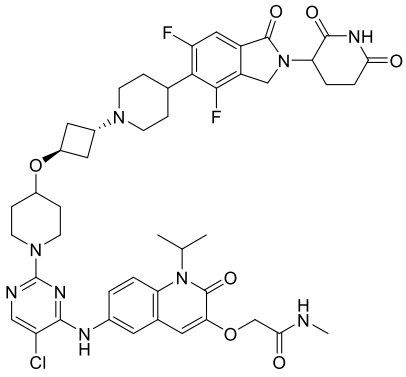
ml, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (150 mg, 0,42 mmol, 58 % de rendimiento). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,28 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,90 (d, *J*=7,6 Hz, 6H).

Etapas 8 – 13: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



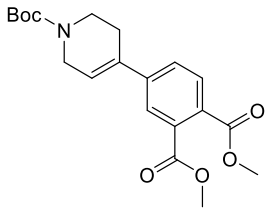
El ejemplo 27 se preparó de manera análoga al ejemplo 24 después de las etapas 3 a 8 con el material hecho en la etapa 7 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 15 % - 45 %, 10 min) para proporcionar el producto deseado como un sólido blancuzco (50,1 mg, 0,05 mmol, 30 % de rendimiento, formato). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,21 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 5,07 (br dd, *J*=4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,51 (m, 3H), 4,42 (br d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,04 - 2,80 (m, 6H), 2,69 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,62 (br s, 2H), 2,40 (br s, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 2,01 (br d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 3H), 1,73 - 1,65 (m, 4H), 1,58 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,46 - 1,36 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 928,4 $[M+1]^+$.

Los siguientes ejemplos se prepararon usando métodos análogos a los encontrados en los ejemplos 22 – 27:

Compuesto	Estructura
92	
116	

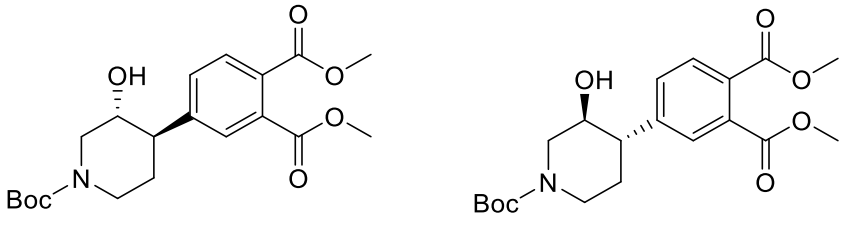
Ejemplo 30: 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida y 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 118)

Etapa 1: Preparación de 4-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



Una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (5 g, 18,31 mmol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (6,79 g, 21,97 mmol, 1,2 eq), diterc-butil(ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (1 g, 1,53 mmol, 8,38e-2 eq) y fluoruro de cesio (8,34 g, 54,93 mmol, 3 eq) en dioxano (50 ml) y agua (5 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua 400 ml y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 20/1) para proporcionar el producto deseado como un amarillo (6 g, 15,98 mmol, 87 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 376,4 $[M+1]^+$.

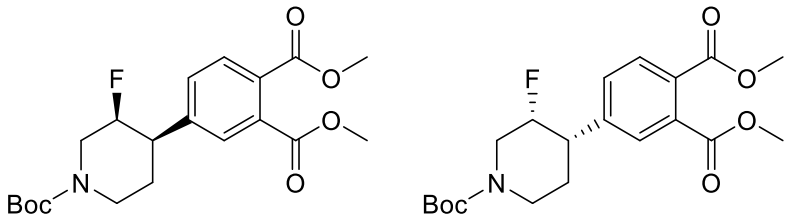
Etapa 2: Preparación de 4-((3R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxipiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxipiperidin-4-il)ftalato de dimetilo



Una solución de 4-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)benceno-1,2- dicarboxilato de dimetilo (3,3 g, 8,79 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (30 ml) se agregó gota a gota boro;metilsulfanilmetano (10 M, 1,9 ml, 2,2 eq) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. Después de eso se agregó una solución de sodio;3-oxidodioxaborirano;tetrahidrato (4,06 g, 26,37 mmol, 5,1 ml, 3 eq) en agua (20 ml) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 2

h a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución de sulfito sódico saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 1/1). El producto deseado se aisló como un aceite amarillo que contiene una mezcla de isómeros *trans* (2,8 g, 7,12 mmol, 81 % de rendimiento). ^{1}NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,74 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,91 (d, *J*=3,2 Hz, 6H), 3,80 – 3,67 (m, 1H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,65 – 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

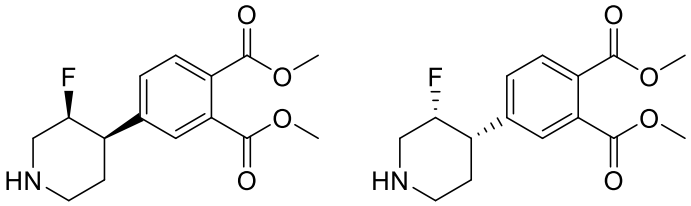
Etapa 3: Preparación de 4-((3S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo



Una solución de 4-((3R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxipiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxipiperidin-4-il)ftalato de dimetilo (2,3 g, 5,85 mmol, 1 eq) en diclorometano (40 ml) se agregó gota a gota 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ^4-sulfanil)etanamina (1,94 g, 8,77 mmol, 1,9 ml, 1,5 eq) a -78 °C, después la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 1/1) para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo que contiene una mezcla de isómeros *cis* (1,8 g, 4,55 mmol, 78 % de rendimiento). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 7,73 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 – 7,40

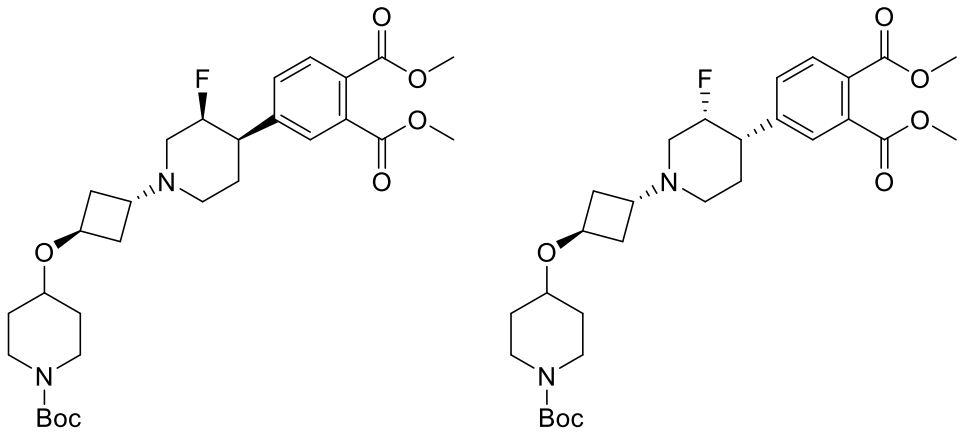
(m, 1H), 4,70 – 4,40 (m, 2H), 4,30 – 4,15 (m, 1H), 3,92 (d, *J*=3,6 Hz, 6H), 3,00 – 2,70 (m, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 418,2 $[M+23]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo



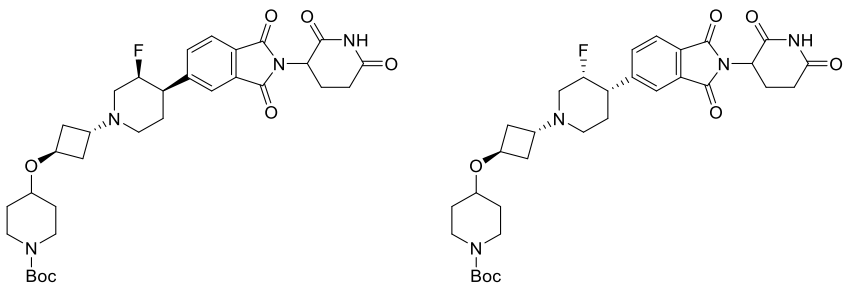
Una solución de 4-((3S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo (4,00 g, 10,12 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 ml) se agregó ácido trifluoroacético (30,80 g, 270,13 mmol, 20 ml, 26,70 eq), después la mezcla se agitó durante 0,5 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (2,5 g, 8,47 mmol, 84 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 296,2 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-((3S,4R)-1-((1r,3S)-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3R,4S)-1-((1r,3R)-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo



Una solución de 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1- carboxilato de terc-butilo (2,66 g, 6,60 mmol, 1,3 eq), 4-((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo (1,50 g, 5,08 mmol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (1,97 g, 15,24 mmol, 2,7 ml, 3 eq) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 35 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =20/1 a 1/1) para proporcionar los productos deseados como un aceite amarillo (1,6 g, 2,92 mmol, 57 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 571,2 $[M+23]^+$.

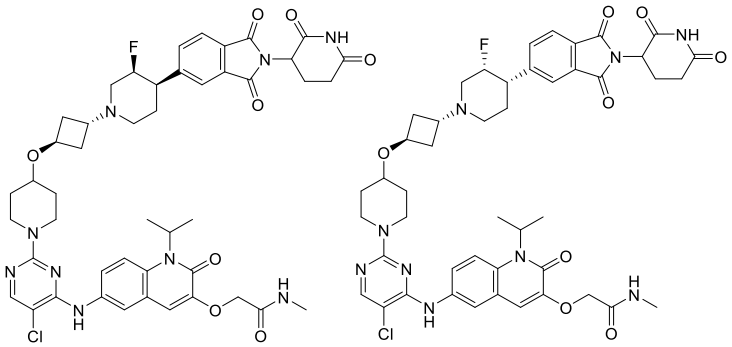
Etapa 6: Preparación de 4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 4-((3S,4R)-1-((1r,3S)-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3R,4S)-1-((1r,3R)-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-

4-il)oxi)ciclobutil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo (700 mg, 1,28 mmol, 1 eq), hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6- diona (420 mg, 2,55 mmol, 2 eq) en piridina (10 ml) se agregó yoduro de litio (1,37 g, 10,21 mmol, 8 eq) a 25 °C, después la mezcla se agitó a 130 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 20/1 a 0/1) para producir los productos deseados como un aceite amarillo(500 mg, 0,82 mmol, 64 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 613,3 $[M+1]^+$.

Etapas 7 y 8: Preparación de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida y 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida

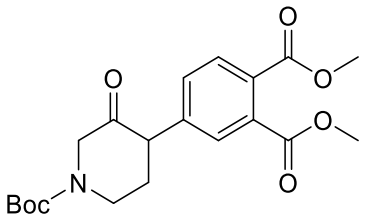


El ejemplo 30 se preparó de manera análoga al ejemplo 24 después de las etapas 7 a 8 con el material hecho en la etapa 6 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10 um; fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 13 % - 43 %, 10 min) para proporcionar los productos deseados como un sólido blancuzco (40,9 mg, 0,04 mmol, 31 % de rendimiento, 95 % de pureza). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,29 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,91 – 7,88 (m, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 2H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,60 – 5,10 (m, 2H), 5,00 – 4,70 (m,

1H) 4,54 (s, 2H), 4,22 – 4,05 (m, 3H), 3,60 – 3,45 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 3,05 – 2,80 (m, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 4H), 1,92 – 1,69 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,42 – 1,31 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 912,5 $[M]^+$.

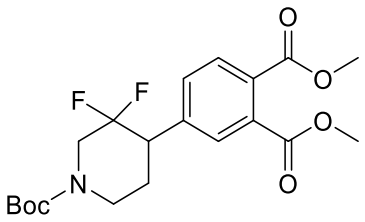
Ejemplo 31: 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-difluoropiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 137)

Etapa 1: Preparación de 4-(1-terc-butoxicarbonil-3-oxo-4- piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



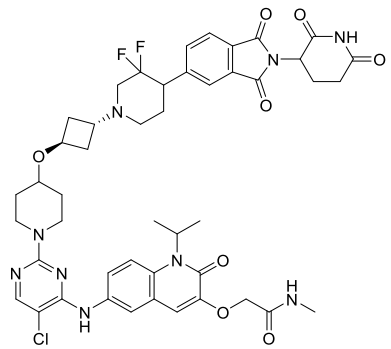
Una solución de 4-(1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-piperidil)benceno-1,2- dicarboxilato de dimetilo (2 g, 5,08 mmol, 1 eq) en diclorometano (40 ml) se agregó reactivo Dess-Martin (3,23 g, 7,63 mmol, 1,5 eq) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 Ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1/1) para proporcionar 4-(1-terc-butoxicarbonil-3-oxo-4- piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1,4 g, 3,58 mmol, 70 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,74 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 2H), 3,91 (d, *J*=1,6 Hz, 6H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 2,38 – 2,17 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 336,1 $[M-55]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-(1-terc-butoxicarbonil-3,3-difluoro-4- piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



Una solución de 4-(1-terc-butoxicarbonil-3-oxo-4-piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1,40 g, 3,58 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (40 ml) se agregó gota a gota 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ^4-sulfanil)etanamina (1,98 g, 8,94 mmol, 2,0 ml, 2,5 *eq*) a -78 °C, después la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 um; fase móvil: [Hexano – EtOH (0,1 % FA)]; B%: 1 % - 30 %, 15 min) para proporcionar el producto deseado un aceite amarillo (650 mg, 1,57 mmol, 44 % de rendimiento). ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,73 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,05 – 2,70 (m, 2H), 2,30 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 436,3 $[M+23]^+$.

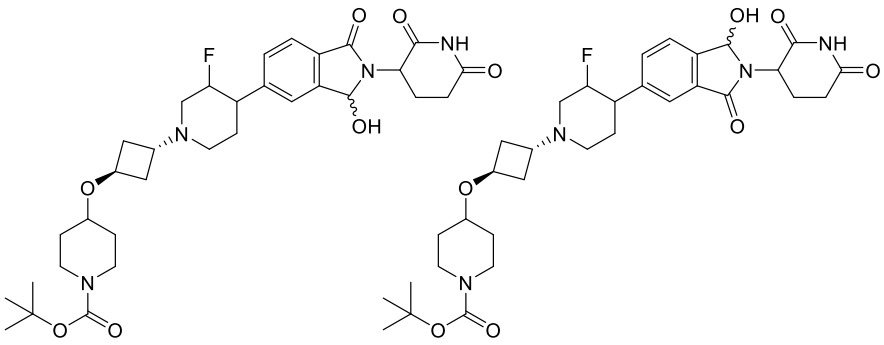
Etapas 4 – 8: 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-difluoropiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



El ejemplo 31 se preparó de manera análoga al ejemplo 30 mediante la sustitución de 4-(1-terc-butoxicarbonil-3,3-difluoro-4- piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (preparado en la etapa 2 de este ejemplo) para 4-((3S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo y 4-((3R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)ftalato de dimetilo en la etapa 4 del ejemplo 30. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 25 % - 55 %, 10 min) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (19,3 mg, 0,02 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 3H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,70 – 5,23 (m, 1H), 5,20 – 5,10 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25 – 4,05 (m, 3H), 3,60 – 3,40 (m, 2H), 3,25 – 3,14 (m, 3H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,28 – 2,09 (m, 5H), 2,08 – 1,96 (m, 4H), 1,91 – 1,77 (m, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 930,6 $[M]^+$.

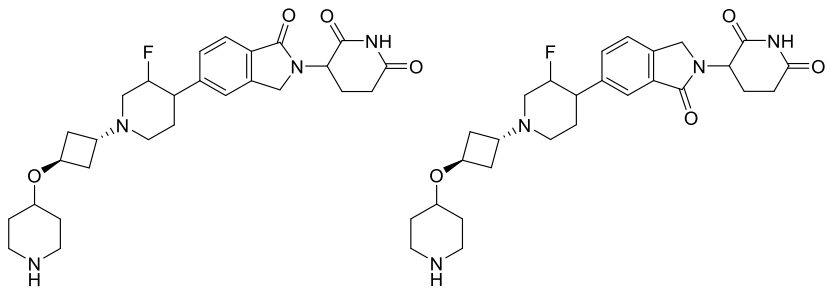
Ejemplo 32: 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida y 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 131)

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(3-fluoro-1-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)-1-hidroxi-3-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona de terc-butilo y 3-(5-(3-fluoro-1-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)-3-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona de terc-butilo



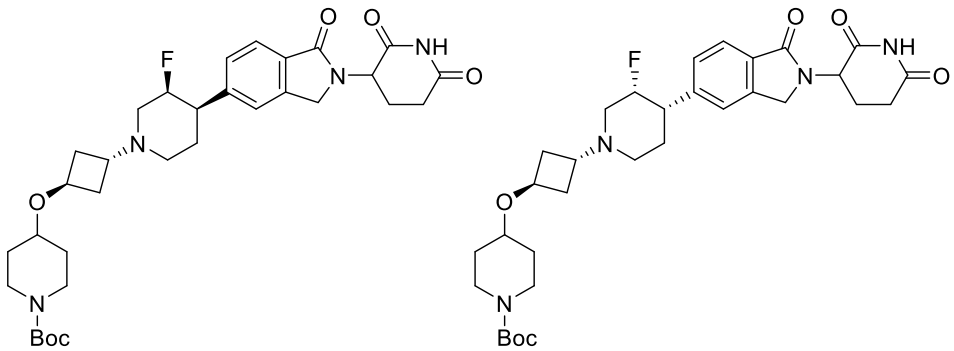
A una solución de 4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 30, etapa 6; 450 mg, 0,73 mmol, 1 eq) en ácido acético (10 ml) se agregó polvo de zinc (816 mg, 12,49 mmol, 17 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Una mezcla de los productos deseados se obtuvo como un aceite amarillo (400 mg, 0,6 mmol, 88 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 615,2 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Preparación de 3-(5-((cis)-3-fluoro-1-((1r,3s)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-((cis)-3-fluoro-1-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



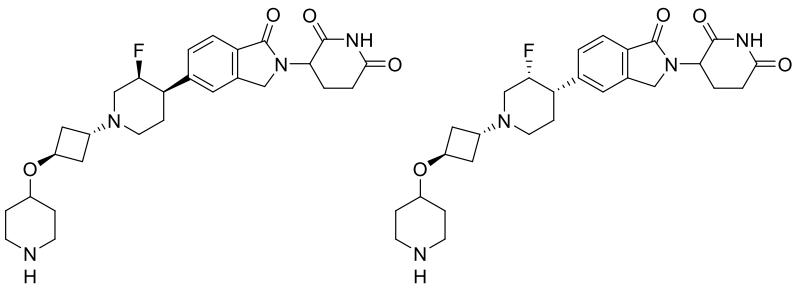
A una solución de los productos del ejemplo 32, la etapa 1 (400 mg, 0,64 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilsilano (378 mg, 3,25 mmol, 5 *eq*) y ácido trifluoroacético (1,48 g, 13,01 mmol, 1,0 ml, 20 *eq*) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10 um; fase móvil: [agua (0,1 % TFA) - ACN]; B%: 8 % - 38 %, 10 min) para aislar 2 fracciones impuras. Fracción 1: 3-[5-[3-fluoro-1-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]-4-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (150 mg, 0,30 mmol, 46 % de rendimiento, ta = 0,233 min, que también contiene el 2.° pico) se obtuvo como un aceite amarillo. Fracción 2: 3-[6-[3-fluoro-1-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]-4-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (150 mg, 0,30 mmol, 46 % de rendimiento, ta = 0,317 min, que también contiene el pico 1) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 499,3 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Preparación de 4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de la fracción 1 de la etapa 2 (150 mg, 0,30 mmol, 1 *eq*) y trietilamina (91 mg, 0,90 mmol, 0,1 ml, 3 *eq*) en diclorometano (5 ml) se agregó carbonato de (2-metilpropan-2-il)oxicarbonilo de *terc*-butilo (131 mg, 0,60 mmol, 0,1 ml, 2 *eq*) a 25 °C, después la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 15/1) para producir los productos deseados como un sólido blanco. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 8,00 (s, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 5,27 – 5,17 (m, 1H), 4,85 – 4,60 (m, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,90 – 3,75 (m, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H) 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 4H), 2,90 – 2,70 (m, 3H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 5H), 1,97 – 1,80 (m, 5H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,54 – 1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 599,3 $[M+1]^+$.

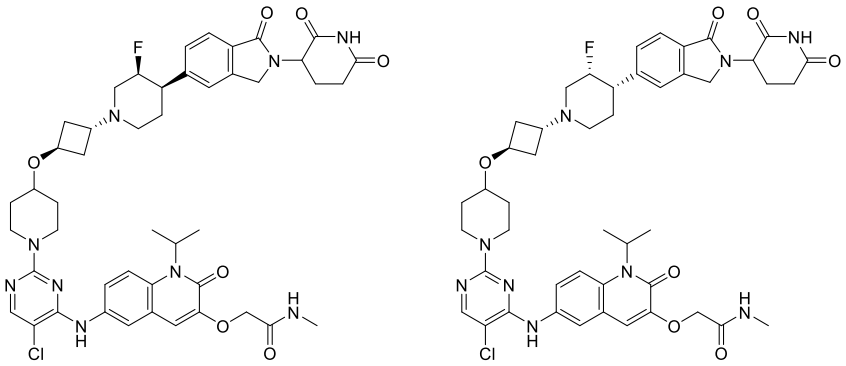
Etapa 4: Preparación de 3-(5-((3S,4R)-3-fluoro-1-((1r,3S)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(5-((3R,4S)-3-fluoro-1-((1r,3R)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



A una solución de 4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-3- fluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,17 umol, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (3,85 g, 33,74 mmol, 2,5 ml, 202,02 eq), después la mezcla se agitó durante 0,5 h a 25 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar los productos brutos deseados como un aceite amarillo (80 mg, 0,16 mmol, 96 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 499,3 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Preparación de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-

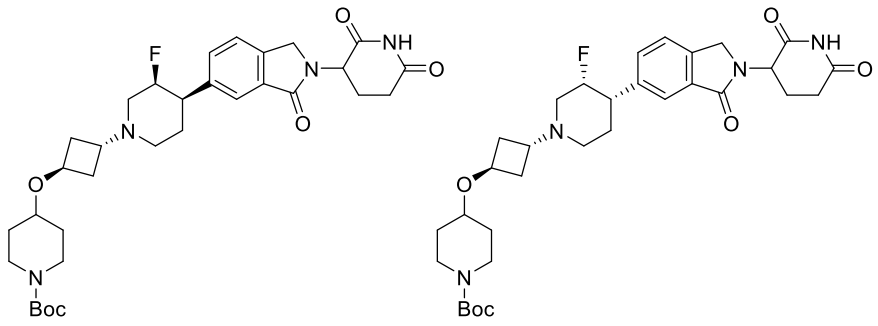
2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida y 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida



El ejemplo 32 se preparó de manera análoga a la etapa 12 del ejemplo 23. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 17 % - 47 %, 10 min) para proporcionar los productos deseados como un sólido blancuzco (56,6 mg, 0,06 mmol, 38 % de rendimiento, 98 % de pureza). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,71 – 7,62 (m, 3H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,57 – 5,25 (m, 1H), 5,15 – 5,05 (m, 1H), 4,88 – 4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,00 – 2,80 (s, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 3H), 1,90 – 1,80(m, 5H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 898,4 $[M]^+$.

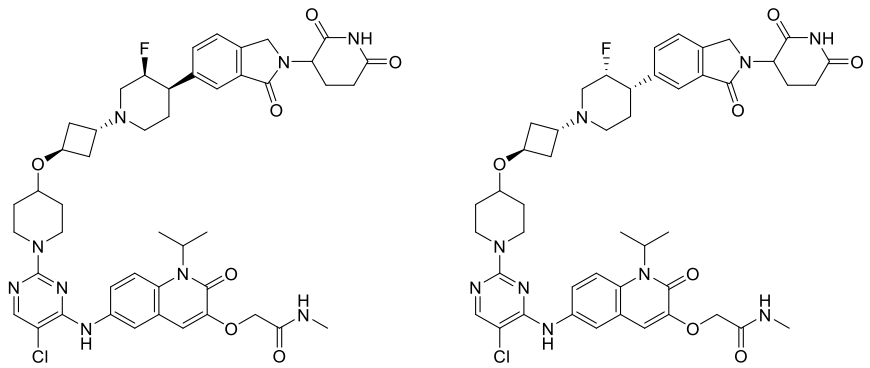
Ejemplo 33: 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida y 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 132)

Etapa 1: Preparación de 4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de la fracción 2 del ejemplo 32, etapa 2 (150 mg, 0,30 mmol, 1 eq) y trietilamina (91 mg, 0,90 mmol, 3 eq) en diclorometano (5 ml) se agregó carbonato de (2-metilpropan-2-il)oxicarbonilo de terc-butilo (131 mg, 0,60 mmol, 2 eq) a 25 °C, después la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano: metanol = 15: 1, Rf = 0,43) para producir los productos deseados como un blanco (110 mg, 0,18 mmol, 61 % de rendimiento). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 8,00 (s, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 1H), 7,55 – 7,35 (m, 2H), 5,25 – 5,20 (m, 1H), 4,82 – 4,57 (m, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,90 – 3,75 (m, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H) 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 4H), 2,90 – 2,70 (m, 3H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 5H), 1,97 – 1,80 (m, 5H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,54 – 1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 599,3 $[M+1]^+$.

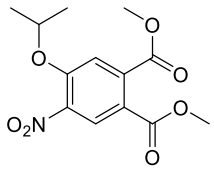
Etapas 2 – 3: Preparación de 3-(6-((3S,4R)-3-fluoro-1-((1r,3S)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y 3-(6-((3R,4S)-3-fluoro-1-((1r,3R)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



El ejemplo 33 se preparó de manera análoga a las etapas 4 y 5 del ejemplo 32. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa {columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um;fase móvil: [agua (0,225 % FA)-ACN]; B%: 15 %-45 %,10 min} para producir los productos deseados como un sólido blancuzco (52,2 mg, 54,17 umol, 38,58 % de rendimiento, 98 % de pureza, sal de formiato). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,65 – 7,45 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,57 – 5,25 (m, 1H), 5,15 – 5,05 (m, 1H), 4,88 – 4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,00 – 2,80 (s, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 3H), 1,90 – 1,80(m, 5H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 898,4 $[M]^+$.

Ejemplo 34: Síntesis de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil) -6-isopropoxi-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (compuesto 159)

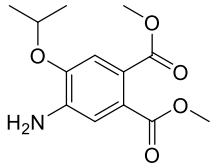
Etapa 1: preparación de 4-isopropoxi-5-nitro-benceno-1,2- dicarboxilato de dimetilo



A una mezcla de 4-hidroxi-5-nitro-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (3,00 g, 11,8 mmol, 1 eq) y 2-yodopropano (3,00 g, 17,6 mmol, 1,5 eq) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se añadió

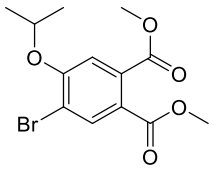
carbonato de potasio (4,87 g, 35,3 mmol, 3 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a 25 °C y se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 5/1) para proporcionar 4-isopropoxi-5-nitro-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,9 g, 82 %) como un aceite amarillo.

Etapa 2: preparación del 4-amino-5-isopropoxi-benceno-1,2- dicarboxilato de dimetilo



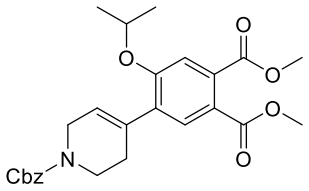
A una mezcla de 4-isopropoxi-5-nitro-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,9 g, 9,8 mmol, 1 eq) y cloruro de amonio (5,22 g, 97,6 mmol, 10 eq) en etanol (50 ml) y agua (5 ml) se añadió hierro (2,18 g, 39,0 mmol, 4 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. Después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió hasta 25 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (50 ml) y se agitó durante 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 4-amino-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,6 g, 99 %) como un aceite amarillo. Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 268,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: preparación de 4-bromo-5-isopropoxi-benceno-1,2- dicarboxilato de dimetilo



A una mezcla de 4-amino-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,6 g, 9,7 mmol, 1 eq) y bromuro de cobre (1,81 g, 12,6 mmol, 1,3 eq) en acetonitrilo (60 ml) se añadió nitrito de *terc*-butilo (3,0 g, 29,1 mmol, 2,99 eq) a 0 °C en nitrógeno. Después la reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (100 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para proporcionar 4-bromo-5-isopropoxi-benceno-1,2- dicarboxilato de dimetilo (1,71 g, 53 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 352,7 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$)δ 8,03 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,69 – 4,66 (m, 1H), 3,91 (s, 3H). 3,88 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,0Hz, 6H).

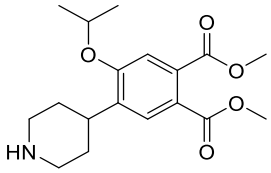
Etapa 4: preparación de 4-(1-benciloxicarbonil-3,6-dihidro-2H- piridin-4-il)-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



Una mezcla de 4-bromo-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1,70 g, 5,1 mmol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1- carboxilato de bencilo (2,64 g, 7,7 mmol, 1,5 eq), diterc-butil(ciclopentil)fosfano; dicloropaladio;hierro (167 mg, 0,2 mmol, 0,05 eq) y fluoruro de cesio (1,56 g, 10,3 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (5 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y después la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (100 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró

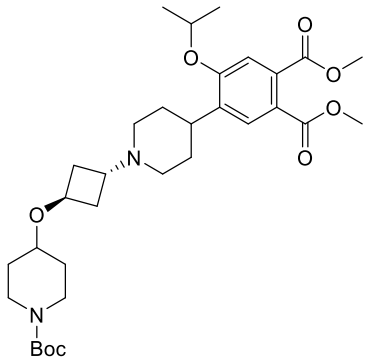
al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para proporcionar 4-(1-benciloxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,2 g, 91 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 468,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 7,53 (s, 1H), 7,32 – 7,26 (s, 5H), 6,97 (s, 1H), 5,76 – 5,75 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,59 – 4,56 (m, 1H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,59 – 3,57 (m, 2H), 2,41 (br s, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Etapa 5: preparación de 4-(1-benciloxicarbonil-3,6-dihidro-2H- piridin-4-il)-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



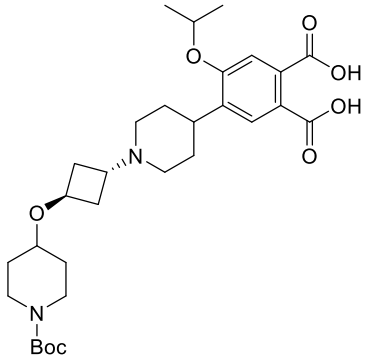
A una solución de 4-(1-benciloxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-isopropoxi -benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,2 g, 4,7 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) y trifluoroetanol (20 ml) se agregó 10 % de paladio en carbono (0,5 g) y 10 % hidróxido de paladio en carbono (0,5 g) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 35 °C durante 6 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se filtró y la solución de filtrado se concentró para obtener 4-isopropoxi-5-(4-piperidil)benceno- 1,2-dicarboxilato de dimetilo (1,5 g, 95 %) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.MS (ESI) m/z: 336,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)δ 7,64 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,24 – 3,21 (m, 2H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,76 – 2,75 (m, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,65 – 1,64 (m, 2H), 1,39 (d, J= 6,0Hz, 6H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 6: preparación de 4-[1-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4- piperidil)oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



A una mezcla de 4-isopropoxi-5-(4-piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1,5 g, 4,5 mmol, 1 eq) y 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1- carboxilato de *terc*-butilo (1,89 g, 4,7 mmol, 1,05 eq) en acetonitrilo (30 ml) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,73 g, 13,4 mmol, 3 eq) y se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. A esta mezcla se añadió agua (50 ml), se agitó a 25 °C durante 5 minutos. Después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua(0,1 %TFA)-ACN]; B%: 25 %-55 %, 20 min) para proporcionar 4-[1-[3-[(1-terc- butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,1 g, 79 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 589,3 $[M+H]^+$.

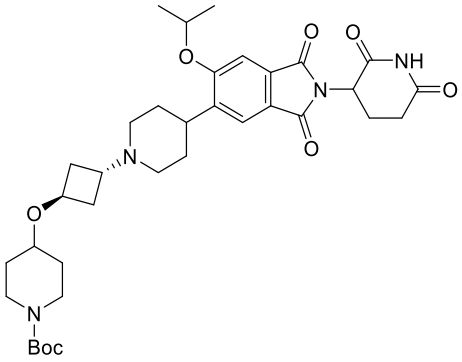
Etapa 7: preparación de ácido 4-[1-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil) oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-5-isopropoxi-ftálico



A una mezcla de 4-[1-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-4- piperidil]-5-isopropoxi-benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,0 g, 3,4 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 ml),

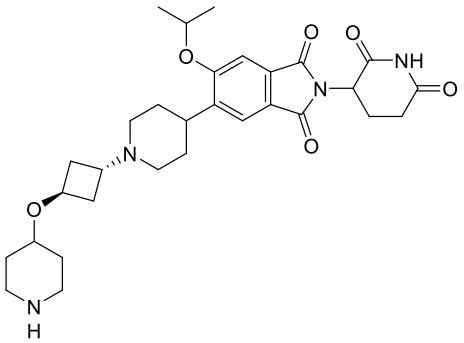
metanol (10 ml) y agua (10 ml) se agregó hidróxido de potasio (953 mg, 17,0 mmol, 5 eq) y se calentó a 50 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió después hasta 0 °C y se ajustó el pH a 5-6 mediante ácido trifluoroacético. La fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua(0,225 %FA)-ACN]; B%: 30 %-60 %, 20 min) para proporcionar ácido 4-[1-[3-[(1-terc-butoxicarbonil- 4-piperidil)oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-5-isopropoxi-ftálico (1,4 g, 73 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 561,3 $[M+H]^+$.

Etapa 8: preparación de 4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6- isopropoxi-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



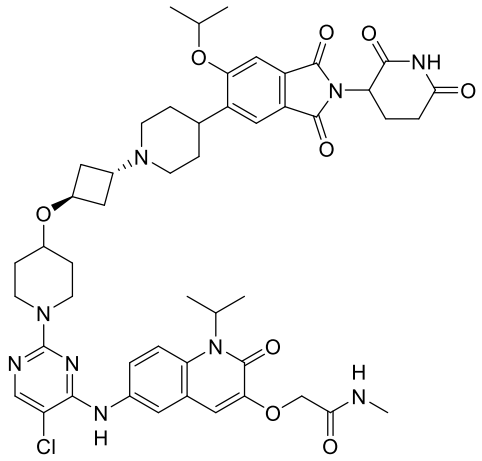
Una mezcla de ácido 4-[1-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-4-piperidil] -5-isopropoxi-ftálico (0,7 g, 1,2 mmol, 1 eq) y hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (410 mg, 2,5 mmol, 2 eq) en piridina (10 ml) se calentó a 110 °C y se agitó durante 6 horas en nitrógeno. Después la reacción se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 50/1 a 10/1) para proporcionar 4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-isopropoxi-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,7 g, 85 %) como un sólido azul. MS (ESI) m/z: 653,4 $[M+H]^+$.

Etapa 9: preparación de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-isopropoxi-6-[1-[3- (4-piperidiloxi)ciclobutil]-4-piperidil]isoindolina-1,3-diona



A una mezcla de 4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-isopropoxi-1,3-dioxo- isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,5 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó cloruro de hidrógeno/dioxano (4 M, 20 ml, 52,22 eq) y se agitó a 25°C durante 1 hora. Después la mezcla se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida a 45°C para proporcionar dihidrocloruro de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-isopropoxi-6-[1-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]-4-piperidil]isoindolina-1,3-diona (0,86 g, 90 %) como un sólido azul. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z: 552,69 $[M+H]^+$.

Etapa 10: preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil) -6-isopropoxi-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



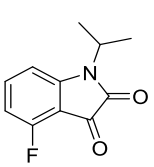
A una mezcla de dihidrocloruro de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-isopropoxi-6-[1-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil] -4-piperidil]isoindolina-1,3-diona (680 mg, 1,1 mmol, 1 eq) y 2-[[6-[(2,5-

dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (379,39 mg, 869,6 umol, 0,8 eq) en (metilsulfinil)metano (10 ml) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (1 ml, 5,4 mmol, 5 eq) y se agitó a 100 °C durante 6 horas en nitrógeno. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (100 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua(0,225 %FA)-ACN]; B%: 15 %-45 %, 10 min) para proporcionar formiato de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-isopropoxi-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (135 mg, 13 %) como un sólido rosa. MS (ESI) *m/z*: 952,4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6)δ 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,59 - 5,19 (m, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,18 – 4,13 (m, 3H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,26 – 3,23 (m, 2H), 3,02 (d, J=10,4Hz, 2H), 2,94 – 2,84 (m, 3H), 2,69 (d, J=8,4Hz, 3H), 2,62 – 3,57 (m, 2H), 2,22 – 2,13 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 3H), 1,93 – 1,76 (m, 6H), 1,72 – 1,60 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,42 – 1,37 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

El compuesto 160 puede prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 159.

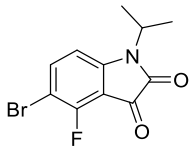
Ejemplo 35: Síntesis de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (compuesto 161)

Etapa 1: preparación de 4-fluoro-1-isopropilinol-2,3-diona



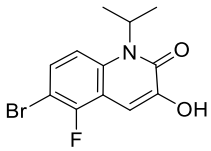
A una solución agitada de DMF (40 ml) se añadió 4-fluoroindolina-2,3-diona (5 g, 30 mmol, 1 equiv) y NaH (0,87 g, 36 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió 2-yodopropano (7,7 g, 45 mmol, 1,5 equiv) gota a gota durante 5 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 40 ℃. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó el pH a 5 con HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se concentró *al vacío.* El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil: MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector: UV 254 nm) para proporcionar 4-fluoro-1-isopropilindol-2,3-diona (3 g, 47 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 208,10.

Etapa 2: preparación de 5-bromo-4-fluoro-1-isopropilinol-2,3-diona



A una solución agitada de 4-fluoro-1-isopropilindol-2,3-diona (2 g, 9,6 mmol, 1 equiv) en MeCN (10 ml) y agua (10 ml) se añadió NBS (2,2 g, 12 mmol, 1,3 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua para producir 5-bromo-4-fluoro-1-isopropilinol-2,3-diona (2,1 g, 76 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 285,90.

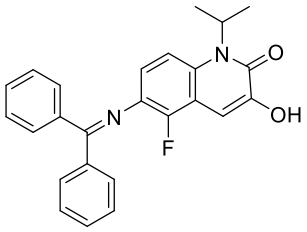
Etapa 3: preparación de 6-bromo-5-fluoro-3-hidroxi-1-isopropilquinolin-2-ona



A una solución agitada 5-bromo-4-fluoro-1-isopropilindol-2,3-diona (2,1 g, 7,3 mmol, 1 equiv) y TEA (1,5 g, 14,6 mmol, 2 equiv) en etanol se agregó $TMSCHN_2$ (0,84 g, 7,3 mmol, 1 equiv) gota

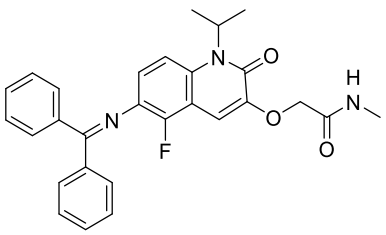
a gota a 0℃ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH_2Cl_2 / PE = 8:1) para proporcionar 6-bromo-5-fluoro-3-hidroxi-1-isopropilquinolin-2-ona (1,2 g, 54%) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 300,25.

Etapa 4: preparación de 2-({6-[(difenilmetilideno)amino]-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida)



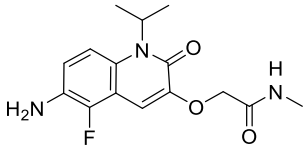
A una solución de 6-bromo-5-fluoro-3-hidroxi-1-isopropilquinolin-2-ona (700 mg, 2,3 mmol, 1 equiv) y difenilmetanimina (422 mg, 2,3 mmol, 1 equiv) en THF (15 ml) se agregaron 2-metilpropan-2-olato de sodio (448 mg, 4,6 mmol, 2 equiv), BINAP (290 mg, 0,46 mmol, 0,2 equiv) y $Pd_2(dba)_3$ (213. mg, 0,2 mmol, 0,1 equiv). Después de agitar durante toda la noche a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (PE / EA = 10:1) para proporcionar 6-[(difenilmetilideno)amino]-5-fluoro-3-hidroxi-1-isopropilquinolin-2-ona (470 mg, 50 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 401,20.

Etapa 5: preparación de 2-({6-[(difenilmetilideno)amino]-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



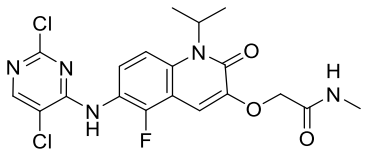
A una solución agitada de 6-[(difenilmetilideno)amino]-5-fluoro-3-hidroxi-1-isopropilquinolin-2-ona (420 mg, 1,0 mmol, 1 equiv) y 2-bromo-N-metilacetamida (159 mg, 1 mmol, 1 equiv) en DMF (2 ml) se agregó K_2CO_3 (289 mg, 2 mmol, 2 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se suspendió en agua helada, los sólidos se recolectaron mediante filtración para proporcionar 2-({6-[(difenilmetilideno)amino]-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (350 mg, 70 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 472,15.

Etapa 6: preparación de 2-[(6-amino-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida



A una solución agitada de 2-({6-[(difenilmetilideno)amino]-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (350 mg, 0,7 mmol, 1 equiv) y NaOAc (61 mg, 0,7 mmol, 1 equiv) en MeOH (5 ml) se agregó gota a gota hidrocloruro de hidroxilamina (154 mg, 2,2 mmol, 3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH_2Cl_2:MeOH = 96 %) para proporcionar 2-[(6-amino-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (150 mg, 65 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 308,20.

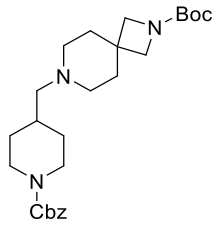
Etapa 7: preparación de 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



En un tubo sellado de 10 ml se agregaron 2-[(6-amino-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (320 mg, 1 mmol, 1 equiv) y 2,4,5-tricloropirimidina (381 mg, 2 mmol, 2

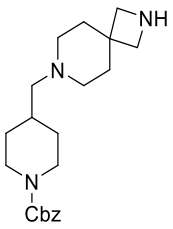
equiv), BuOH (5 ml) y DIEA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 120 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en PE, se filtró y la torta de filtro se lavó con PE para proporcionar 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (420 mg, 88 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 454,25.

Etapa 8: preparación de 7-([1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il]metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo



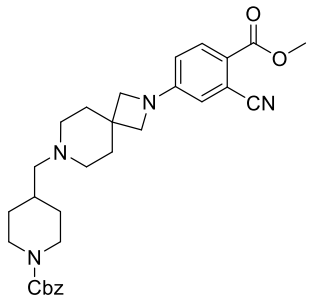
A una solución agitada de 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 44,2 mmol, 1,00 equiv) en DCM (100 ml) se añadió 4-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (10,93 g, 44,2 mmol, 1,00 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante toda la noche a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió $NaBH(OAc)_3$ (28,1 g, 132,5 mmol, 3,00 equiv). La reacción se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, MeOH en agua, gradiente de 10 % a 60 % en 20 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 7-([1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il]metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (20 g, 98 %) como un aceite marrón. MS (ESI): *m/z* 458,29 [MH^+].

Etapa 9: preparación de 4-{2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-ilmetil}piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una solución agitada de 7-({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}metil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (5,5 g, 1 equiv) en DCM (60 ml) se añadió TFA (15 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El PH del residuo se ajustó a 8 mediante la adición de Na_2CO_3 ac. (10 ml), extraído con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-{2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-ilmetil}piperidina-1-carboxilato de bencilo como un sólido amarillo (3,46 g, 80 %). MS (ESI): *m/z* 357,5 $[M+H]^+$.

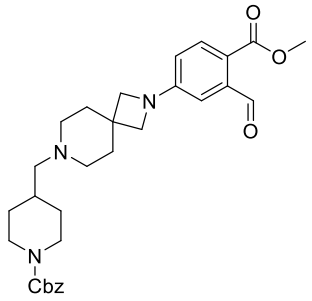
Etapa 10: preparación de 4-([2-[3-ciano-4-(metoxicarbonil)fenil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una mezcla agitada de 4-[2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-ilmetil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 2,8 mmol, 1,0 equiv) y 2-ciano-4-fluorobenzoato de metilo (0,75 g, 0,004 mmol, 1,5 equiv) en DMSO (10 ml) se añadió DIEA (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

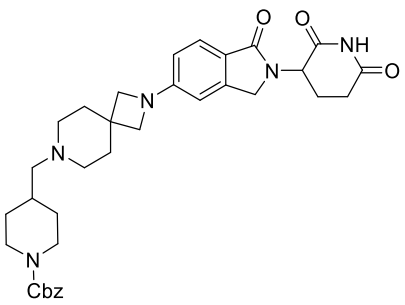
cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, acetonitrilo/ NH_4HCO_3 en agua, gradiente de 10 % a 65 % en 25 minutos; detector, UV 254 nm) para proporcionar bencil4-([2-[3-ciano-4-(metoxicarbonil)fenil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato (800 mg, 55 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 517,20 $[M+H]^+$.

Etapa 11: preparación de 4-([2-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



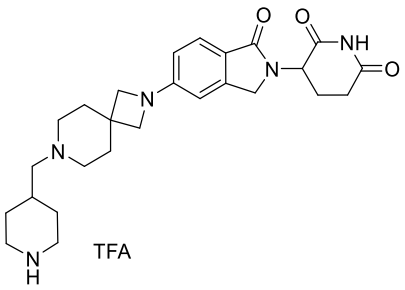
A una solución agitada de 4-([2-[3-ciano-4-(metoxicarbonil)fenil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (800,0 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv) en piridina (40 ml) AcOH (20 ml) y agua (20mL) se agregaron Raney Nickel (454,4mg, 7,7 mmol, 5,0 equiv) e hipofosfito de sodio 1362,3 mg, 15,5 mmol, 10,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 70 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, acetonitrilo/NH_4HCO_3 en agua, gradiente de 10 % a 60 % en 25 minutos; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-([2-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 50 %) como un sólido amarillo.

Etapa 12: Preparación de 4-([2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



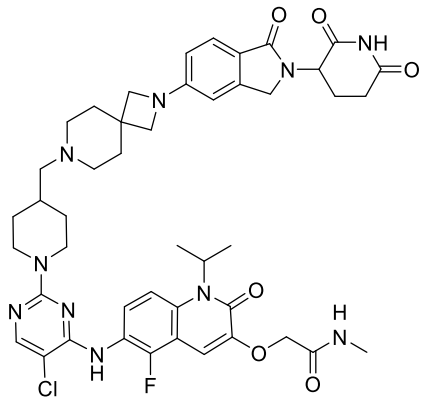
A una solución agitada de 4-([2-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (400,0 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv) en DCE (20 ml)/MeOH (4 ml), HOAc (dos gotas) se agregó hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (190,0 mg, 1,2 mmol, 1,5 equiv). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 35 ℃. A la mezcla anterior se añadió $NaBH_3CN$ (145,1 mg, 2,3 mmol, 3 equiv). La reacción se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/L) NH_4HCO_3, gradiente de 10 % a 65 % en 25 minutos; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-([2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (270 mg, 58 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 600,30 $[M+H]^+$.

Etapa 13: Preparación de 3-[1-oxo-5-[7-(piperidin-4-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il]-3H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona



Una solución de 4-([2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (270,0 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv) en TFA (5 ml) se agitó durante 3 horas a 60 ℃, después se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[1-oxo-5-[7-(piperidin-4-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il]-3H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona, ácido trifluoroacético (200 mg, 95 %) como un aceite marrón. MS (ESI): m/z 466,4 $[M+H]^+$.

Etapa 14: Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida



En un tubo sellado de 10 ml se agregaron 3-{1-oxo-5-[7-(piperidin-4-ilmetil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il]-3H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,4 mmol, 1 equiv) y 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (195 mg, 0,4 mmol, 1 equiv). A la mezcla anterior se añadió DIEA (0,5 ml) y DMSO (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas adicionales a 100 °C. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 minutos; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (75,2 mg, 19 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*)

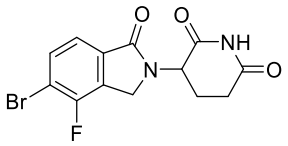
10,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,50-6,48 (m, 2H), , 5,06-5,04 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,33-4,19 (m, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 5H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 5H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 5H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 6H), 0,98-0,88 (m, 2H); MS (ESI): m/z 881,45 $[M+H]^+$.

El compuesto 169 y 171 pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 161.

Los compuestos 172 y 173 pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los compuestos 159 y 161.

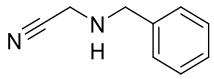
Ejemplo 36: Síntesis de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 162)

Etapa 1: preparación de 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



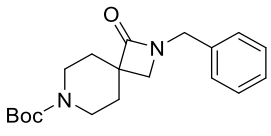
A una solución agitada de 4-bromo-2-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (1,15 g, 3,5 mmol, 1 equiv) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (0,45 g, 3,5 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo se añadió TEA (1 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se agitó durante 2 horas a 120 °C en atmósfera de nitrógeno en ácido acético, después se concentró al vacío. Se añadió agua helada a la mezcla anterior. La suspensión se filtró, y la torta de filtro se secó para producir 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (650 mg, 54 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 340,95 $[M+H]^+$.

Etapa 2: preparación de 2-(bencilamino)acetonitrilo



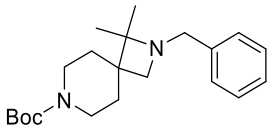
Una solución de bencilamina (30 g, 279,9 mmol, 1,00 equiv) y cloroacetonitrilo (21 g, 279,9 mmol, 1,0 equiv) en 500 ml de acetonitrilo se añadió K_2CO_3 (46,5 g, 335,8 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó durante 4 horas a 60 °C en atmósfera de aire. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 1:1) para producir 2-(bencilamino)acetonitrilo (36,0 g, 88 %) como aceite. MS (ESI): *m/z* 147,35 $[M+H]^+$.

Etapa 3: preparación de 2-bencil-1-oxo-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



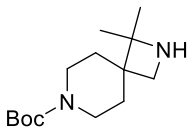
En un matraz de fondo redondo de 1L, a una solución de 4-etil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (68,02 g, 264,3 mmol, 1,0 equiv) en THF (300 ml) se añadió diisopropilamida de litio (2 M en THF, 247 ml, 2 equiv) gota a gota a -78 °C en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 60 minutos, y después se añadió gota a gota una solución de 2-{[(3Z)-2-metilidenopent-3-en-1-il]amino}acetonitrilo (36 g, 264,3 mmol, 1,00 equiv) en 100 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a -78 °C, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 60 minutos y se mantuvo agitando durante otras 6 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl (200 ml), La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (2:1) para proporcionar 2-bencil-1-oxo-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (26,2 g, 32 %) como aceite. MS (ESI): *m/z* 331,35 $[M+H]^+$.

Etapa 4: preparación de 2-bencil-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 1-L, a una solución de 2-bencil-1-oxo-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (26,2 g, 78,7 mmol, 1,00 equiv) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (19,54 g, 95,1 mmol, 1,2 equiv) en DCM (500 ml) a temperatura ambiente se agregó gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (26,84 g, 95,1 mmol, 1,2 equiv) a -78 °C en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 min, y después se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (en 3M de Et_2O, 28,15 g, 236,0 mmol, 3,0 equiv) en 50 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C, (se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 30 minutos y se mantuvo agitando durante otra noche). La reacción se inactivó con NH_4Cl sat (q.) (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, CH_3CN/agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), 5 % a 65 % de gradiente en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, 10 %) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 345,30 $[M+H]^+$.

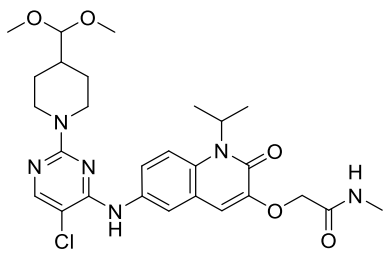
Etapa 5: preparación de 1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-bencil-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 5,2 mmol, 1,0 equiv) en 15 ml de MeOH se añadió $Pd(OH)_2/C$ (0,37 g, 2,6 mmol, 0,5 equiv)

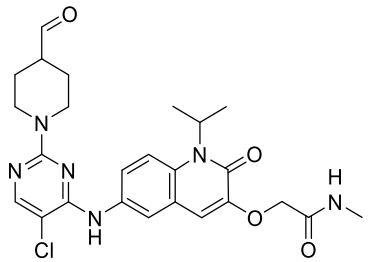
en un tanque de presión. La mezcla resultante se agitó a 40 °C en 20 psi de presión de hidrógeno durante 20 horas, después se filtró a través de una almohadilla de Celite y la solución de filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 98 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): *m/z* 255,35 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida



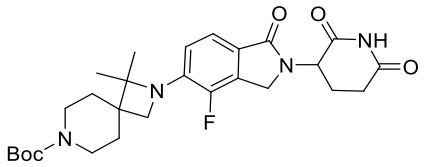
A una mezcla agitada de 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (2 g, 4,6 mmol, 1,00 equiv) y 4-(dimetoximetil)piperidina (1,09 g, 6,9 mmol, 1,5 equiv) en 10 ml DMSO se agregó DIEA (2,40 ml, 13,8 mmol, 3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 100 °C en atmósfera de aire. Después de eso, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua fría. La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con agua para proporcionar 2-{[6-({5-cloro-2-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (2,45 g, 96 %) como un sólido blanco.

Etapa 7: Preparación de 2-((6-((5-cloro-2-(4-formilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida



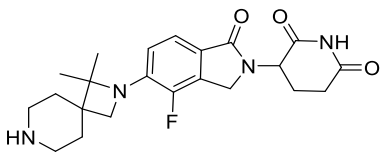
En un matraz de fondo redondo de 50-ml, se combinaron 2-[[6-([5-cloro-2-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il]amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi]-N-metilacetamida (220 mg), agua (1,0 ml), TFA (2,0 ml) y DCM (4,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 40 °C en atmósfera de aire. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-[(6-[[5-cloro-2-(4-formilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (202 mg) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: Preparación de 2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



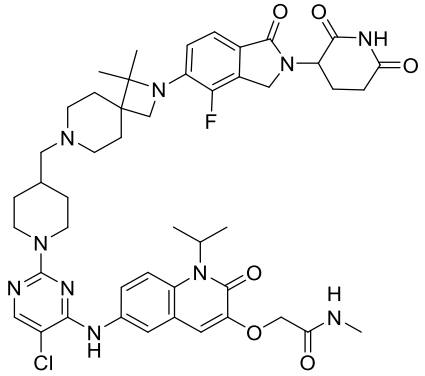
A una solución agitada de 1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (450,0 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) y 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (603,5 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) en DMF (5 ml) se agregó Pd-PEPPSI-IPent^{Cl} -o-picolina (148,8 mg, 0,2 mmol, 0,1 equiv) y Cs_2CO_3 (1729,2 mg, 5,3 mmol, 3,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 0 % a 65 % en 30 minutos; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 45 %) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 513,25 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 3-(5-{1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de *t*-butilo (420,0 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv) y TMSOTf (544,2 mg, 2,5 mmol, 3,0 equiv) se absorbieron en DCM (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, después se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(5-{1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (362 mg, crudo) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 415,25 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

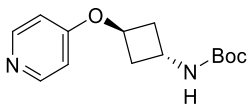


3-(5-{1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (169,0 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv) y 2-[(6-{[5-cloro-2-(4-formilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (209,2 mg, 0,4 mmol, 1,0 equiv) se combinaron en DCE (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (259,3 mg, 1,2 mmol, 3,0 equiv) y se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó por agua (30 ml), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2/MeOH (10:1, 3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se

secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 0 % a 60 % en 30 minutos; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (77,6 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,42-5,10 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 16,8 Hz, 3H), 4,26 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,83-2,70 (s, 5H), 2,68 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,58 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,88-1,71 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 8H), 1,32 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,02 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 911,40 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 163)

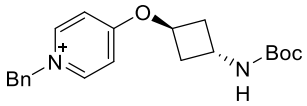
Etapa 1: preparación de N-[3-(4-piridiloxi)ciclobutil] carbamato de terc-butilo



A una solución de N-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (28,5 g, 152,2 mmol, 1 *eq*), piridin-4-ol (21,71 g, 228,3 mmol, 1,5 *eq*) y trifenilfosfina (99,81 g, 380,5 mmol, 2,5 *eq*) en tolueno (200 ml) se agregó azodicarboxilato de di-isopropilo (67,71 g, 334,9 mmol, 65,1 ml, 2,2 *eq*) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, después se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0:1) para obtener el producto crudo, que se suspendió adicionalmente en éter de petróleo/acetato de etilo (3/1, 300 ml), se filtró y la

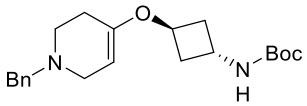
solución de filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 5 % - 35 %, 25 min) para proporcionar N-[3-(4-piridiloxi)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (32,1 g, 79 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 265,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 - 8,29 (m, 2H), 7,31 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 2H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,20 - 3,99 (m, 1H), 2,46 - 2,25 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 2: preparación de N-[3-(1-bencilpiridin-1-io-4-il) oxiciclobutil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de N-[3-(4-piridiloxi)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (32,1 g, 121,4 mmol, 1 *eq*) en tolueno (320 ml) se agregó bromuro de bencilo (22,85 g, 133,6 mmol, 15,9 ml, 1,1 *eq*). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas, después se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter butílico terciario de metilo (500 ml) y se filtró al vacío. La torta de filtro se disolvió con metanol y se concentró al vacío para producir N-[3-(1-bencilpiridin-1-io-4-il)oxiciclobutil]carbamato *de terc*-butilo (45 g, crudo) como un sólido blanco.

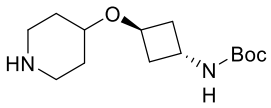
Etapa 3: preparación de N-[3-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H- piridin-4-il)oxi]ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de N-[3-(1-bencilpiridin-1-io-4-il)oxiciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (45 g, 126,6 mmol, 1 *eq*) en etanol (700 ml) se agregó borohidruro de sodio (7,18 g, 189,9 mmol, 1,5 *eq*) a 0 °C en nitrógeno La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora, después se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (200 ml), se agitó a 25 °C durante 10 minutos y diluyó con agua (300 ml). La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol, el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El

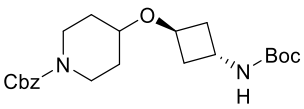
residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1:2) para producir N-[3-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (30,5 g, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 - 7,28 (m, 4H), 7,23 (dt, *J* = 2,8, 5,6 Hz, 2H), 4,42 (br t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,85 (br s, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,20 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 2,05 (br s, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 4: preparación de N-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil] carbamato de *terc*-butilo



A una solución de N-[3-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]ciclobutil] carbamato de *terc*-butilo (30,5 g, 85,1 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (400 ml) y etanol (600 ml) se añadió 5 % de paladio en carbono (10 g,) y 5 % de hidróxido de palado en carbono (10 g) en nitrógeno. La reacción se agitó a 30 °C en hidrógeno (50 Psi) durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, la solución de filtrado se concentró al vacío para proporcionar N-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (20,41 g, crudo) como una goma verde claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,73 (br d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,39 - 3,24 (m, 1H), 3,07 (td, *J* = 4,0, 12,8 Hz, 2H), 2,65 - 2,50 (m, 2H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,15 (br dd, *J* = 6,0, 10,8 Hz, 2H), 1,86 (br s, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 11H).

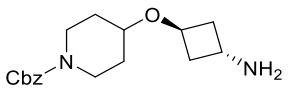
Etapa 5: preparación de 4-[3-(*terc* -butoxicarbonilamino) ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una solución de N-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (20,41 g, 75,5 mmol, 1 *eq*) y cloroformato de bencilo (15,45 g, 90,6 mmol, 12,9 ml, 1,2 *eq*) en tetrahidrofurano (230 ml)

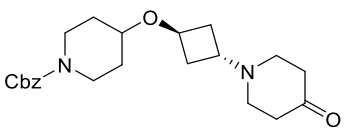
se añadió bicarbonato de sodio (1 M, 226,5 ml, 3 *eq*) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1:2) para proporcionar 4-[3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (25,8 g, 84 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,29 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,94 - 4,70 (m, 1H), 4,32 - 4,17 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 2H), 3,43 (tt, *J* = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 3,16 (ddd, *J* = 3,2, 9,6, 13,2 Hz, 2H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 1,77 (br dd, *J* = 2,8, 7,6 Hz, 2H), 1,65 - 1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 6: preparación de 4-(3-aminociclobutoxi)piperidina-1- carboxilato de bencilo



Una solución de 4-[3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (25,8 g, 63,8 mmol, 1 *eq*) en cloruro de hidrógeno/metanol (4 M, 230 ml, 14 *eq*) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución se concentró al vacío para proporcionar hidrocloruro de 4-(3-aminociclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (21,8 g, crudo) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

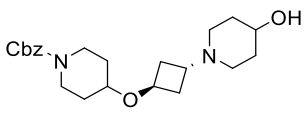
Etapa 7: preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[2-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)- 1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



A una solución de hidrocloruro de 4-(3-aminociclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (21,8 g, 64,0 mmol, 1 *eq*) y yoduro de 1,1-dimetil-4-oxopiperidin-1-io (27,41 g, 107,4 mmol, 1,7

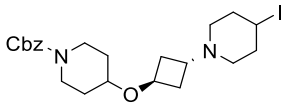
eq) en etanol (200 ml) y agua (200 ml) se agregó carbonato de potasio (10,96 g, 79,3 mmol, 1,2 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0:1) para proporcionar 4-[3-(4-oxo-1-piperidil)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (8,89 g, 36 %) como una goma amarilla clara. MS (ESI) *m/z*: 405,3 $[M+H_2O+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,22 (br t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,87 (br d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,47 (tt, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 3,15 (ddd, *J* = 3,6, 9,6, 13,2 Hz, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 4H), 2,51 - 2,42 (m, 4H), 2,40 - 2,06 (m, 4H), 1,80 (br d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 2H).

Etapa 8: preparación de 4-[3-(4-hidroxi-1-piperidil)ciclobutoxi] piperidina-1-carboxilato de bencilo



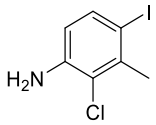
A una solución de 4-[3-(4-oxo-1-piperidil)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (18,9 g, 48,9 mmol, 1 *eq*) en etanol (250 ml) se agregó borohidruro de sodio (2 g, 52,9 mmol, 1,08 *eq*) a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) a 0 °C, después se diluyó con agua 30 ml y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 50 ml, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (agua (0,225 % FA) - ACN) para producir formiato de 4-[3-(4- hidroxi-1-piperidil)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (18,3 g, 86 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,19 (br s, 1H), 3,87 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,14 (ddd, *J* = 3,2, 9,6, 13,2 Hz, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,35 - 2,02 (m, 5H), 2,04 - 1,71 (m, 6H), 1,57 - 1,34 (m, 4H).

Etapa 9: preparación de 4-[3-(4-yodo-1-piperidil)ciclobutoxi] piperidina-1-carboxilato de bencilo



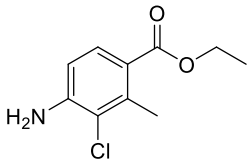
Una mezcla de 4-[3-(4-hidroxi-1-piperidil)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1 g, 2,6 mmol, 1 *eq*), imidazol (526 mg, 7,7 mmol, 3 *eq*), trifenilfosfina (1,35 g, 5,2 mmol, 2 *eq*) y yodo (980 mg, 3,9 mmol, 1,5 *eq*) en tolueno (25 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (agua (0,225 % FA) - ACN) para producir 4-[3-(4-yodo-1-piperidil) ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,76 g, 59 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,54 - 4,01 (m, 2H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 3,02 - 2,86 (m, 1H), 2,75 - 2,35 (m, 3H), 2,26 - 2,07 (m, 7H), 1,79 (br d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 4H).

Etapa 10: preparación de 2-cloro-4-yodo-3-metil-anilina



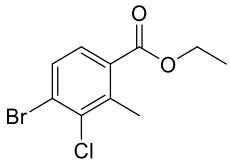
A una solución de 2-cloro-3-metil-anilina (10 g, 70,6 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (200 ml) se añadió 1-yodopirirolidina-2,5-diona (15,89 g, 70,6 mmol, 1 *eq*) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) a y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 5/1) para producir 2-cloro-4-yodo-3-metil-anilina (4,8 g, 25 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z: 267,7 $[M+H]^+$.

Etapa 11: Preparación de 4-amino-3-cloro-2-metil-benzoato de etilo



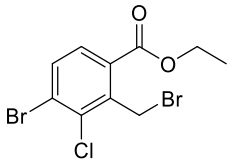
A una solución de 2-cloro-4-yodo-3-metil-anilina (4,8 g, 17,9 mmol, 1 *eq*) y trietilamina (3,63 g, 35,9 mmol, 5,0 ml, 2 *eq*) en etanol (80 ml) se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,26 g, 1,8 mmol, 0,1 *eq*) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. Después la mezcla se agitó en CO (50 psi) a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 C y se concentró a presión reducida a 40 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 2/1) para dar 4-amino-3- cloro-2-metil-benzoato de etilo (1,15 g, 30 %) como un sólido amarillo.

Etapa 12: Preparación de 4-bromo-3-cloro-2-metil-benzoato de etilo



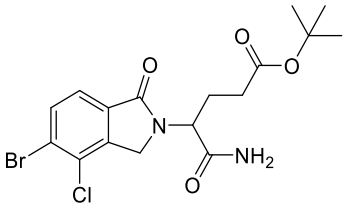
A una mezcla de 4-amino-3-cloro-2-metil-benzoato de etilo (1,2 g, 5,6 mmol, 1 *eq*) y bromocobre (1,21 g, 8,4 mmol, 1,5 *eq*) en acetonitrilo (50 ml) se agregó nitrito de terc-butilo (1,74 g, 16,8 mmol, 3 *eq*) en una porción a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 2/1) para producir 4-bromo-3-cloro-2-metil-benzoato de etilo (1,42 g, crudo) como un sólido amarillo.

Etapa 13: Preparación de 4-bromo-2-(bromometil)-3-cloro-benzoato de etilo



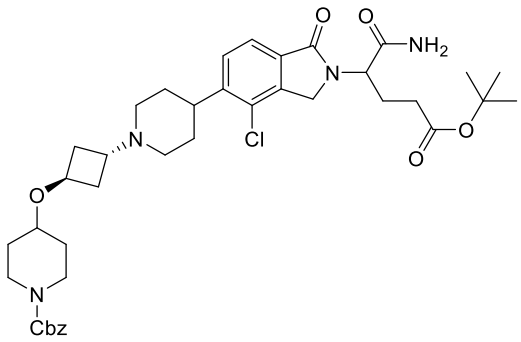
A una mezcla de 4-bromo-3-cloro-2-metil-benzoato de etilo (1,2 g, 4,3 mmol, 1 *eq*) y NBS (1,15 g, 6,5 mmol, 1,5 *eq*) en tetracloruro de carbono (15 ml) se agregó AIBN (355 mg, 2,2 mmol, 0,5 *eq*) en una porción a 80 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas, después se enfrió hasta 20 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1, 5/1) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-3-cloro-benzoato de etilo (1,42 g, 92 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 - 7,53 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Etapa 14: Preparación de 5-amino-4-(5-bromo-4-cloro-1- oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo



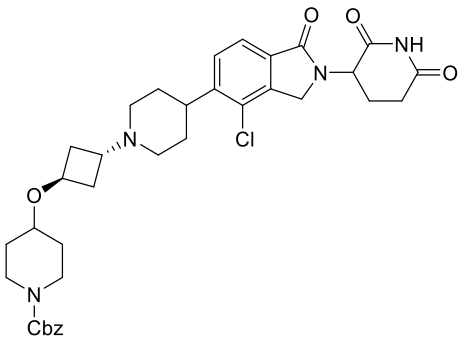
A una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-3-cloro-benzoato de etilo (1,41 g, 4,0 mmol, 1 *eq*) y 4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (960 mg, 4,8 mmol, 1,2 *eq*) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1,53 g, 11,9 mmol, 3 *eq*) en una porción a 40 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos, después se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para proporcionar 5-amino-4-(5-bromo-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (1,51 g, 88 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z: 455,3 $[M+Na]^+$.

Etapa 15: Preparación de 4-[3-[4-[2-(4-*terc*-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-4-cloro-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo



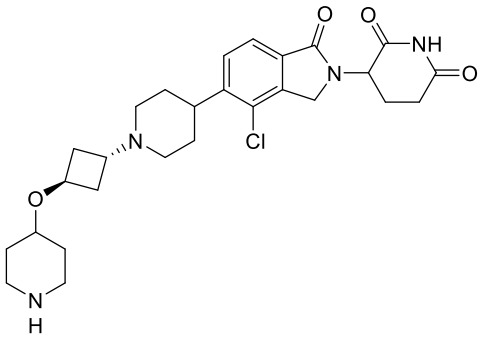
A un vial de 15 ml equipado con una barra agitadora se agregó 5-amino-4-(5-bromo-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (285 mg, 0,7 mmol, 1,3 *eq*), 4-[3-(4-yodo-1-piperidil)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 0,6 mmol, 1 *eq*), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (7 mg, 0,01 mmol, 0,01 *eq*), níquel(II)(4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina)dicloruro (1 mg, 0,003 mmol, 0,005 *eq*), bis(trimetilsilil)silil-trimetilsilano (149 mg, 0,6 mmol, 0,2 ml, 1 *eq*) y carbonato de sodio (127 mg, 1,2 mmol, 2 *eq*) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) en nitrógeno. El vial se selló e irradió con una lámpara LED azul de 34 W (7 cm de distancia), con ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 0/1) para proporcionar 4-[3-[4-[2-(4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-4-cloro-1-oxo-isoindolin -5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 30 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z: 723,5 $[M+H]^+$.

Etapa 16: Preparación de 4-[3-[4-[2-(4-*terc*-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-4-cloro-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo



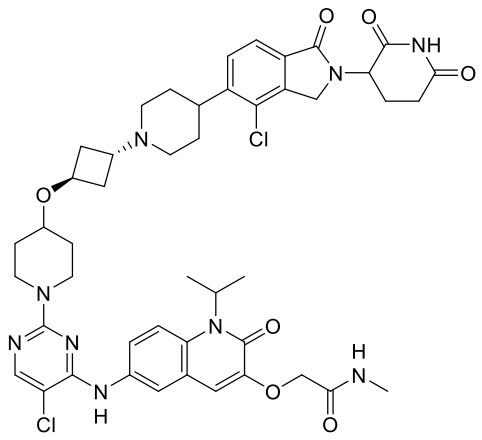
A una mezcla de 4-[3-[4-[2-(4-*terc*-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-4-cloro-1-oxo- isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (250 mg, 0,3 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (10 ml) se agregó ácido sulfónico (1*R*)-(–)-10-alcanfor (401 mg, 1,7 mmol, 5 eq) en nitrógeno. Después la reacción se calentó hasta 80 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se vertió en agua helada (50 ml), se ajustó el pH a 7-8 mediante carbonato de hidrógeno sódico sólido y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10:1) para producir 4-[3-[4-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3- piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 98 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 649,5 $[M+H]^+$.

Etapa 17: Preparación de 3-[4-cloro-1-oxo-5-[1-[3-(4-piperidiloxi) ciclobutil]-4-piperidil]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona



A una mezcla de 4-[3-[4-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il] -1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agregó ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 1,1 mmol, 3,34 eq) a 0°C en nitrógeno. Después la mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 1 %-25 %, 10min) para producir 3-[4-cloro-1-oxo-5-[1-[3-(4-piperidiloxi) ciclobutil]-4-piperidil]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona formato (120 mg, 63%) como un sólido. MS (ESI) m/z: 515,0 $[M+H]^+$.

Etapa 18: Preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[4-cloro-2-(2,6-dioxo- 3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida

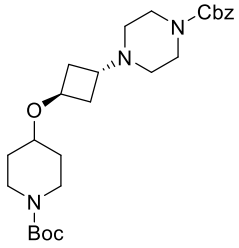


A una mezcla de formiato de 3-[4-cloro-1-oxo-5-[1-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]-4-piperidil] isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (120 mg, 0,2 mmol, 1 eq) y 2-[[6-[(2,5- dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (83 mg, 0,2 mmol, 0,9 eq) en (metilsulfinil)metano (3 ml) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (138 mg, 1,1 mmol, 5 eq) a 25 °C en nitrógeno. Después la mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua(FA)-ACN];B%: 10 %-40 %,10 min) para

proporcionar formiato de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (63,5 mg, 30 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 914,4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $DMSO_6$) δ 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 – 7,95 (m, 2H), 7,70 – 7,68 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,50 – 5,24 (m, 1H), 5,15 (dd, *J* = 5,2 Hz, 13,6Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 (d, *J* =17,6Hz, 1H), 4,32 (d, *J* =17,6 Hz, 1H), 4,20 – 4,11 (m, 3H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 3,05 – 3,03 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,69 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,45 – 2,42 (m, 1H), 2,20 – 2,17 (m, 2H), 2,02 – 2,00 (m, 3H), 1,85 – 1,66 (m, 8H), 1,58 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,43 – 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 38: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 164)

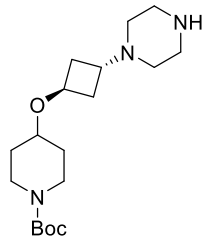
Etapa 1: Preparación de 4-[3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil) oxi]ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



A una solución de piperazina-1-carboxilato de bencilo (1 g, 4,5 mmol, 0,9 ml, 1 *eq*) en sulfóxido de dimetilo (2 ml) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,76 g,13,6 mmol, 2,37 ml, 3 *eq*) y 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1 -carboxilato de terc-butilo (1,83 g, 4,5 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 35 °C durante 1 hora, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 30 % - 50 %, 15 min) para proporcionar 4-

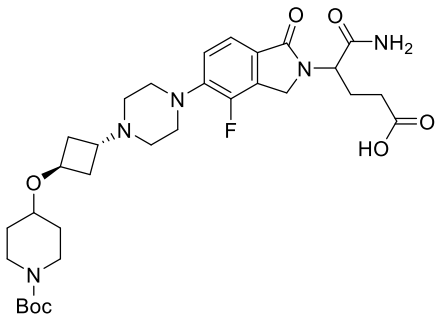
[3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil] piperazina-1-carboxilato de bencilo(2 g, 93 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 474,3 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 4H), 3,43 (tt, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 3,02 (br s, 2H), 2,92 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,34 (br s, 4H), 2,21 (td, *J* = 6,0, 12,4 Hz, 2H), 2,11 (dt, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,47 (s, 11H).

Etapa 2: Preparación de 4-(3-piperazin-1-ilciclobutoxi) piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



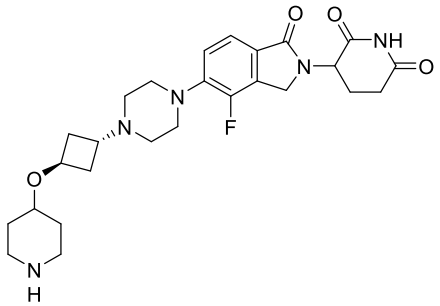
A una solución de 4-[3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]piperazina -1-carboxilato de bencilo (2 g, 4,2 mmol, 1 *eq*) en alcohol trifluoroetílico (10 ml) se agregó 10 % paladio en carbono (100 mg) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (15psi) a 25 °C durante 12 horas, después se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 4-(3-piperazin-1-ilciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 98 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de ácido 5-amino-4-[5-[4-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]piperazin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoico



A una mezcla de 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (700 mg, 2,1 mmol, 1 *eq*) y 4-(3-piperazin-1-ilciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (835 mg, 2,5 mmol, 1,2 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se agregó carbonato de cesio (2,01 g, 6,2 mmol, 3 *eq*) y Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-o-picolina (100 mg, 0,1 mmol, 0,05 *eq*) en una porción a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h, después se enfrió hasta 20 °C y se vertió en agua helada (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semi-preparativa (condición de TFA; fase móvil: [agua (0,1 % TFA) - ACN]; B%: 20 % - 50 %, 18 min) para proporcionar ácido 5-amino-4-[5-[4-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil] piperazin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoico (620 mg, 49 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z: 618,5 $[M+1]^+$.

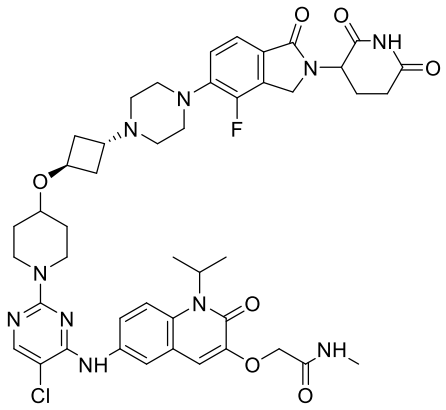
Etapa 4: Preparación de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[3-(4-piperidiloxi) ciclobutil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona



Una solución de ácido 5-amino-4-[5-[4-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil] piperazin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoico (297 mg, 0,5 mmol, 1 *eq*) y ácido (1*R*)-(–)-10-alcanforsulfónico (335 mg, 1,4 mmol, 3 *eq*) en acetonitrilo (13 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida a 45°C. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semi-preparativa (condición de FA; fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 0 % - 20 %, 7 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[3-(4-

piperidiloxi)ciclobutil] piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (160 mg, 67 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z: 500,4 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[7-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil) -1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



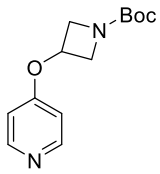
Una mezcla de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]piperazin-1-il]isoindolin -2-il]piperidina-2,6-diona (160 mg, 0,3 mmol, 1 *eq*), 2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il) amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (154 mg, 0,4 mmol, 1,1 *eq*) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 3 *eq*) en sulfóxido de dimetilo (4 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semi-preparativa (condición de FA; fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 15 % - 45 %, 7 min) para proporcionar formiato de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1- oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (49,5 mg, 16 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 899,3 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,08

(dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,42 (m, 3H), 4,31 (br d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 3H), 3,24 (br d, *J* = 10,8 Hz, 3H), 3,14 (br s, 4H), 2,97 - 2,80 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 5H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 1,98 (br dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 - 1,30 (m, 2H).

Los compuestos 175, 176, 178 y 182 pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 164.

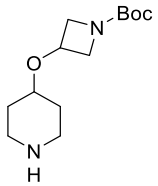
Ejemplo 39: Síntesis de 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato y bencilo 4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (compuesto 165)

Etapa 1: Preparación de 3-(piridin-4-iloxi)azetidina-1- carboxilato de terc-butilo



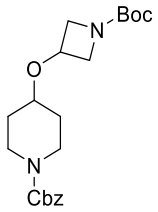
A una solución de piridin-4-ol (4 g, 42,1 mmol, 1 *eq*), 3-hidroxiazetidina- 1-carboxilato de terc-butilo (7,29 g, 42,1 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó trifenilfosfina (16,55 g, 63,1 mmol, 1,5 *eq*) y azodicarboxilato de di-isopropilo (12,76 g, 63,1 mmol, 1,5 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (fase móvil: [agua(0,225 % ácido fórmico)- acetonitrilo]; B%: 5 %-30 %, 25 min) para proporcionar 3-(4-piridiloxi)azetidina-1- carboxilato de terc-butilo (9 g, 79 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 251,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,32 (m, 2 H), 6,94 - 6,81 (m, 2 H), 5,11 - 5,06 (m, 1 H), 4,41 - 4,27 (m, 2 H), 3,88 - 3,75 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

Etapa 2: Preparación de 3-(piperidin-4-iloxi)azetidina-1- carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-(4-piridiloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (8 g, 32,0 mmol, 1 *eq*) en ácido acético (80 ml) se agregó dióxido de platino (1,45 g, 6,4 mmol, 0,2 *eq*) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 70 °C durante 24 horas, después se filtró y la solución del filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido acético de 3-(4-piperidiloxi) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (14 g, crudo) como un aceite incoloro.

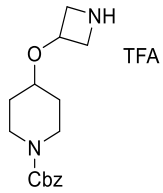
Etapa 3: Preparación de 4-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin- 3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una solución de ácido acético 3-(4-piperidiloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 31,6 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (100 ml) se agregó trietilamina (15,99 g, 158,0 mmol, 5 *eq*) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de bencilo (9,45 g, 37,9 mmol, 1,2 *eq*) en diclorometano (30 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 12 horas. La reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida de gel de sílice (0~7 % acetato de etilo/éter de petróleo, 60 ml/min) para producir 4-(1-terc-butoxicarbonilazetidin-3-il)oxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (10,3 g, 83 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,28 (m, 5 H), 5,13 (s, 2 H), 4,39 - 4,27 (m, 1

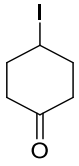
H), 4,12 - 4,10 (m, 2 H), 3,84 - 3,81 (m, 4 H), 3,49 - 3,48 (m, 1 H), 3,23 - 3,16 (m, 2 H), 1,78 (s, 2 H), 1,57 - 1,48 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H).

Etapa 4: Preparación de 4-(azetidin-3-iloxi)piperidina-1- carboxilato de bencilo



A una solución de 4-(1-terc-butoxicarbonilazetidin-3-il)oxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (7,5 g, 19,2 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (75 ml) se agregó ácido trifluoroacético (11,55 g, 101,3 mmol, 5,27 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido trifluoroacético de 4-(azetidin-3-iloxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo(7,8 g, crudo) como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 290,8 $[M+H]^+$.

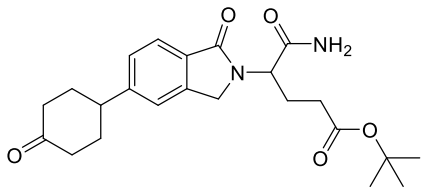
Etapa 5: Preparación de 4-yodociclohexanona



Una mezcla de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (11 g, 69,5 mmol, 1 *eq*) y imidazol (5,68 g, 83,4 mmol, 1,2 *eq*), trifenil fosfina (21,89 g, 83,4 mmol, 1,2 *eq*) en tetrahidrofurano (150 ml) se enfrió a 5 °C en nitrógeno. Después a esta mezcla se agregó una solución de yodo (21,18 g, 83,4 mmol, 1,2 *eq*) en tetrahidrofurano (100 ml) mientras se mantuvo la temperatura interna a 5 - 12 °C. Después de que la adición se completó, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 6 horas, después se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =

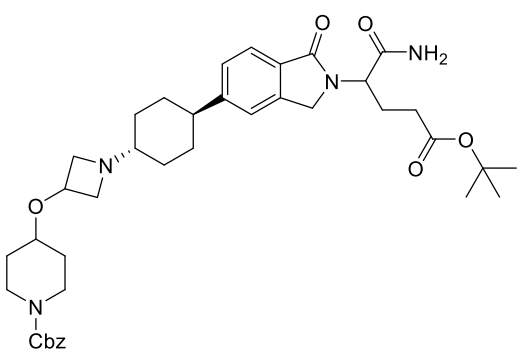
20/1, 5/1) para proporcionar 4-yodociclohexanona (1,2 g, 8 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,52 (s, 1H), 2,53 – 2,50 (m, 2H), 2,32 – 2,17 (m, 4H), 2,10 – 2,03 (m, 2H).

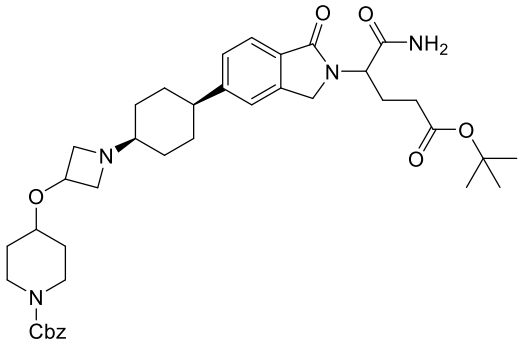
Etapa 6: Preparación de 5-amino-5-oxo-4-[1-oxo-5-(4-oxociclohexil)isoindolin-2-il]pentanoato de *terc*-butilo



A un vial de 15 ml equipado con una barra agitadora se agregó 5-amino-4-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (2 g, 5,0 mmol, 1 *eq*), 4-yodociclohexanona (1,47 g, 6,5 mmol, 1,3 *eq*), bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+);4-*terc*- butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina;hexafluorofosfato (56 mg, 0,05 mmol, 0,01 *eq*), dicloroníquel;1,2-dimetoxietano (6 mg, 0,03 mmol, 0,005 *eq*), bis(trimetilsilil) silil-trimetil-silano (1,25 g, 5,0 mmol, 1,6 ml, 1 *eq*) y carbonato de sodio (1,07 g, 10,1 mmol, 2 *eq*) en éter de glicol dimetilo (20 ml). El vial se selló en nitrógeno. La reacción se agitó e irradió con una lámpara LED azul de 34 W (7 cm de distancia), con ventilador de enfriamiento para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano/metanol = 100/1 a 10/1) para proporcionar 5-amino-5-oxo-4-[1-oxo-5-(4-oxociclohexil)isoindolin- 2-il]pentanoato de *terc*-butilo (1,4 g, 67 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 415,9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,57 – 4,50 (m, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 3H), 2,41 – 2,13 (m, 6H), 2,05 – 1,89 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 7: Preparación de 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo y 4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo

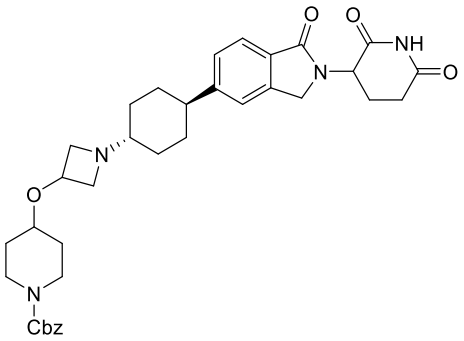




A una solución de 4-(azetidin-3-iloxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (975 mg, 3,4 mmol, 1,2 *eq*) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y sulfóxido de dimetilo (10 ml) se agregó 4-metilmorfolina (283 mg, 2,8 mmol, 1 *eq*) y se agitó a 25 °C durante 15 minutos. Después 5-amino-5-oxo-4-[1-oxo-5-(4-oxociclohexil)isoindolin-2-il]pentanoato de *terc*-butilo (1,16 g, 2,8 mmol, 1 *eq*) se agregó, la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 25 °C, después de esto se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1,78 g, 8,4 mmol, 3 *eq*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua (0,1 % TFA) - ACN]; B%: 25 %-55%, 20min) para producir 2 isómeros. El primer isómero eluyente, asignado tentativamente como 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 29 %) era un sólido amarillo. El segundo isómero eluyente se asignó tentativamente como 4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 26 %) también fue un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 689,4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,16

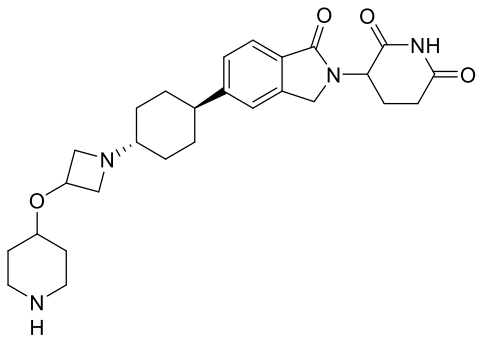
(s, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,52 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 5H), 6,31 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,88 (dd, *J*=8,8, 6,4 Hz, 1H), 4,81 – 4,74 (m, 1H), 4,71 – 4,64 (m, 2H), 4,47 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,93 – 3,80 (m, 2H), 3,66 – 3,53 (m, 3H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,44 – 2,10 (m, 7H), 2,06 – 1,93 (m, 2H), 1,86 – 1,72 (m, 6H), 1,43 (s, 9H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,27 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,89 (dd, *J*=8,8, 6,4 Hz, 1H), 4,55 – 4,46 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,35 – 3,25 (m, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,40 – 2,10 (m, 5H), 2,05 – 1,90 (m, 5H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,55 – 1,42 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 8: Preparación de 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo



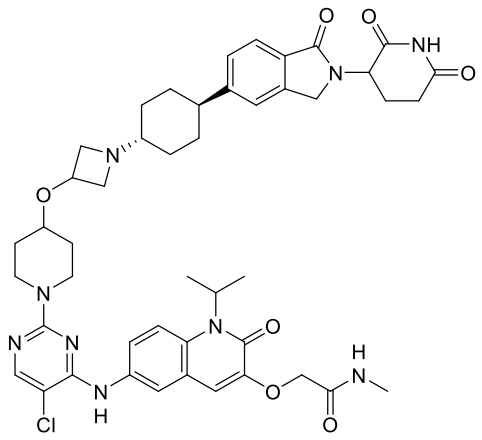
Una solución de 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 0,8 mmol, 1 *eq*) ácido (1*R*)-(–)-10-alcanforsulfónico (927 mg, 4,0 mmol, 5 *eq*) en acetonitrilo (10 ml) se agitó durante 12 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 61 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 615,3 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Preparación de 3-(1-oxo-5-((1r,4r)-4-(3-(piperidin-4-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



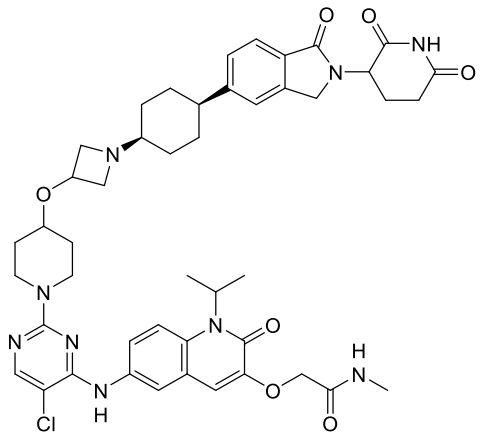
Una solución de 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,2 mmol, 1 *eq*) en ácido trifluoroacético (1 ml) se agregó ácido trifluorometanosulfónico (85 mg, 0,6 mmol, 2,90 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 25 °C, después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua (0,1 % TFA) - ACN]; B%: 3 % - 33 %, 7 min) para proporcionar trifluoroacetato de 3-(1-oxo-5-((1r,4r)-4-(3-(piperidin-4-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (107 mg, 92 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 481,3 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida



A una solución de 2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi] -N-metil-acetamida (71 mg, 0,2 mmol, 0,9 *eq*) y trifluoroacetato de 3-(1-oxo-5-((1r,4r)-4-(3-(piperidin-4-iloxi)azetidin-1-il)ciclohexil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (107 mg, 0,2 mmol, 1 *eq*) en sulfóxido de dimetilo (3 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (70 mg, 0,5 mmol, 3 *eq*), la mezcla se agitó durante 2 horas a 120 °C, después se agitó a temperatura ambiente. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 15 % - 35 %, 10 min) para proporcionar 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (33,8 mg, 21 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z*: 880,4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 – 7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42(s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,50 – 5,20 (m, 1H), 5,13 – 5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 3,63 – 3,57 (m, 3H), 3,32 – 3,22 (m, 3H), 2,98 – 2,85 (m, 1H), 2,75 – 2,69 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 4H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,50 – 1,44 (m, 3H), 1,42 – 1,32 (m, 2H).

Ejemplo 40: Síntesis de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[1-[4-[2-(2,6-dioxo-3- piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]ciclohexil]azetidin-3-il]oxi-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (compuesto 166)

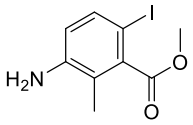


El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto 165 al someter el segundo isómero eluyente aislado en la etapa 7 a las etapas 8 – 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (65,5 mg, 24 %). MS (ESI) *m/z*: 880,4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,53 – 5,14 (m, 1H), 5,13 – 5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 2H), 3,62 – 3,59 (m, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,84 – 2,78 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 3H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 2,00 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,40 – 1,30 (m, 2H), 1,10 – 0,97 (m, 2H).

Los compuestos 183, 184, 185, y 186 pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 165 y 166.

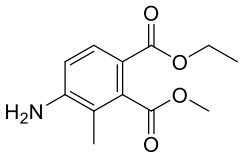
Ejemplo 41: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 167)

Etapa 1: preparación de 3-amino-6-yodo-2-metil-benzoato de metilo



A una solución de 3-amino-2-metil-benzoato de metilo (50 g, 302,7 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (800 ml) se agregó N-yodosuccinimida (71,50 g, 317,8 mmol, 1,05 *eq*) a 0°C, después se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 2 l de agua, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 1 l), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3:1) para proporcionar 3-amino -6-yodo-2-metil-benzoato de metilo (82,5 g, 93 %) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

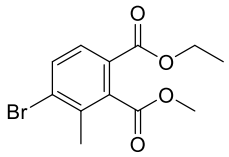
Etapa 2: preparación de O1-etil O2-metilo 4-amino-3-metil-benceno -1,2-dicarboxilato



Una mezcla de 3-amino-6-yodo-2-metil-benzoato de metilo (41,2 g, 141,5 mmol, 1 *eq*), trietilamina (42,97 g, 424,6 mmol, 59,1 ml, 3 *eq*), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(ii) (8,29 g, 11,3 mmol, 0,08 *eq*) en etanol (340 ml) y *N,N*-dimetilformamida (45 ml) se desgasificó con monóxido de carbono varias veces, la mezcla se agitó a 80 °C durante 32 horas en atmósfera de monóxido de carbono (50 psi). La reacción se enfrió hasta 20 °C, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (100~200 mesh) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (2 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (4 x 1 l), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo

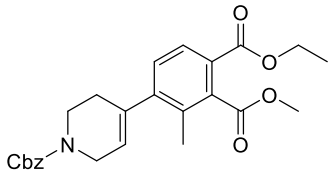
= 10/1 a 3:1) para proporcionar O1-etil O2-metilo 4-amino-3-metilo -benceno-1,2-dicarboxilato (32,5 g, 96 %) como un aceite rojo.

Etapa 3: preparación de O1-etil O2-metilo 4-bromo-3-metil-benceno- 1,2-dicarboxilato



A una solución de O1-etil O2-metilo 4-amino-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato (65 g, 273,9 mmol, 1 *eq*) y cobre(i)bromuro (58,95 g, 411,0 mmol, 1,5 *eq*) en acetonitrilo (1300 ml) se agregó nitrito de *terc*-butilo (84,76 g, 821,9 mmol, 3 *eq*) a 0 °C, después se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtrada se lavó con acetato de etilo (3 x 800 ml). La solución de filtrado se lavó con solución de cloruro de amonio saturado (5 x 1 L). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 12:1) para proporcionar O1-etil O2-metilo 4-bromo-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato (53 g, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

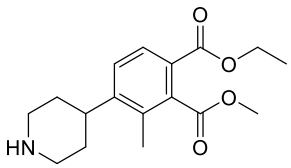
Etapa 4: preparación de O1-etil O2-metilo 4-(1-benciloxicarbonil-3,6- dihidro-2H-piridin-4-il)-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato



Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H- piridina-1-carboxilato de bencilo (72,49 g, 211,2 mmol, 1,2 *eq*), O1-etil O2-metilo 4-bromo-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato (53 g, 176,0 mmol, 1 *eq*), fluoruro de cesio (80,20 g, 528,0 mmol, 3 *eq*), $PdCl_2$(dppf) (8,03 g, 12,3 mmol, 0,07 *eq*) en dioxano (540 ml) y agua (90 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en

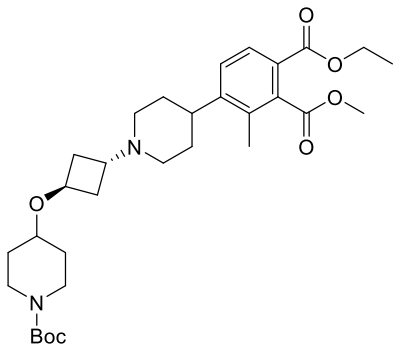
atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se añadió agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 500 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3:1) para proporcionar O1-etil O2-metilo 4-(1-benciloxicarbonil-3,6-dihidro-2H- piridin-4-il)-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato (78 g, crudo) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 438,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 5H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,72 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,33 (br s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 5: preparación de O1-etil O2-metilo 3-metil-4-(4-piperidil) benceno-1,2-dicarboxilato



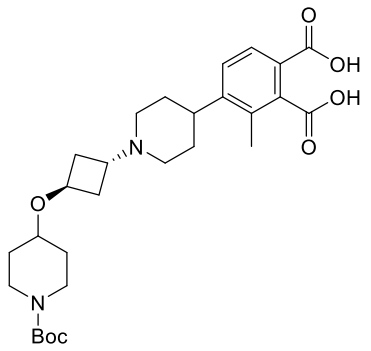
A una solución de O1-etil O2-metilo 4-(1-benciloxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4- il)-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato (39 g, 89,2 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (400 ml) y 2,2,2-trifluoroetanol (600 ml) se agregó 10 % paladio en carbono (8 g) y 20 % hidróxido de paladio en carbono (8 g) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 35 °C durante 16 horas, se filtró y la solución del filtrado se concentró para proporcionar O1-etil O2-metilo 3-metil-4-(4-piperidil)benceno -1,2-dicarboxilato (29 g, crudo) como un sólido amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 306,4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,60 (dt, *J* = 2,4, 12,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 6: preparación de O1-etil O2-metilo 4-[1-[3-[(1-*terc*-butoxi carbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato



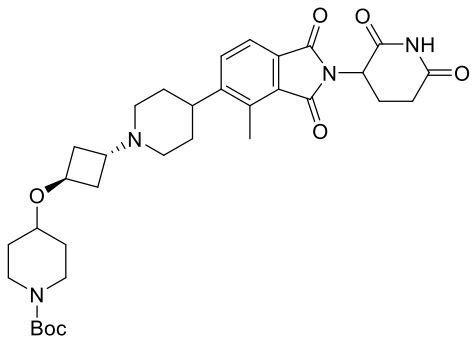
A una solución de O1-etil O2-metilo 3-metil-4-(4-piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato (19 g, 62,2 mmol, 1 *eq*) y 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina -1-carboxilato de *terc*-butilo (25,10 g, 62,2 mmol, 1 *eq*) en acetonitrilo (350 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (24,12 g, 186,6 mmol, 32,51 ml, 3 *eq*), después se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 500m l de agua, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar O1-etil O2-metilo 4-[1-[3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato (29 g, crudo) como una goma marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,55 - 3,38 (m, 1H), 3,31 (br d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 3,01 (ddd, *J* = 3,2, 10,0, 13,2 Hz, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,48 (br d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 7H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 4H), 1,46 - 1,41 (m, 12H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 7: preparación de ácido 4-[1-[3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil) oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-3-metil-ftálico



A una solución de O1-etil O2-metilo 4-[1-[3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi] ciclobutil]-4-piperidil]-3-metil-benceno-1,2-dicarboxilato (36 g, 64,6 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (120 ml), metanol (120 ml) y agua (120 ml) se agregó hidróxido de potasio (36,15 g, 644,4 mmol, 10 *eq*), después se agitó a 60 °C durante 16 horas. A la solución se agregó hidróxido de potasio (36,15 g, 644,4 mmol, 10 *eq*), después se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C para eliminar la mayoría de tetrahidrofurano y metanol. El residuo se enfrió a -5 °C y se ajustó el pH a 5-6 mediante cloruro de hidrógeno (6N) y se agitó a -5 °C durante 30 minutos. La suspensión se filtró, y la torta filtrada se secó al vacío para proporcionar ácido 4-[1-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-3-metil-ftálico (30 g, crudo) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z*: 517,5 $[M+H]^+$.

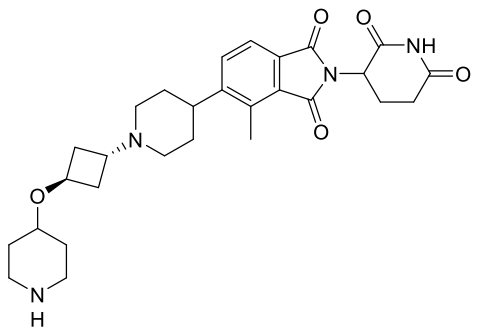
Etapa 8: preparación de 4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4- metil-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 3-aminopiperidina-2,6-diona (14,34 g, 87,1 mmol, 1,5 *eq*, hidrocloruro) y ácido 4-[1-[3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-4-piperidil]-3-metil-ftálico (30 g, 58,1 mmol,

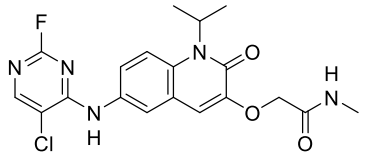
1 *eq*) en piridina (350 ml) se agitó a 125 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituró adicionalmente con t-butil metil éter (100 ml), se filtró y la torta filtrada se secó al vacío para proporcionar 4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metil-1,3- dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (19,3 g, 54 %) como un sólido gris. MS (ESI) *m/z*: 609,6 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,80 - 7,63 (m, 2H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,66 (td, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 3H), 3,15 (br d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,08 - 2,81 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,44 - 2,19 (m, 3H), 2,17 - 1,95 (m, 4H), 1,84 - 1,65 (m, 6H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 9: preparación de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metil-5-[1-[3-(4- piperidiloxi)ciclobutil]-4-piperidil]isoindolina-1,3-diona



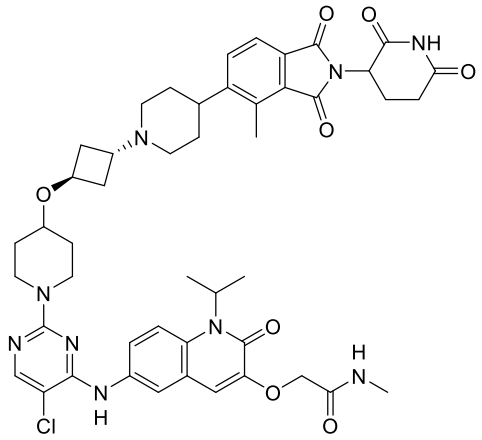
A una solución de 4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metil-1,3-dioxo-isoindolin -5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 16,4 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (150 ml) se agregó ácido trifluoroacético (46,20 g, 405,2 mmol, 24,66 *eq*), después se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se concentró, después el residuo se trituró a partir de éter metílico de *terc*-butilo (3 x 60 ml), se filtró y la torta filtrada se secó al vacío para proporcionar trifluoroacetato de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metil-5-[1-[3-(4-piperidiloxi) ciclobutil]-4-piperidil]isoindolina-1,3-diona (10,2 g, crudo) como un sólido gris. MS (ESI) *m/z*: 509,4 $[M+H]^+$.

Etapa 10: preparación de 2-[[6-[(5-cloro-2-fluoro-pirimidin-4-il)amino]- 1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto 13 después de la etapa 6 que sustituye 2,4,5-tricloropirimidina con 5-cloro-2,4-difluoro-pirimidina. MS (ESI) m/z: 420,2 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,73 - 5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H.

Etapa 11: preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil) -4-metil-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida

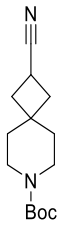


A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metil-5-[1-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]-4-piperidil]isoindolina-1,3-diona (10,20 g, 16,4 mmol, 1,25 *eq*, trifluoroacetato) y 2-[[6-[(5-cloro-2-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (5,5 g, 13,1 mmol, 1 *eq*) en sulfóxido de dimetilo (80 ml) se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (8,47 g, 65,5 mmol, 5 *eq*). La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. To la mezcla se agregó 2-[[6-[(5-cloro-2-fluoro-pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (550 mg,

1,3 mmol, 0,1 *eq*), la solución se agitó a 60 °C durante 4 horas, después se enfrió a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (1,5 L) y se lavó con salmuera (4 x 500 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; B%: 15 % - 45 %, 19 min). El pH de la solución resultante se ajustó a 8~9 mediante adición con un sólido de bicarbonato de sodio. La capa de agua se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 x 400 ml), después agua (5 x 500 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en acetonitrilo (300 ml) y se concentró al vacío tres veces para eliminar el diclorometano residual. El producto se disolvió con agua pura (300 ml), se liofilizó para proporcionar 2-[[6-[[5-cloro-2 -[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metil-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (11,29 g, 84 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 908,3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,77 - 7,61 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,65 - 5,21 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 - 4,04 (m, 3H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,22 (br t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,99 (br d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,94 - 2,77 (m, 3H), 2,70 - 2,63 (m, 6H), 2,61 (br s, 1H), 2,56 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,81 (br t, *J* = 10,0 Hz, 4H), 1,75 - 1,61 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 - 1,28 (m, 2H).

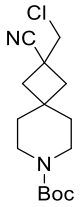
Ejemplo 42: Síntesis de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5^6,1^4]dodecan-9-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (compuesto 168)

Etapa 1: Preparación de 2-ciano-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla agitada de 2-oxo-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (10 g, 41,8 mmol, 1,00 equiv) y TosMIC (8,97 g, 46,0 mmol, 1,1 equiv) en DME (50 ml) se agregó gota a gota t-BuOK (9,38 g, 83,6 mmol, 2,0 equiv) en Ethanol (50 ml) y DME (50 ml) a 0°C en atmósfera de N_2. La precipitación se recogió mediante filtración y se lavó con DCM. La solución de filtrado se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EA = 3/1) para proporcionar 2-ciano-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3,6 g, 34 %) como un sólido blanco.

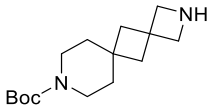
Etapa 2: Preparación de 2-(clorometil)-2-ciano-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 2-ciano-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3400 mg, 13,6 mmol, 1 equiv) en THF se agregó LDA (2M THF, 13,6 ml, 127,0 mmol, 9,35 equiv) gota a gota a -40℃ en atmósfera de N_2, después se agregó gota a gota $ClCH_2I$ (4,79 g, 27,2 mmol, 2,0 equiv) a -40℃. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas adicionales a 0 °C. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar 2-(clorometil)-2-

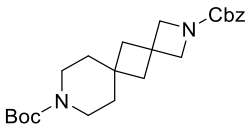
ciano-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (458 mg, 11 %) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3: Preparación de 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-9-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada/mezcla de 2-(clorometil)-2-ciano-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (465 mg, 1,6 mmol, 1 equiv) en THF (10 ml) se agregó $LiAlH_4$ (177,19 mg, 4,7 mmol, 3,00 equiv) en porciones a 0°C en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N_2. La reacción se inactivó con agua, 15 % de NaOH, agua. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con DCM. La solución de filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-9-carboxilato de terc-butilo (403 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

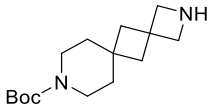
Etapa 4: Preparación de 9-terc-butilo 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-2,9-dicarboxilato de 2-bencilo



A una solución agitada de 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-9-carboxilato de terc-butilo (403 mg, 1,5 mmol, 1 equiv) y trietilamina (459 mg, 4,5 mmol, 3,0 equiv) en DCM (10 ml) se agregó cloroformiato de bencilo (387 mg, 2,3 mmol, 1,5 equiv) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N_2. Después la reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (fase móvil, acetonitrilo en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 30

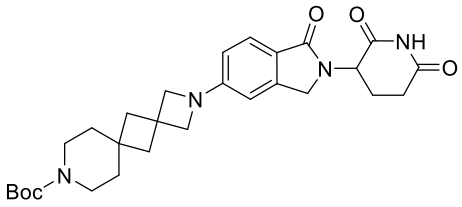
min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 9-terc-butilo 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-2,9-dicarboxilato de 2-bencilo (160 mg, 26 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): m/z 401,15 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-9-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-2,9-dicarboxilato de 2-bencilo 9-terc-butilo (160 mg, 0,4 mmol, 1 equiv) en alcohol isopropílico (5 ml, 83,2 mmol, 208 equiv) se agregó $Pd(OH)_2/C$ (80 mg, 0,6 mmol, 1,4 equiv) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno usando un balón de hidrógeno. Después la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la solución de filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-9-carboxilato de terc-butilo (110 mg, crudo) como un aceite amarillo.

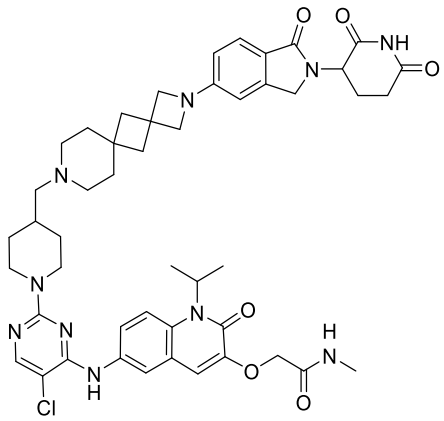
Etapa 6: Preparación de 2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-9-carboxilato de terc-butilo



En un tubo de microondas se agregaron 2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-9-carboxilato de terc-butilo (197,0 mg, 0,7 mmol, 1,0 equiv), 3-(5-bromo-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (262,8 mg, 0,8 mmol, 1,1 equiv), Cs_2CO_3 (602,4 mg, 1,9 mmol, 2,5 equiv) y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (o-picolina (62,2 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv) en DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 80 ^oC en atmósfera de N_2. Después la reacción se suspendió en EtOAc. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con

EtOAc. La solución de filtrado se concentró a presión reducida. Después el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, acetonitrilo en agua, gradiente de 5 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecano-9-carboxilato de terc-butilo (181,0 mg, 48 %) como un sólido amarillo claro. MS (ESI): *m/z* 509,20 $[M+H]^+$.

Etapas 7 - 8: Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecan-9-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

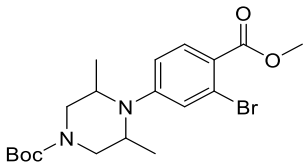


El compuesto 168 se preparó de manera análoga al compuesto 162 después de las etapas 9 – 10 con el material fabricado en la etapa 6 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (fase móvil, CH_3CN/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 5 % a 75 % en 30 minutos; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5^{6},1^{4}]dodecan-9-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (77,6 mg, 21 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* =10,5 Hz, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 2H), 5,02 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,48 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 4,29 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,85 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 2,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,58 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,40 (s, 1H),

2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,94 (s, 1H), 1,72 (d, *J* = 12,9 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 7H), 1,48 (s, 4H), 1,24 (s, 1H), 1,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* 905,45 $[M+H]^+$.

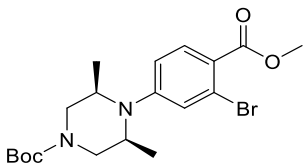
Ejemplo 43: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 174)

Etapa 1: Preparación de 4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)- 3,5-dimetil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



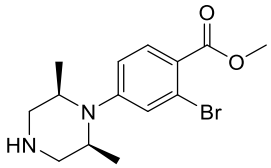
Una mezcla de *N,N*-diacetonilcarbamato de *terc*-butilo (7,4 g, 32,3 mmol, 1 *eq*), 4-amino-2-bromo-benzoato de metilo (7,43 g, 32,3 mmol, 1 *eq*), complejo de borano de 2-metilpiridina (17,26 g, 161,4 mmol, 5 *eq*) en metanol (50 ml) y ácido acético (5 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 50 %-80 %, 20min) para proporcionar 4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 29 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 429,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de (3S,5R)-4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,5-dimetil- piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



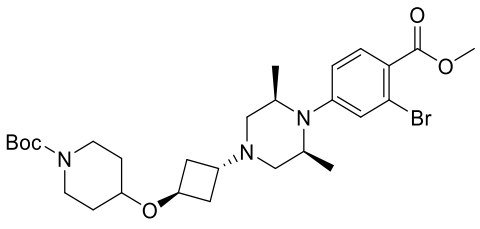
El 4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico (4,5 g, 10,5 mmol, 1 *eq*) se purificó mediante SFC (fase móvil: alcohol etílico (0,1 % NH_3H_2O) en CO_2 de 20 % a 20 %; velocidad de flujo: 55 ml/min; 220 nm) para proporcionar (3S,5R)-4-(3-bromo-4-metoxicarbonilo -fenil)-3,5-dimetil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 62 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,23 - 2,98 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Etapa 3: Preparación de 2-bromo-4-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin- 1-il]benzoato de metilo



A una solución de (3S,5R)-4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,5-dimetil- piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,3 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (3,08 g, 27,0 mmol, 12 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, después la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con éter butílico terciario a 25 °C durante 10 minutos, la suspensión se filtró, y la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar 2-bromo-4-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il] benzoato de metilo (1 g, 96 %) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z*: 329,0 $[M+H]^+$.

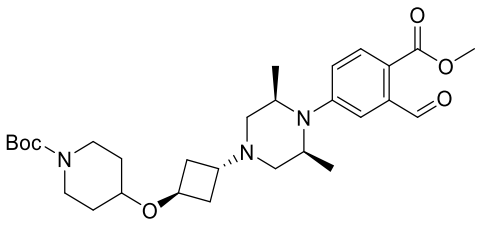
Etapa 4: Preparación de 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-bromo-4- metoxicarbonil-fenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de trifluoroacetato de 2-bromo-4-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]benzoato de metilo (1 g, 3,1 mmol, 1 *eq*) y 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de

terc-butilo (2,47 g, 6,1 mmol, 2 *eq*) en acetonitrilo (10 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1,18 g, 9,2 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B%: 30 %-50 %, 20 min) para dar 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il] ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 95 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 582,3 $[M+H]^+$.

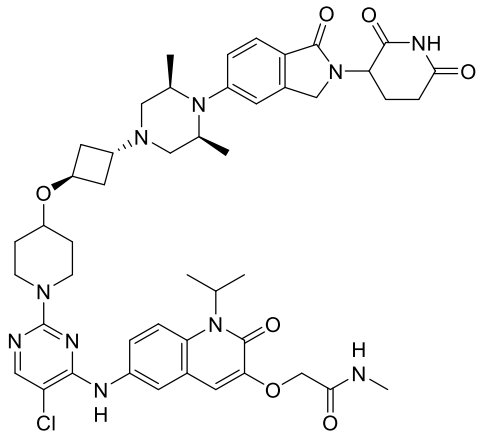
Etapa 5: Preparación de 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-formil-4- metoxicarbonil-fenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,5- dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 2,9 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agregó diacetoxipaladio (65 mg, 0,3 mmol, 0,1 *eq*), triciclohexilfosfano (82 mg, 0,3 mmol, 0,1 *eq*), disodio;carbonato (310 mg, 2,9 mmol, 1 *eq*), trietilsilano (1,02 g, 8,8 mmol, 3 *eq*) y 2-isociano-2-metil- propano (486 mg, 5,9 mmol, 2 *eq*), la mezcla se agitó a 65 °C durante 12 horas en un recipiente de reacción de teflón La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 3/1) para proporcionar 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-formil-4-metoxicarbonil-fenil)-3,5- dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 51 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 530,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 3,05 - 2,90 (m, 2H), 2,84 - 2,71 (m, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 4H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,29 - 1,25 (m, 2H), 1,21 - 1,18 (m, 6H).

Etapas 6 - 8: Preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-(2,6-dioxo-3- piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida

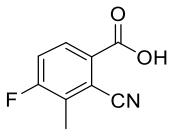


El compuesto 174 se preparó de manera análoga al compuesto 161 después de las etapas 12 – 14 con el material hecho en la etapa 5 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 13 %-43 %, 15 min) para proporcionar 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (85,6 mg, 20 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 909,4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 5,59 - 5,13 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (br s, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 5H), 2,07 - 1,92 (m, 4H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Los compuestos 179 y 180 pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 174.

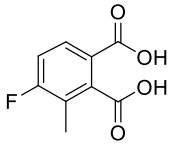
Ejemplo 44: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 177)

Etapa 1: Preparación de ácido 2-ciano-4-fluoro-3-metilbenzoico



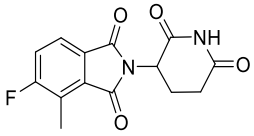
Una solución/mezcla de ácido 2-bromo-4-fluoro-3-metilbenzoico (1,0 g, 4,3 mmol, 1,0 equiv) y cianuro cuproso (0,8 g, 8,6 mmol, 2,0 equiv) en NMP (10 ml) se agitó durante 2 horas a 140 °C en atmósfera de aire. A la mezcla anterior se agregó agua, la mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo para proporcionar ácido 2-ciano-4-fluoro-3-metilbenzoico (460,0 mg, 60 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): *m/z* 180,05 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de ácido 4-fluoro-3-metilbenceno-1,2-dicarboxílico



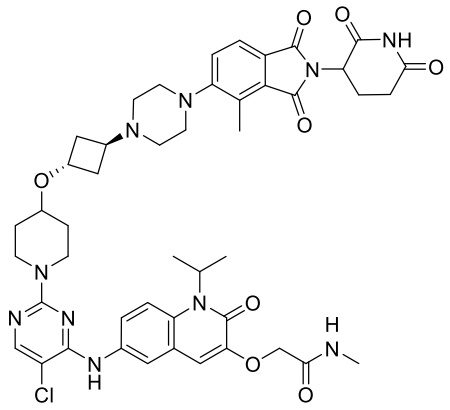
A una solución agitada de ácido 2-ciano-4-fluoro-3-metilbenzoico (770,0 mg, 4,3 mmol, 1,0 equiv) y agua (5 ml) en dioxano se agregó soda caústica (859,5 mg, 21,5 mmol, 5,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 100 °C en atmósfera de aire. La reacción se concentró al vacío para producir ácido 4-fluoro-3-metilbenceno-1,2-dicarboxílico (852,0 mg) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 199,05 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-4-metilisoindol-1,3-diona



A una solución agitada de ácido 4-fluoro-3-metilbenceno-1,2-dicarboxílico (852,0 mg, 4,3 mmol, 1,0 equiv) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (881,5 mg, 6,9 mmol, 1,6 equiv) en ácido acético (8 ml) se agregó NaOAc (1,1 g, 12,9 mmol, 3,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C en atmósfera atmosférica, y después se vertió en agua helada. El precipitado se recogió por filtración y la torta de filtro se lavó con agua para producir 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-4-metilisoindol-1,3-diona (650 mg, 52 %) como un sólido negro. MS (ESI): *m/z* 291,00 $[M+H]^+$.

Etapa 4 - 6: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



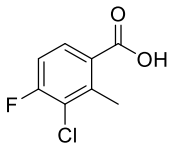
El compuesto 177 se preparó de manera análoga al compuesto 164 después de las etapas 3 – 5 con el material fabricado en la etapa 3 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 80 % en 10 min; 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (75,7 mg, 60 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,98

(s, 2H), 2,80 (s, 4H), 2,70 (s, 1H), 2,59 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,38 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 907,35 [MH^+].

Los compuestos 194, 195, 199, y 207 pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 177.

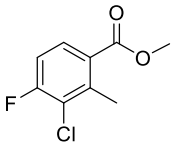
Ejemplo 45: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 181)

Etapa 1: preparación del ácido 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoico



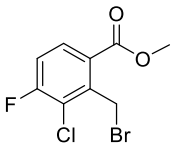
A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se agregaron 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (17 ml, 126 mmol, 2,2 equiv) y THF (100 ml). A la mezcla anterior se agregó butillitio (8 g, 126 mmol, 2,2 equiv) gota a gota a -20 °C, y se agitó durante 1 hora adicional a -20 °C. A la mezcla anterior se agregó ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (10 g, 57 mmol, 1 equiv) gota a gota a -50°C, y se agitó durante 1 hora adicional a -50 °C. A la mezcla anterior se agregó yoduro de metilo (32 g, 229 mmol, 4 equiv) gota a gota a -50°C, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con 1M de solución de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, MeCN en agua (0,5 % FA), gradiente de 10 % a 50 % en 300 min; detector, UV 254 nm) para producir ácido 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoico (10,3 g, 95 %) como un sólido blanquecino.

Etapa 2: preparación de 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo



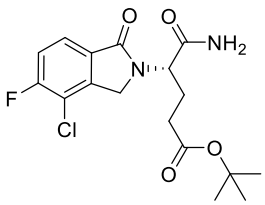
A una solución agitada de ácido 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoico (9 g, 47 mmol, 1 equiv) y K_2CO_3 (13 g, 95 mmol, 2 equiv) en DMF se agregó yoduro de metilo (3,3 ml, 23 mmol, 0,5 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 hora, después se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para producir 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (9 g, 93 %) como un aceite marrón.

Etapa 3: preparación de 2-(bromometil)-3-cloro-4-fluorobenzoato de metilo



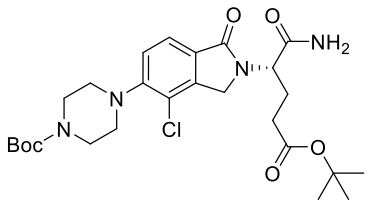
A una solución agitada de 3-cloro-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (9 g, 44 mmol, 1 equiv) y NBS (11 g, 66 mmol, 1,5 equiv) en CCl_4 (200 ml) se agregó AIBN (1 g, 6,6 mmol, 0,15 equiv) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 70 °C en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar 2-(bromometil)-3-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (9 g, 75 %) como un aceite marrón.

Etapa 4: preparación de (4S)-4-carbamoil-4-(4-cloro-5-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)butanoato de terc-butilo



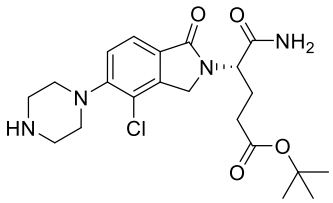
En un 100 ml matraz de fondo redondo se agregaron 2-(bromometil)-3-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (9 g, 3 mmol, 1 equiv) y (4S)-4-amino-4-carbamoilbutanoato de terc-butilo (6 g, 3 mmol, 1 equiv). A la mezcla anterior se añadió DIEA (10 ml), MeCN (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 70 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar (4S)-4-carbamoil-4-(4-cloro-5-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)butanoato de terc-butilo (3,9 g, 32 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): *m/z* 371,05 $[M+H]^+$.

Etapa 5: preparación de 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



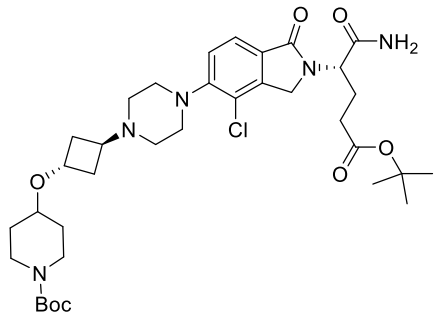
En un 10 ml tubo sellado se agregaron (4S)-4-carbamoil-4-(4-cloro-5-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)butanoato de terc-butilo (1 g, 2,5 mmol, 1 equiv) y 4-[(1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,5 mmol, 1 equiv). A la mezcla anterior se añadió DIEA (2 ml) y DMSO (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 7 días adicionales a 140 °C. La reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente 10 % a 80 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 41 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): *m/z* 537,35 $[M+H]^+$.

Etapa 6: preparación de 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Al 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,1 mmol, 1 equiv) en dioxano se agregó HCl (gas) en 1,4-dioxano (10 ml,) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. El pH de la solución se ajustó a 7 mediante $NaHCO_3$ (ac), se concentró a presión reducida para proporcionar (4S)-4-carbamoil-4-[4-cloro-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo (252 mg, 50 %) como un sólido marrón. MS (ESI): *m/z* 437,25 $[M+H]^+$.

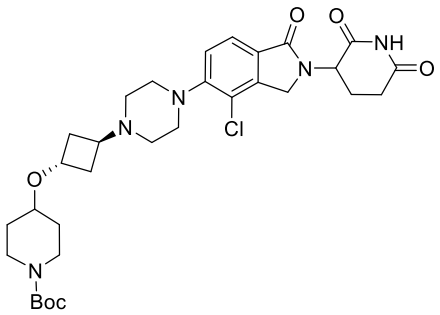
Etapa 7: preparación de 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un tubo sellado de 20 ml se agregaron (4S)-4-carbamoil-4-[4-cloro-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo (252 mg, 0,6 mmol, 1 equiv) y 4-[(1s,3s)-3-(trifluorometanosulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (348 mg, 0,9 mmol, 1,5 equiv) en ACN (10 ml) se agregó DIEA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 30 °C en atmósfera de nitrógeno, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-

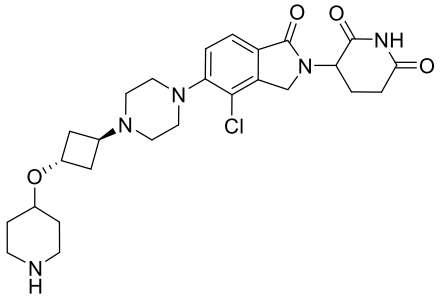
isoindol-5-il}piperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 69 %) como un sólido marrón. MS (ESI): *m/z* 690,35 $[M+H]^+$.

Etapa 8: preparación de 4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



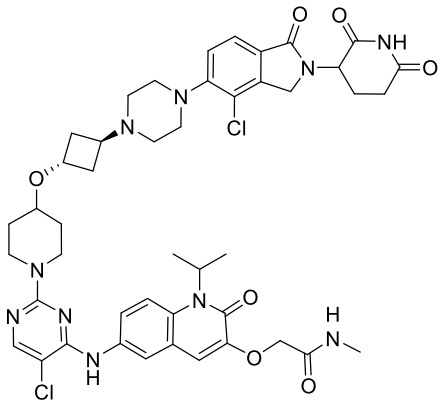
En un tubo sellado de 10 ml se agregaron 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 0,2 mmol, 1 equiv) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0,5 mmol, 3 equiv) en MeCN (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 80 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (176 mg, 71 %) como un sólido marrón. MS (ESI): *m/z* 616,35 $[M+H]^+$.

Etapa 9: preparación de 3-(4-cloro-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperazin-1-il}-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



Una solución de 4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (176 mg, 0,3 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (3 ml) se agregó cloruro de hidrógeno (3 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida para producir 3-(4-cloro-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperazin-1-il}-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (147 mg, 99 %) como un sólido marrón. MS (ESI): *m/z* 516,25 $[M+H]^+$.

Etapa 10: preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



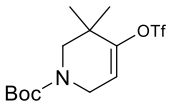
En un tubo sellado de 10 ml se agregaron 3-(4-cloro-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperazin-1-il}-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (147 mg, 0,3 mmol, 1 equiv) y 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (124 mg, 0,3 mmol, 1 equiv) en DMSO (3 ml). A la mezcla anterior se añadió DIEA (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 100 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (67,2 mg, 24 %) como un sólido

blancuzco. MS (ESI): *m/z* 937,20 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,83 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,45-5,23 (m, 1H), 5,23-5,02 (m, 1H) 4,54-4,50 (m, 3H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 4H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,68-2,61 (m, 4H),2,50–2,42 (m, 3H), 2,19–1,99 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 5H), 1,38-1,36 (m, 5H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 5H), 1,08-1,00 (s, 1H), 0,85 (s, 1H).

Los compuestos 196, 202, 205, y 206 pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 181.

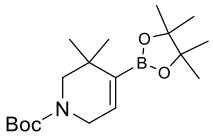
Ejemplo 46: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 187)

Etapa 1: preparación de 3,3-dimetil-4-(trifluorometanosulfoniloxi)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo



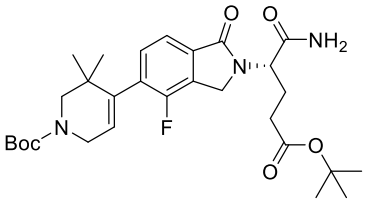
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 L se agregó 3,3-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 43 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (100 ml). LiHMDS (10 ml, 61 mmol, 1,4 equiv) se agregó después gota a gota durante 5 minutos a -78 °C, se agitó durante 1 hora a -78°C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-trifluorometanosulfonilmetanosulfonamida (17 g, 48 mmol, 1,1 equiv) en THF anhidro (100 ml) gota a gota durante 5 minutos a -78 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE / EA = 5:1) para proporcionar 3,3-dimetil-4-(trifluorometanosulfoniloxi)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 63 %) como un aceite incoloro. MS (ESI): *m/z* 345,10, $[M-15+H]^+$.

Etapa 2: preparación de 3,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3,3-dimetil-4-(trifluorometanosulfoniloxi)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (17 g, 47 mmol, 1 equiv) y bis(pinacolato)diboro (18 g, 70 mmol, 1,5 equiv) en dioxano (200 ml) se agregó KOAc (9 g, 94 mmol, 2 equiv) y Pd(dppf)Cl_2 (3,5 g, 4,7 mmol, 0,1 equiv). Después de agitar durante 3 horas a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE / EA = 5:1) para proporcionar 3,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (7 g, 43 %) como un aceite incoloro. MS (ESI): *m/z* 323,24, $[M-15+H]^+$.

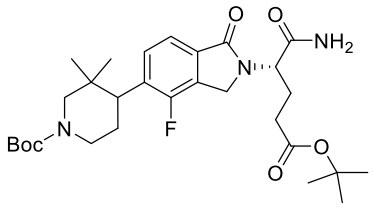
Etapa 3: preparación de 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetil-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (4S)-4-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)-4-carbamoilbutanoato de terc-butilo (2,5 g, 6 mmol, 1 equiv) y 3,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, mmol, 1,2 equiv) en dioxano (75 ml) y H_2O (15 ml) se agregaron CsF (2,7 g, 18 mmol, 3 equiv) y Pd(DtBPF)Cl_2 (0,4 g, 0,6 mmol, 0,1 equiv). Después de agitar durante 2 horas a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE / EA=1:1) para proporcionar 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-

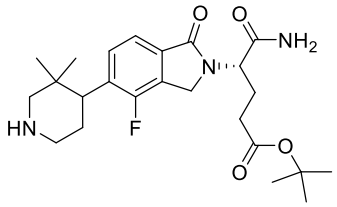
4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetil-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 60 %) como un sólido marrón. MS (ESI): *m/z* 546,30 $[M+H]^+$.

Etapa 4: preparación de 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetil-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 1,2 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (2 ml) y propan-2-ol (10 ml) se agregó $Pd(OH)_2/C$ (217 mg). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno usando un balón de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 84 %) como un sólido incoloro. MS (ESI): *m/z* 548,35 $[M+H]^+$.

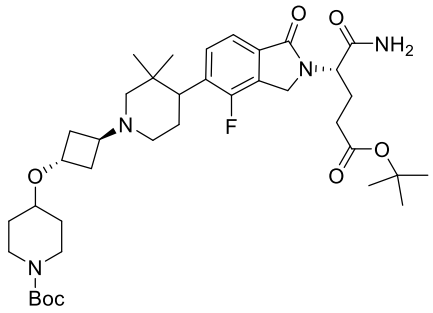
Etapa 5: preparación de (4S)-4-carbamoil-4-[5-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo



En un vial de 10 ml se agregaron 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 1 mmol, 1 equiv) y clorotrimetilsilano (1 g, 10 mmol, 10 equiv) en alcohol isopropílico (13 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a 8 con $NaHCO_3$ saturado (ac.). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se

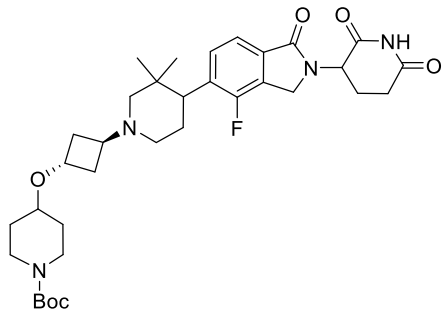
secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar (4S)-4-carbamoil-4-[5-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo (420 mg, 93 %) como un aceite incoloro. MS (ESI): m/z 448,25 $[M+H]^+$.

Etapa 6: preparación de 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



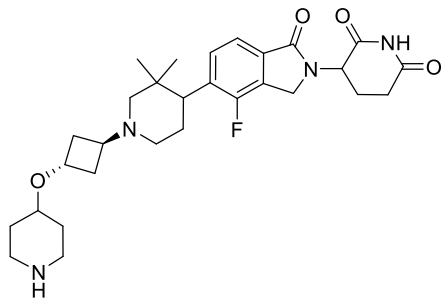
En un tubo sellado de 10 ml se agregaron (4S)-4-carbamoil-4-[5-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo (300 mg, 0,7 mmol, 1 equiv), 4-[(1s,3s)-3-(trifluorometanosulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (324 mg, 0,8 mmol, 1,2 equiv) en MeCN (5 ml) y DIEA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 30 °C en atmósfera de nitrógeno, después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 53 %) como un sólido incoloro. MS (ESI): *m/z* 701,50 $[M+H]^+$.

Etapa 7: preparación de 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un tubo sellado de 10 ml se agregaron 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,4 mmol, 1 equiv) y Cs_2CO_3 (251 mg, 0,8 mmol, 2 equiv) en MeCN (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 49 %) como un sólido incoloro. MS (ESI): m/z 627,76 $[M+H]^+$.

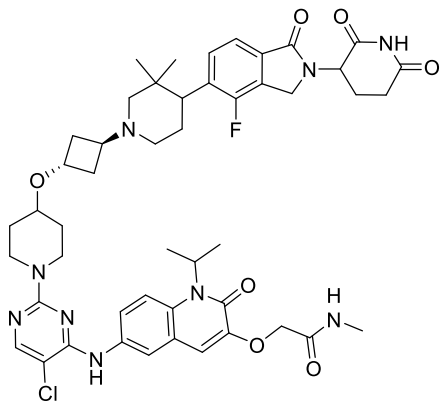
Etapa 8: preparación de 3-(5-{3,3-dimetil-1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



A una solución agitada de 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,2 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregó gota a gota cloruro de hidrógeno (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(5-{3,3-dimetil-1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il}-

4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 99 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): *m/z* 527,35 $[M+H]^+$.

Etapa 9: preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



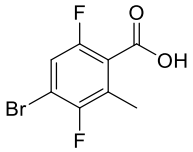
En un tubo sellado de 10 ml se agregaron 3-(5-{3,3-dimetil-1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il}-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 0,2 mmol, 1 equiv), 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (82 mg, 0,2 mmol, 1 equiv) en DMSO (2 ml), y DIEA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C. La reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 minutos; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (77 mg, 43 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): *m/z* 926,30 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 3H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,22-2,68 (m, 4H), 2,67-2,63 (m, 4H), 2,56–2,50 (m, 3H), 2,46–2,44 (m, 2H), 2,21–2,16 (m, 5H),1,99-1,81 (m,

3H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,58-1,55 (m, 6H), 1,47-1,35 (m, 4H), 0,89-0,88 (m, 3H), 0,72-0,71 (m, 3H).

Los compuestos 209 y 210 pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 187.

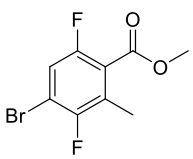
Ejemplo 47: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4,7-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 188)

Etapa 1: Preparación de ácido 4-bromo-3,6-difluoro-2-metil-benzoico



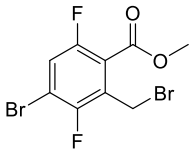
A una mezcla de ácido 4-bromo-2,5-difluoro-benzoico (25 g, 105,5 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (280 ml) se agregó gota a gota diisopropilamida de litio (2 M, 132 ml, 2,5 *eq*) a -70 °C en nitrógeno, la mezcla se agitó a -70 °C durante 30 minutos, después se agregó yodometano (44,92 g, 316,5 mmol, 3 *eq*) a -70 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante otras 16 horas. La mezcla se inactivó con agua helada (200 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con ácido clorhídrico conc., extraído con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 5/1) para producir ácido 4-bromo-3,6-difluoro-2-metil-benzoico (27 g, crudo) como un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-3,6-difluoro-2-metil-benzoato de metilo



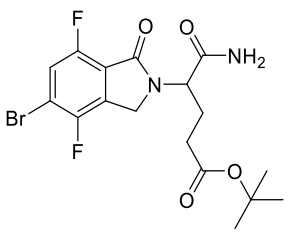
A una mezcla de ácido 4-bromo-3,6-difluoro-2-metil-benzoico (26 g, 103,6 mmol, 1 *eq*) y yodometano (29,40 g, 207,1 mmol, 2 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) se agregó carbonato de potasio (28,63 g, 207,2 mmol, 2 *eq*) en una porción a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas y después se vertió en agua helada (200 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para proporcionar 4-bromo-3,6-difluoro- 2-metil-benzoato de metilo (24,8 g, crudo) como un sólido amarillo.

Etapa 3: Preparación de 4-bromo-2-(bromometil)-3,6-difluoro- benzoato de metilo



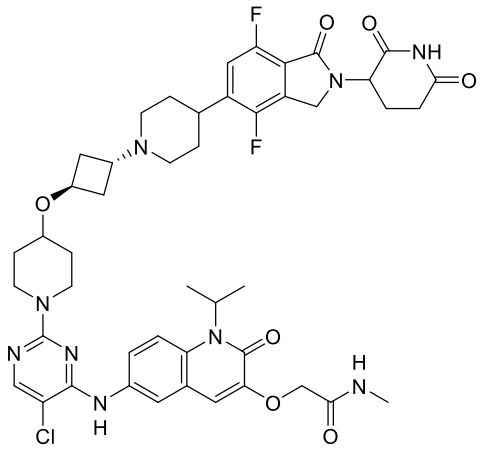
A una mezcla de 4-bromo-3,6-difluoro-2-metil-benzoato de metilo (24,8 g, 93,6 mmol, 1 *eq*) y 1-bromopirrolidina-2,5-diona (33,31 g, 187,1 mmol, 2 *eq*) en tetracloruro de carbono (300 ml) se agregó 2,2-azobisisobutironitrilo (12,29 g, 74,9 mmol, 0,8 *eq*) en una porción a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas, tras la cual se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 10/1) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-3,6-difluoro- benzoato de metilo (33 g, crudo) como un sólido amarillo.

Etapa 4: Preparación de 5-amino-4-(5-bromo-4,7-difluoro-1-oxo- isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo



A una mezcla de 4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (13,58 g, 67,2 mmol, 0,7 *eq*) y 4-bromo-2-(bromometil)-3,6-difluoro-benzoato de metilo (33 g, 95,9 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (49,60 g, 383,8 mmol, 4 *eq*) en una porción a 40 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos, después se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta 20 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para dar el producto crudo. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa semi-preparativa (fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B%: 35% - 65%, 21 min) para proporcionar 5-amino-4-(5-bromo-4,7-difluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (4,6 g, 11 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 455,1 $[M+Na]^+$.

Etapa 5 - 9: Preparación de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,7-difluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida



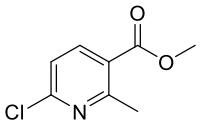
El compuesto 188 se preparó de manera análoga al compuesto 72 después de las etapas 5 – 12 con el material fabricado en la etapa 4 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 100/1 a 10/1), después se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa semi-preparativa (fase móvil: [agua (FA)

- ACN]; B%: 15 % - 45 %, 7 min) para proporcionar formiato 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)- 4,7-difluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (76,4 mg, 30 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 916,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,52-5,18 (m, 1H), 5,16-5,01 (m, 1H), 4,66-4,50 (m, 3H), 4,38 (br d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,25-4,03 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 5H), 2,69 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (br d, J = 16,4 Hz, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,87-1,70 (m, 8H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,45-1,32 (m, 2H).

El compuesto 197 puede prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 188.

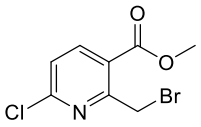
Ejemplo 48: Síntesis de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-dioxopipe-ridin-3-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pyrrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (compuesto 189)

Etapa 1: preparación de 6-cloro-2-metilnicotinato de metilo



A una solución de ácido 6-cloro-2-metilnicotínico (30 g, 174,84 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se agregó carbonato de potasio (60,41 g, 437,1 mmol, 2,5 *eq*) y yodometano (99,27 g, 699,4 mmol, 44 ml, 4 *eq*), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-cloro-2-metil-piridina-3-carboxilato de metilo (34,93 g, crudo) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 186,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

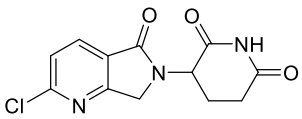
Etapa 2: preparación de 2-(bromometil)-6-cloronicotinato de metilo



A una solución de 6-cloro-2-metilnicotinato de metilo (34,93 g, 188,2 mmol, 1 *eq*) en tetracloruro de carbono (350 ml) se agregó 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (927 mg, 5,7 mmol, 0,03 *eq*) y N-bromosuccinimida (40,19 g, 225,8 mmol, 1,2 *eq*), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sulfito de sodio (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70mm,10 um); fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 45 %-70 %, 21 min) para proporcionar 2-(bromometil)-6-cloron-icotinato de metilo (10,05 g, 20 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 266,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 3H).

Etapa 3: preparación de 3-(2-cloro-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-

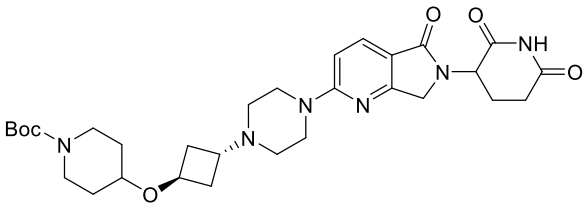
-il)piperidina-2,6-diona



A una solución de 2-(bromometil)-6-cloronicotinato de metilo (9 g, 34,0 mmol, 1 *eq*) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (5,60 g, 34,0 mmol, 1 *eq*, hidrocloruro) en *N,N*-formamida de dimetilo (90 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (13,19 g, 102,1 mmol, 17,8 ml, 3 *eq*), después la mezcla se agitó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con metil *terc*-butil éter (30 ml). La solución de filtrado se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

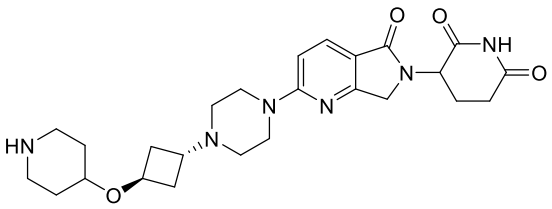
salmuera (2 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter butílico de *terc*-butilo (30 ml) para proporcionar 3-(2-cloro-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)piperidina- 2,6-diona (5,68 g, 59 %) como un sólido violeta. MS (ESI) *m/z*: 280,1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,35 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,02 (dtd, *J* = 2,0, 5,2, 12,4 Hz, 1H).

Etapa 4: preparación de 4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



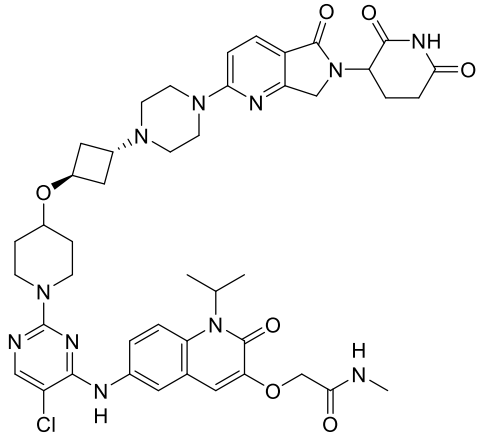
A una solución de 3-(2-cloro-5-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,8 mmol, 1 *eq*) y 4-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidina- 1-carboxilato de terc-butilo (607 mg, 1,8 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-formamida de dimetilo (5 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (693 mg, 5,4 mmol, 0,9 ml, 3 *eq*), después la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. El mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar 4-[3-[4-[6-(2,6-dioxo-3-piperidil)- 5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]p-iridina-2-il]piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (535 mg, 51 %) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z*: 583,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: preparación de 3-(5-oxo-2-(4-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclo- butil)piperazin-1-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)piperidina-2,6-diona



A una solución de 4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H- pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (580 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 1 %-17 %,10 min) para proporcionar formiato 3-[5-oxo-2-[4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]piperazin-1-il]-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]piperidina-2,6-diona (304 mg, 57 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 483,0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,73 - 8,41 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,71 - 4,37 (m, 2H), 4,36 - 4,07 (m, 4H), 3,92 - 3,68 (m, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 3,17 (br s, 3H), 3,03 - 2,84 (m, 5H), 2,63 - 2,53 (m, 3H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 2,23 (br s, 2H), 2,03 - 1,86 (m, 3H), 1,67 - 1,52 (m, 2H).

Etapa 6: preparación de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida

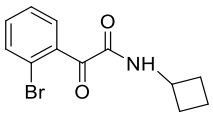


A una solución de formiato de 3-(5-oxo-2-(4-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)piperazin-1-il)-5H- pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,6 mmol, 1 *eq*) y 2-((6-((5-cloro-2-fluoropirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (235 mg, 0,6 mmol, 9,86e-1 *eq*) en sulfóxido de dimetilo (3 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (401 mg, 3,1 mmol, 0,54 ml, 5,5 *eq*). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas, después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 10 %-40 %,10 min) para proporcionar formiato de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6- (2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)piperazin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (150,4 mg, 27 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z*: 442,1 $[M/2+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,19 (br t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,64 (br s, 4H), 3,52 (br dd, *J* = 4,0, 7,6 Hz, 2H), 3,22 (br t, *J* = 10,0 Hz, 3H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (br d, *J* = 4,4 Hz, 5H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H).

Los compuestos 192 y 198 pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 189.

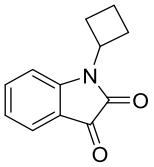
Ejemplo 49: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-ciclobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 190)

Etapa 1: Preparación de 2-(2-bromofenil)-N-ciclobutil-2-oxoacetamida



A una solución agitada de ácido (2-bromofenil)(oxo)acético (8 g, 34,9 mmol, 1 equiv) y ciclobutilamina (2,48 g, 34,9 mmol, 1 equiv) en DMF (80 ml) se agregaron DIEA (13,54 g, 104,8 mmol, 3 equiv) y T_3P (44,46 g, 139,7 mmol, 4 equiv) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EA = 8:1) para proporcionar 2-(2-bromofenil)-N-ciclobutil-2-oxoacetamida (6,8 g, 69%) como un sólido amarillo.

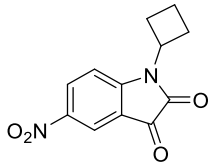
Etapa 2: Preparación de 1-ciclobutilindol-2,3-diona



A una solución agitada de 2-(2-bromofenil)-N-ciclobutil-2-oxoacetamida (6,8 g, 24,1 mmol, 1 equiv) y TBAB (10,88 g, 33,7 mmol, 1,4 equiv) en tolueno (200 ml) se agregaron K_2CO_3 (9,99 g, 72,3 mmol, 3 equiv), 1,10-Fenantrolina (0,87 g, 4,8 mmol, 0,2 equiv) y CuI (0,46 g, 2,4 mmol, 0,1 equiv) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, tras la cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EA = 6:1) para

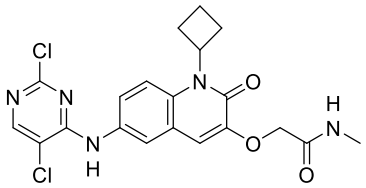
proporcionar 1-ciclobutilindol-2,3-diona (2,5 g, 52 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): m/z 202,20 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 1-ciclobutil-5-nitroindol-2,3-diona



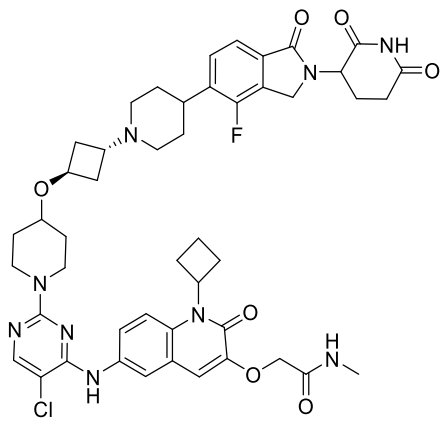
Una solución de 1-ciclobutilindol-2,3-diona (2,5 g, 12,4 mmol, 1 equiv) y potassiooxi nitrito (1,88 g, 18,6 mmol, 1,5 equiv) en H_2SO_4 (20 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución del filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (PE/EA = 8:1) para proporcionar 1-ciclobutil-5-nitroindol-2,3-diona (880 mg, 29 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): m/z 247,05 $[M+H]^+$.

Etapas 4-8: Preparación de 2-((1-ciclobutil-6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto 13 después de las etapas 2 – 6 con el material hecho en la etapa 3 de este ejemplo.

Etapa 9: Preparación de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-ciclobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida

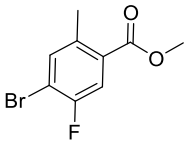


El compuesto del título se preparó de forma análoga a la etapa 9 del compuesto 187 usando 3-(4-fluoro-1-oxo-5-{1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il}-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (CH_2Cl_2/MeOH = 15:1) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-ciclobutil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (75 mg, 33%) como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 910,40 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,90 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 3H), 4,36 (d, J=17,2 Hz, 1H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 3H), 2,76-2,65 (m, 5H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 9H), 1,36 (m, 2H), 1,22 (s, 1H).

El compuesto 191 puede prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 190.

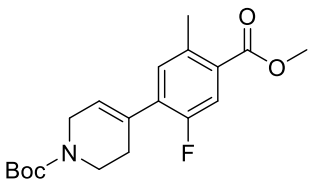
Ejemplo 50: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 208)

Etapa 1: Preparación de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo



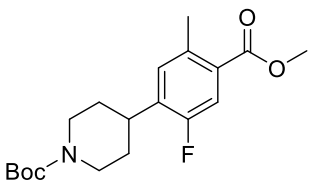
Una solución de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoico (2 g, 8,6 mmol, 1 equiv) y H_2SO_4 (2 ml, 37,5 mmol, 4 equiv) en MeOH (25 ml) se agitó durante la noche a 60℃ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,1 g, 99 %) como un aceite amarillo.

Etapa 2: Preparación de 4-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo



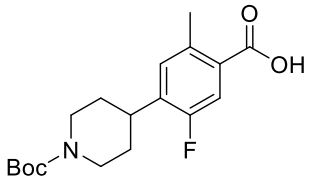
A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,1 g, 8,5 mmol, 1 equiv) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (3,15 g, 10,2 mmol, 1,2 equiv) en 24 ml 1,4-dioxano:H_2O (5:1) se agregaron CsF (3,87 g, 25,5 mmol, 3 equiv) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (553,98 mg, 0,9 mmol, 0,1 equiv). La mezcla se agitó a 90 °C durante en atmósfera de nitrógeno. Después, se enfría a temperatura ambiente, se inactiva con agua, se extrae con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (PE/EA = 3:1) para proporcionar 4-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 74%) como un sólido amarillo.

Etapa 3: Preparación de 4-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



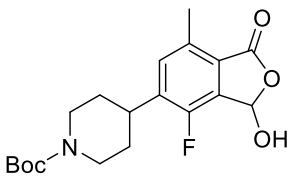
A una solución de 4-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 6,3 mmol, 1 equiv) en 20 ml de THF se agregó 10 % Pd/C (0,3 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. Después la reacción se agitó en balón de hidrógeno durante la noche, después se filtró a través de un almohadilla de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 86 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 335,10 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-5-fluoro-2-metilbenzoico



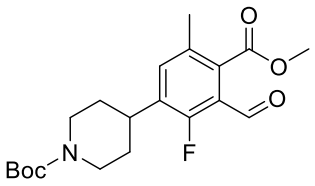
Una solución de 4-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 5,4 mmol, 1 equiv) y soda cáustica (0,87 g, 21,6 mmol, 4 equiv) en 20 ml THF:H_2O (1:1) se agitó durante la noche a 40 ℃ en atmósfera de nitrógeno. El pH de la reacción se acidificó a 5 con HCl conc. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución del filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-5-fluoro-2-metilbenzoico (1,6 g, 88 %) como un sólido amarillo.

Etapa 5: Preparación de 4-(4-fluoro-3-hidroxi-7-metil-1-oxo-3H-2-benzofuran-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



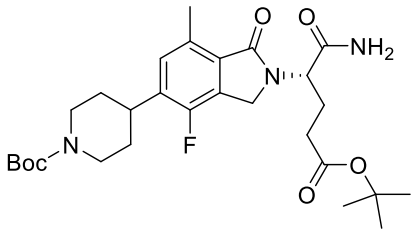
A una solución de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-5-fluoro-2-metilbenzoico (1,6 g, 4,7 mmol, 1 equiv) en THF (10 ml) se agregó gota a gota solución de n-butillitio (2,5 M en hexano, 4,7 ml, 2,5 mmol) a -78 ℃ en atmósfera de N_2, se agitó a -78 ℃ durante 2 horas. Después una solución de dimetilformamida (1,73 g, 23,7 mmol, 5 equiv) en 5 ml THF se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante otros 40 min. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (30 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 4-(4-fluoro-3-hidroxi-7-metil-1-oxo-3H-2-benzofuran-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 58 %) como un aceite amarillo.

Etapa 6: Preparación de 4-[2-fluoro-3-formil-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



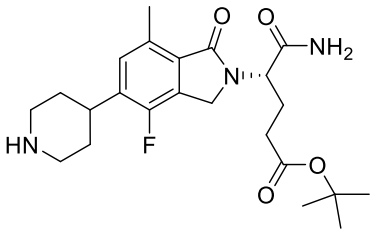
A una solución agitada de 4-(4-fluoro-3-hidroxi-7-metil-1-oxo-3H-2-benzofuran-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,7 mmol, 1 equiv) y K_2CO_3 (1,13 g, 8,2 mmol, 3 equiv) en DMF (10 ml) se agregó gota a gota CH_3I (388,45 mg, 2,7mmol, 1 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-[2-fluoro-3-formil-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg, 65 %) como un aceite amarillo.

Etapa 7: Preparación de 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 4-[2-fluoro-3-formil-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg, 1,8 mmol, 1 equiv) y (4S)-4-amino-4-carbamoilbutanoato de terc-butilo (398,72 mg, 2,0 mmol, 1,1 equiv) en 30 ml DCE se agitó durante la noche a 40ºC en atmósfera de nitrógeno. Después $NaBH_3CN$ (3 mg, 0,05 mmol, 0,03 equiv) se agregó y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, se eluyó con EA/DCM (1:3) para proporcionar 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 40 %) como un sólido amarillo.

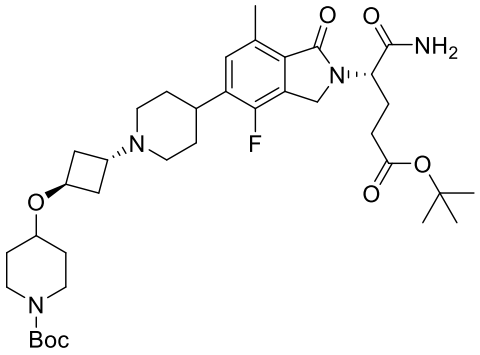
Etapa 8: Preparación de (4S)-4-carbamoil-4-[4-fluoro-7-metil-1-oxo-5-(piperidin-4-il)-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo



Una solución de t4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0,7 mmol, 1 equiv) y clorotrimetilsilano (773,61 mg, 7,1 mmol, 10 equiv) en i-PrOH (15 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El pH de la reacción se ajustó a 8 con Na_2CO_3 (ac.), se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró *al vacío* para

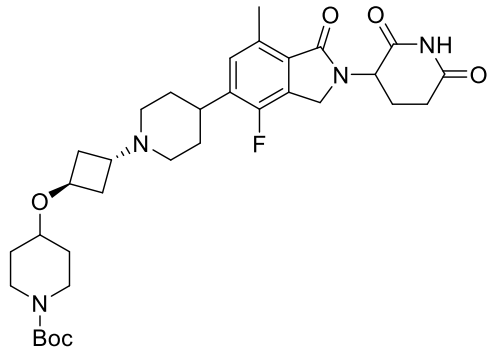
proporcionar (4S)-4-carbamoil-4-[4-fluoro-7-metil-1-oxo-5-(piperidin-4-il)-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo (260 mg, 84 %) como un aceite amarillo.

Etapa 9: Preparación de 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



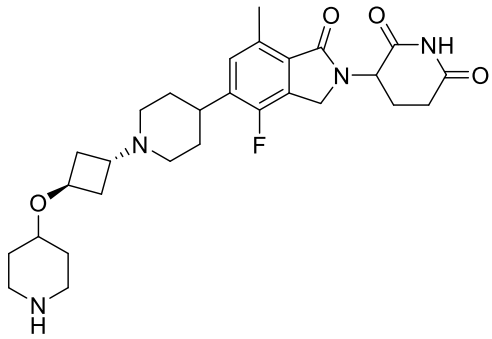
A una solución agitada de (4S)-4-carbamoil-4-[4-fluoro-7-metil-1-oxo-5-(piperidin-4-il)-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo (260 mg, 0,6 mmol, 1 equiv) y 4-[(1s,3s)-3-(trifluorometanosulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (314,52 mg, 0,8 mmol, 1,3 equiv) en MeCN (12 ml) se agregó DIEA (232,54 mg, 1,8 mmol, 3 equiv) gota a gota a 30 ºC en atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, MeCN en agua (10mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 40 % a 70 % en 30 min; 254 nm) para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 51%) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 687,50 $[M+H]^+$.

Etapa 10: Preparación de 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,3 mmol, 1 equiv) y Cs_2CO_3 (298,84 mg, 0,9 mmol, 3 equiv) en 15 ml de acetonitrilo se agitó durante la noche a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró, la torta de filtro se lavó con DCM (3 x 50 ml). La solución de filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 64 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): m/z 687,50 $[M+H]^+$.

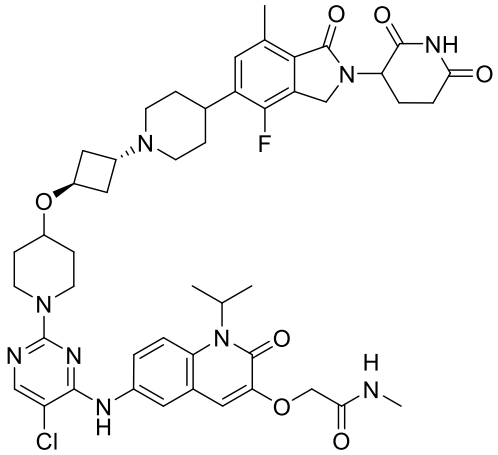
Etapa 11: Preparación de 3-(4-fluoro-7-metil-1-oxo-5-{1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il}-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se agregaron 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,2 mmol, 1 equiv) y HCl (gas) en 1,4-dioxano (2 ml, 65,8 mmol,) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura

ambiente en atmósfera nitrógeno, después se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-fluoro-7-metil-1-oxo-5-{1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il}-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (90 mg, 90 %) como un sólido amarillo.

Etapa 12: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

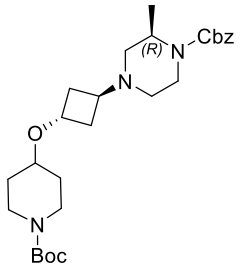


A una solución agitada de 3-(4-fluoro-7-metil-1-oxo-5-{1-[(1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil]piperidin-4-il}-3H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (126,98 mg, 0,2 mmol, 1,3 equiv) y 2-({6-[(5-cloro-2-fluoropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (80 mg, 0,2 mmol, 1,00 equiv) en DMSO (5 ml) se agregó gota a gota DIEA (73,88 mg, 0,6 mmol, 3 equiv) y se agitó a 50 ℃ durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 45 % a 65 % en 30 min; 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (59,4 mg, 34 %) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 912,55 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,00 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04-7,96 (m,3 H), 7,69 (s, 2H), 7,27 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 3H),

4,28-4,09 (m, 4H), 3,52 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,99-2,62 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (s, 2H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,86-1,68 (m, 8H), 1,57 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,44-1,34 (m, 2H).

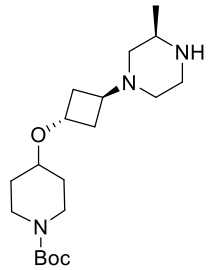
Ejemplo 51: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 193)

Etapa 1: preparación de (2R)-2-metil-4-[(1r,3r)-3-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de bencilo



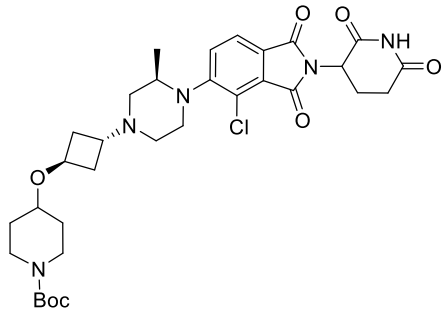
En un tubo sellado de 30 ml se agregó 4-[(1s,3s)-3-(trifluorometanosulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv), (2R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (406 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv), DIEA (1,0 ml) y ACN (20 ml) .La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 30 ^{o}C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, CH_3CN/agua (10 mmol/L NH4HCO3), gradiente de 0 % a 55 % en 30 min; 254 nm) para proporcionar (2R)-2-metil-4-[(1r,3r)-3-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}ciclobutil]piperazina-1- carboxilato de bencilo (570 mg, 67 %) como un aceite marrón. MS (ESI): *m/z* 488,30 [MH^+].

Etapa 2: preparación de 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (2R)-2-metil-4-[(1r,3r)-3-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}ciclobutil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (620 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv) en 50 ml i-PrOH se agregó Pd/C (10 %, 600 mg). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas en atmósfera de hidrógeno usando un balón de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1- carboxilato de terc-butilo (300 mg, 67 %) como un sólido marrón. MS (ESI): *m/z* 354,40 [MH^+].

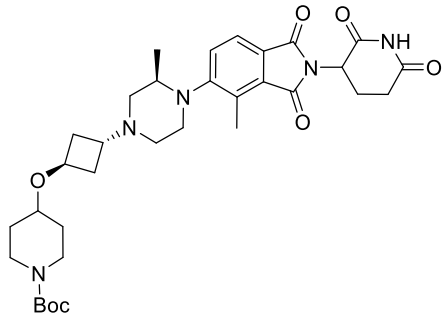
Etapa 3: preparación de 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada/mezcla de 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (386 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv) y 4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindol-1,3-diona (339 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv) en DMSO se agregó DIEA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. El residuo se

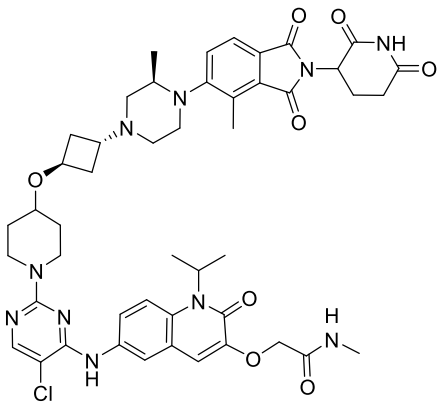
purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; 254 nm) para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 43 %) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 382,25 [MH^+].

Etapa 4: preparación de 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxoisoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un tubo sellado de 8 ml se agregó 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv), trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (321 mg, 2,6 mmol, 5,0 equiv), [1,3-bis[2,6-bis(propan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il]dicloro(3-cloropiridin-1-io-1-il)paladio (34 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv), K_2CO_3 (212 mg, 1,5 mmol, 3,0 equiv) y dioxano (5 ml), la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con salmuera (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10:1) para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxoisoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (234 mg, 73 %) como un sólido marrón. MS (ESI): *m/z* 624,30 [$M+H]^+$.

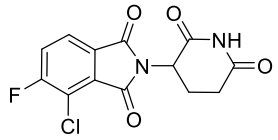
Etapa 5 – 6: preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



El compuesto 193 se preparó de manera análoga al compuesto 187 después de las etapas 8 – 9 usando material fabricado en la etapa 4 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, CH_3CN/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 0 % a 70 % en 30 min; 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxoisoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (78,1 mg, 21 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): *m/z* 911,30 [MH^+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,47(m,1H), 3,35(m,1H), 3,23 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 4,7 Hz, 6H), 2,62 (s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,20 - 2,01 (d, *J* = 13,0 Hz, 4H), 1,94(m,2H), 1,84 (d, *J* = 12,3 Hz, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 0,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

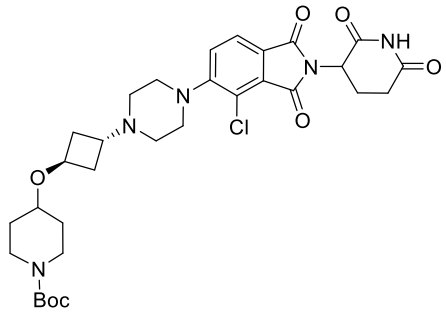
Ejemplo 52: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 200)

Etapa 1-2: Preparación de 4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindol-1,3-diona



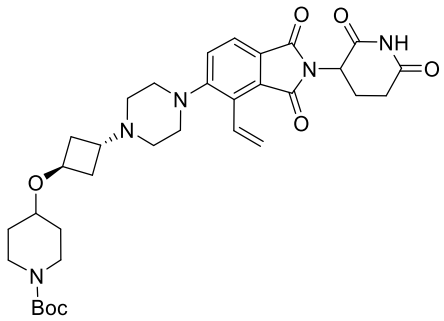
El compuesto del título se preparó análoga al compuesto 35 después de la etapa 2 – 3 usando ácido 3-cloro-4-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico.

Etapa 3: Preparación de 4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



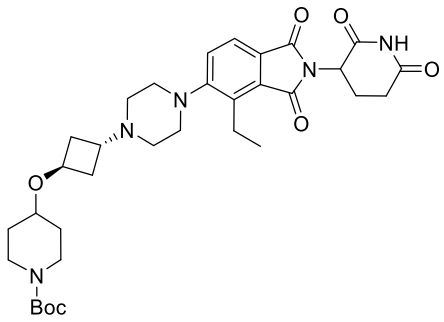
En un tubo de 10 ml se agregaron 4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindol-1,3-diona (440 mg, 1,4 mmol, 1,2 equiv) y 4-[(1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,1 mmol, 1 equiv) en DMSO (1,5 ml). A la mezcla anterior se añadió DIEA (0,5 ml, 2,8 mmol, 2 equiv). La mezcla resultante se selló y se agitó durante la noche a 90 °C. La reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en ,30 min; 254 nm) para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (480 mg, 64 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 630,20 [MH^+].

Etapa 4: Preparación de 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etenil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un tubo sellado de 30 ml se agregaron 4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5- il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (733 mg, 4,8 mmol, 10,0 equiv), catalizador de Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-o-picolina (38 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv), K_2CO_3 (197 mg, 1,4 mmol, 3,0 equiv) y dioxano (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 105 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). La solución de filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etenil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 61 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): *m/z* 622,35 $[M+H]^+$.

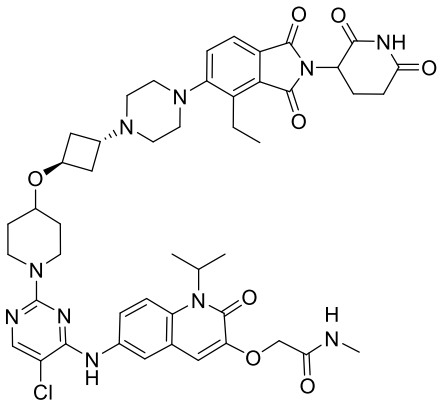
Etapa 5: Preparación de 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se agregaron 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etenil-1,3- dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

(180 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv), THF (5 ml) y 10 % Pd/C (90 mg). La mezcla resultante se purgó con vacío y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno con un balón de hidrógeno. La reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con THF (2 x 100 ml). La solución de filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 99 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): *m/z* 624,40 [MH^+].

Etapas 6-7: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

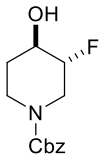


El compuesto 200 se preparó de manera análoga al compuesto 208 después de la etapa 11-12 usando el material fabricado en la etapa 5 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, CH_3CN: agua (c (NH_4HCO_3) = 0,01 M) = gradiente de 0 a 55 % durante 30 min; 220/254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etil-1,3-dioxoisoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (81,3 mg, 39 %) como un sólido amarillo. MS (ES^-): *m/z* 921,25 [MH^+]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25-4,05 (m, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,23 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,98-2,91 (m, 3H),

2,90-2,80 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,62-1,53 (d, *J* = 6,9 Hz, 7H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 4H).

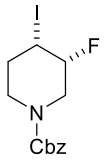
Ejemplo 53: Síntesis de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil) -4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3-fluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (compuesto 201)

Etapa 1: preparación de 3-fluoro-4-hidroxi-piperidina-1- carboxilato de bencilo



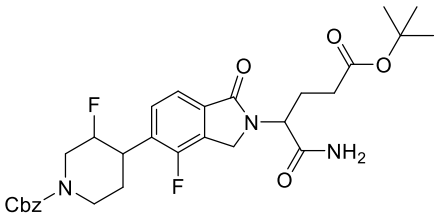
Una mezcla de 3-fluoro-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (35 g, 139,3 mmol, 1 *eq*) en etanol (350 ml) se agregó borohidruro de sodio (5,8 g, 153,2 mmol, 1,1 *eq*) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0-25 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se añadió lentamente en agua (200 ml) a 0 °C, después se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio (3 x 200 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; B%: 20 % - 50 %, 20 min) para proporcionar 3-fluoro-4-hidroxi-piperidina-1- carboxilato de bencilo (20 g, 56 %) como un aceite amarillo y 3-fluoro-4-hidroxi- piperidina-1-carboxilato de bencilo (7 g, 19 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 - 7,47 (m, 5 H), 5,28 - 5,17 (m, 2 H), 4,47 - 4,35 (m, 1 H), 4,22 – 3,87 (m, 2 H), 3,82 - 3,73 (m, 2 H), 3,44 - 3,35 (m, 1 H), 1,90 - 1,78 (m, 1 H), 1,53 - 1,42 (m, 1 H).

Etapa 2: preparación de 3-fluoro-4-yodo-piperidina-1-carboxilato de bencilo



Una mezcla de 3-fluoro-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de bencilo (5 g, 19,7 mmol, 1 *eq*), trifenilfosfina (10,36 g, 39,5 mmol, 2 *eq*), imidazol (4,03 g, 59,2 mmol, 3 *eq*) y yodo (7,5 g, 29,6 mmol, 1,5 *eq*) en tolueno (70 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, después la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para proporcionar 3-fluoro-4- yodo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (2 g, 27 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 - 7,29 (m, 5 H), 5,14 - 5,03 (m, 2 H), 4,72 - 4,60 (m, 1 H), 4,13 - 4,00 (m, 2 H), 3,85 - 3,71 (m, 1 H), 3,17 – 2,92 (m, 1 H), 2,19 - 2,04 (m, 2 H).

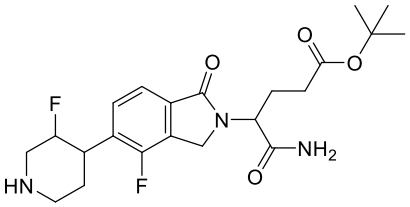
Etapa 3: preparación de 4-[2-(4-*terc*-butoxi-1-carbamoil-4- oxo-butil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de bencilo



A un vial de 15 ml equipado con una barra agitadora se agregó 3-fluoro-4-yodo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,8 g, 5,0 mmol, 1 *eq*), 5-amino-4-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (2,1 g, 5,0 mmol, 1 *eq*), Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)(PF_6) (56 mg, 0,05 mmol, 0,01 *eq*), $NiCl_2$.dtbbpy (9,86 mg, 0,2 mmol, 0,005 *eq*), TTMSS (1,23 g, 5,0 mmol, 1,53 ml, 1 *eq*), carbonato de sodio (1,1 g, 9,9 mmol, 2 *eq*) y 1,2-dicloroetano (20 ml), el vial se selló en nitrógeno, la reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 34 W (7 cm de distancia), con ventilador de enfriamiento para mantener la reacción temperature a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (TFA) - ACN]; B%: 40 % - 70 %, 20 min) para proporcionar 4-[2-(4-*terc*-butoxi-

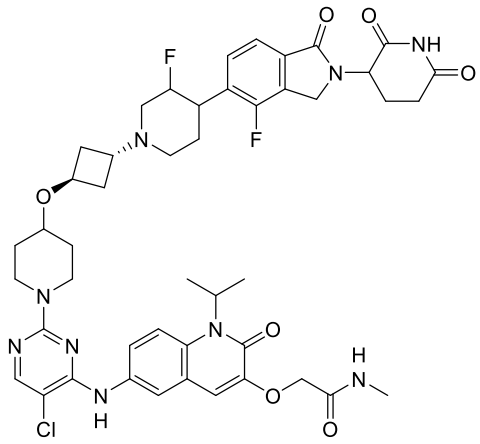
1-carbamoil-4-oxo-butil)-4-fluoro-1-oxo- isoindolin-5-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de bencilo (700 mg, 24 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 572,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: preparación de 5-amino-4-[4-fluoro-5-(3-fluoro-4- piperidil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-[2-(4-*terc*-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin -5-il]-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de bencilo (700 mg, 1,2 mmol, 1 *eq*) en trifluoretanol (10 ml), tetrahidrofurano (10 ml) se agregó 10 % de paladio en carbono activado (300 mg), 20 % de hidróxido de paladio en carbono activado (200 mg) y después la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-amino-4-[4-fluoro-5-(3-fluoro-4-piperidil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (400 mg, 74 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

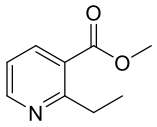
Etapa 5- 7: preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil) -4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3-fluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



El compuesto 201 se preparó de manera análoga al compuesto 188 después de la etapa 7-9 usando el material fabricado en la etapa 4 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B%: 12 % - 42 %, 10 min) para proporcionar formiato de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3-fluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (65,2 mg, 28 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 916,2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 - 10,95 (m, 1 H), 8,89 - 8,80 (m, 1 H), 8,29 - 8,21 (m, 1 H), 8,07 - 8,04 (m, 1 H), 8,02 – 7,94 (m, 2 H), 7,72 - 7,65 (m, 3 H), 7,60 - 7,53 (m, 1 H), 7,06 - 7,01 (m, 1 H), 5,57 - 5,20 (m, 1 H), 5,16 - 5,08 (m, 1 H), 4,92 - 4,72 (m, 1 H), 4,62 - 4,52 (m, 3 H), 4,44 - 4,35 (m, 1 H), 4,22 - 4,09 (m, 3 H), 3,54 (br dd, *J*=8,0, 4,2 Hz, 3 H), 2,95 – 2,84 (m, 3 H), 2,71 - 2,67 (m, 3 H), 2,65 - 2,62 (m, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 2,47 - 2,33 (m, 2 H), 2,27 - 2,10 (m, 3 H), 2,07 – 1,96 (m, 4 H), 1,89 - 1,79 (m, 4 H), 1,58 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H), 1,45 - 1,34 (m, 2 H).

Ejemplo 54: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metil-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 203)

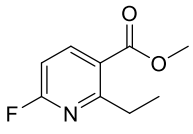
Etapa 1: Preparación de 2-etilpiridina-3-carboxilato de metilo



A una mezcla de 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (7 g, 40,8 mmol, 5,3 ml, 1 *eq*) y dietilzinc (1 M, 49,0 ml, 1,2 *eq*) en dioxano (70 ml) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (2,39 g, 3,3 mmol, 0,08 *eq*) en una porción a 20 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas, después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron *al vacío.* El residuo se purificó mediante cromatografía

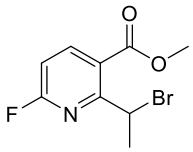
de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1, 5/1) para producir 2-etilpiridina-3-carboxilato de metilo (6,4 g, 95 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 166,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 2-etil-6-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo



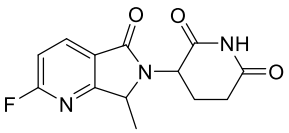
Una mezcla de 2-etilpiridina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 3,0 mmol, 1 *eq*) y fluoruro de plata(ii) (1,32 g, 9,1 mmol, 3 *eq*) en acetonitrilo (8 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas en nitrógeno. La mezcla se filtró, y la solución de filtrado se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 7/1) para proporcionar 2-etil-6-fluoro-piridina -3-carboxilato de metilo (280 mg, 50 %) como un aceite incoloro.

Etapa 3: Preparación de 2-(1-bromoetil)-6-fluoro-piridina-3- carboxilato de metilo



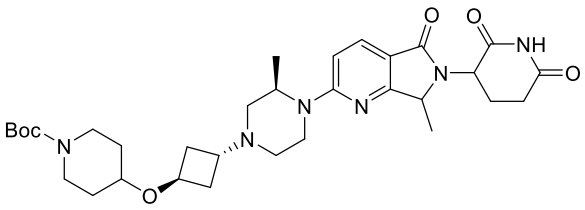
A una mezcla de 2-etil-6-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (3,93 g, 21,4 mmol, 1 *eq*) en tetracloruro de carbono (60 ml) se agregó AIBN (3,52 g, 21,4 mmol, 1 *eq*) y N-bromosuccinimida (5,73 g, 32,2 mmol, 1,5 *eq*) en una porción a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos, después se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se filtró. La solución de filtrado se concentró *al vacío* a 45 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~20 % acetato de etilo/éter de petróleo, 120 ml/min) para dar 2-(1-bromoetil)-6-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (4,87 g, 86 %) como un aceite amarillo.

Etapa 4: Preparación de 3-(2-fluoro-7-metil-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b] piridin-6-il)piperidina-2,6-diona



A una mezcla de hidrocloruro de 3-aminopiperidina-2,6-diona (3,06 g, 18,6 mmol, 1 *eq*) y 2-(1-bromoetil)-6-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (4,87 g, 18,6 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (12,01 g, 92,9 mmol, 5 *eq*) en una porción a 20 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas, después se enfrió a 25 °C. La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para proporcionar 3-(2-fluoro-7-metil-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il) piperidina-2,6-diona (2,14 g, 42 %) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 276,1 $[M+1]^+$.

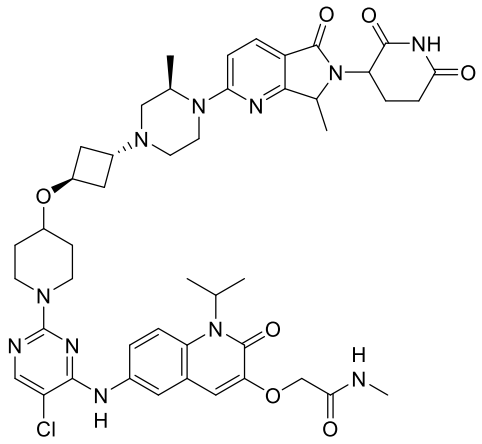
Etapa 5: Preparación de 4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7- metil-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-(2-fluoro-7-metil-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)piperidina- 2,6-diona (313 mg, 1,1 mmol, 1 *eq*) y 4-[3-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il] ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,1 mmol, 1 *eq*) en sulfóxido de dimetilo (8 ml) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (584 mg, 4,5 mmol, 0,8 ml, 4 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua (20 ml) y y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC

preparativa (fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B%: 15 %-35 %, 10min) para proporcionar 4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7-metil-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridina -2-il]-3-metil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (178 mg, 26 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 611,3 $[M+1]^+$.

Etapas 6-7: Preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-dioxo-3- piperidil)-7-metil-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



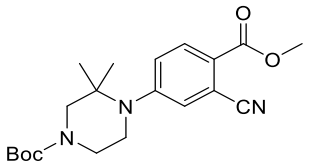
El compuesto 203 se preparó de manera análoga al compuesto 189 después de la etapa 5-6 usando el material fabricado en la etapa 5 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 10 %-40 %, 10 min) para proporcionar formiato de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7 -metil-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (101 mg, 36 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 910,3 $[M+1]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (dt, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 5,52 - 5,17 (m, 1H), 4,71 (br dd, J = 5,2 12,4 Hz, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,22 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 3,24 (br t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,69 (d, J = 4,5 Hz,

3H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 4H), 1,87 - 1,78 (m, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,39 (br dd, *J* = 6,8, 14,4 Hz, 5H), 1,19 (dd, *J* = 3,2, 6,4 Hz, 3H).

El compuesto 204 puede prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 203.

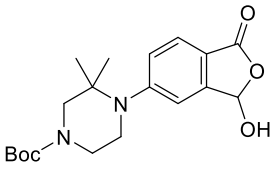
Ejemplo 55: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (compuesto 211)

Etapa 1: Preparación de 4-(3-ciano-4-metoxicarbonil-fenil)- 3,3-dimetil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



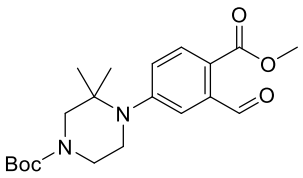
3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo combinado (1,5 g, 7,0 mmol, 1 *eq*), 4-bromo-2-ciano-benzoato de metilo (1,68 g, 7,0 mmol, 1 *eq*), carbonato de cesio (6,84 g, 21,0 mmol, 3 *eq*) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)(2'- metilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (476 mg, 0,3 mmol, 0,08 *eq*) en dioxano (30 ml) y se desgasificó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas, después se enfrió hasta 20 °C, se filtró con una almohadilla de celite. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 4:1) para proporcionar 4-(3-ciano-4-metoxicarbonil-fenil)-3,3-dimetil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,76 g, 67 %) como una goma amarilla. MS (ESI) *m/z*: 374,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (br s, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,21 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de 4-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-({1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metilpropan-2-il}(metil)amino)-2-cianobenzoato de metilo (34,6 g, 83,0 mmol, 1,0 equiv) y NaH_2PO_4 (49,8 g, 415,0 mmol, 5,0 equiv) en pirazina:AcOH:H_2O (4:2:1, 350 ml) se agregó Raney Ni (21,3 g, 249,0 mmol, 3,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 3 días a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 200 ml). El filtrado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EA = 5:1) para proporcionar 4-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (24 g, 77 %) como un aceite. MS (ESI): *m/z* 361,2 [MH^+].

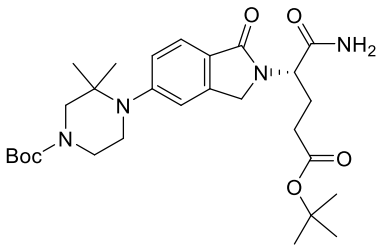
Etapa 3: Preparación de 4-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 4-(3-hidroxi-1-oxo-3H-2-benzofuran-5-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (12,2 g, 33,6 mmol, 1,0 equiv) en 100 ml DMF se trató con K_2CO_3 (13,9 g, 100,9 mmol, 3,0 equiv) durante 3 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de MeI (7,2 g, 50,5 mmol, 1,5 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EA =

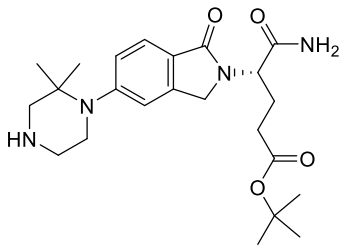
4:1) para proporcionar 4-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,5 g, 75 %) como un sólido.

Etapa 4: Preparación de 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



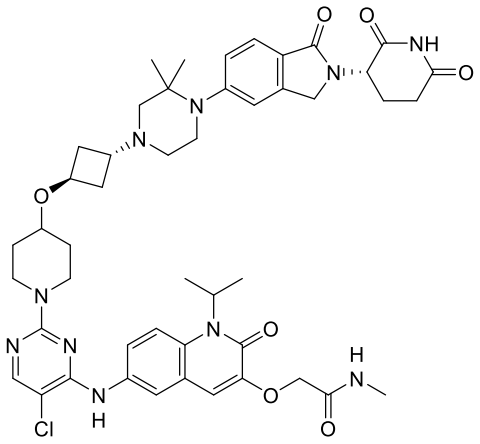
4-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo combinado (9,5 g, 23,9 mmol, 1,0 equiv) y hidrocloruro (4S)-4-amino-4-carbamoilbutanoato de terc-butilo (5,7 g, 23,9 mmol, 1,0 equiv) en DCE (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 40 °C en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió $NaBH_3CN$ (4,1 g, 71,7 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 40 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (fase móvil, CH_3CN / agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 5 % a 70 % en 50 min; 254 nm) para proporcionar 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,6 g, 76 %) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 531,40 [MH^+].

Etapa 5: Preparación de (4S)-4-carbamoil-4-[5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)-1-oxo-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo



A una mezcla agitada de 4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,6 g, 17,9 mmol, 1,0 equiv) en 100 ml i-PrOH se agregó TMSCl (29,2 g, 268,0 mmol, 15,0 equiv) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se diluyó con agua (500 ml), se neutralizó el pH a 7 con Na_2CO_3 saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (4S)-4-carbamoil-4-[5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)-1-oxo-3H-isoindol-2-il]butanoato de terc-butilo (6,3 g, 82 %) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 471,30 [MH^+].

Etapa 6-8: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



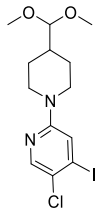
El compuesto 211 se preparó de manera análoga al compuesto 201 después de la etapa 5-7 usando el material fabricado en la etapa 5 de este ejemplo. El producto crudo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (fase móvil, THF/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 5 % a 40 % en 45 min; 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (3,3 g, 54 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (q, J = 4,8, 3,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,360-5,10 (m, 1H), 5,07 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,38 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 4,31-4,11 (m, 3H), , 3,52 (s, 1H), 3,22 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (d, J = 13,5 Hz, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,82 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,50 (s, 2H), 1,05 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 909,30 [MH^+].

El compuesto 170 puede prepararse mediante un procedimiento análogo al compuesto 211.

Ejemplo 56: Síntesis de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (Compuesto 215)

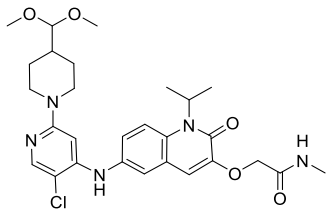
Etapa 1: Preparación de 5-cloro-2-[4-(dimetoximetil) piperidin-1-il]-4-yodopiridina



A una solución agitada de 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (2,0 g, 7,8 mmol, 1,0 equiv) y 4-(dimetoximetil) piperidina (1,2 g, 7,8 mmol, 1,0 equiv) en DMSO (10 ml) se agregó DIEA (3,0 g, 23,3 mmol, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C. La reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, C18 gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 0 % a 80 % en

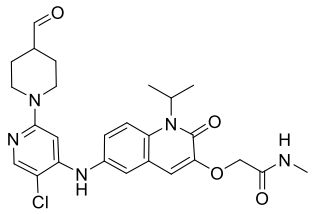
30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 5-cloro-2-[4-(dimetoximetil) piperidin-1-il]-4-yodopiridina (2,2 g, 71 %) como un aceite. MS (ESI): m/z 396,95 [MH^+].

Etapa 2: Preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida)



A una solució agitada de 5-cloro-2-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]-4-yodopiridina (1,2 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv) y 2-[(6-amino-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (0,9 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv) en THF (60 ml) se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxi-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (0,5 g, 0,6 mmol, 0,2 equiv) y Cs_2CO_3 (2,9 g, 9,1 mmol, 3,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 90 °C en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH = 10:1) para proporcionar 2-{[6-({5-cloro-2-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida) (1,5 g, 90 %) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 558,40 [MH^+].

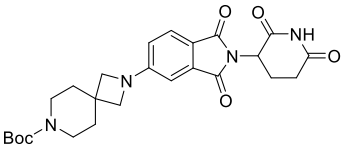
Etapa 3: preparación de 2-[(6-{[5-cloro-2-(4-formilpiperidin-1-il)piridin-4-il]amino}-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida



A una solución agitada de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-(dimetoximetil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (500,0 mg, 0,9 mmol, 1,0 equiv) en 8 ml DCM

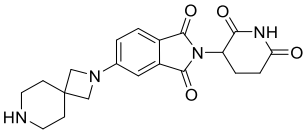
se agregó H_2O (2 ml) y TFA (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 40 °C, después se concentró al vacío para proporcionar 2-[(6-{[5-cloro-2-(4-formilpiperidin-1-il)piridin-4-il]amino}-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (420 mg) como un aceite. MS (ESI): *m/z* 512,30 [MH^+].

Etapa 4: preparación de 2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (400,0 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindol-1,3-diona (488,2 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) en DMSO (4 ml) se agregó DIEA (685,3 mg, 5,3 mmol, 3,0 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C, después se enfrió a temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, C18 gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 0 % a 60 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 32 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): *m/z* 483,30 [MH^+].

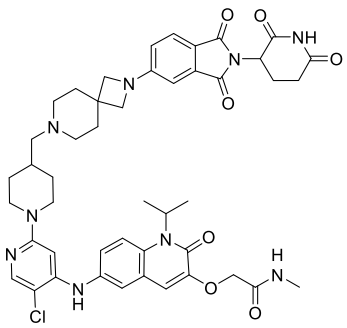
Etapa 5: preparación de 5-{2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona



A una solución agitada de 2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (280,0 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) en DCM (5 ml) se agregó TFA (1,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas,

después se concentró a presión reducida para proporcionar 5-{2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona (222 mg) como un aceite. MS (ESI): *m/z* 383,15 [MH^+].

Etapa 6: preparación de 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida



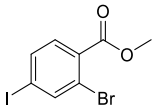
Una mezcla de 5-{2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona (222,0 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) y 2-[(6-{[5-cloro-2-(4-formilpiperidin-1-il)piridin-4-il]amino}-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida (297,2 mg, 0,6 mmol, 1,0 equiv) en DCE (15 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (369,1 mg, 1,7 mmol, 3,0 equiv) y la mezcla resultante se agitó 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL), la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, C18 gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 0 % a 55 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida (89,2 mg, 17 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz,

1H), 7,49 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2, Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4, Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 12,8, Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,00 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,73-1,67 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,01 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H); MS (ESI): *m/z* 878,25 [MH^+].

Usando el procedimiento anterior y las condiciones encontradas en otras partes en esta aplicación, el experto en la técnica puede preparar los siguientes compuestos: Compuesto 229, Compuesto 230, Compuesto 231, Compuesto 232, Compuesto 233, Compuesto 237, Compuesto 240, Compuesto 243, Compuesto 247, Compuesto 251, Compuesto 252, Compuesto 257, y Compuesto 258.

Ejemplo 57: Síntesis de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (Compuesto 218)

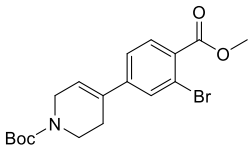
Etapa 1: preparación de 2-bromo-4-yodo-benzoato de metilo



Una solución de ácido 2-bromo-4-yodo-benzoico (10 g, 30,59 mmol, 1 *eq*) y carbonato de potasio (12,68 g, 91,77 mmol, 3 *eq*) en *N,N*-formamida de dimetilo (100 ml) se agregó yoduro de metilo (8,68 g, 61,18 mmol, 3,8 ml, 2 *eq*), después la mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1) para proporcionar 2-bromo-4 -yodo-benzoato de metilo (10 g, 96 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz,

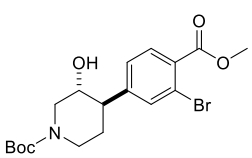
$CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

etapa 2: preparación de 4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)- 3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo



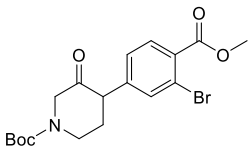
Una mezcla de 2-bromo-4-yodo-benzoato de metilo (6,2 g, 18,19 mmol, 1 *eq*), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,62 g, 18,19 mmol, 1 *eq*), diclorometano de [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,33 g, 1,82 mmol, 0,1 *eq*) y carbonato de potasio (5,03 g, 36,37 mmol, 2 *eq*) en agua (10 ml) y dioxano (100 ml) se agitó a 55 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 10/1) para proporcionar 4-(3- bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,5 g, 90 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,17(s, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,65(t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,55 – 2,45 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 3: preparación de 4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)- 3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1- carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,52 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó gota a gota dimetil sulfuro borano (10 M, 0,8 ml, 3 *eq*) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 12 h a 25 °C. Después, se agregó una solución de sodio perborato tetrahidrato (1,16 g, 7,57 mmol, 1,5 ml, 3 *eq*) en agua (15 ml) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución de sulfito sódico saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =20/1 s 1/1) para proporcionar 4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3-hidroxi-piperidina -1-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 77 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 – 3,65 (m, 1H), 2,85 – 2,55 (m, 3H), 1,90 – 1,65(m, 2H), 1,49 (s, 9H).

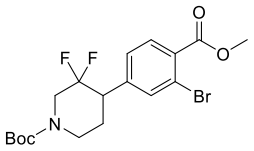
Etapa 4: preparación de 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-3-oxo-4- piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



Una solución de 4-(1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-piperidil)benceno-1,2- dicarboxilato de dimetilo (3,6 g, 9,15 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (40 ml) se agregó el reactivo Dess-Martin (15,52 g, 36,60 mmol, 4 *eq*) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =20/1 a 1/1) para proporcionar 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-3-oxo-4-piperidil)benceno-1,2-

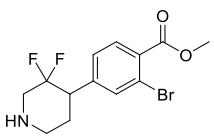
dicarboxilato de dimetilo (3,2 g, 89 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,73 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,95 – 3,93 (m, 1H), 3,91 (d, *J*=1,6 Hz, 6H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,59 – 3,47 (m, 1H), 2,40 – 2,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 5: preparación de 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-3,3-difluoro-4- piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



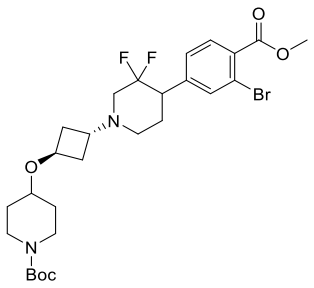
A una solución de 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-3-oxo-4-piperidil)benceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (3,2 g, 8,18 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (40 ml) se agregó gota a gota 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ^4-sulfanil)etanamina (4,52 g, 20,44 mmol, 4,5 ml, 2,5 *eq*) a -78 °C, después la mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1 a 1/1) para proporcionar 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-3,3-difluoro-4-piperidil)benceno-1,2- dicarboxilato de dimetilo (2 g, 59 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 357,9 [M-55] $^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 7,72 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,70 – 4,21 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 3,05 – 2,75 (m, 2H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 6: preparación de 2-bromo-4-(3,3-difluoro-4-piperidil) benzoato de metilo



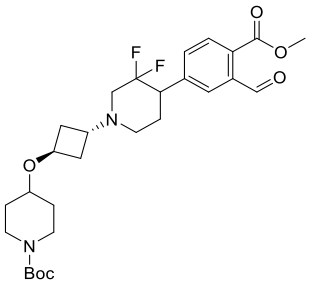
Una solución de 4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,3-difluoro-piperidina-1- carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,3 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (10 ml) se agregó gota a gota ácido trifluoroacético (8,14 g, 71,4 mmol, 31,02 *eq*) a 25 °C, después la mezcla se agitó durante 30 minutos a 25 °C. La reacción se concentró al vacío, el residuo se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml)se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 2-bromo-4-(3,3-difluoro-4- piperidil)benzoato de metilo (760 mg, 99 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 336,0 $[M+H]^+$.

Etapa 7: preparación de 4-[3-[4-(3-bromo-4-metoxicarbonil- fenil)-3,3-difluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



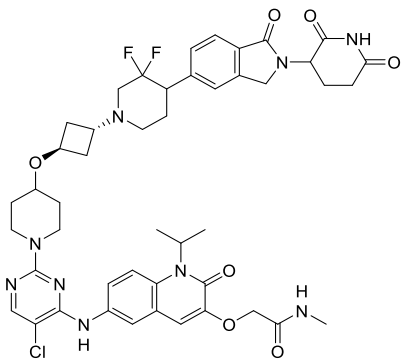
Una solución de 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (956 mg, 2,37 mmol, 1,2 *eq*), 2-bromo-4-(3,3-difluoro-4-piperidil) benzoato de metilo (660 mg, 1,98 mmol, 1 *eq*) y *N,N*-diisopropiletilamina (766 mg, 5,93 mmol, 1 ml, 3 *eq*) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 35 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 0/1) para proporcionar 4-[3-[4-(3-bromo-4-metoxi carbonil-fenil)-3,3-difluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (860 mg, 74 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 589,1 $[M+1]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 – 3,75 (m, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,17 – 2,90 (m, 5H), 2,35 – 2,10 (m, 6H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,55 – 1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 8: preparación de 4-[3-[3,3-difluoro-4-(3-formil-4-metoxi carbonil-fenil)-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[3-[4-(3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-3,3-difluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (860 mg, 1,46 mmol, 1 *eq*) en *N,N*-formamida de dimetilo (10 ml) se agregó acetato de paladio (33 mg, 1,46 mmol, 0,1 *eq*), triciclohexilfosfina (41 mg, 0,15 mmol, 0,1 *eq*), carbonato de sodio (155 mg, 1,46 mmol, 1 *eq*), silicano de trietilo (511 mg, 4,39 mmol, 3 *eq*) y 2-isociano-2-metil-propano (243 mg, 2,93 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 65 °C durante 12 horas en un recipiente de reacción de teflón. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 4-[3-[3,3-difluoro-4-(3-formil-4-metoxicarbonil-fenil)-1-piperidil] ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (690 mg, 88 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 537,3 $[M+1]^+$.

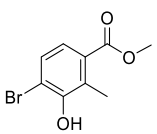
Etapa 9-11: preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)- 1-oxo-isoindolin-5-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto 161 siguiendo las etapas 12 – 14 con el material hecho en la etapa 8 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; fase móvil: [agua (0,225 % FA) - ACN]; B%: 16 % - 46 %, 10 min) para proporcionar formiato de 2-[[6-[[5-cloro-2 -[4-[3-[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (48,5 mg, 15 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z*: 916,3 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,72 – 7,65 (m, 3H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 5,70 – 5,23 (m, 1H), 5,20 – 5,10 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 4,07 (m, 3H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,22 – 3,10 (m, 3H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,70 – 2,66 (m, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,28 – 2,09 (m, 4H), 2,06 – 1,96 (m, 4H), 1,89 – 1,79 (m, 3H), 1,60 – 1,55 (m, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 2H).

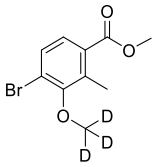
Ejemplo 58 Síntesis de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(metoxi-d3)-1-oxoisoindolin-5-il)-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 225)

Etapa 1: preparación de 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo



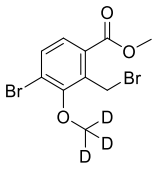
A una solución de terc-butilamina (13,20 g, 180,531 mmol, 1 equiv) en diclorometano (500 ml) a -78 °C se agregó gota a gota durante 30 minutos una solución de bromo (28,85 g, 180,531 mmol, 1 equiv) en 50 ml de diclorometano. La solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Mientras se mantenía la temperatura a -78 °C, una solución de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (30 g, 180,531 mmol, 1 equiv) en 150 ml de diclorometano se agregó a la mezcla de reacción gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla se lavó con 20 % de ácido cítrico acuoso y después salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % EA en hexano) para producir 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (19,0 g, 43 %) como un sólido blanco.

Etapa 2: preparación de 4-bromo-3-(metoxi-d_3)-2-metilbenzoato de metilo



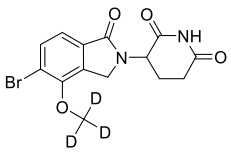
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó 4-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (2,43 g, 9,915 mmol, 1,00 equiv), metan-d_3-ol (1,80 g, 50 mmol) y trifenilfosfina (5,24 g, 20 mmol) en THF (50 ml). Después se añadió una solución de diisopropil azodicarboxilato (4,04 g, 20 mmol) en THF (50 ml) en el sistema de reacción lentamente a 0 ^{o}C en 15 minutos. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 1 hora, la solución resultante se dejó agitar a 60 ^{o}C durante 12 horas. La reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/PE = 1/100) para proporcionar 4-bromo-3-(metoxi-d3)-2-metilbenzoato de metilo (2,2 g, 85 %) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Etapa 3: preparación de 4-bromo-2-(bromometil)-3-(metoxi-d3)benzoato de metilo



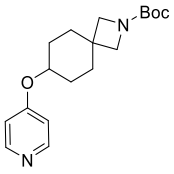
4-bromo-3-(metoxi-d3)-2-metilbenzoato de metilo combinado (1,0 g, 3,815 mmol, 1,00 equiv), N-bromosuccinimida (0,68 g, 3,821 mmol, 1,00 equiv), y azobisisobutironitrilo (0,10 g, 0,609 mmol, 0,16 equiv) en CCl_4 (10 ml). La reacción se agitó a 70 ºC durante toda la noche, se concentró al vacío para producir 4-bromo-2-(bromometil)-3-(metoxi-d_3)benzoato de metilo (1,3 g) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: preparación de 3-(5-bromo-4-(metoxi-d3)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



4-bromo-2-(bromometil)-3-(metoxi-d3)benzoato de metilo combinado (1,3 g, 3,8 mmol, 1,00 equiv), cloruro de 2,6-dioxopiperidin-3-aminio (0,63 g, 3,8 mmol, 1,00 equiv), trietilamina (1 ml, 7,2 mmol, 1,89 equiv) en acetonitrilo (10 ml). Después de agitar a 60 ºC durante 12 horas seguido de retirar el solvente de reacción, se añadió ácido acético (2 ml). Y la solución resultante se agitó a 120 ºC durante 2 horas, después se concentró al vacío. El producto crudo se lavó mediante H_2O (100 ml) y se secó al vacío a 60 ºC durante más de 2 horas para proporcionar 3-(5-bromo-4-(metoxi-d3)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-dion (0,84 g, 62 %) como un sólido negro. MS (ESI): m/z 356,15 [MH^+].

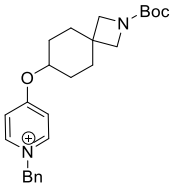
Etapa 5: preparación de 7-(piridin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-cloropiridina (8,8 g, 77 mmol, 1 equiv) y 7-hidroxi-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (18 g, 77 mmol, 1 equiv) en DMSO (200 ml) se

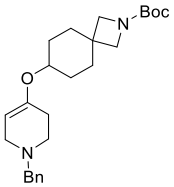
agregó gota a gota terc-butóxido de potasio en THF (1M, 395 mg, 3,5 mmol, 4 equiv) a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE / EA = 1:1) para proporcionar 7-(piridin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (10 g, 40 %) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 379,20 [MH^+].

Etapa 6: preparación de 1-bencil-4-{[2-(terc-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il]oxi}piridin-1-io



A una solución agitada de 7-(piridin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (10 g, 31 mmol, 1 equiv) en DCM (100 ml) se agregó gota a gota bromuro de bencilo (8 g, 47 mmol, 1,5 equiv) a 0 ℃. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se suspendió en PE, se filtró, la torta de filtro se secó para proporcionar 1-bencil-4-{[2-(terc-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il]oxi}piridin-1-io (13 g, 100 %) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 409,25 [MH^+].

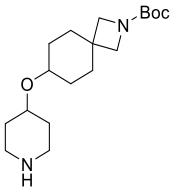
Etapa 7: preparación de 7-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 1-bencil-4-{[2-(terc-butoxicarbonil)-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il]oxi}piridin-1-io (13 g, 31 mmol, 1 equiv) en MeOH (100 ml) se agregó $NaBH_4$ (4,8 g, 126 mmol, 4 equiv) a 0 ℃. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, se diluyó con agua, la

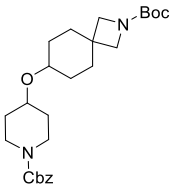
capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE / EA = 1:1) para proporcionar 7-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (9 g, 68 %) como un sólido blanco. MS (ES+): m/z 413,30 [MH^+].

Etapa 8: preparación de 7-(piperidin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 7-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (9 g, 21 mmol, 1 equiv) en 100 ml MeOH se agregó $Pd(OH)_2/C$ (3 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno durante algunas veces, después se agitó durante toda la noche en atmósfera de hidrógeno usando un balón de hidrógeno. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(piperidin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (8 g, 100 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 319,15 [MH^+].

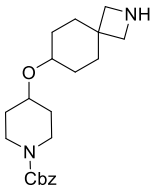
Etapa 9: preparación de 7-({1-[(benciloxi)carbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il}oxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 7-(piperidin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (7 g, 21 mmol, 1 equiv) y Et_3N (6 g, 64 mmol, 3 equiv) en DCM (70 ml) se agregó gota a gota cloroformiato de bencilo (4 g, 23 mmol, 1,1 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa

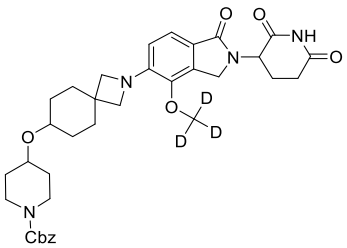
(columna, gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 7-({1-[(benciloxi)carbonil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il}oxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (5 g, 51 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 459,35 [MH^+].

Etapa 10: preparación de 4-{2-azaspiro[3,5]nonan-7-iloxi}piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una solución agitada de 7-({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}oxi)-2-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (5 g, 10 mmol, 1 equiv) en DCM (40 ml) se agregó gota a gota TFA (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó a pH 7 con Na_2CO_3 saturado (ac.). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2, se concentró para proporcionar 4-{2-azaspiro[3,5]nonan-7-iloxi}piperidina-1-carboxilato de bencilo (3,7 g, 94 %) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 359,20 [MH^+].

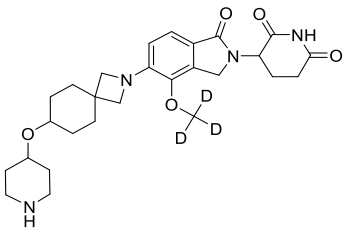
Etapa 11: preparación de 4-((2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(metoxi-d3)-1-oxoisoindolin-5-il)-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 4-{2-azaspiro[3,5]nonan-7-iloxi}piperidina-1-carboxilato de bencilo (602 mg, 1,679 mmol, 1,20 equiv) y 3-(5-bromo-4-(metoxi-d3)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,404 mmol, 1,00 equiv) en DMF (18 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (1,48g, 4,528 mmol, 2,99 equiv) y [1,3-Bis(2,6-Di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilidene](3-cloropiridil)dicloropaladio(II) (118

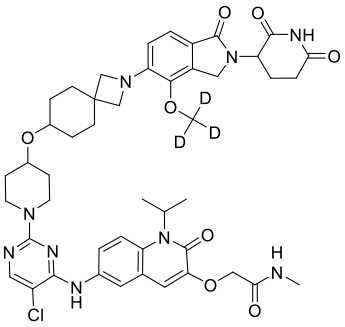
mg, 0,140 mmol, 0,10 equiv). Después de agitar a 100 °C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente,H_2O (100 ml) se añadió a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 10 % a 55 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(2H3)metoxi-1-oxo-3H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (367 mg, 41 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 634,25 [MH^+].

Etapa 12: preparación de 3-(4-(metoxi-d3)-1-oxo-5-(7-(piperidin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregó 4-((2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(metoxi-d3)-1-oxoisoindolin-5-il)-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (367 mg, 0,6 mmol, 1,00 equiv) en alcohol isopropílico (15 ml) y tetrahidrofurano (3 ml). Después $Pd(OH)_2/C$ (220 mg, 1,6 mmol, 2,71 equiv) se agregó en una porción, la mezcla se desgasificó y se purgó con gas de H_2 varias veces, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 3-(4-(metoxi-d3)-1-oxo-5-(7-(piperidin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (280 mg, 97 %) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 500,40 [MH^+].

Etapa 13: preparación de 2-((6-((5-cloro-2-(4-((2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(metoxi-d3)-1-oxoisoindolin-5-il)-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida

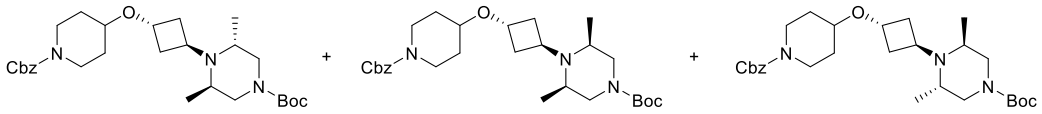


En un tubo sellado de 10 ml, 3-(4-(metoxi-d3)-1-oxo-5-(7-(piperidin-4-iloxi)-2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona combinada (225 mg, 0,5 mmol, 1,50 equiv), DIEA (0,8 ml, 4,6 mmol, 15,32 equiv) y DMSO (5 ml). A la mezcla anterior se agregó 2-({6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (130,8 mg, 0,3 mmol, 1,00 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Columna, C18; fase móvil, MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3) gradiente de 10 % a 60 % en 30 min; Detector 254 nm) para proporcionar 2-((6-((5-cloro-2-(4-((2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(metoxi-d3)-1-oxoisoindolin-5-il)-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il)oxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)-N-metilacetamida (80 mg, 30 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 899,40 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 10,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50-4,21 (m, 2H), 4,17-4,01 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 5H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,06-2,82 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 4H), 2,46-2,23 (m, 2H), 2,08-1,69 (m, 8H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 8H), 1,44-1,24 (m, 4H).

Usando el procedimiento anterior y las condiciones encontradas en otras partes en esta aplicación, el experto en la técnica puede preparar los siguientes compuestos: Compuesto 227.

Ejemplo 59: Preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-dioxo- 3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (Compuesto 248)

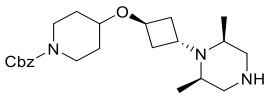
Etapa 1: preparación de (3S,5R)-4-[3-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-3,5- dimetil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 4-(3-aminociclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (5,04 g, 16,6 mmol, 1 *eq*) y N,N-diacetonilcarbamato de *terc*-butilo (3,8 g, 16,6 mmol, 1 *eq*) en metanol (50 ml) y ácido acético (5 ml) se agregó borano de 2-metilpiridina (8,86 g, 82,3 mmol, 5 *eq*) a 25 °C, después la mezcla se agitó durante 12 horas a 50 °C. La reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con bicarbonato de sodio (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70 mm,10 um); fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; B%: 25 %-55 %,20 min). El producto se separó mediante SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm*50 mm, I.D, 10 um; fase móvil: metanol (0,1 % NH3H2O) en CO_2 de 35 % a 35%; velocidad de flujo: 50 ml/min; longitud de onda: 220 nm), después se separó adicionalmente mediante SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AS-H 250mm*30mm, I.D, 5 um; fase móvil: metanol (0,1%NH_3H_2O) en CO_2 de 15 % a 15 %; velocidad de flujo: 50 ml/min; longitud de onda: 220 nm). Pico 1, asignado tentativamente como (3R,5R)-4-((1r,3R)-3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 19 %), se obtuvo como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,27 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 3,20 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,90 (m, 1H), 2,30 – 2,10 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 4H), 1,55 – 1,47 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,11 – 1,10 (m, 4H). Pico 2, asignado tentativamente como (3S,5R)-4-((1r,3R)-3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 7 %), se obtuvo como un aceite

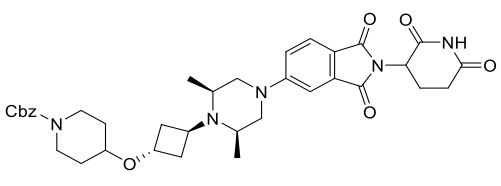
amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,32 – 4,10 (m, 1H), 3,97 – 3,75 (m, 4H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,20 – 3,06 (m, 3H), 2,26 – 2,05 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,71 – 1,57 (m, 5H), 1,55 – 1,51 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,30 – 0,90 (m, 6H). Pico 3, asignado tentativamente como (3S,5S)-4-((1r,3S)-3-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)oxi)ciclobutil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 33 %), se obtuvo como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 – 7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 2H), 3,75 – 3,50 (m, 3H), 3,47 – 3,40 (m, 2H), 3,18 – 3,06 (m, 3H), 3,02 – 2,80 (m, 1H), 2,65 -2,40 (m, 1H), 2,28 2,10 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,70 – 1,50 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,20 – 0,80 (m, 6H). MS (ESI) *m/z*: 502,3 $[M+1]^+$.

etapa 2: preparación de 4-[3-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo



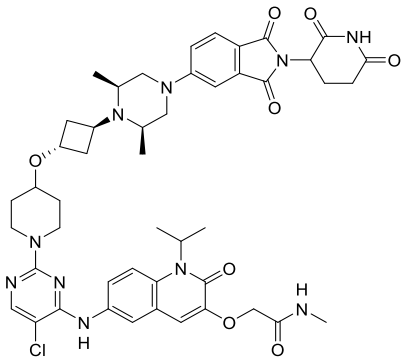
Una mezcla de (3S,5R)-4-[3-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-3,5- dimetil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,0 mmol, 1 *eq*) y ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 3 ml, 12,04 *eq*) en diclorometano (9 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar hidrocloruro de 4-[3-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il] ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (436 mg, crudo) como un sólido amarillo.

Etapa 3: preparación de 4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-dioxo-3- piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo



Una mezcla de hidrocloruro de 4-[3-[(2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina -1-carboxilato de bencilo (436 mg, 0,96 mmol, 1 *eq*), 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5- fluoro-isoindolina-1,3-diona (302 mg, 1,09 mmol, 1,1 *eq*) y diisopropiletilamina (386 mg, 2,99 mmol, 0,5 ml, 3 *eq*) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y después la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (120 ml), la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 s 1/3) para proporcionar 4-[3-[(2R,6S)- 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (530 mg, 80 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 5H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,10 (br d, *J*=9,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,79 - 3,59 (m, 4H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,14 - 1,98 (m, 6H), 1,78 (br d, *J*=11,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 3H), 1,00 (br d, *J*=6,4 Hz, 4H), 0,91 (br s, 2H).

etapa 4-5: preparación de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-dioxo- 3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida



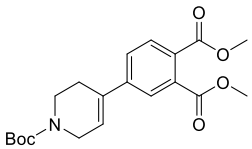
El compuesto del título se preparó análogamente al compuesto 163 siguiendo las etapas 17 – 18 a partir del material hecho en la etapa 3 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 um;fase móvil:

[agua(FA)-ACN];B%: 11 %-41 %,15 min) para proporcionar formiato de 2-[[6-[[5-cloro-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,6-dimetil-piperazin-1-il]ciclobutoxi]-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-isopropil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (170,2 mg, 29 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,10 (dd, *J*=2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,06 (dd, *J*=5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,14 (br d, *J*=14,8 Hz, 3H), 3,70 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,62 (br dd, *J*=4,4, 12,8 Hz, 2H), 3,44 (br d, *J*=10,0 Hz, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 3H), 3,10 - 3,04 (m, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,68 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 4H), 1,84 (br d, *J*=10,0 Hz, 2H), 1,57 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,39 (br d, *J*=9,6 Hz, 2H), 1,00 (d, *J*=6,4 Hz, 4H), 0,92 (d, *J*=6,4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z*: 924,49 $[M+1]^+$.

Usando el procedimiento anterior y las condiciones encontradas en otras partes en esta aplicación, el experto en la técnica puede preparar los siguientes compuestos: Compuesto 249, Compuesto 250, Compuesto 253, y Compuesto 254.

Ejemplo 60: Preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 275)

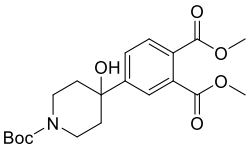
Etapa 1: preparación de 1,2-dimetilo 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]ftalato



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregó 4-bromoftalato de 1,2-dimetilo (4,5 g, 16,5 mmol, 1 equiv), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (6,11 g, 19,8 mmol, 1,2 equiv), dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (1,07 g, 1,6 mmol, 0,1 equiv), Cs_2CO_3 (16,11 g, 49,4 mmol, 3 equiv), dioxano (50 ml) y H_2O (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C en

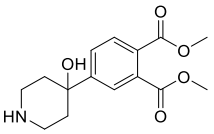
atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 60 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 1,2-dimetilo 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]ftalato (5g, 81 %) como un aceite blancuzco. MS (ES^+): m/z 294,2 [MH^+].

Etapa 2: preparación de 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]ftalato de 1,2-dimetilo



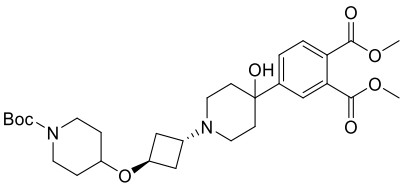
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregó 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]ftalato de 1,2-dimetilo (100 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv), fenilsilano (5 ml) y i-PrOH (7 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C en atmósfera de O_2. Después se agregó tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)manganeso(III) (3 mg, 0,005 mmol, 0,02 equiv) a 0 °C en atmósfera de O_2. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE / EA = 3:1) para proporcionar 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]ftalato de 1,2-dimetilo (63 mg, 60 %) como un aceite blancuzco. MS (ESI): m/z 416,5 [MH^+].

Etapa 3: preparación de 4-(4-hidroxipiperidin-4-il) ftalato de 1,2-dimetilo



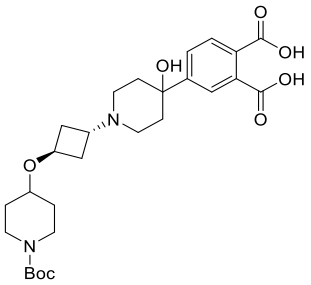
To 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]ftalato de 1,2-dimetilo (500 mg, 1,271 mmol, 1,0 equiv) en DCM (5 ml) se agregó TFA (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido trifluoroacético de 4-(4-hidroxipiperidin-4-il) ftalato de 1,2-dimetilo (346 mg, 93 %) como un aceite amarillo. MS (ES^-): m/z 294,3 [MH^-].

Etapa 4: preparación de 7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-1H-isoindol-5-il]-7-azaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo



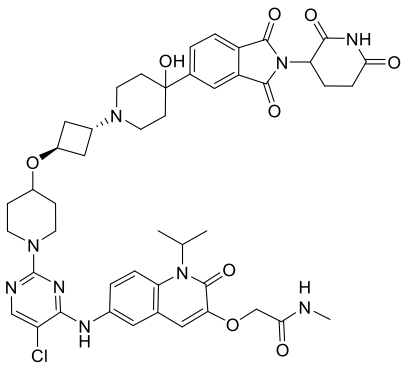
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregó 4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)ftalato de 1,2-dimetilo (456 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv), DIEA (642 mg, 5,0 mmol, 3 equiv) y MeCN (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 min en atmósfera de nitrógeno. Después se agregó 4-[(1s,3s)-3-(trifluorometanosulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (668 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv) a 30 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de NaCl (ac.) saturada (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 / PE 1:1) para proporcionar 4-{1-[(1r,3r)-3-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}ciclobutil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il}ftalato de 1,2-dimetilo) (348 mg, 38 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 547,1 [MH^+].

Etapa 5: preparación de ácido 4-{4-hidroxi-1-[(1r,3r)-3-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}ciclobutil]piperidin-4-il}benceno-1,2-dicarboxílico



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregó 4-{4-hidroxi-1-[(1r,3r)-3-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}ciclobutil]piperidin-4-il}ftalato de 1,2-dimetilo (570 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) y H_2O (38 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a 50 °C. La reacción se acidificó a pH 6-7 con HCl. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-{4-hidroxi-1-[(1r,3r)-3-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}ciclobutil]piperidin-4-il}benceno-1,2-dicarboxílico (500 mg, 92 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 519,3 [MH^+].

Etapa 6-8: preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



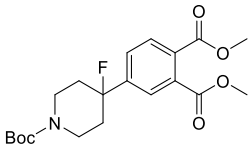
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Compuesto 159 siguiendo las etapas 8 – 10 usando el material hecho en la etapa 5 de este ejemplo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 10 % a 80 % en 40 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-

1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (83,39 mg, 45 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 456,2 [MH^+]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 4H), 7,88 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,11-2,01 (m, 5H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,65 (m, 7H), 1,38 (m, 2H).

El siguiente compuesto puede prepararse de manera análoga: Compuesto 277.

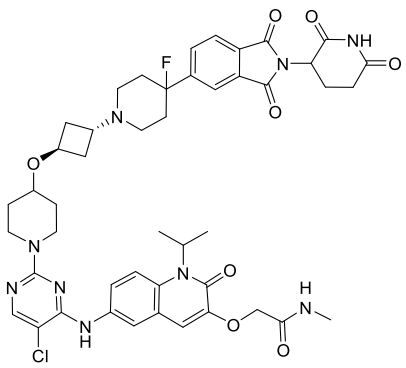
Ejemplo 61: Preparación de 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 276)

Etapa 1: preparación de 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]ftalato de 1,2-dimetilo



En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos 100 ml se agregó 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]ftalato de 1,2-dimetilo (preparado en la etapa 2 del ejemplo 60,1,4 g, 3,6 mmol, 1,0 equiv) y DCM (25 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Luego, se añadió DAST (1,72 g, 10,7 mmol, 3,0 equiv) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de NaCl (ac.) saturada (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]ftalato de 1,2-dimetilo (1,2 g, 85 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): m/z 416,1 [MH^+].

Etapa 2-7: preparación de 4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

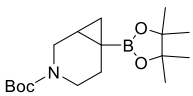


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 60 siguiendo las etapas 3 – 8 usando el material de la etapa 1 en este ejemplo. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 10 % a 80 % en 40 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (54,6 mg, 33 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 7H), 7,69 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,12 (m, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,87 (m, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,71(m, 4H), 2,25(m, 5H), 2,05 (s, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,23 (s, 1H); MS (ES+): m/z 910,5 [MH^+].

El siguiente compuesto puede prepararse de manera análoga: Compuesto 278.

Ejemplo 62: Preparación de 3-[4-([1-[5-cloro-4-([1-isopropil-3-[(metilcarbamoil)metoxi]-2-oxoquinolin-6-il]amino)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metil)piperazin-1-il]-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluoro-5-metoxibenzamida (Compuesto 280)

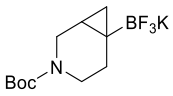
Etapa 1: preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo



$ZnEt_2$ (15,98 g, 129,4 mmol, 8 equiv) se suspendió en DCM (200 ml) a -40 °C en atmósfera de N_2. A la mezcla anterior se agregó gota a gota CH_2I_2 (69,30 g, 258,7 mmol, 16 equiv) a -40 °C.

La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -40 °C. Después TFA (14,75 g, 129,4 mmol, 8 equiv) en DCM (30 ml) se agregó gota a gota a -40 °C, se agitó durante 1 hora a -15 °C. Finalmente, se agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 16,2 mmol, 1 equiv) gota a gota a -15 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Al residuo anterior se añadió THF (200 ml) y Boc_2O (17,65 g, 80,9 mmol, 5 equiv) y DMAP (0,49 g, 4,0 mmol, 0,25 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO3 (3 x 10 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con THF:H20=2:1 (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE / EA = 10:1) para proporcionar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 29 %) como un sólido blanco. MS (ES^+): *m/z* 324,35 [MH^+].

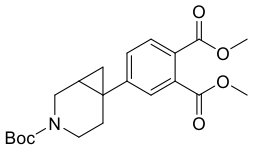
Etapa 2: preparación de 6-(trifluoro-lambda4-boranil)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato potasio de terc-butilo



A una solución agitada de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (2 g, 6,2 mmol, 1 equiv) en MeOH (10 ml) se agregó fluoruro de hidrógeno de potasio (1933,00 mg, 24,7 mmol, 4 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con ACN, se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla resultante se filtró a

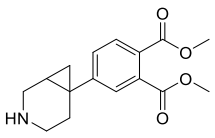
70 °C, la torta de filtro se lavó con ACN (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(trifluoro-lambda4-boranil)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato potasio de terc-butilo (830 mg, 44 %) como un sólido amarillo. MS (ES^+): *m/z* 304,35 [MH^+].

Etapa 3: preparación de 4-[3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[4,1,0]heptan-6-il]ftalato de 1,2-dimetilo



A una mezcla agitada de 6-(trifluoro-lambda4-boranil)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato potasio de terc-butilo (770 mg, 2,5 mmol, 1 equiv) y 4-bromoftalato de 1,2-dimetilo (693,58 mg, 2,5 mmol, 1 equiv) en tolueno (10 ml) y agua (1 ml) se agregó Cs_2CO_3 (2482,57 mg, 7,6 mmol, 3 equiv) y mesilato[(di(1-adamantil)-n-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (92,49 mg, 0,1 mmol, 0,05 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-[3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[4,1,0]heptan-6-il]ftalato de 1,2-dimetilo (450 mg, 45 %) como un aceite marrón. MS (ES^+): *m/z* 390,25 [MH^+].

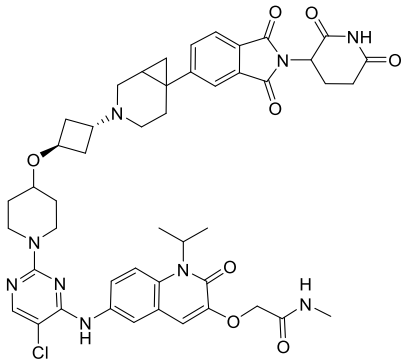
Etapa 4: preparación de 4-{3-azabiciclo[4,1,0]heptan-6-il}ftalato de 1,2-dimetilo



Una mezcla de 4-[3-(terc-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[4,1,0]heptan-6-il]ftalato de 1,2-dimetilo (650 mg, 1,7 mmol, 1 equiv) y trifluoroacetaldehído (3 ml, 0,005 mmol, 0,10 equiv) en DCM (3

ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO3 saturado (ac.). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml) se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-{3-azabiciclo[4,1,0]heptan-6-il}ftalato de 1,2-dimetilo (482 mg, 100 %) como un aceite marrón. MS (ESI): *m/z* 290,35 [MH^+].

Etapa 5-9: preparación de 3-[4-([1-[5-cloro-4-([1-isopropil-3-[(metilcarbamoil)metoxi]-2-oxoquinolin-6-il]amino)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metil)piperazin-1-il]-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluoro-5-metoxibenzamida

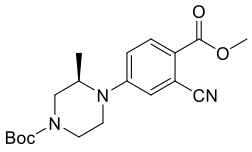


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Compuesto 159 siguiendo las etapas 6 – 10 con el material hecho en la etapa 4 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH_3CN/agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 0 % a 55 % en 30 min; detector, UV 254 nm) Para proporcionar 3-[4-([1-[5-cloro-4-([1-isopropil-3-[(metilcarbamoil)metoxi]-2-oxoquinolin-6-il]amino)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metil)piperazin-1-il]-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluoro-5-metoxibenzamida (73,3 mg) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*)δ11,13 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=10,8 Hz, 2H), 7,83 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,76–7,66 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (dd, *J*=12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,19–4,08 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,22 (t, *J*=11,5 Hz, 1H), 2,88 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67 (d, *J*=4,6 Hz, 2H), 2,63–2,52 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,12 (s, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,57 (d, *J*=6,9 Hz, 7H), 1,37 (d, *J*=11,0 Hz, 2H), 1,05 (s, 1H), 1,06–0,96 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 906,35 [MH^+].

El siguiente compuesto puede prepararse de manera análoga: Compuesto 283.

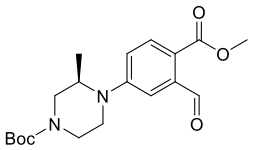
Ejemplo 63: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-cloro-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 267) y 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-cloro-2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 268)

Etapa 1: preparación de (3R)-4-[3-ciano-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



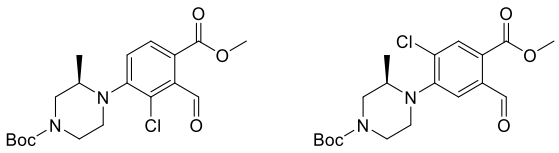
A una solución agitada de (3R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (26,5 g, 132,3 mmol, 1 equiv) y 4-bromo-2-cianobenzoato de metilo (28,59 g, 119,1 mmol, 0,9 equiv) en 1,4-dioxano (300 ml) se agregó Cs_2CO_3 (129,33 g, 396,9 mmol, 3 equiv) y RuPhos Pd G4 (8,85 g, 10,6 mmol, 0,08 equiv), la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EA = 5:1) para proporcionar (3R)-4-[3-ciano-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28,7 g, 60 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 304,15 [MH^+].

Etapa 2: preparación de (3R)-4-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de (3R)-4-[3-ciano-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28,7 g, 79,9 mmol, 1 equiv) y NaH_2PO_4 (47,90 g, 399,3 mmol, 5 equiv) en 200 ml de AcOH/H_2O/piridina (1/1/2) se agregó Raney Ni (20,52 g, 239,6 mmol, 3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 ºC en atmósfera de nitrógeno, después se concentró al vacío. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EA = 1:1) para proporcionar (3R)-4-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (16,8 g, 58%) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 363,20 [MH^+].

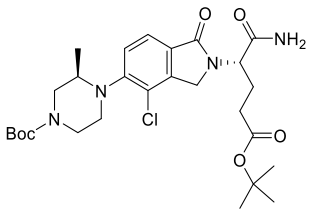
Etapa 3: preparación de (3R)-4-[2-cloro-3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de (3R)-4-[3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (16,8 g, 46,3 mmol, 1 equiv) y NCS (6,19 g, 46,4 mmol, 1,00 equiv) en acetonitrilo (200 ml) se agitó durante la noche a 40 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml) se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EA = 2:1) para proporcionar dos regioisómeros. (3R)-4-[2-cloro-3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 54%) se obtuvo como un sólido blancuzco. MS

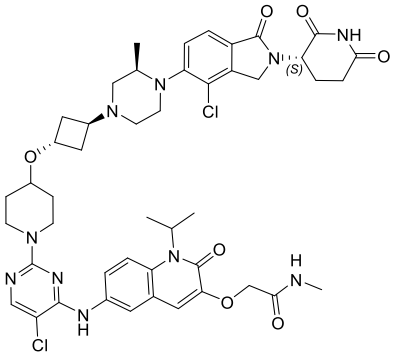
(ESI): m/z 397,10 [MH^+]. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 7,86-7,69 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,99-3,76 (m, 3H), 3,67-3,48 (m, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,88 (d, J=6,1 Hz, 3H). (3R)-4-(2-cloro-5-formil-4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,3g, 29 %) se obtuvo como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 397,05 [MH^+]. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79-3,64 (m, 2H), 3,62-3,46 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H).

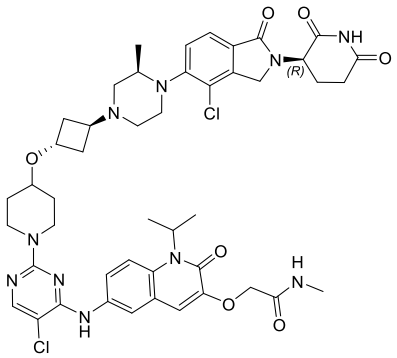
Etapa 4: preparación de (3R)-4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de (3R)-4-[2-cloro-3-formil-4-(metoxicarbonil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,8 g, 24,7 mmol, 1 equiv) y (4S)-4-amino-4-carbamoilbutanoato de terc-butilo (4,99 g, 24,7 mmol, 1 equiv) en DCE (120 ml) se agitó durante la noche a 50 ºC en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después $NaBH_3CN$ (4,66 g, 74,1 mmol, 3 equiv) se agregó, la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 50 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó por agua (100mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna en gel de sílice (DCM/EA = 1:2) para proporcionar (3R)-4-{2-[(1S)-4-(terc-butoxi)-1-carbamoil-4-oxobutil]-4-cloro-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 74 %) como un sólido blancuzco. MS (ESI): m/z 551,40 [MH^+].

Etapa 5-8: preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-cloro-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida y 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-cloro-2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



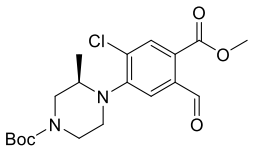


Los compuestos del título se prepararon de manera análoga al compuesto 211 después de las etapas 5 – 8 usando el material fabricado en la etapa 4 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, C18 gel de sílice; fase móvil, THF en agua, gradiente de 45 % a 65 % en 50 min; detector, UV 254 nm, después se separó adicionalmente mediante SFC (columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6*50mm, 3µm; fase móvil B: IPA: DCM=1:1 (0,1 % DEA); velocidad de flujo: 2 ml/min; gradiente: 50 % isocrático B; UV: 220 nm). 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-cloro-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (1 g, 21 %) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,38 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,36-5,11 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,44 (d, J=17,6 Hz, 1H), 4,28-4,11 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,23 (m, 3H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 6H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 4H), 1,83 (d, J=12,1 Hz, 2H), 1,57 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,37 (d, J=13,8 Hz, 2H), 0,89 (d, J=6,1 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 929,40 [MH^+]. 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-

3-[(3R)-4-{4-cloro-2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (0,8 g, 16%) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,38 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (d, J=17,6 Hz, 1H), 4,27-4,12 (m, 4H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 6H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,45-2,16 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 6H), 1,83-1,57 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 929,35 [MH^+].

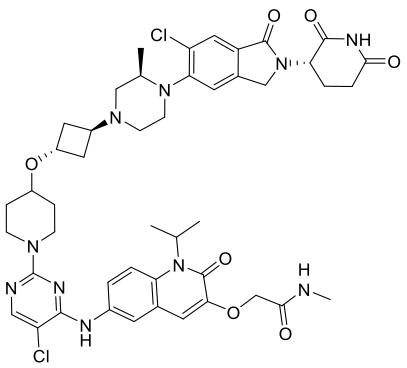
Ejemplo 64: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-cloro-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 269)

Etapa 1: preparación de (3R)-4-(2-cloro-5-formil-4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó como se describió en la etapa 2 del ejemplo 63.

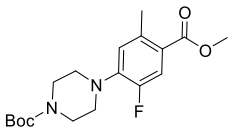
Etapa 2-6: preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-cloro-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Compuesto 211 siguiendo las etapas 4 – 8 usando el material hecho en la etapa 1 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, C18 gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (10mmol/L NH4HCO3), gradiente de 10 % a 80 % en 30 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-cloro-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-3H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (38,1 mg, 21 %) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 928,36 [MH^+]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,9 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,23 – 4,08 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 2H), 2,69 (m, 7H), 2,37 (s, 2H), 2,12 (m, 3H), 2,18 – 1,94 (m, 4H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,31 (m, 2H), 0,91 (m, 3H).

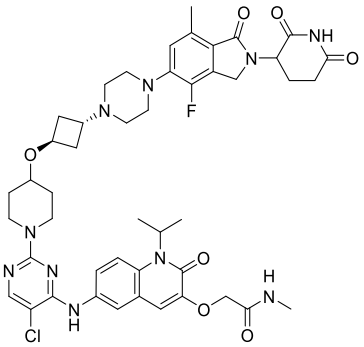
Ejemplo 65: Síntesis de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (Compuesto 296)

Etapa 1: preparación de 4-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (3 g, 12,1 mmol, 1 equiv) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,26 g, 12,1 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (30mL) se agregaron RuPhos Pd G4 (1,02 g, 1,2 mmol, 0,1 equiv) y Cs_2CO_3 (11,87 g, 36,4 mmol, 3 equiv), después se agitó durante la noche a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, diluida con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EA = 1:1) para proporcionar 4-[2-fluoro-4-(metoxicarbonil)-5-metilfenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 82 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): m/z 353,10 [MH^+].

Etapa 2-10: preparación de 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Compuesto 208 siguiendo las etapas 4 – 12 usando el material hecho en la etapa 1 de este ejemplo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (columna, C18 gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 45 % a 65 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-isopropil-2-oxoquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida (53 mg, 28 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98

(s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 3H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,31-5,03 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (d, J=16,9 Hz, 1H), 4,24-4,12 (m, 4H), 3,51 (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,68 (d, J=4,6 Hz, 3H), 2,60-2,54 (m, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,38 (d, J=8,8 Hz, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,91 (m, 1H); MS (ESI): m/z 913,50 [MH^+].

Control del nivel de proteínas

Esta descripción también proporciona métodos para el control de los niveles de proteínas con una célula. Esto se basa en el uso de compuestos como se describe en la presente descripción, que se sabe que interactúan con una proteína diana específica de manera que la degradación de una proteína diana *in vivo* resultará en el control de la cantidad de proteína en un sistema biológico, preferentemente a un beneficio terapéutico particular.

Los siguientes ejemplos se usan para ayudar a describir la presente descripción, pero no deben verse como limitantes de la presente descripción de ninguna manera.

Modalidades específicas de la presente divulgación

La presente descripción abarca modalidades que pueden incluir características mencionadas en otras modalidades descritas en la presente descripción. Por ejemplo, cuando corresponda, las modalidades descritas en la presente descripción también pueden incluir las características mencionadas en cualquier otra modalidad (p. ej., una modalidad que precede o procede la modalidad) inclusive o en la alternativa (p. ej., una octava modalidad puede incluir las características mencionadas en una primera modalidad, como se mencionó, y/o las características de cualquiera de las modalidades dos a siete). A modo de ejemplo adicional, cada una de las reivindicaciones articuladas también puede incluir las características mencionadas en cualquiera de las otras reivindicaciones o modalidades descritas en la presente descripción, excepto cuando el idioma indique lo contrario.

En determinadas modalidades, la descripción proporciona las siguientes moléculas bifuncionales de BCL6 ilustrativas (compuestos de las tablas 1-4 o compuestos 1-431), que incluyen sales, profármacos, polimorfos, análogos, derivados, y formas deuteradas de estos.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, un compuesto bifuncional como se describe en la presente descripción tiene al menos uno de: el PTM que es un PTM seleccionado de un compuesto de las tablas 1-4 (p. ej., seleccionado de los compuestos ilustrativos 1-431), el CLM que es un CLM seleccionado de un compuesto de las tablas 1-4 (p. ej., seleccionado de los compuestos ilustrativos 1-431), el L es un L seleccionado de un compuesto de las tablas 1-4 (p. ej., seleccionado de los compuestos ilustrativos 1-431), y combinaciones de estos.

EJEMPLOS

Síntesis de proteínas. La proteína BCL6 se expresó mediante la transformación de las células Invitrogen One Shot con el plásmido GS63525 pET24a-His-SUMO-TEV-BCLm-Avitag siguiendo las instrucciones del fabricante. Además, se añadió biotina a una concentración final de 50 µM, e IPTG a una concentración final de 1 mM al cultivo y se incubó a temperatura ambiente agitando durante toda la noche.

Protocolo BCL6 TR-FRET

Amortiguador del ensayo A: HEPES 50 mM pH 7,5, 125 mM de NaCl, 0,01% de TritonX.

Amortiguador del ensayo B (recién preparado): amortiguador A + 1 mM de glutatión (o 0,5 mM de DTT).

Amortiguador del ensayo C (recién preparado): amortiguador B + 0,03 % de BSA.

Placas de proxi negras, 96 pocillos.

15 µl de volúmenes de reacción final (100 nM de BCoR-Cy5, 2 nM de SA-Eu, 2 nM de BCL6-avitag).

134 µM de solución madre de BCL6-Avitag-Biotin: se fabrican frescos al agregar 2 µl de BCL6-Avitag-Biotin a 31,5 ml de amortiguador C.

1 mM de péptido BCoR-Cy5 (LifeTein) estándar en dimetilformamida (DMF).

Solución madre de trabajo 300 nM de BCoR-Cy5: recién preparada agregando 4,5 µl de 1 mM de la solución madre de péptido BCoR-Cy5 a 15 ml de amortiguador B.

10 µM de solución madre de eu-estreptavidina (Lance Eu-W1024 Streptavidin, PerkinElmer).

6 nM de solución de trabajo de eu-estreptavidina: recién preparada agregando 9 µl de solución madre de eu-estreptavidina a 15 ml de amortiguador A.

Los compuestos se diluyeron a 10 mM. Se dividieron en alícuotas veinte microlitros de DMSO en cada pocillo de las placas de microtitulación. A partir de 10 mM de la solución madre del compuesto, se dividió 8,7 ul en alícuotas a un 20 ul de DMSO y 3 veces de las diluciones en serie (12pt 3-0,01 uM de placa de tritración, 96 pocillos, 100 % de DMSO) realizadas. Se dividieron cinco ul de los pocillos de la placa de titulación en 45 ul de Buff C (placas de dilución intermedia, 10 % de DMSO).

Detectar 1,5 µl de valoraciones del compuesto en placas de 384 pocillos por duplicado, y detectar 3,5 µl [8,5 nM] de bioproteína BCL6-bio en cada pocillo. La placa se mezcló brevemente, se centrifugó, y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Mezclar 14 ml de BCoR-Cy5 [300 nM] y 14 ml de eu-estreptavidina [6 nM]. Mezclar 10 µl de BCoR-Cy5/SA-Eu (1:1) en cada pocillo. Las placas se incubaron durante 2 horas y después se leyeron en un lector de placas Envision.

Protocolo de inmunofluorescencia para estudios por imágenes de alta eficacia del BCL6

Las células T47D se sembraron en un volumen de 100 µl de RPMI1640-10 % de FBS en una placa inferior negra/transparente de 96 pocillos para líneas adherentes (Corning #3904).

Día 1. Las células epiteliales de cáncer de mama T47D se sembraron a una densidad, de modo que la confluencia es ~70-90 % en el criterio de valoración. Las células se sembraron a 7K/0,1

ml/pocillo la mañana anterior a la adición de compuestos de degradación bifuncionales ilustrativos.

Tratamiento del compuesto

Día 2. Preparar una dilución en serie de 3 veces de 11 puntos del compuesto bifuncional ilustrativo en DMSO y dividir en alícuotas un volumen adecuado para el medio de crecimiento celular para generar una concentración final 2X del compuesto bifuncional ilustrativo. Agregar un volumen igual (0,1 ml) de mezcla de medio/compuesto bifuncional ilustrativa 2X a células previamente sembradas, para una concentración final superior en medio de crecimiento celular acuoso de 0,1 o 1 μM. Incubar durante 3 días a 37 oC, 5 % de CO_2.

Día 5 Inmunofluorescencia. Desechar los medios celulares. Lavar los pocillos con 200 μl de solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente. Se preparó 4 % de paraformaldehído (PFA) a partir de 16 % de PFA (Electron Microscopy Sciences núm. 15710) usando PBS 1X. Se agregaron cincuenta μl de 4 % de PF a cada pocillo e incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente para fijar las células. El PFA se aspiró y las células se lavaron dos veces con PBS (200 μl)).

Se preparó el 0,1 % de tritón X-100 en PBS usando la solución madre del 10 % de tritón X-100. Las células se permeabilizaron mediante la adición de 100 ul del 0,1 % de Triton X-100 en PBS a cada pocillo para permeabilizar las células e incubar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las células se lavaron dos veces con PBS.

Se preparó 3 % de BSA/PBS (del bloqueante de BSA Thermofisher #37515 en TBS, 10 %), y se añadió 100 ul a cada pocillo. Las células se incubaron durante al menos 1 hora a temperatura ambiente.

Se preparó 1 % de BSA/PBS usando BSA/PBS bloqueador, y el 3 % de BSA/PBS se retiró de los pocillos.

Para ningún control de anticuerpos primarios, se añadió 50 μl de 1 % de BSA/PBS.

El anticuerpo primario (BCL6 Rb Ab, CST-14895, señalización celular) se diluyó 1:300 en 1 % de BSA/PBS usando BSA/PBS bloqueador.

Cincuenta µl de anticuerpo primario agregado a todos los pocillos restantes (es decir, todos los pocillos que no sean los controles de anticuerpo primario) y las células se incubaron durante la noche a 4 ºC con movimiento orbital lento.

Día 6. Se eliminó el contenido de los pocillos y las células se lavaron cuatro veces con PBS de 200 ul. Se preparó 1 % de BSA/PBS usando BSA bloqueador en PBS.

Anticuerpo secundario de cabra diluido anti-Rb IgG Alexa-488 1:1000, **y** cell mask-Alexa-647 1:3000 en 1 % de BSA/PBS en la misma mezcla. Agregar 50 µl a cada pocillo e incubar a temperatura ambiente durante 1 hora en la oscuridad.

Las células se lavaron tres veces con PBS 200 ul, y después se incubaron durante 10 minutos con tinte Hoechst 100 ul a 1 µg/ml (20 mM de reserva) para teñir los núcleos celulares. Los pocillos se lavaron después con 200 µl de PBS, y se añadieron 100 ul de PBS a cada pocillo y la placa se cubrió con una cubierta opaca de plástico. Las placas se almacenaron a 4 ºC y se cubrieron con papel de aluminio hasta que se tomaron imágenes.

Las placas se equilibraron a temperatura ambiente antes de la lectura. La parte inferior de la placa se limpió con 70 % de isopropanol inmediatamente antes de la obtención de imágenes.

Diagnóstico por imágenes:

10X, 4 campos/pocillo, incluye el alisado del sombrero superior en el protocolo de análisis.

Suministros/reactivos:

16 % de paraformaldehído: Electron Microscopy Sciences #15710

Hoechst: Thermofisher # 62249

BSA bloqueador en PBS, 10 %: Thermofisher #37515

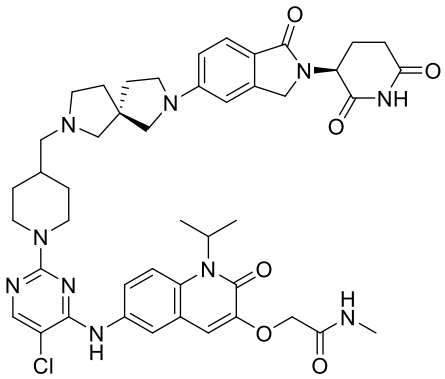
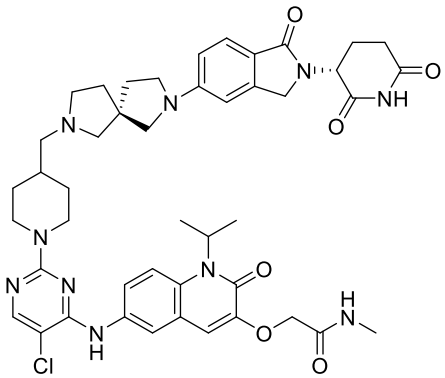
BSA bloqueador en TBS, 10 %: Thermofisher #37520

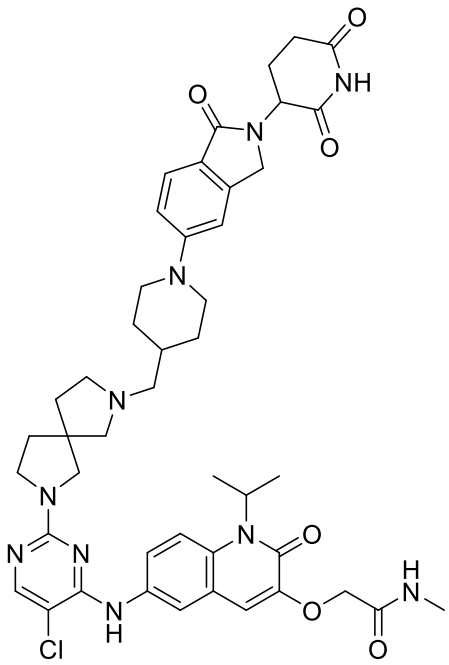
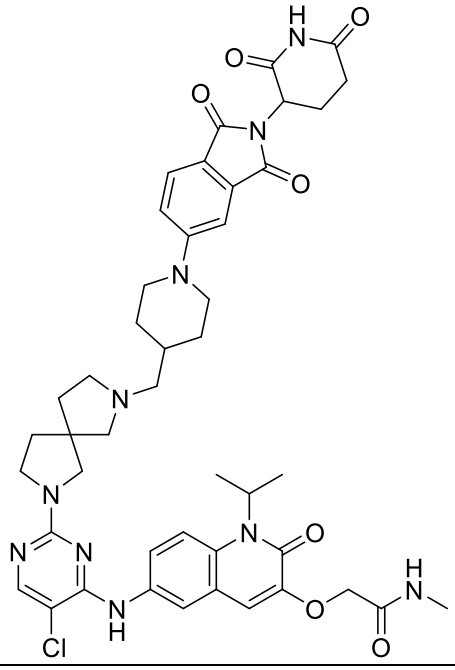
AlexaFluor-488 de cabra anticonejo o de ratón: Thermofisher #A11008

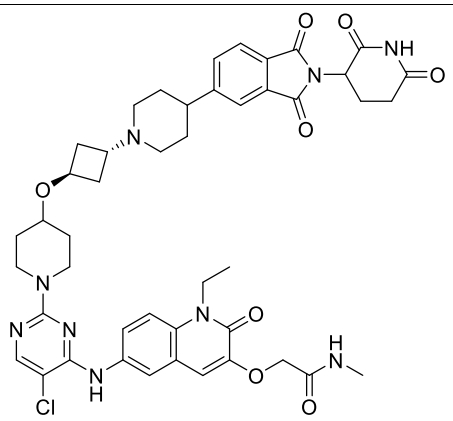
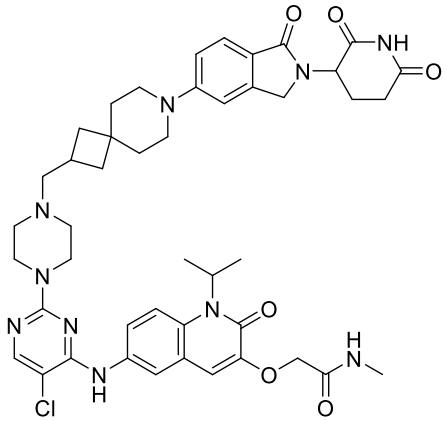
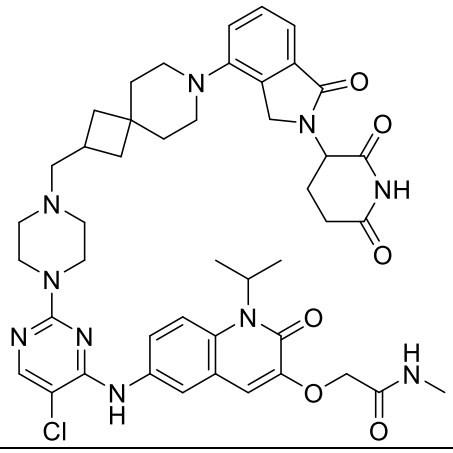
Cell mask de color rojo profundo AlexaFluor-647: Thermofisher #C10046

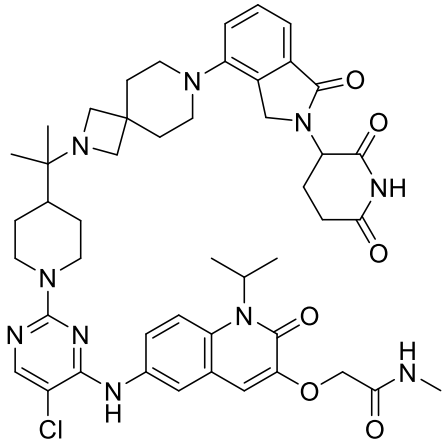
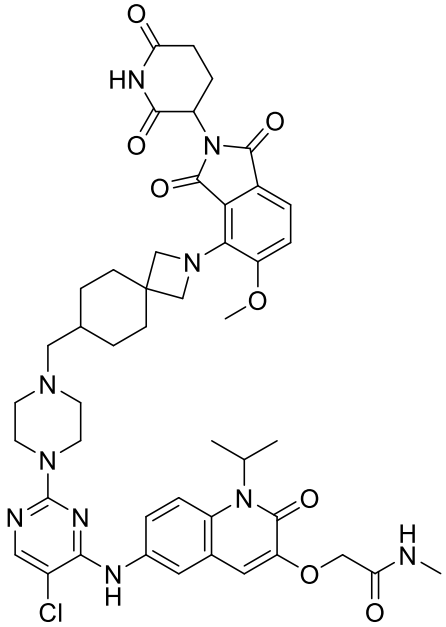
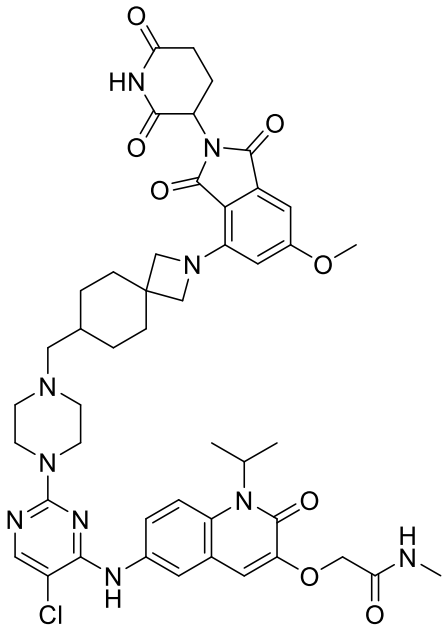
Amortiguador de lavado, PBS: 20X PBS, Thermofisher

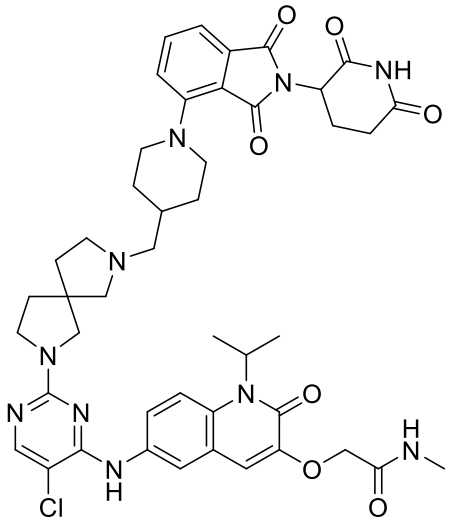
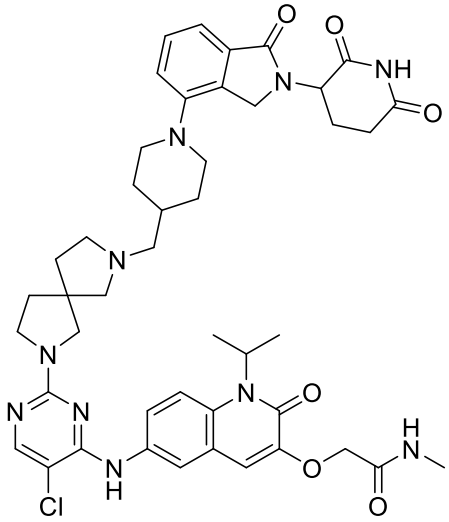
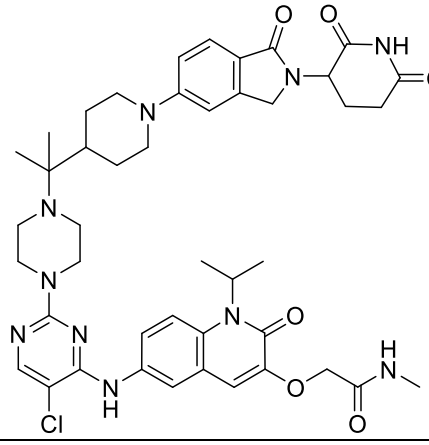
Tabla 1. Compuestos bifuncionales ilustrativos de la presente descripción

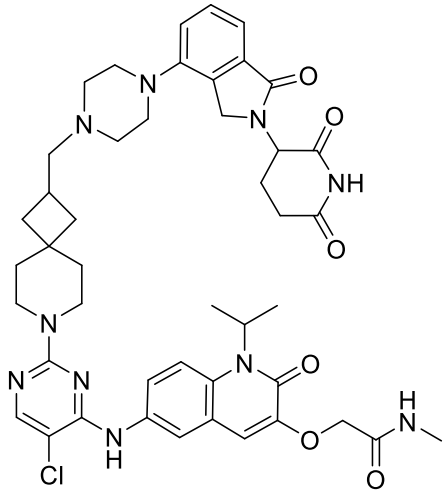
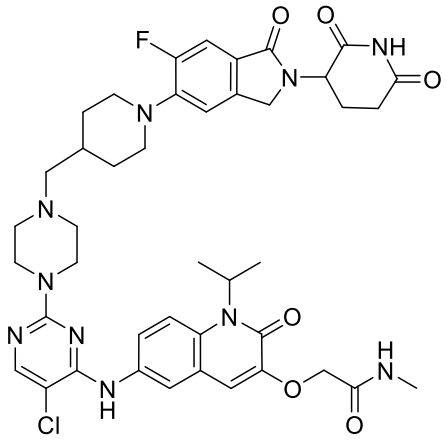
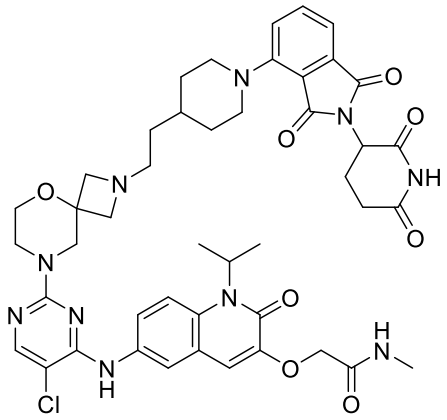
Compuesto Número	Estructura de mol original	Nombre de lUPAC
1		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(5S)-7-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]metil}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
2		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(5S)-7-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]metil}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

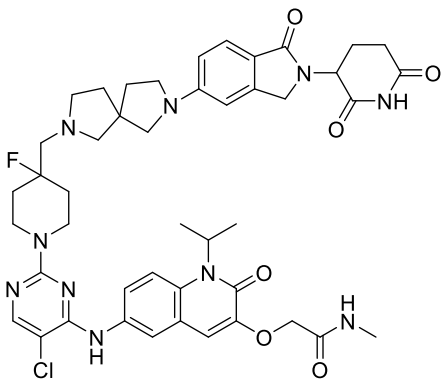
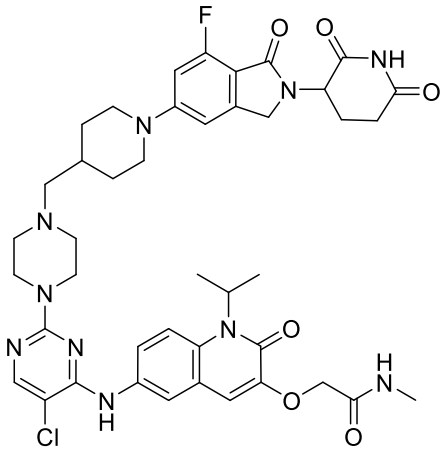
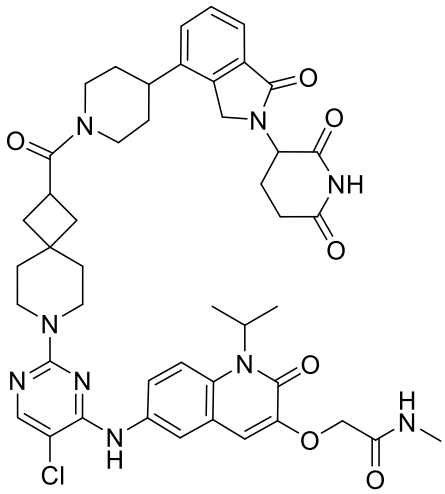
3		2-{[6-({5-cloro-2-[7-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
4		2-{[6-({5-cloro-2-[7-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

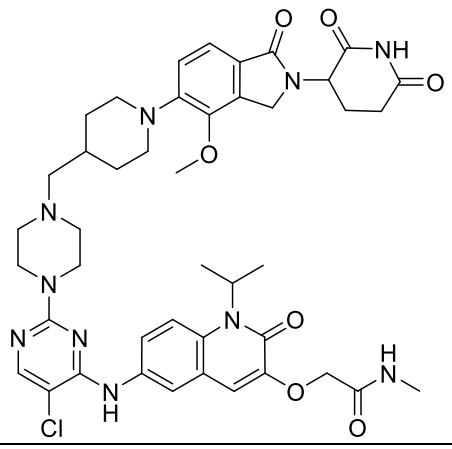
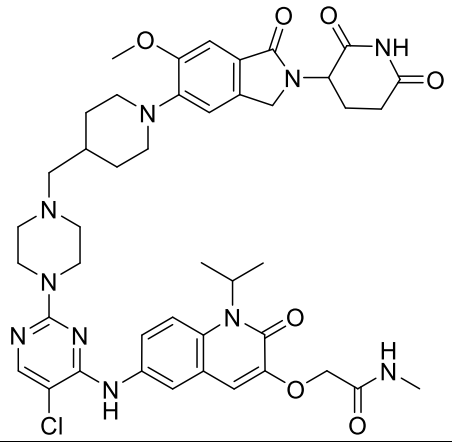
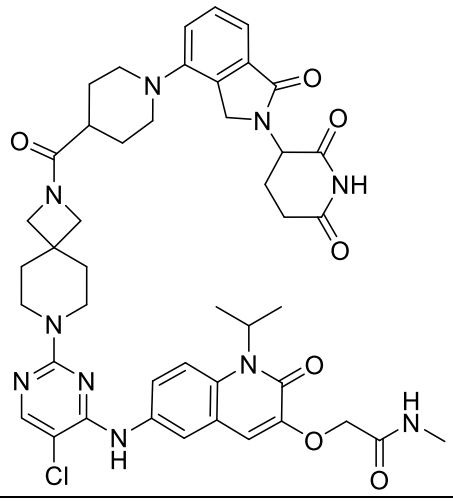
5		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-etil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
6		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-7-azaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
7		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-7-azaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

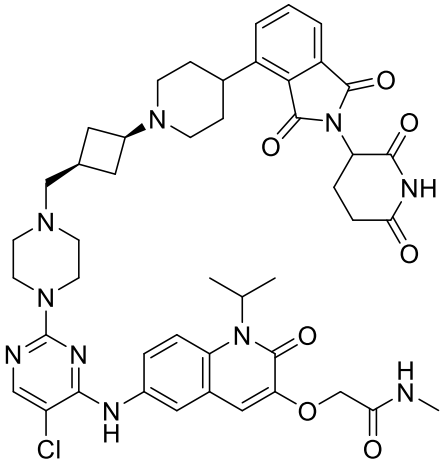
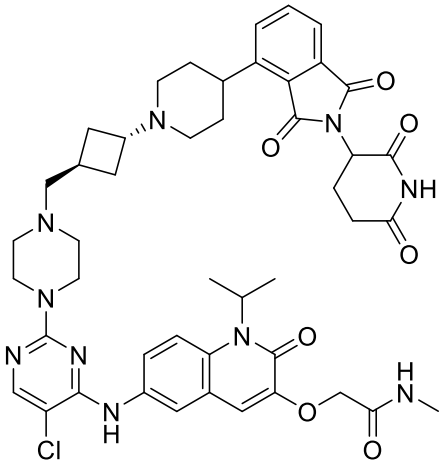
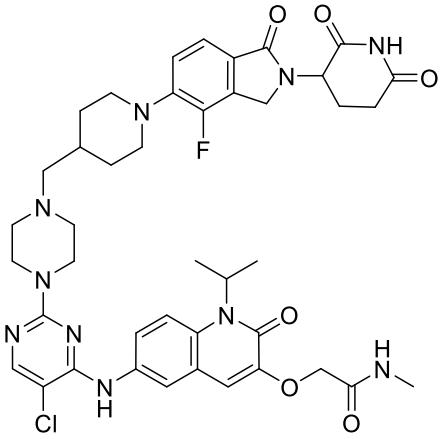
8		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}propan-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
9		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
10		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

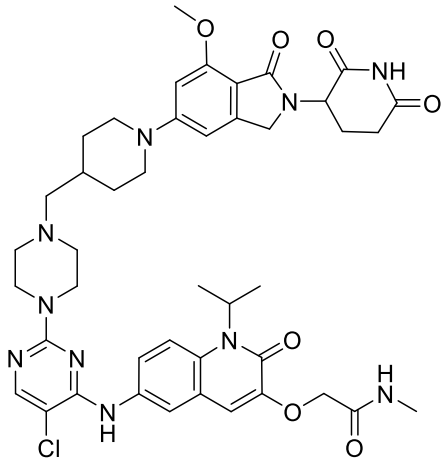
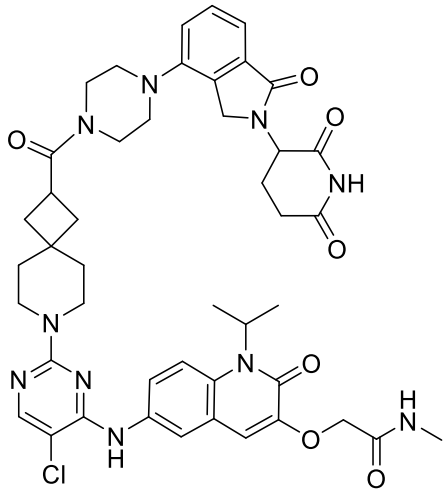
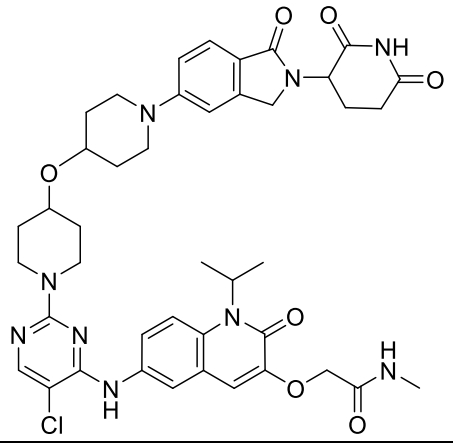
11		2-{[6-({5-cloro-2-[7-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
12		2-{[6-({5-cloro-2-[7-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
13		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

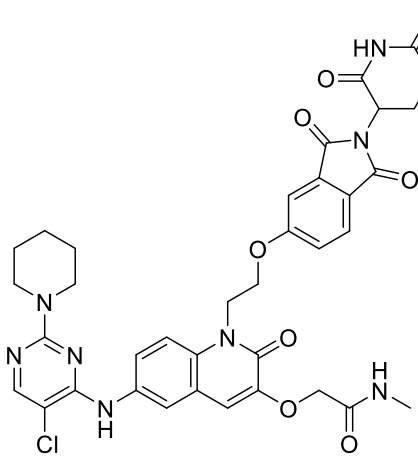
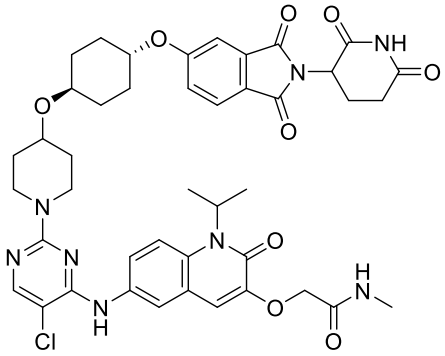
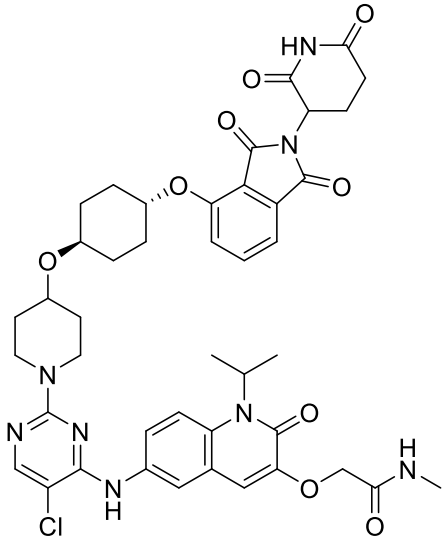
14		2-{[6-({5-cloro-2-[2-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperazin-1-il}metil)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
15		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
16		

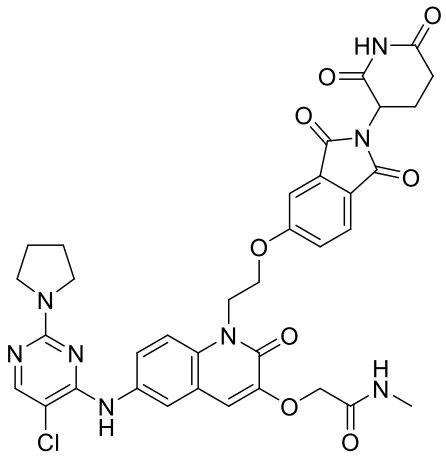
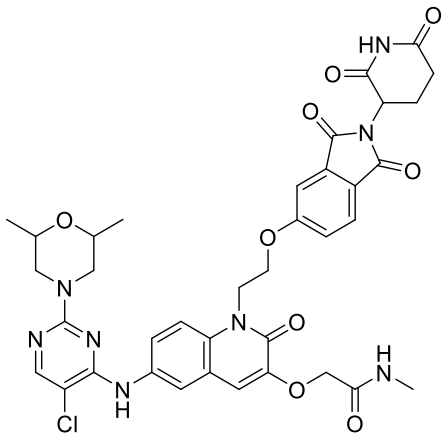
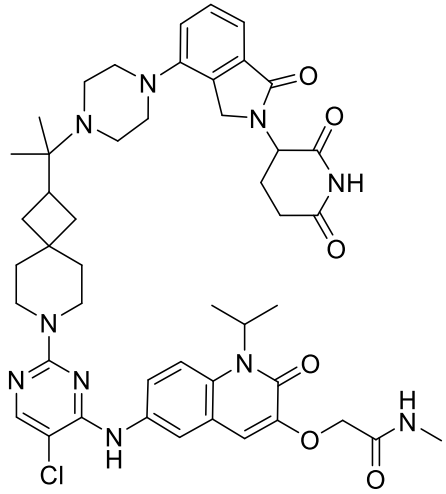
17		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
18		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
19		2-[(6-{[5-cloro-2-(2-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidina-1-carbonil}-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

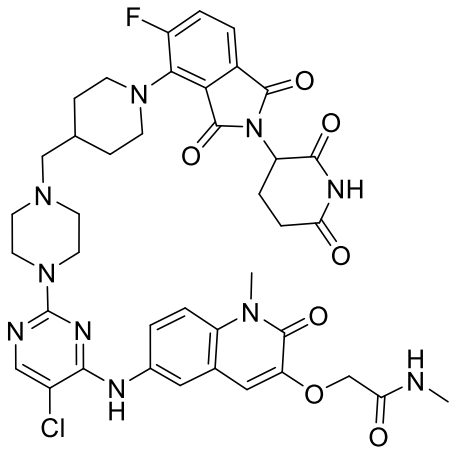
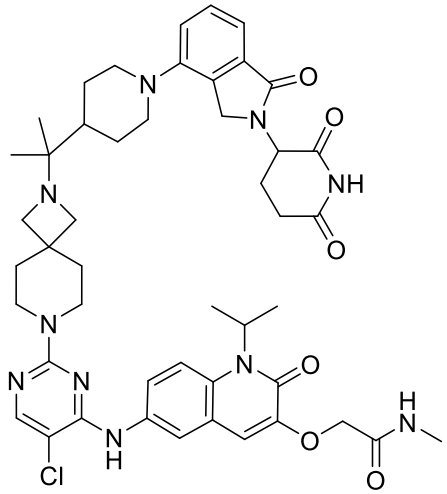
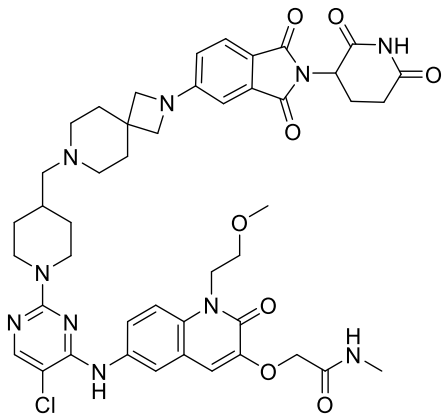
20		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
21		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
22		2-[(6-{[5-cloro-2-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidina-4-carbonil}-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

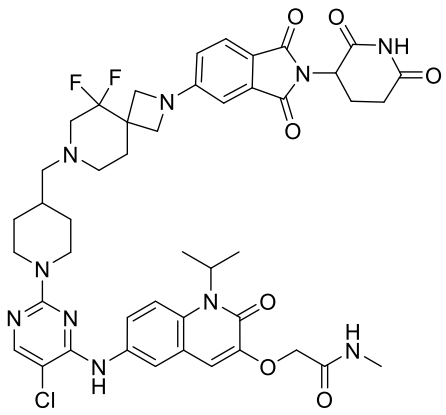
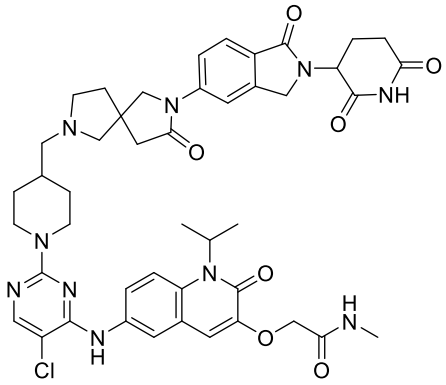
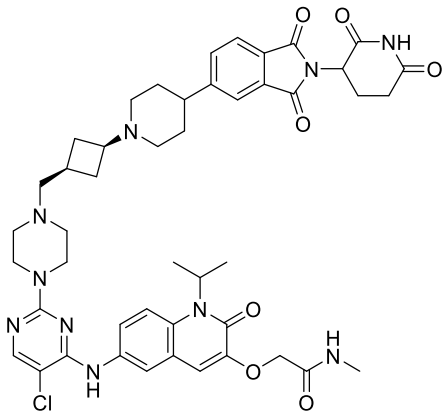
23		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-1-il}ciclobutil]metil}piperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
24		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-1-il}ciclobutil]metil}piperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
25		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

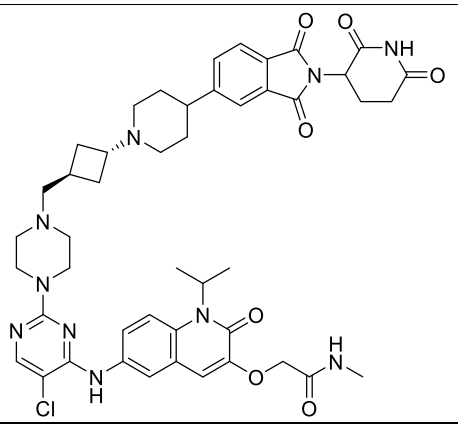
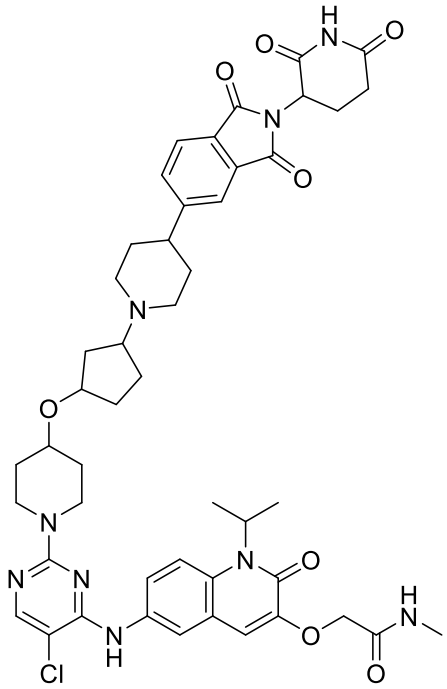
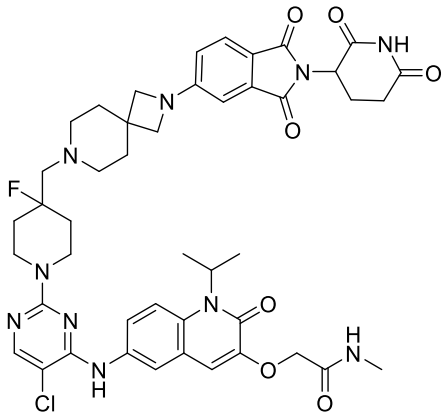
26		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
27		2-[(6-{[5-cloro-2-(2-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperazina-1-carbonil}-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
28		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

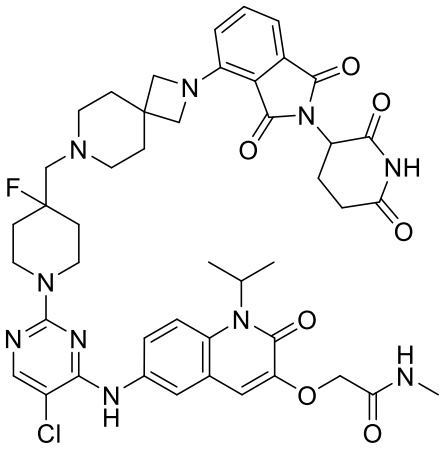
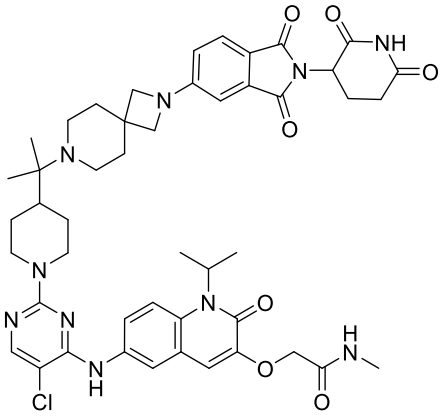
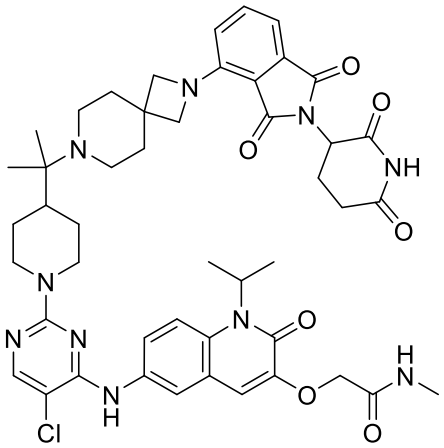
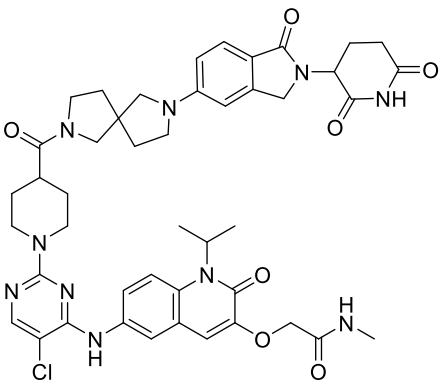
29		2-[(6-{[5-cloro-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-1-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
30		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
31		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

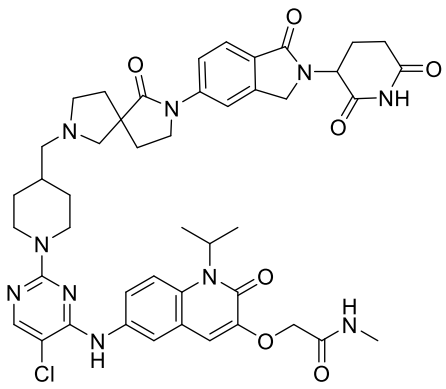
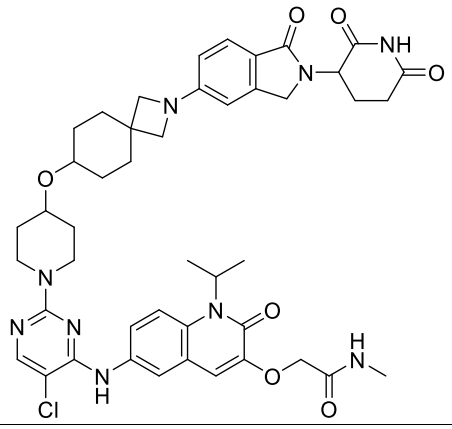
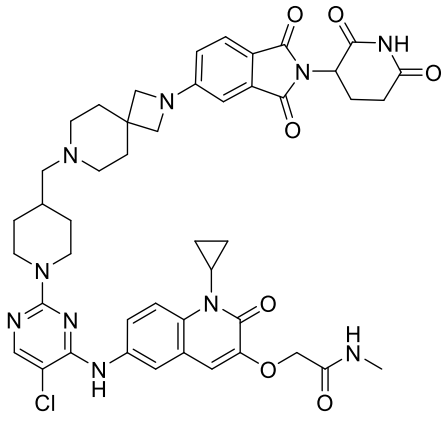
32		2-[(6-{[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-1-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
33		2-[(6-{[5-cloro-2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)pirimidin-4-il]amino}-1-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
34		2-{[6-({5-cloro-2-[2-(2-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperazin-1-il}propan-2-il)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

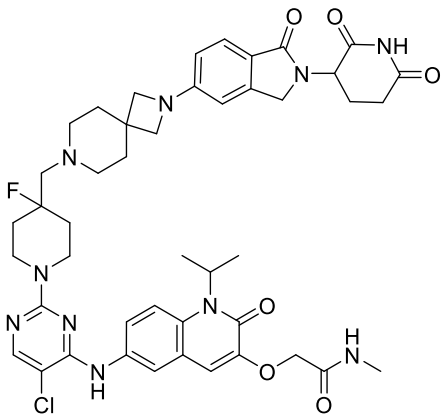
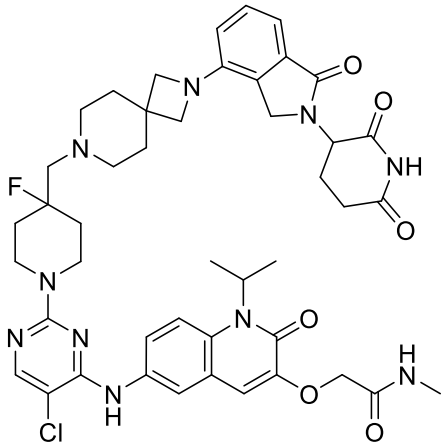
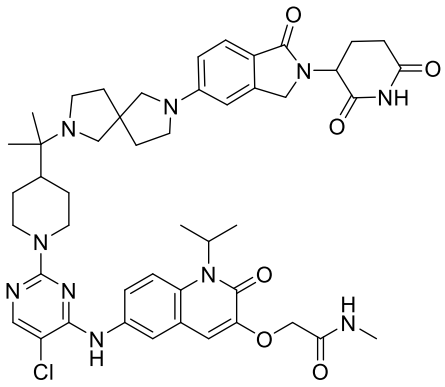
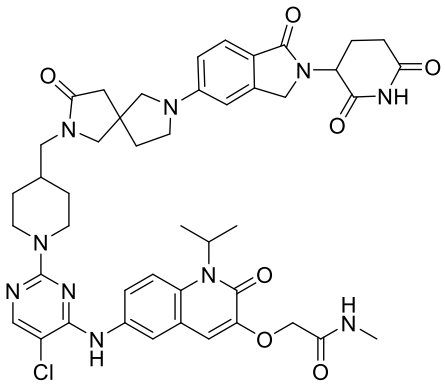
35		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
36		2-{[6-({5-cloro-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}propan-2-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
37		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

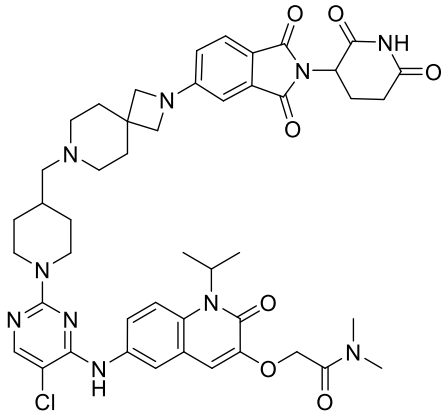
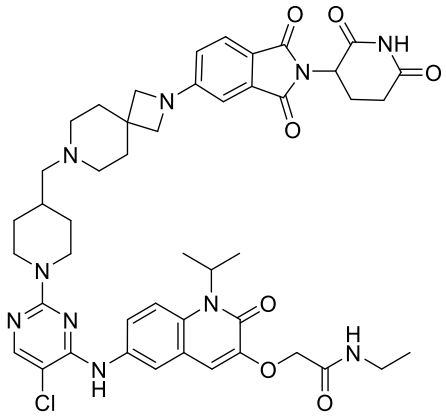
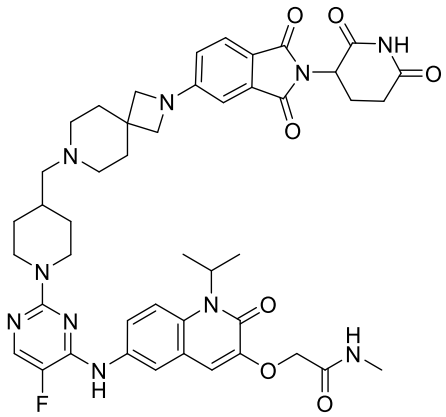
38		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
39		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-8-oxo-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
40		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutil]metil}piperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

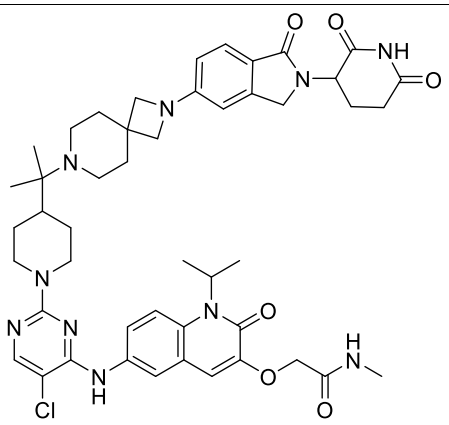
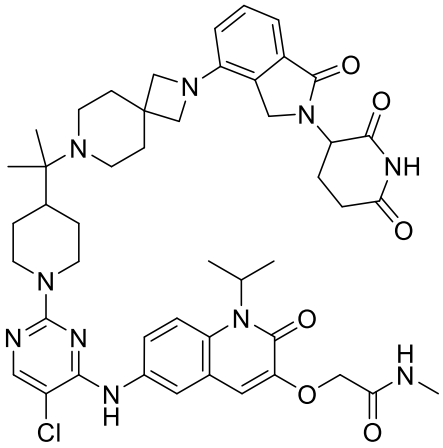
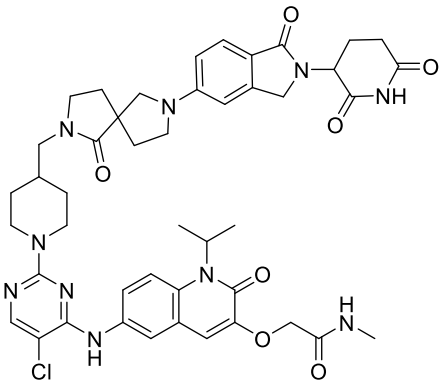
41		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutil]metil}piperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
42		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclopentil)oxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
43		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

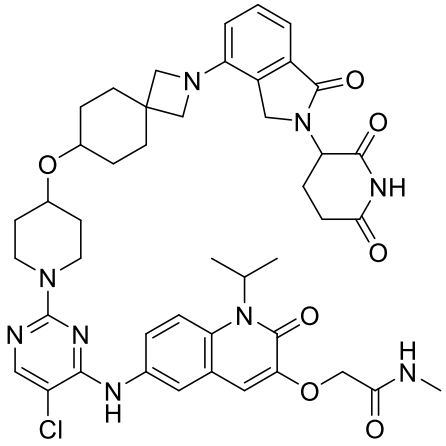
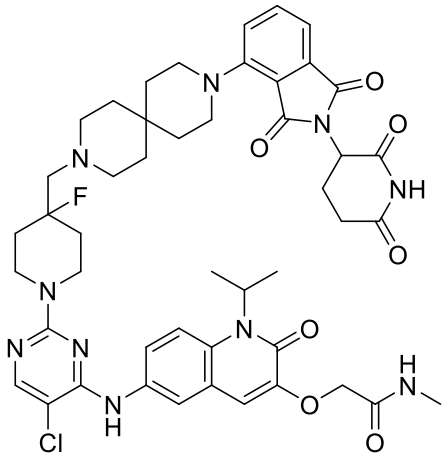
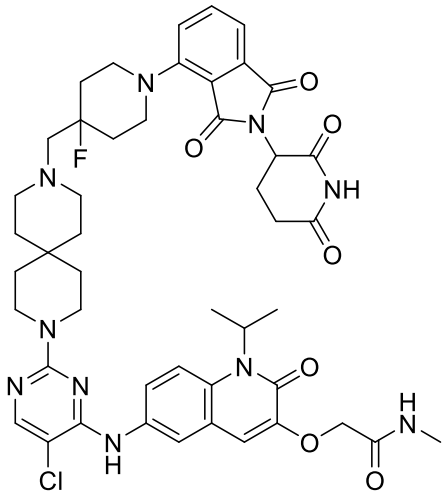
44		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
45		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}propan-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
46		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}propan-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
47		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carbonil}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

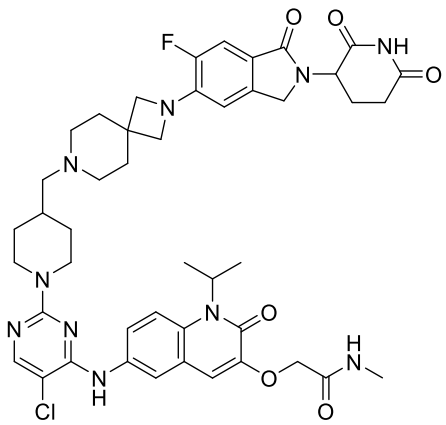
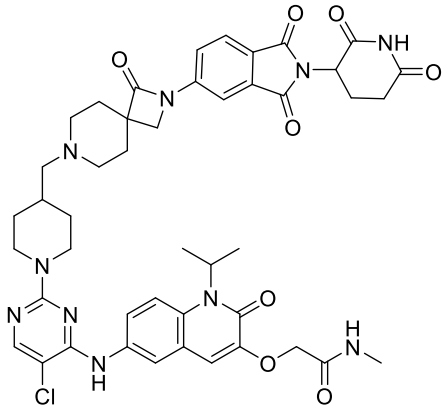
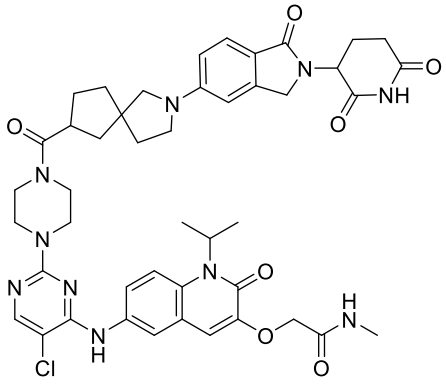
48		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-6-oxo-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
49		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
50		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

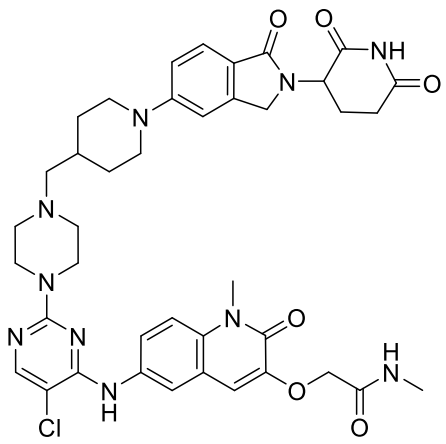
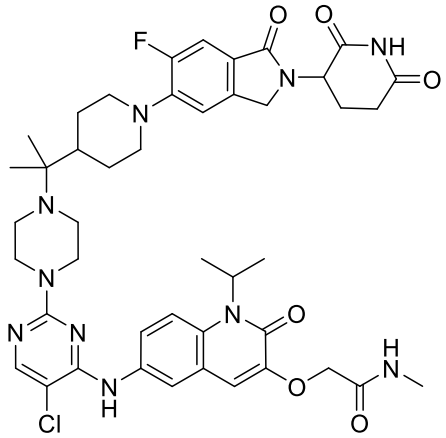
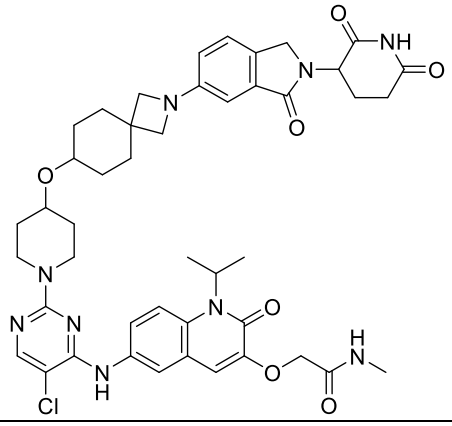
51		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
52		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
53		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}propan-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
54		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-oxo-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-

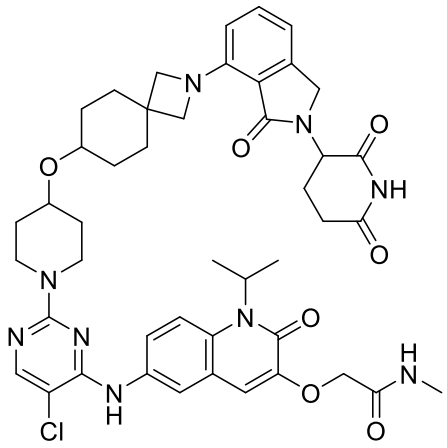
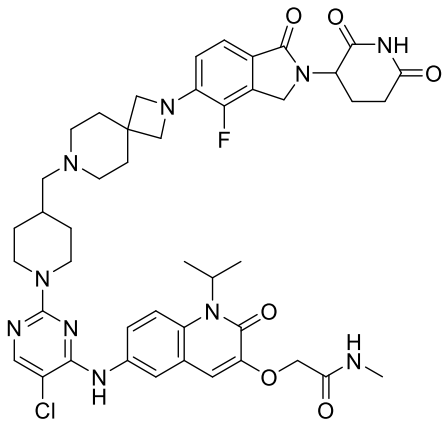
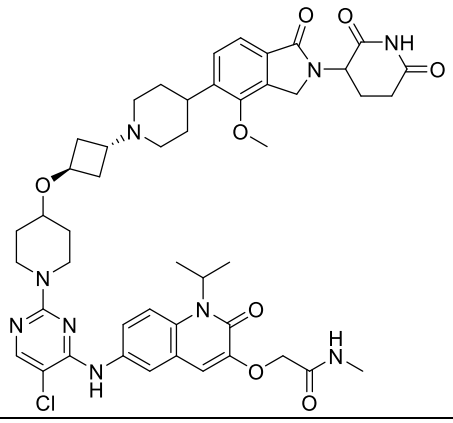
		metilacetamida
55		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N,N-dimetilacetamida
56		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-etilacetamida
57		2-{[6-({2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]-5-fluoropirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

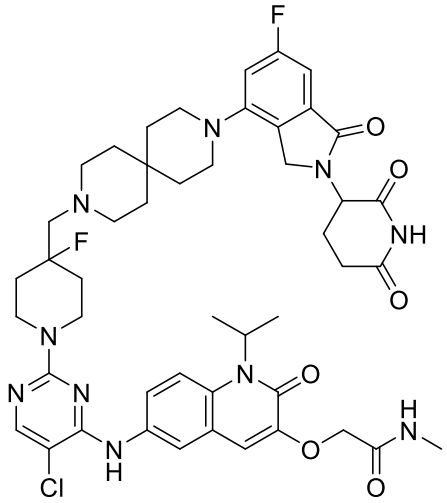
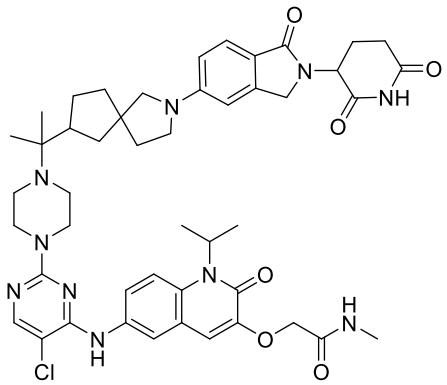
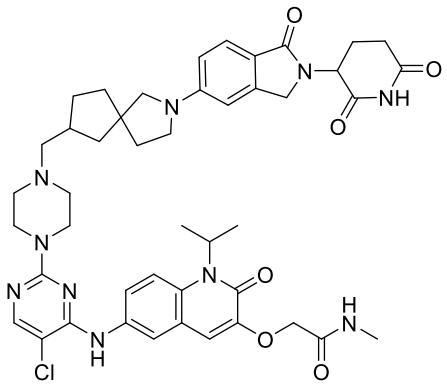
58		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}propan-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
59		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}propan-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
60		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1-oxo-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

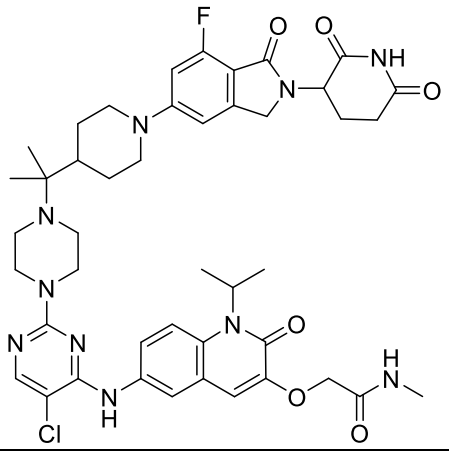
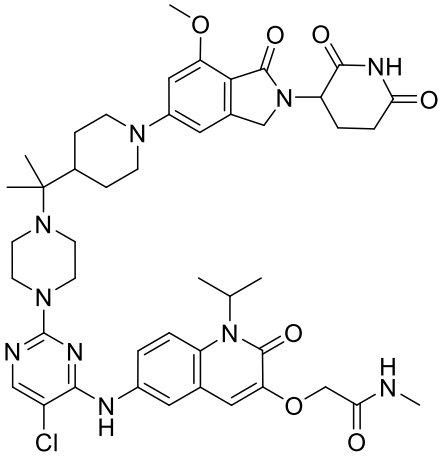
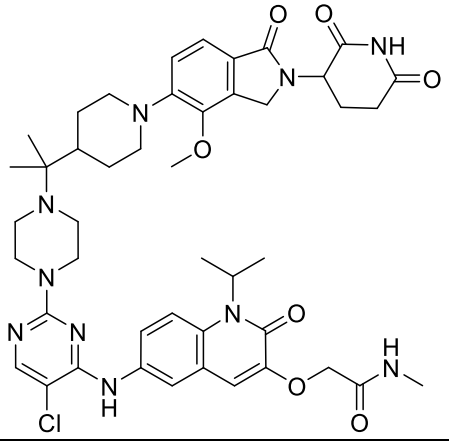
61		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
62		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({9-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
63		2-{[6-({5-cloro-2-[9-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

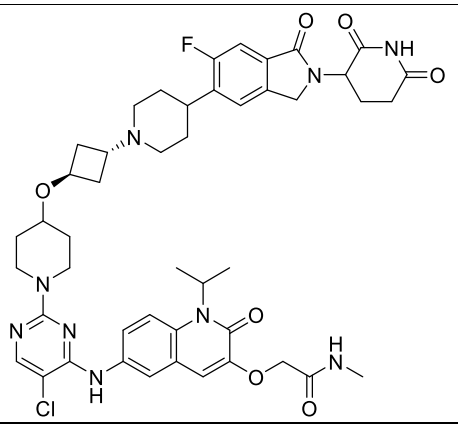
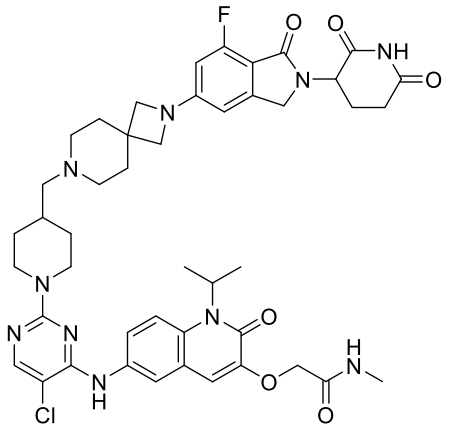
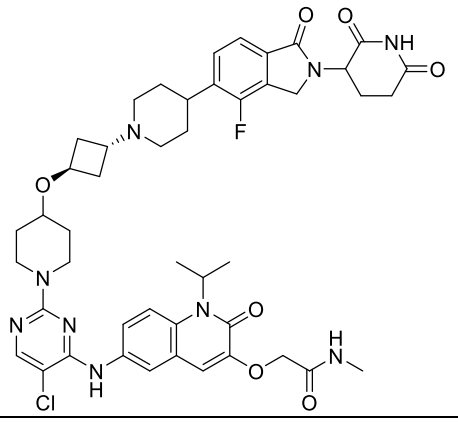
64		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
65		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1-oxo-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
66		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[4,4]nonano-7-carbonil}piperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

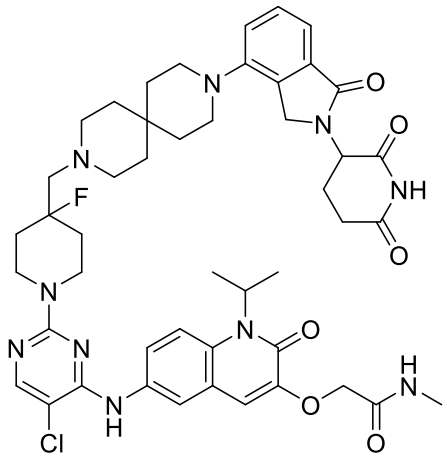
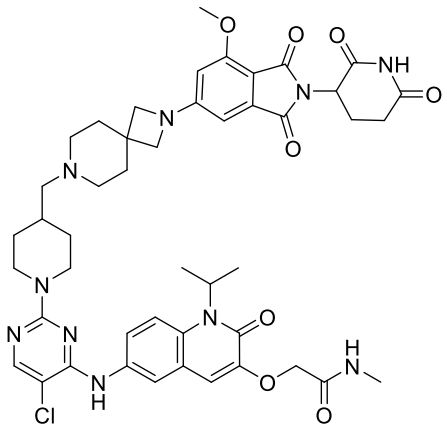
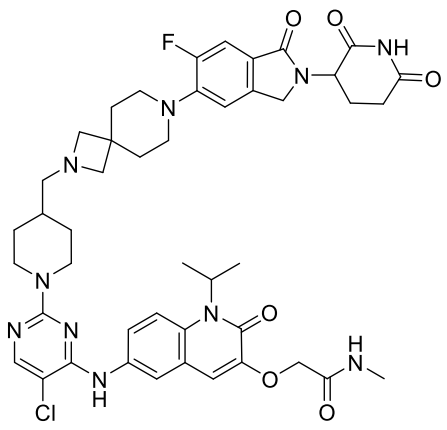
67		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
68		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
69		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

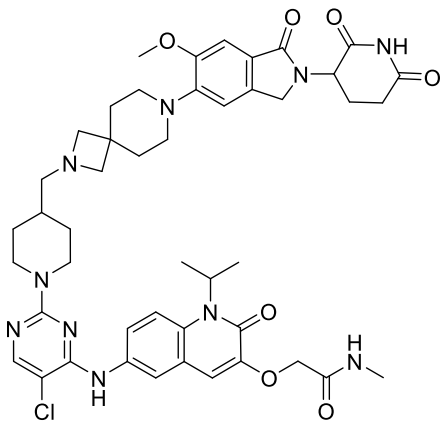
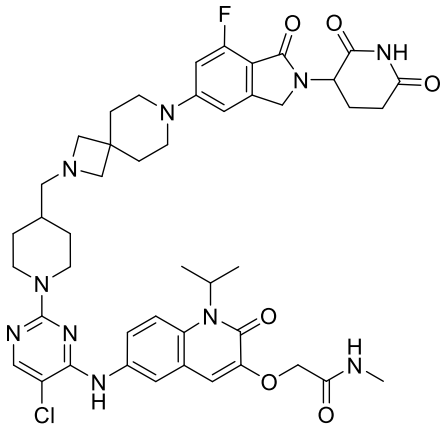
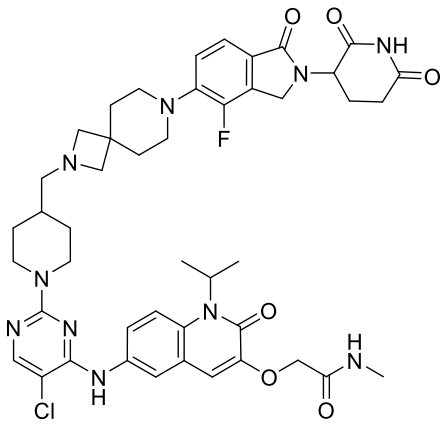
70		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
71		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
72		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

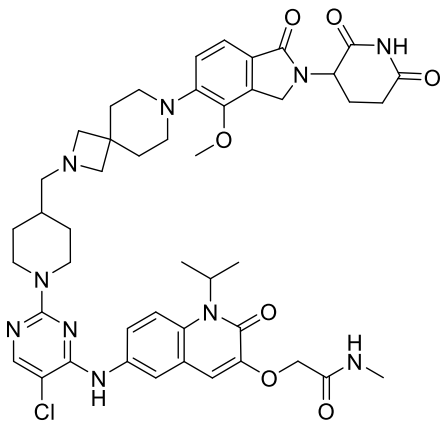
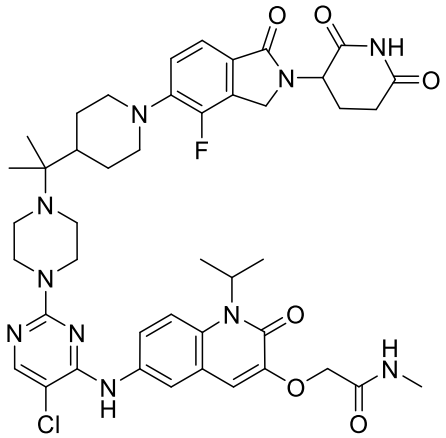
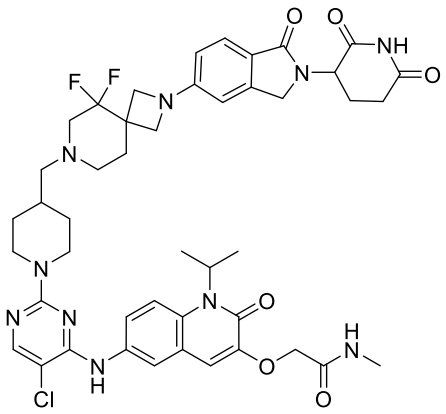
73		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({9-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
74		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[4,4]nonan-7-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
75		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[4,4]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

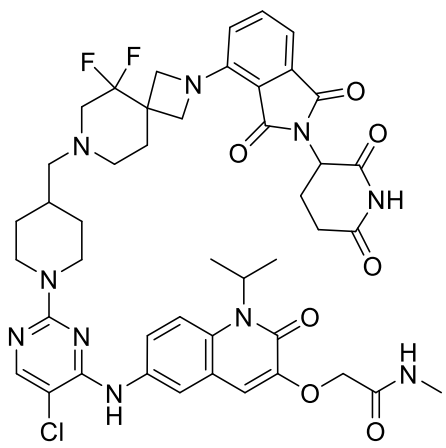
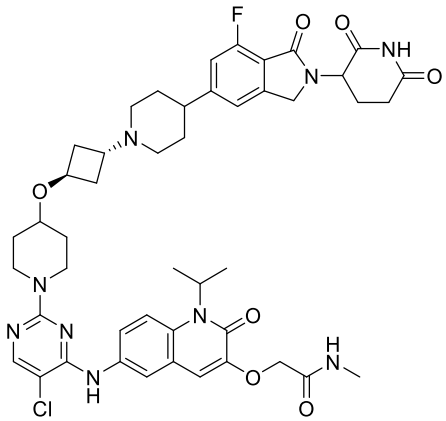
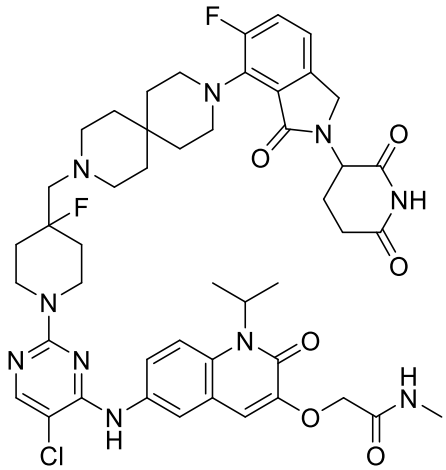
76		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
77		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
78		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

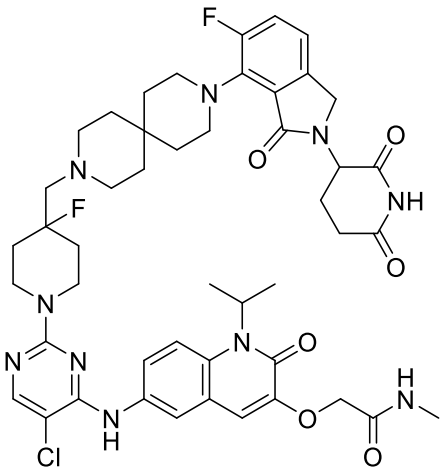
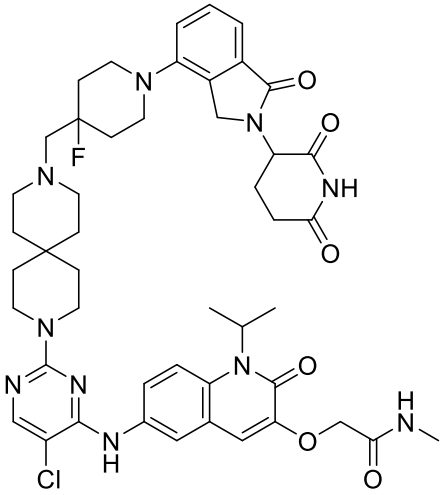
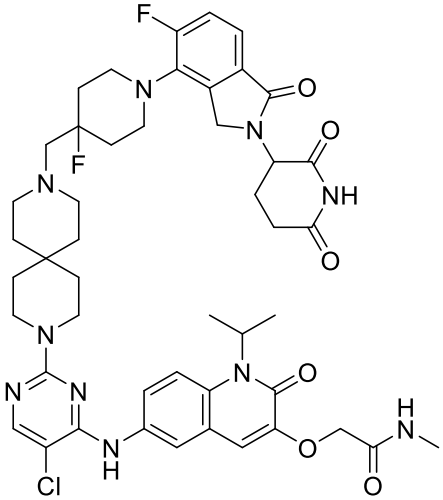
79		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
80		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
81		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

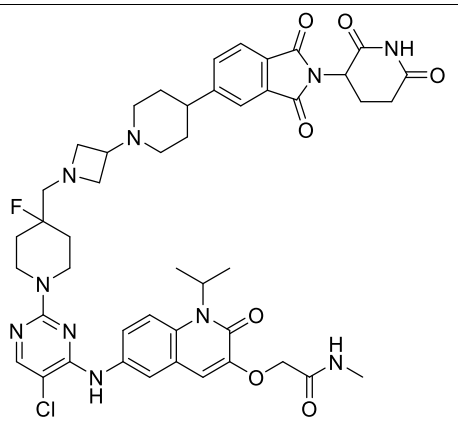
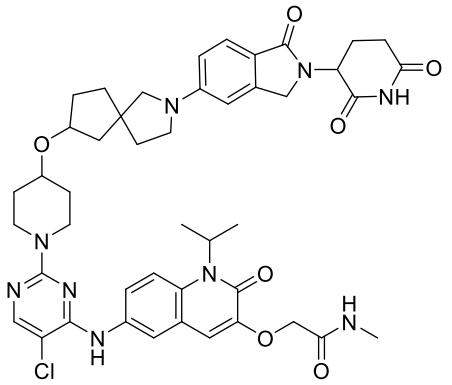
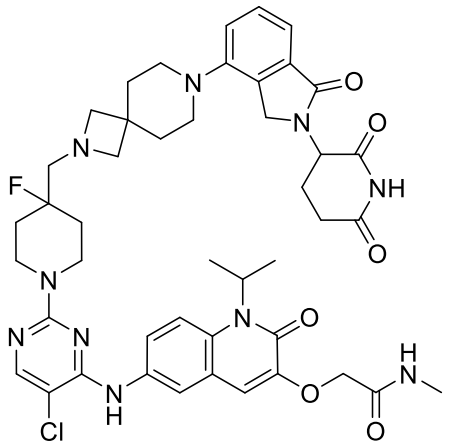
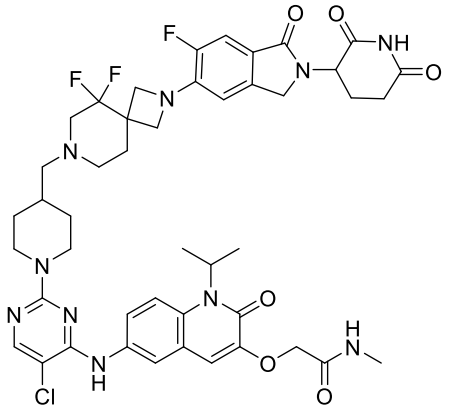
82		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({9-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
83		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
84		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

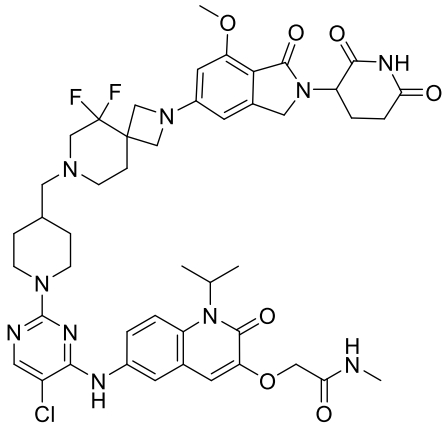
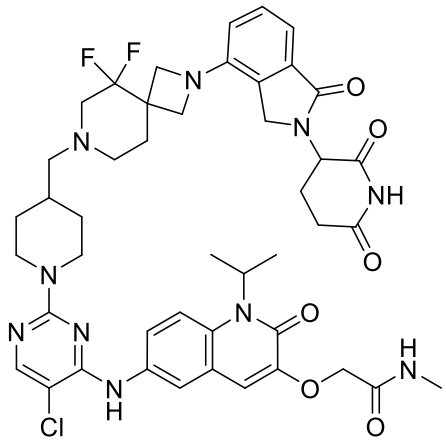
85		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
86		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
87		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

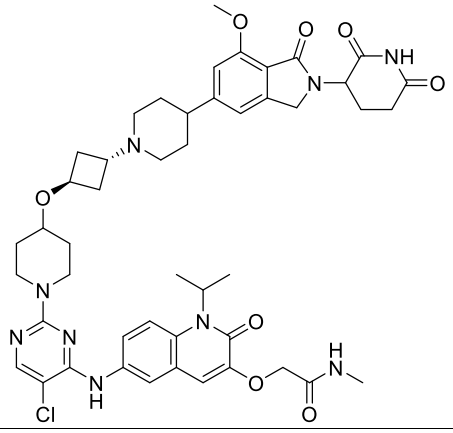
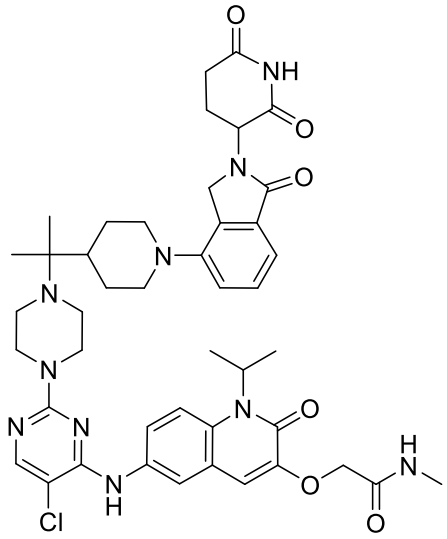
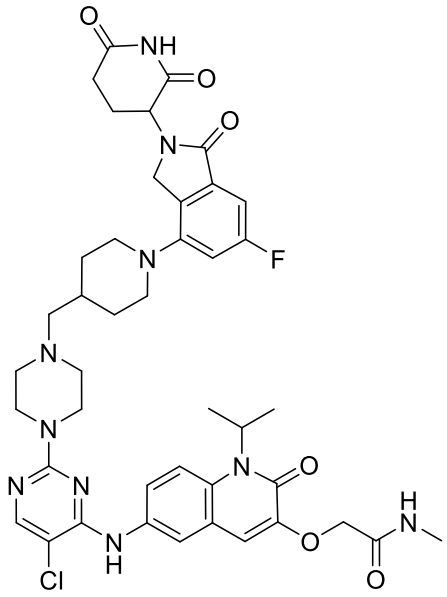
88		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
89		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
90		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

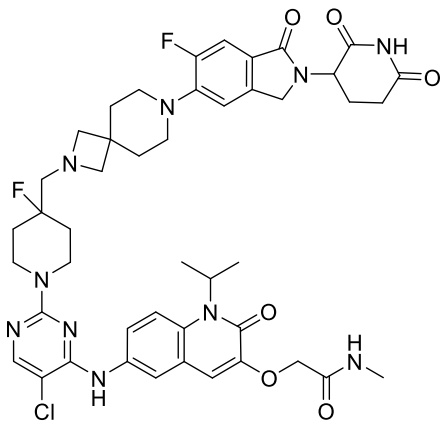
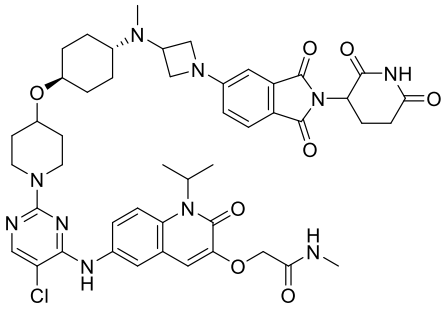
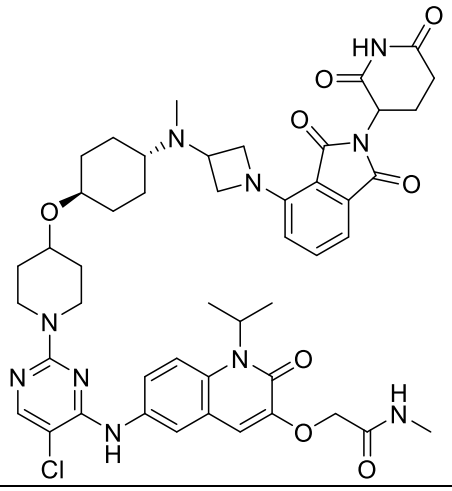
91		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
92		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
93		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({9-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

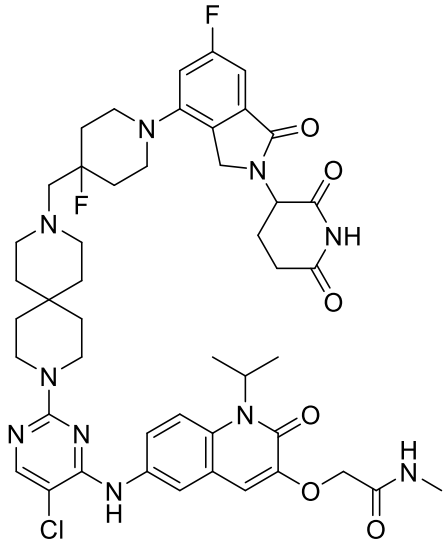
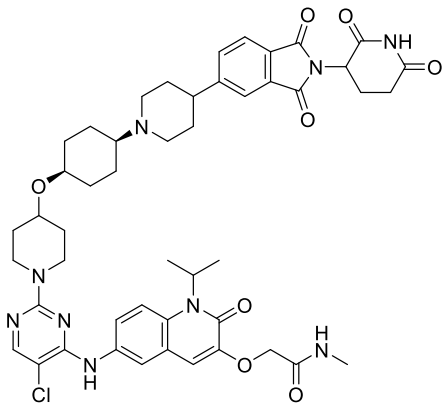
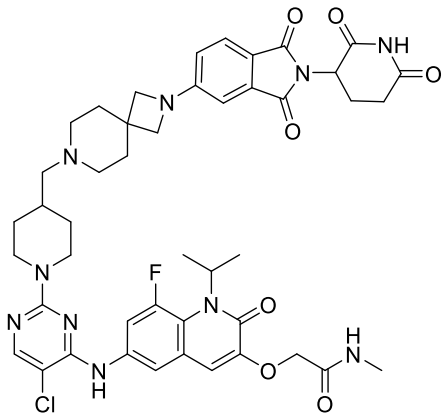
94		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({9-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
95		2-{[6-({5-cloro-2-[9-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
96		2-{[6-({5-cloro-2-[9-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

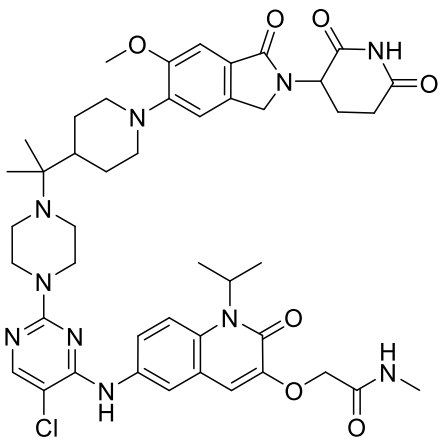
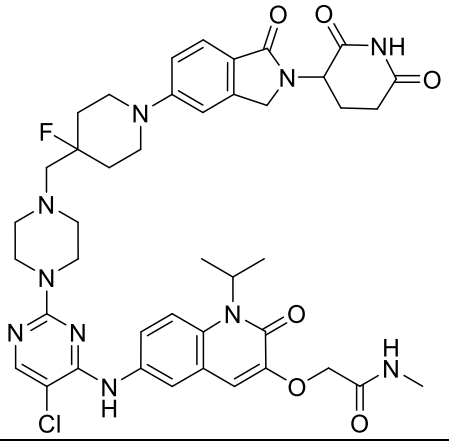
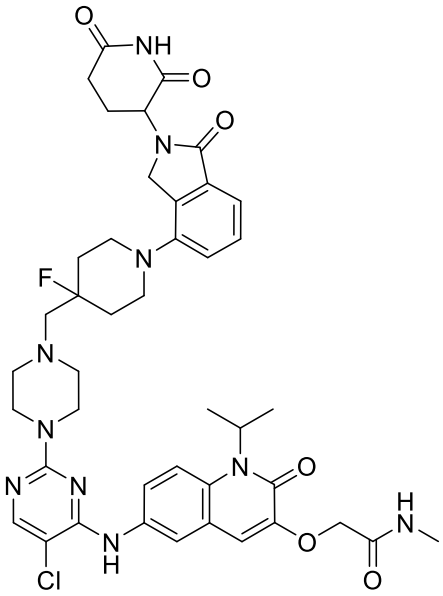
97		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}azetidin-1-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
98		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[4,4]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
99		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
100		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-

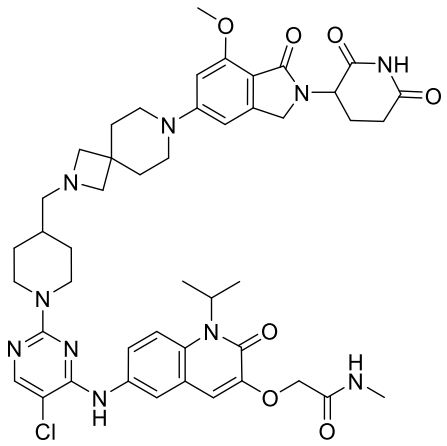
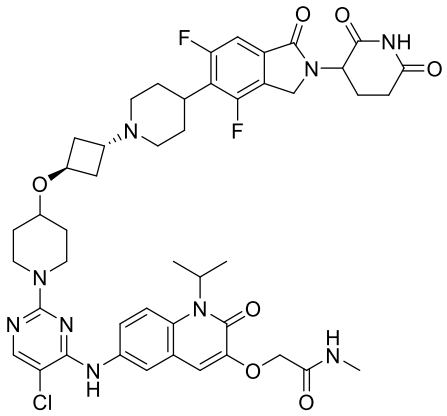
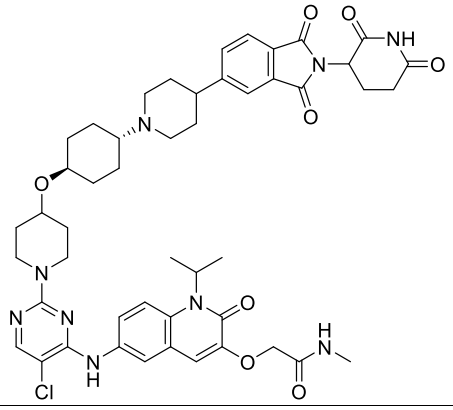
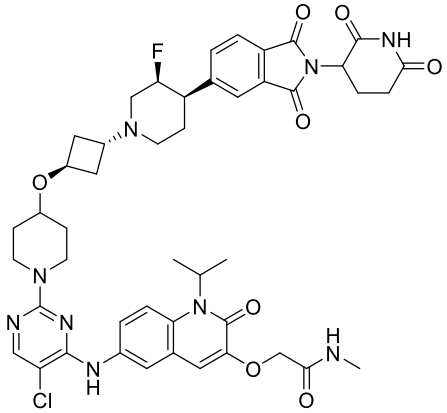
		metilacetamida
101		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
102		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

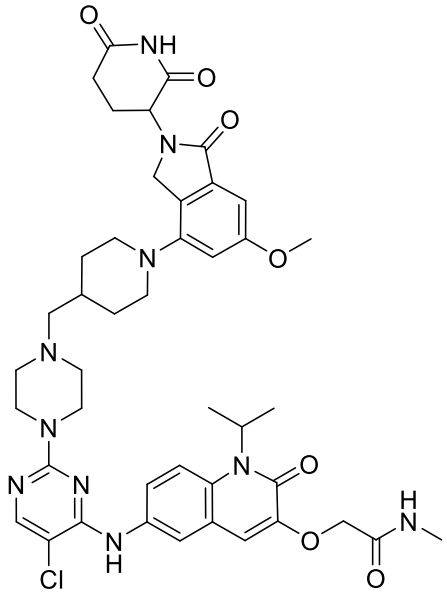
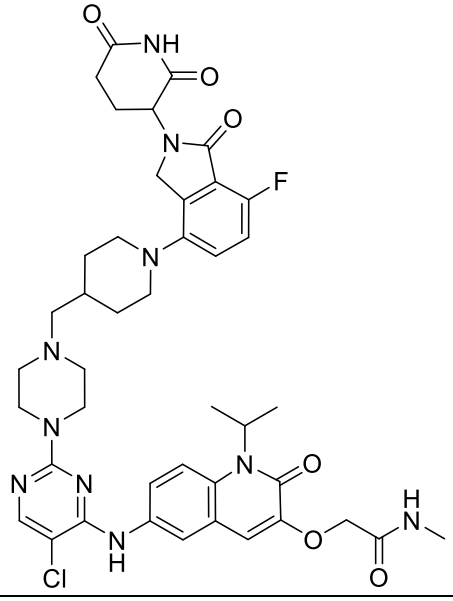
103		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
104		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
105		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

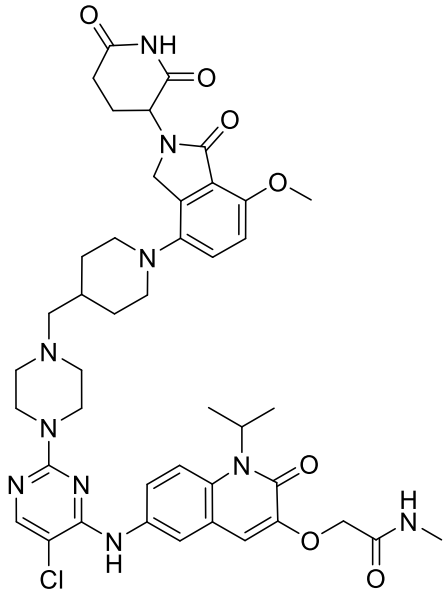
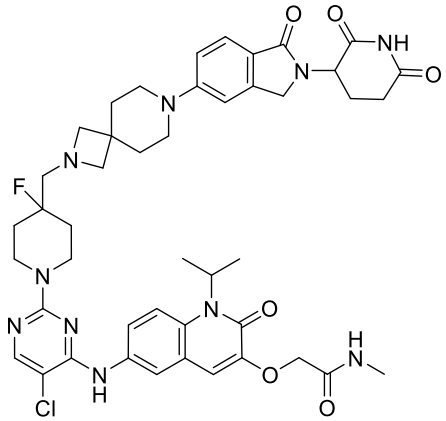
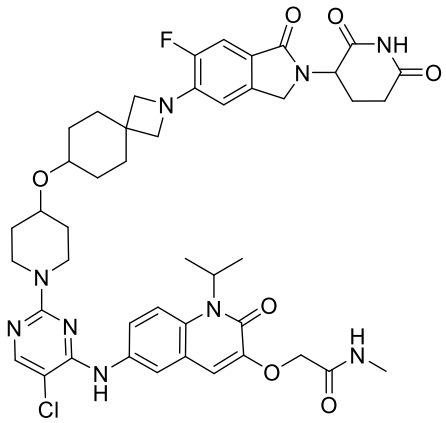
106		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
107		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1r,4r)-4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]azetidin-3-il}(metil)amino)ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
108		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1r,4r)-4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]azetidin-3-il}(metil)amino)ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

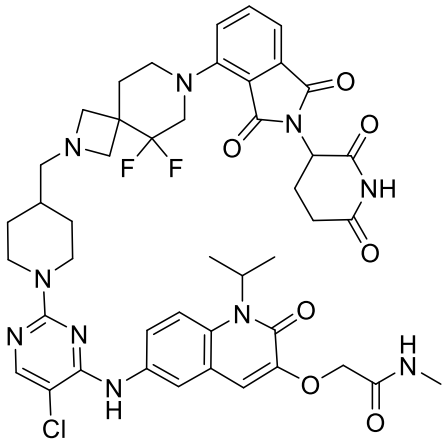
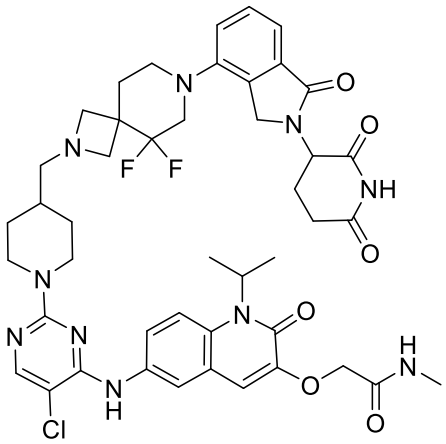
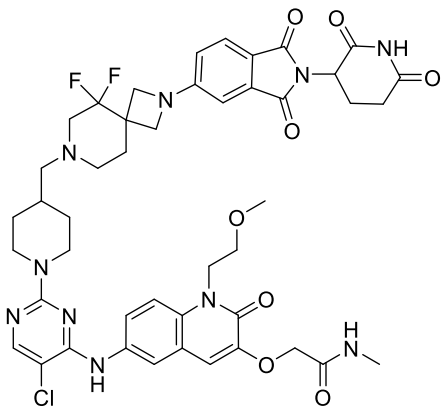
109		2-{[6-({5-cloro-2-[9-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
110		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1s,4s)-4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
111		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-8-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

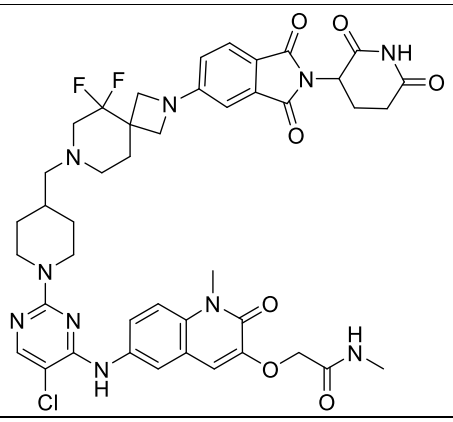
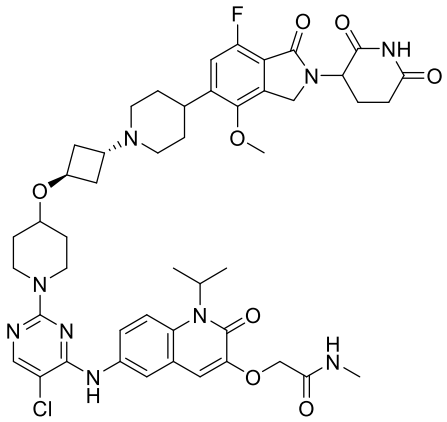
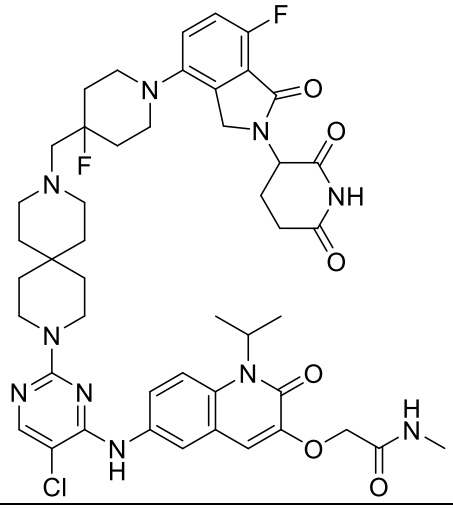
112		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}propan-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
113		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
114		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

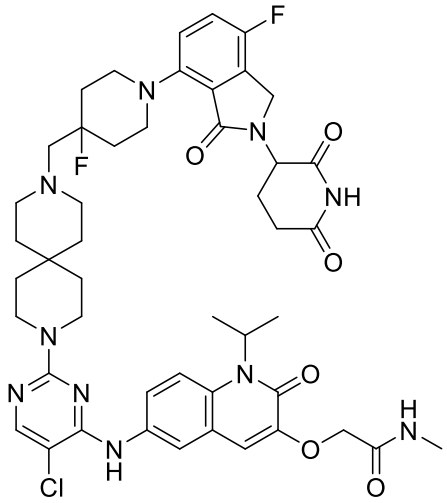
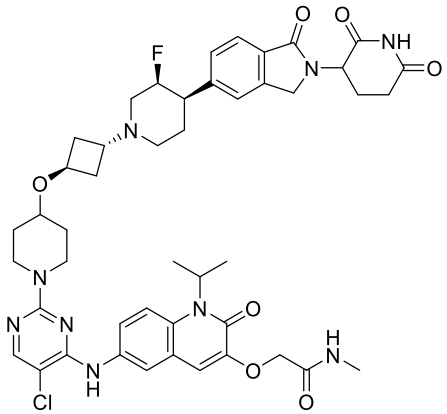
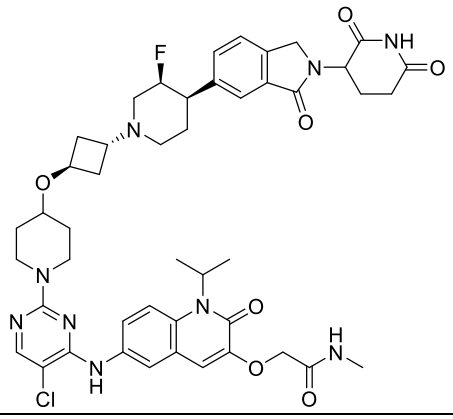
115		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
116		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
117		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
118		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-fluoropiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

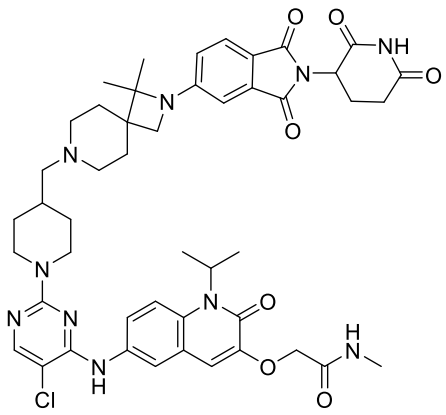
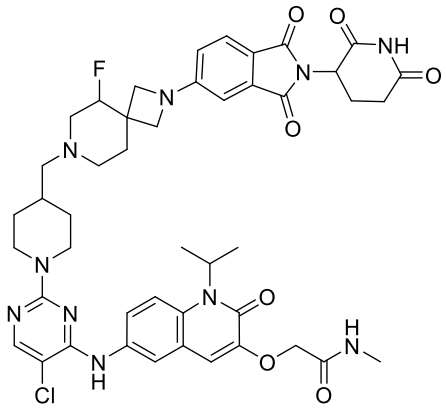
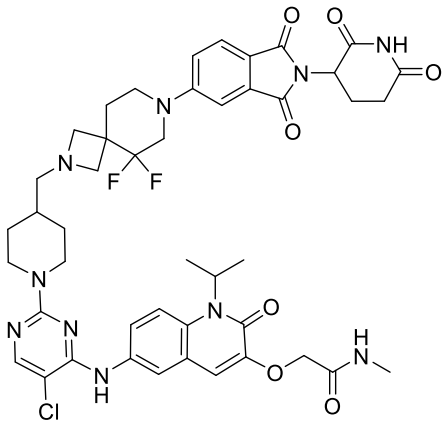
119		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
120		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

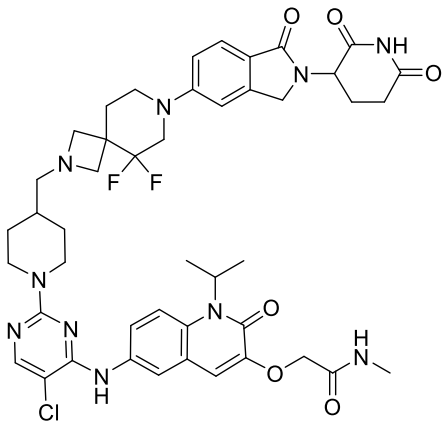
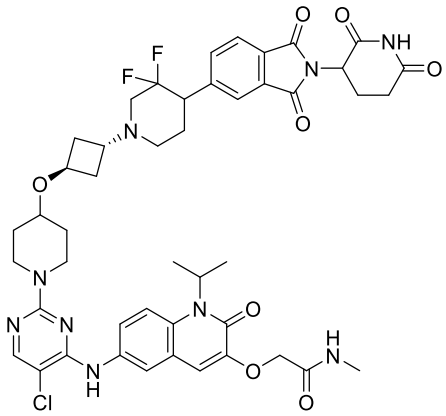
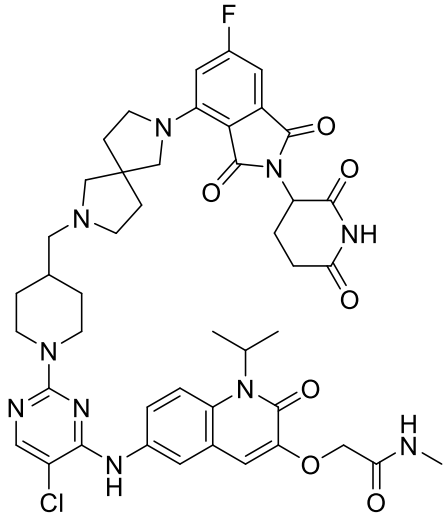
121		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
122		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
123		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

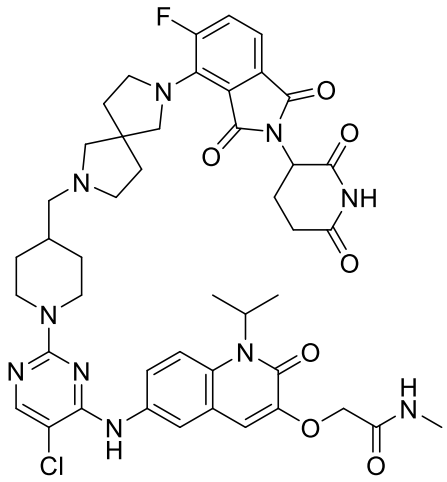
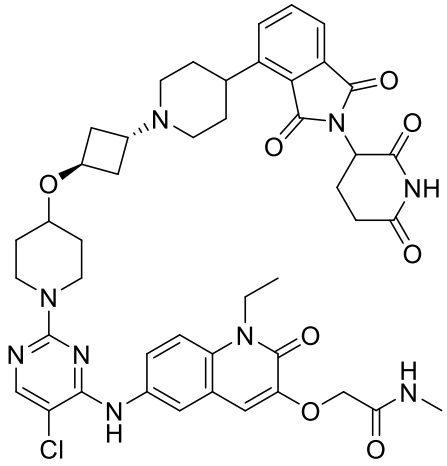
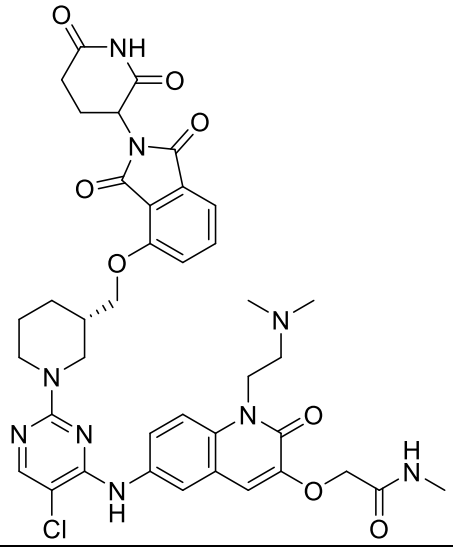
124		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
125		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
126		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

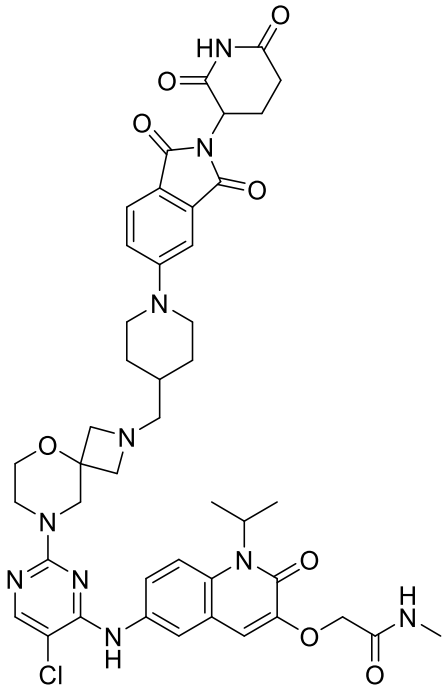
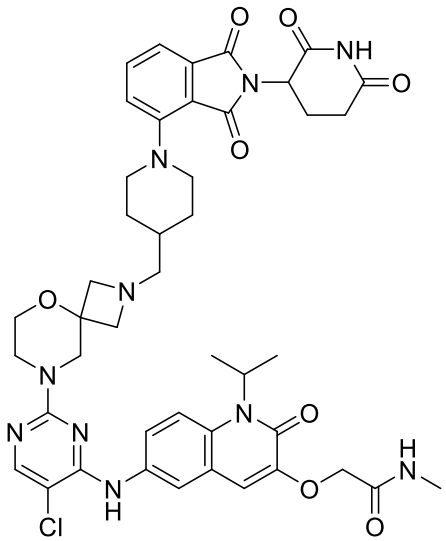
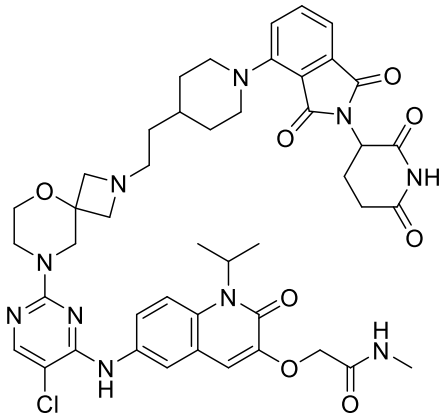
127		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
128		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
129		2-{[6-({5-cloro-2-[9-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

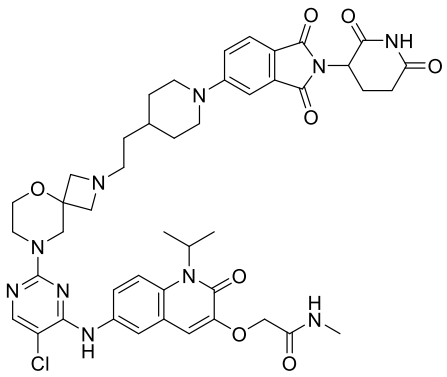
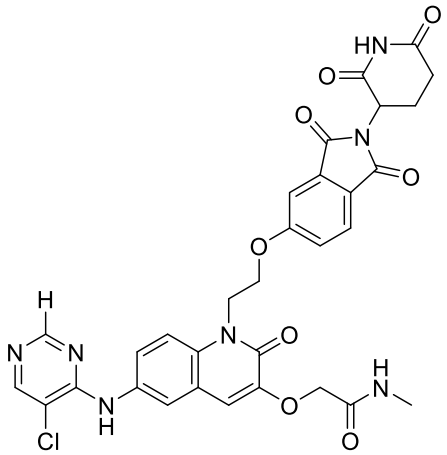
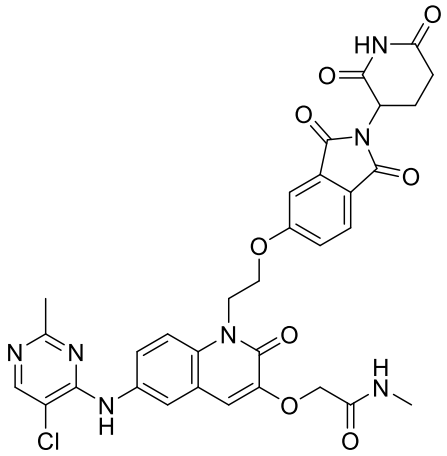
130		2-{[6-({5-cloro-2-[9-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
131		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-fluoropiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
132		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-fluoropiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

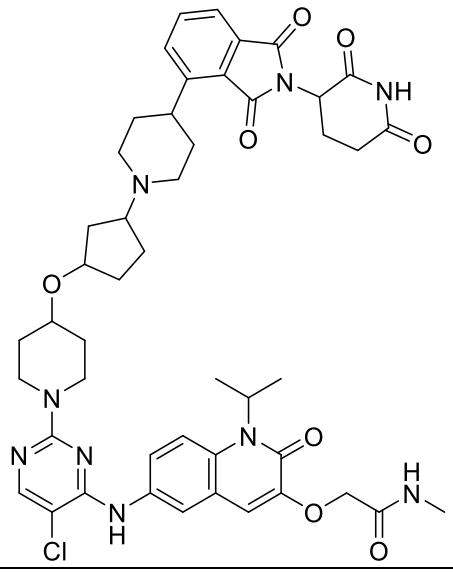
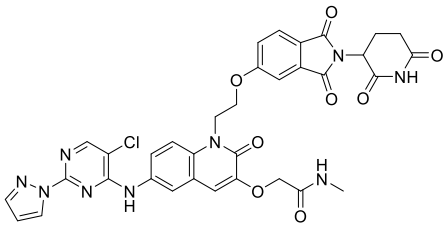
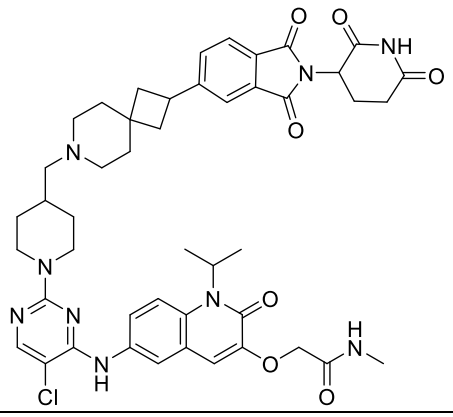
133		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
134		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5-fluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
135		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

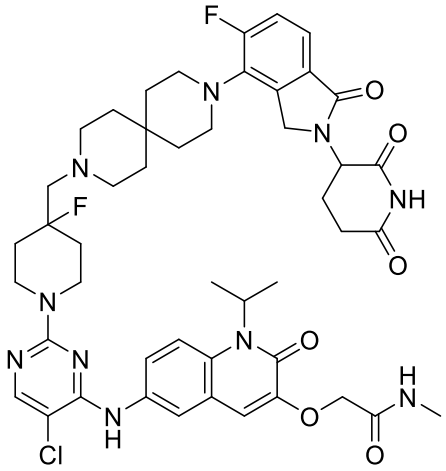
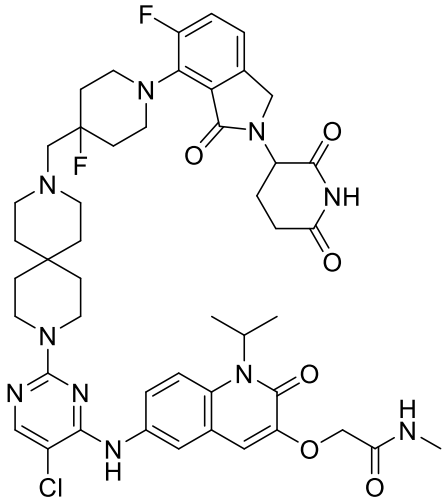
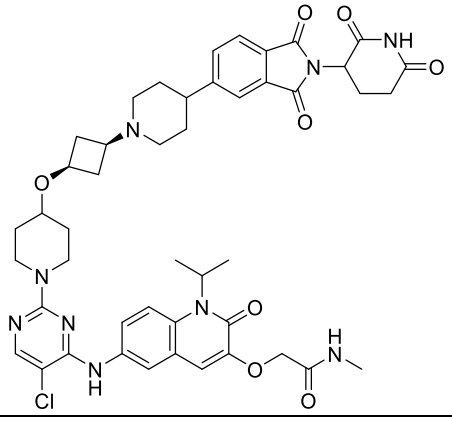
136		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
137		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-difluoropiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
138		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

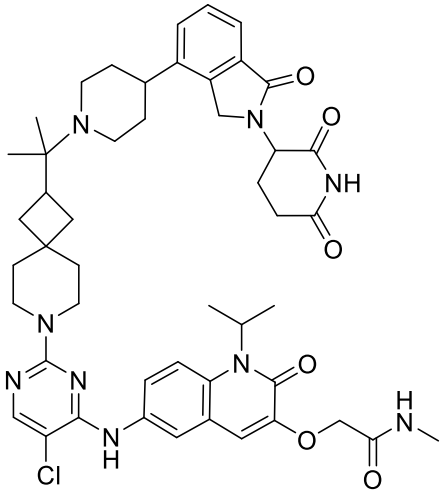
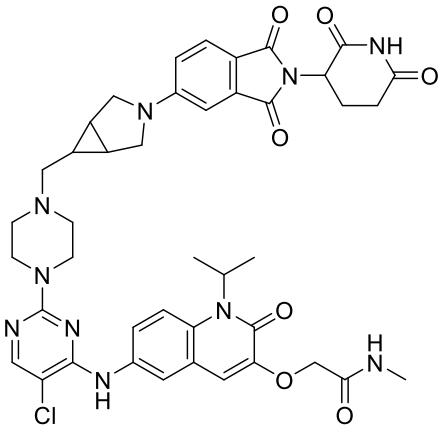
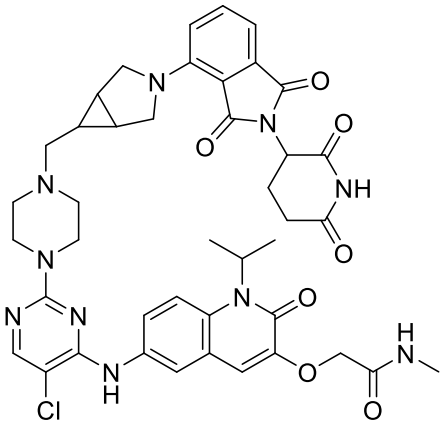
139		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
140		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-etil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
141		2-{[6-({5-cloro-2-[(3S)-3-({[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-1-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

142		2-{[6-({5-cloro-2-[2-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
143		2-{[6-({5-cloro-2-[2-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
144		2-{[6-({5-cloro-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}etil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

145		2-{[6-({5-cloro-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}etil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3,5]nonan-8-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
146		2-({6-[(5-cloropirimidin-4-il)amino]-1-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
147		2-({6-[(5-cloro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-1-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

148		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-1-il}ciclopentil)oxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
149		2-[(6-{[5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino}-1-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida
150		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

151		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({9-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
152		2-{[6-({5-cloro-2-[9-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
153		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

154		2-{[6-({5-cloro-2-[2-(2-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-1-il}propan-2-il)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
155		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-6-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
156		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-6-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

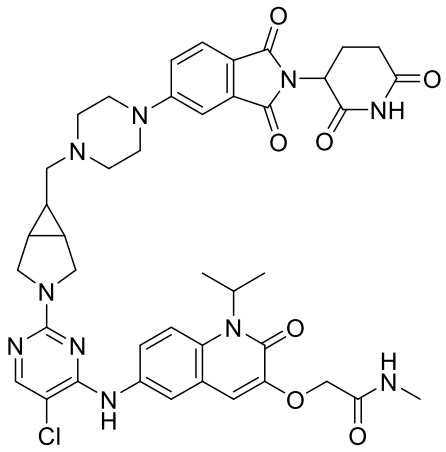
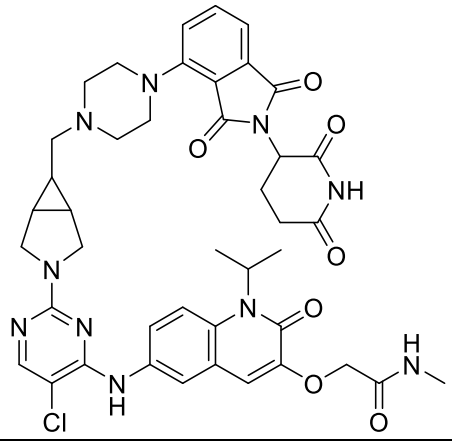
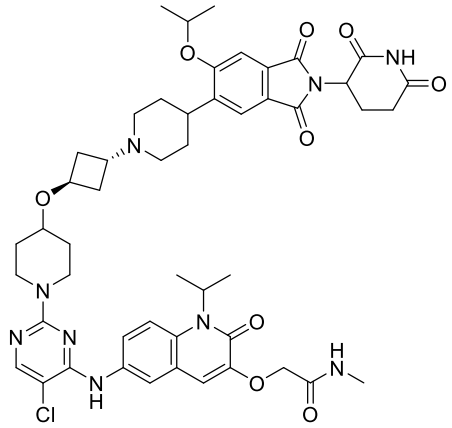
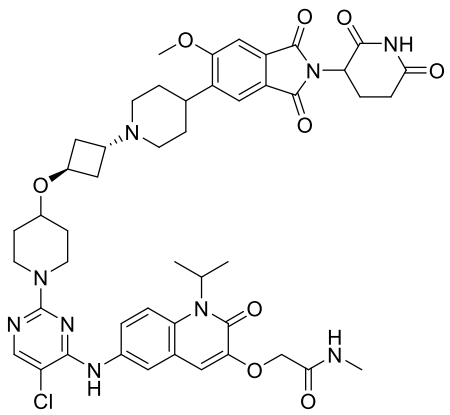
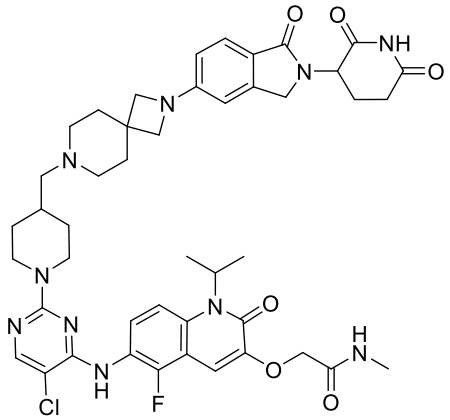
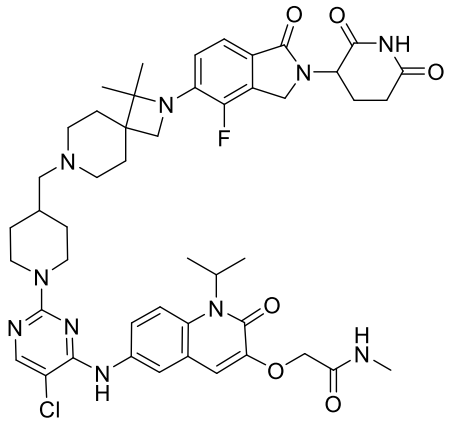
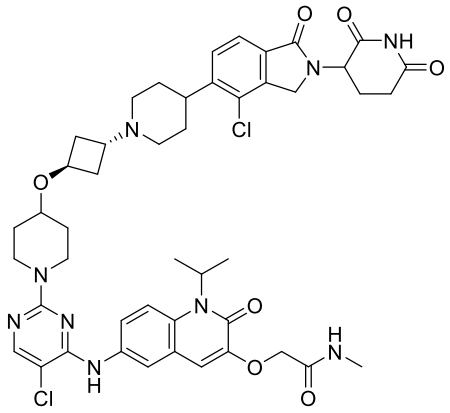
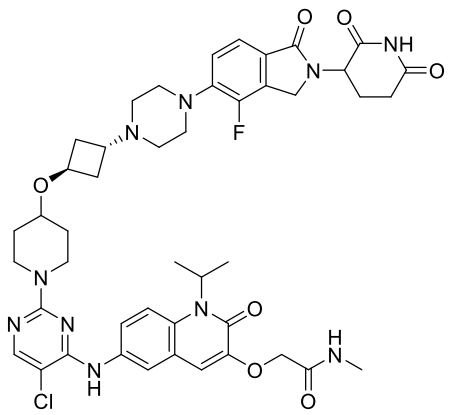
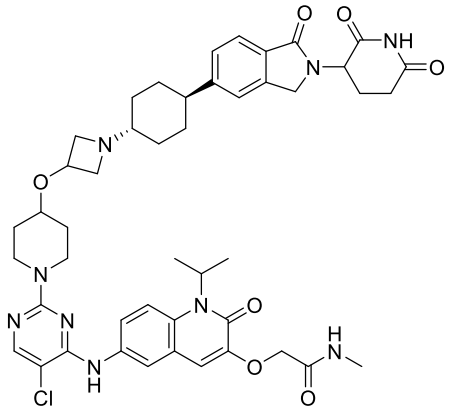
157		2-{[6-({5-cloro-2-[6-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
158		2-{[6-({5-cloro-2-[6-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperazin-1-il}metil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

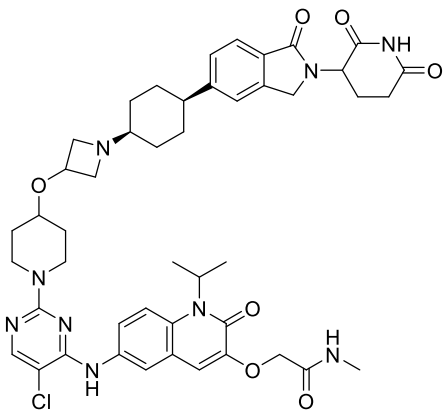
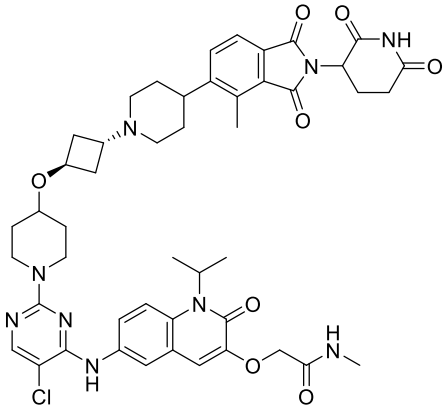
Tabla 2. Ejemplos adicionales de compuestos bifuncionales de la presente descripción

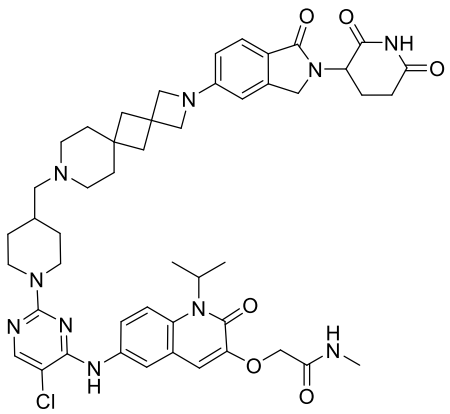
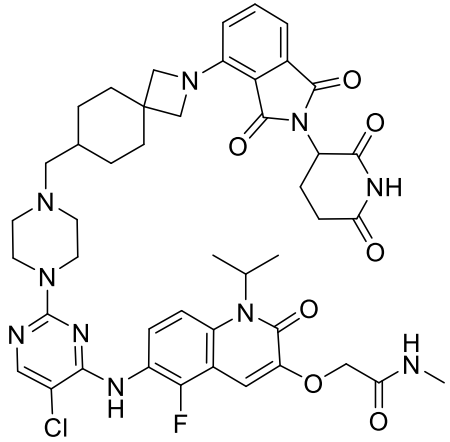
Compuesto Número	Estructura de mol original	Nombre de IUPAC	Hecho de manera análoga al ej. de procedimiento experimental Número
159		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-6-(propan-2-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	34

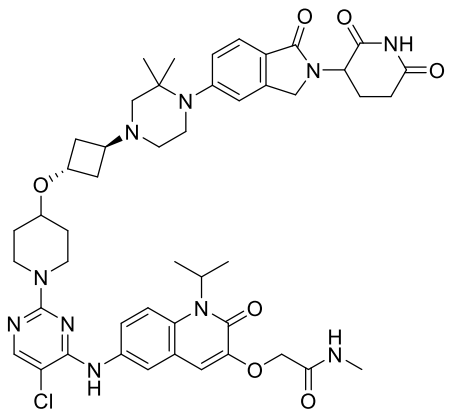
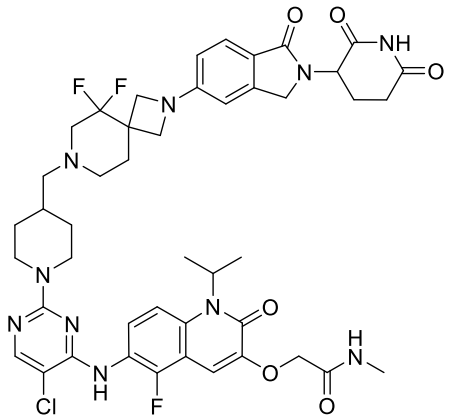
160		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	34
161		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	35

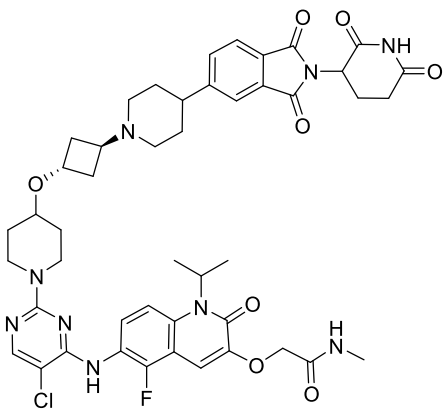
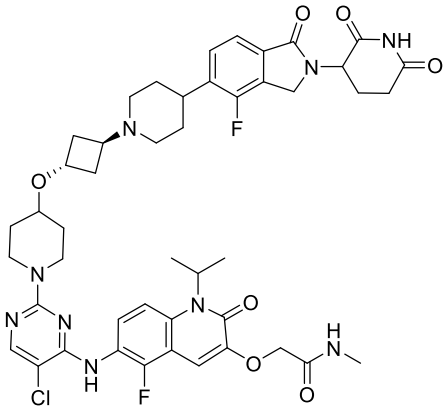
162		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	36
163		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	37

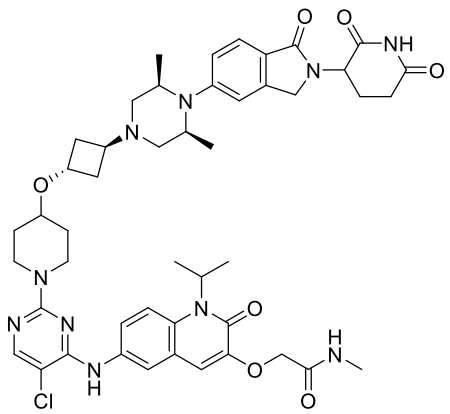
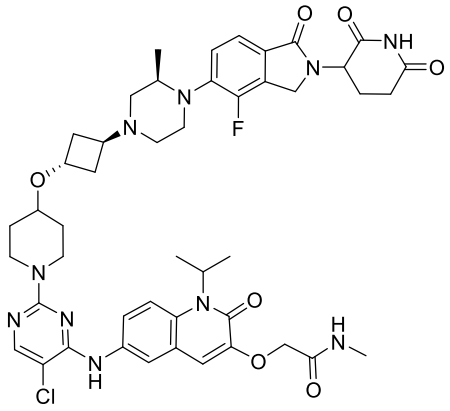
164		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	38
165		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]ciclohexil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	39

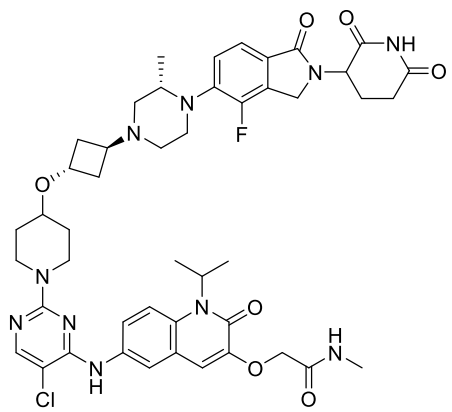
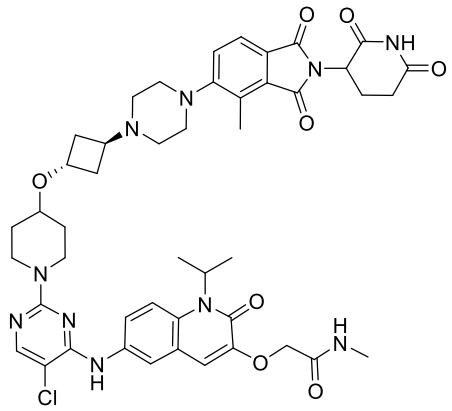
166		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]ciclohexil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	40
167		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	41

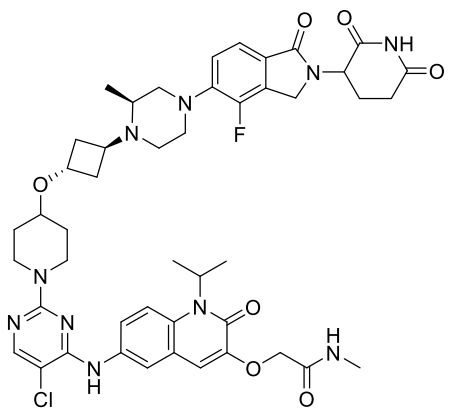
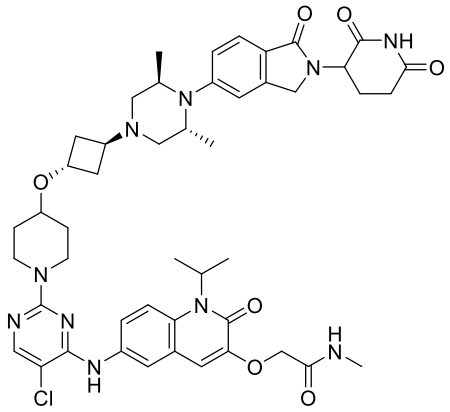
168		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5⁶,1⁴]dodecan-9-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	42
169		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	35

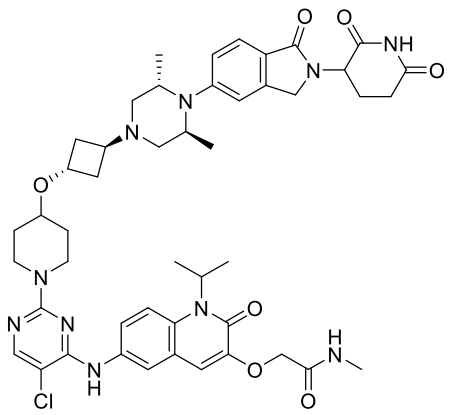
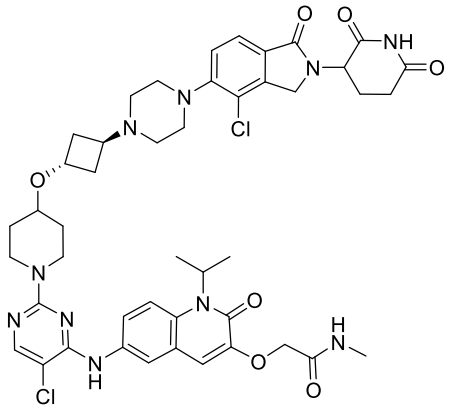
170		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	55
171		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	35

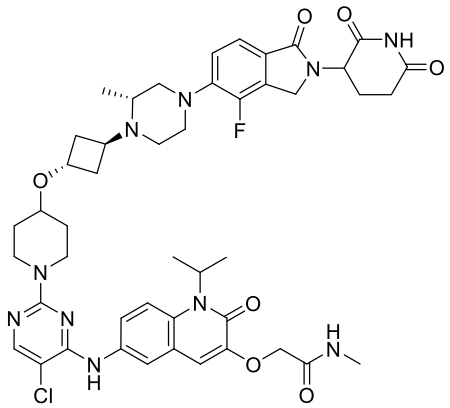
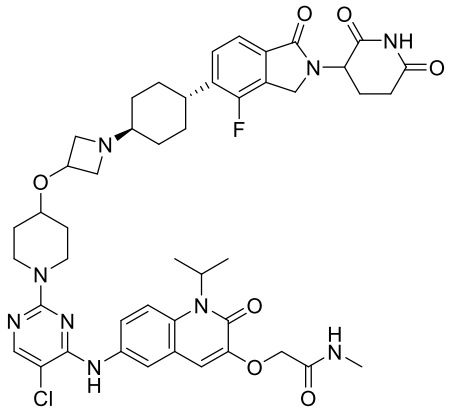
172		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	34, 35
173		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	34, 35

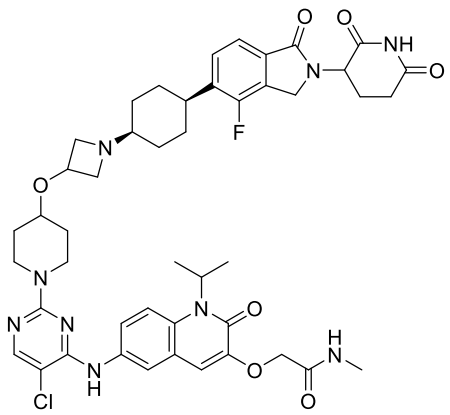
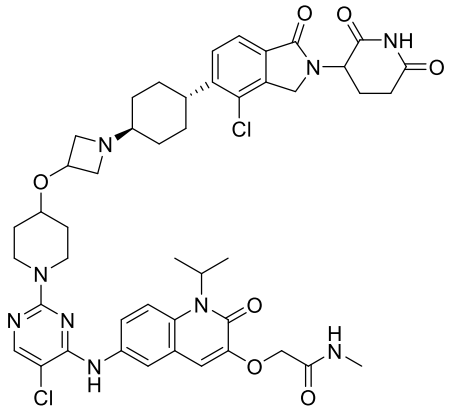
174		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	43
175		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	38

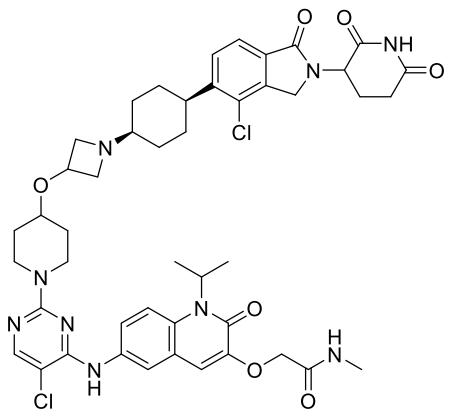
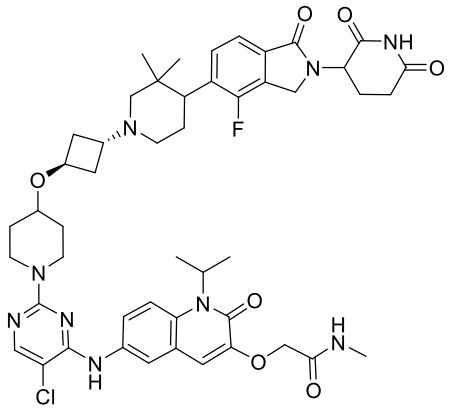
176		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	38
177		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	44

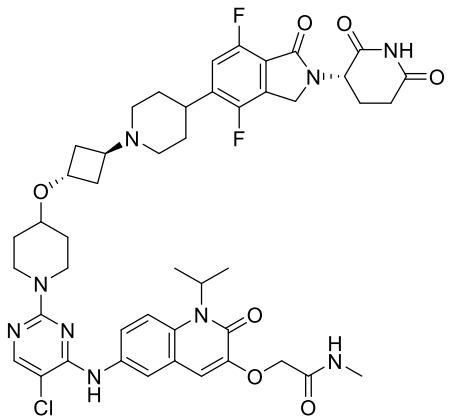
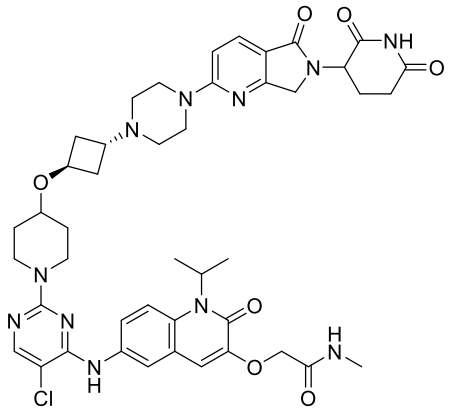
178		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	38
179		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R*,5R*)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	43

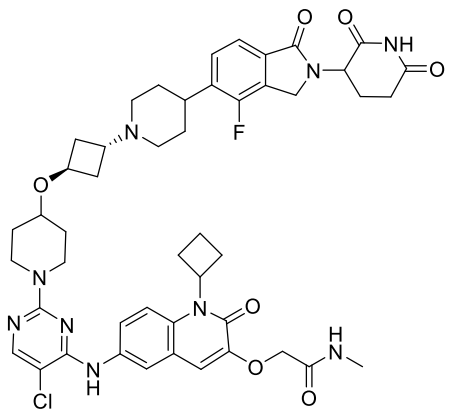
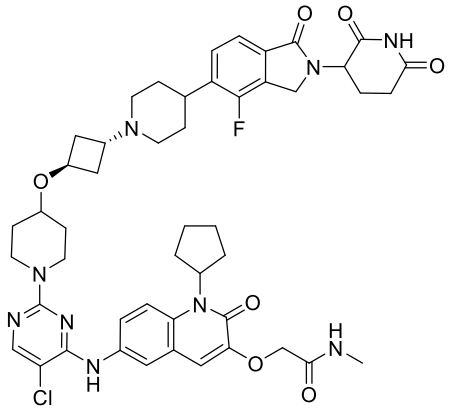
180		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R*,5R*)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	43
181		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	45

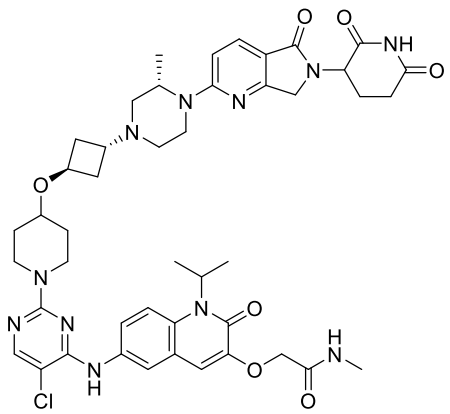
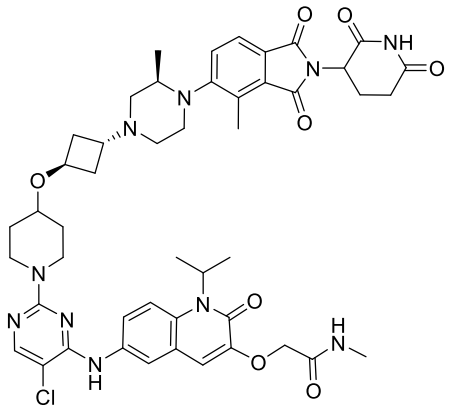
182		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	38
183		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]ciclohexil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	39

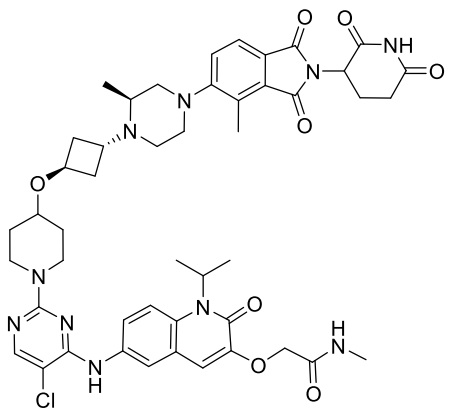
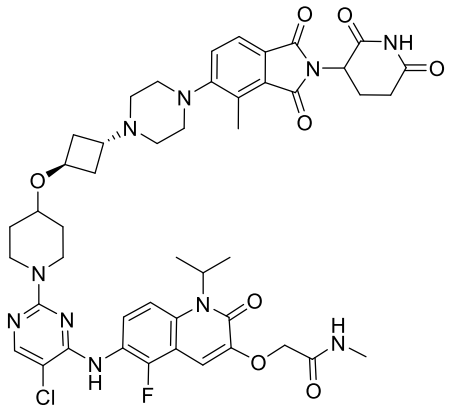
184		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]ciclohexil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	40
185		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]ciclohexil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	39, 40

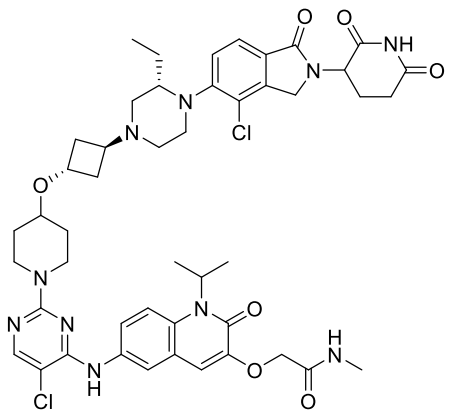
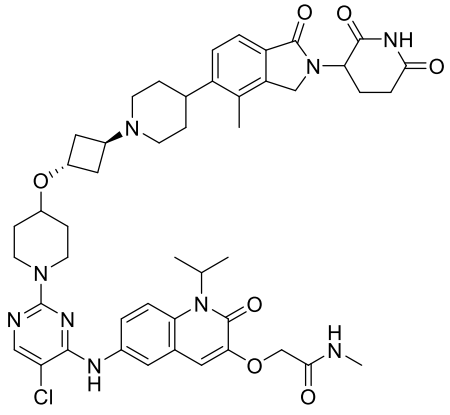
186		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]ciclohexil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	40
187		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	46

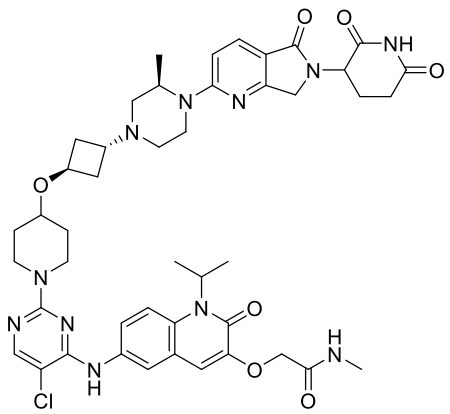
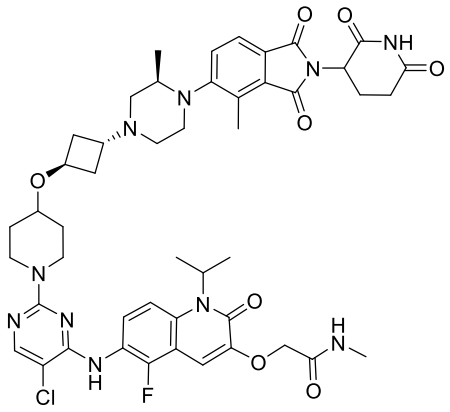
188		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4,7-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	47
189		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	48

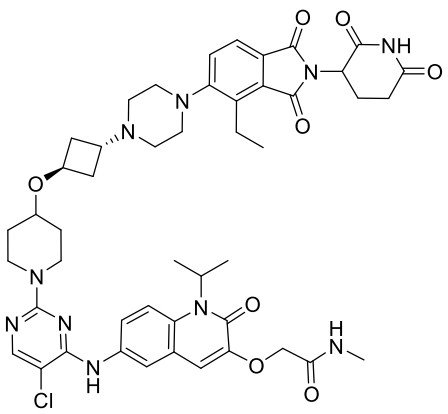
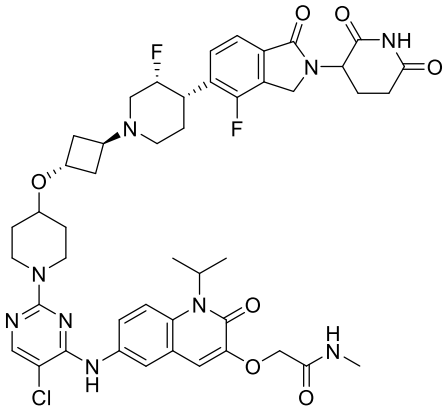
190		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-ciclobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	49
191		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-ciclopentil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	49

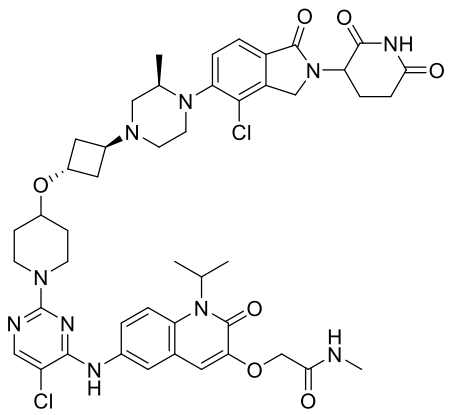
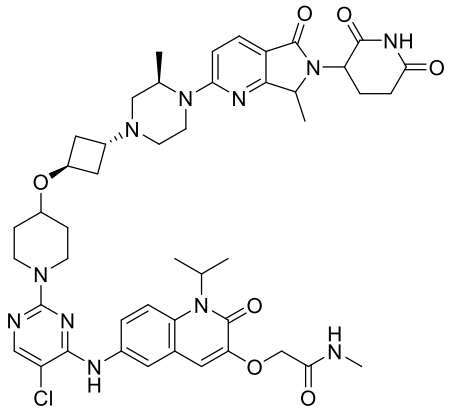
192		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	48
193		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	51

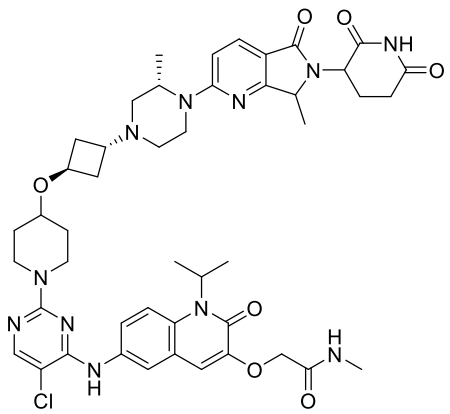
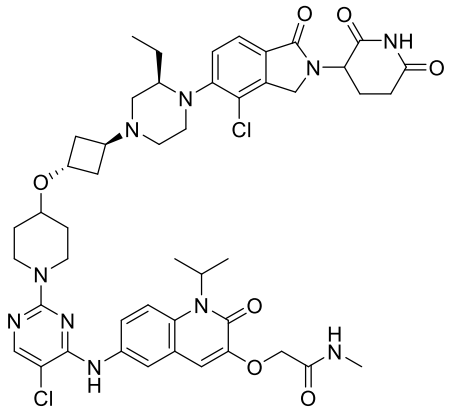
194		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	44
195		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	44

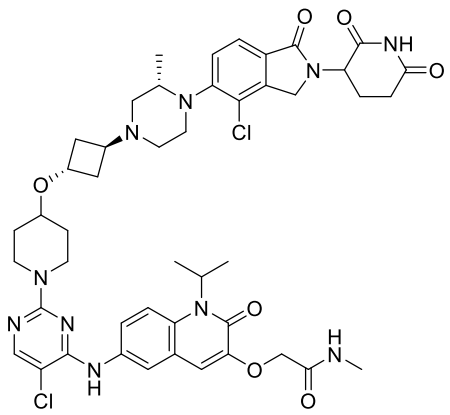
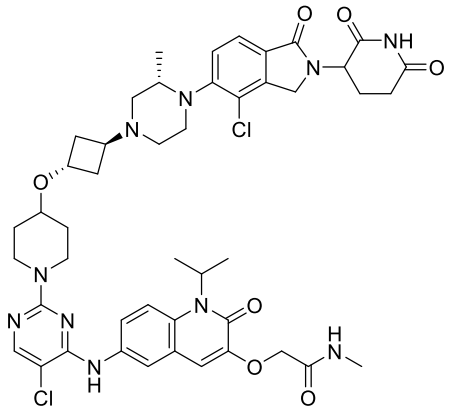
196		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-etilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	45
197		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	47

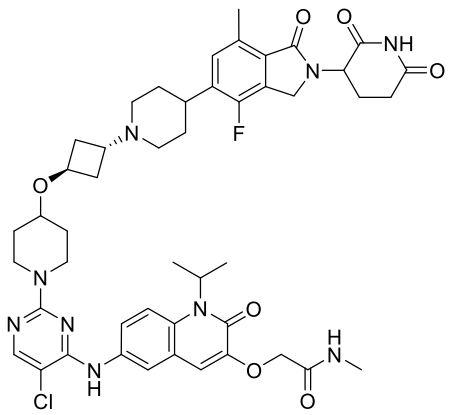
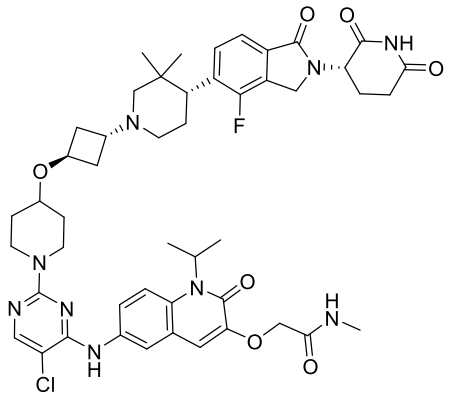
198		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	48
199		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	44

200		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	52
201		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,4S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-fluoropiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	53

202		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	45
203		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metil-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	54

204		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metil-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	54
205		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-etilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	45

206		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	45
207		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,5R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	44

208		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	50
209		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	46

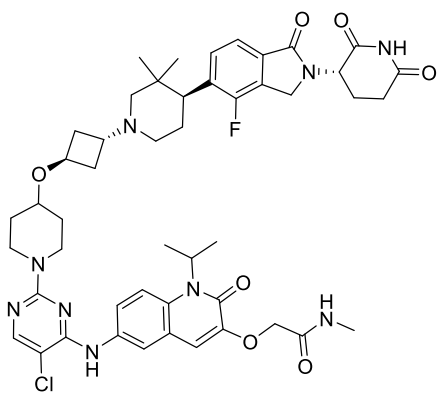
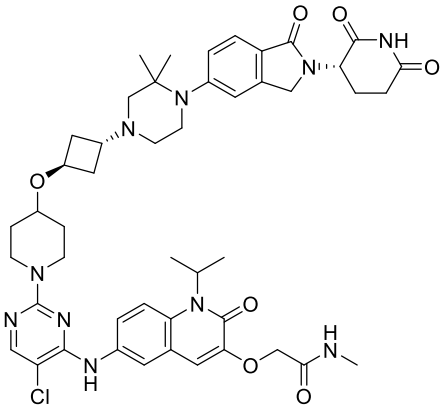
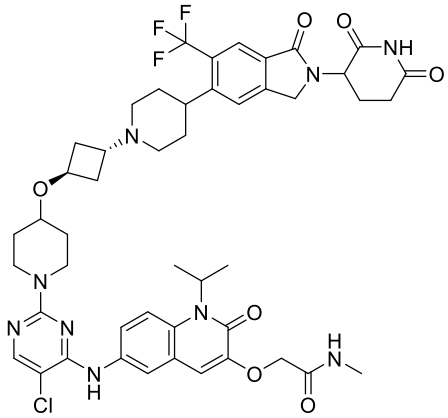
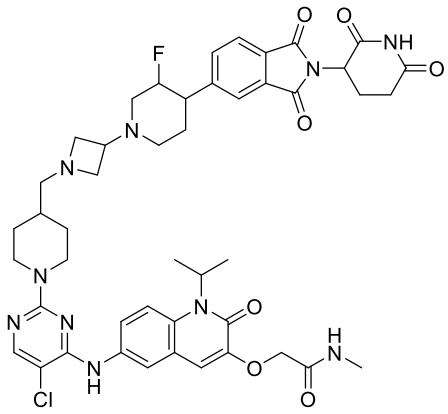
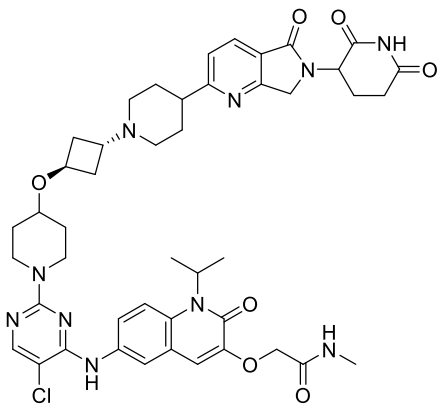
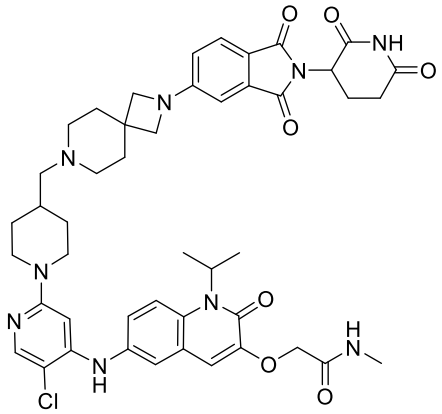
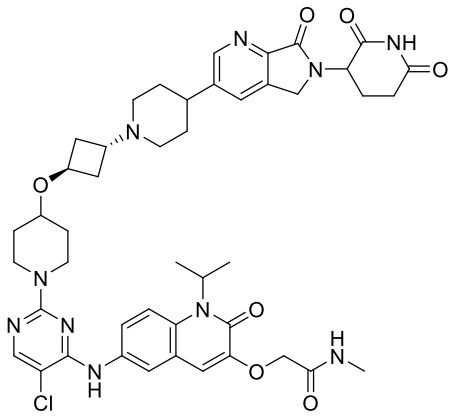
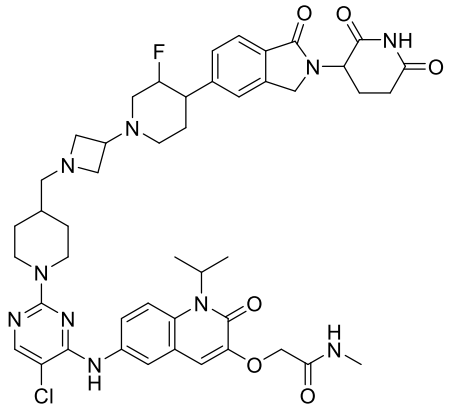
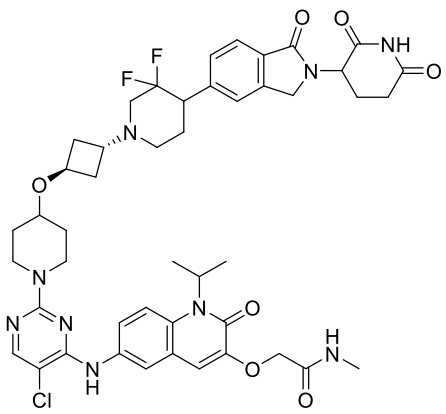
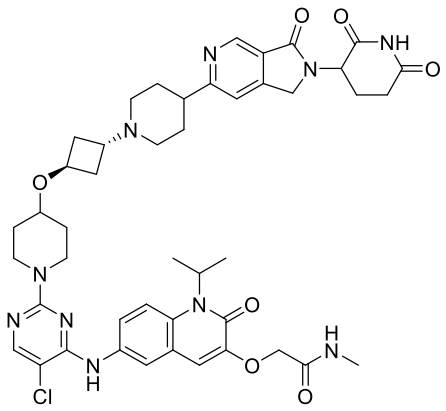
210		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4S)-4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	46
211		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	55

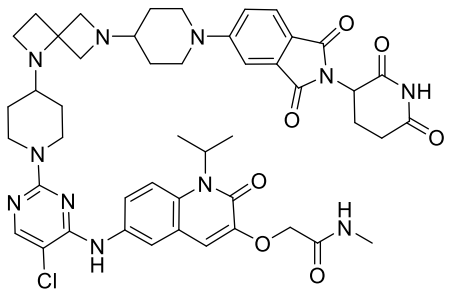
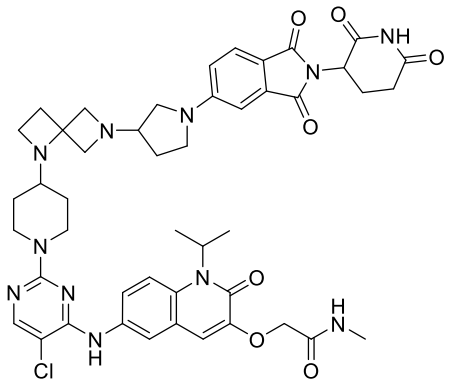
Tabla 3. Ejemplos adicionales de compuestos bifuncionales de la presente descripción

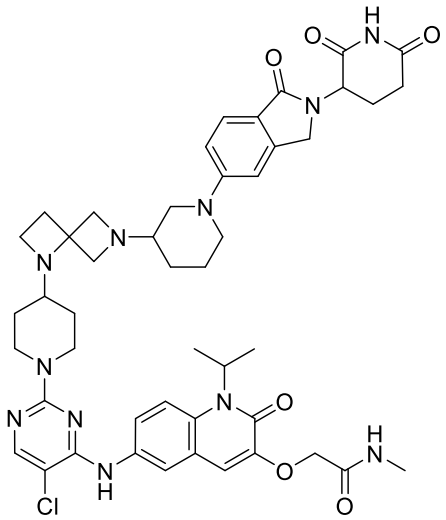
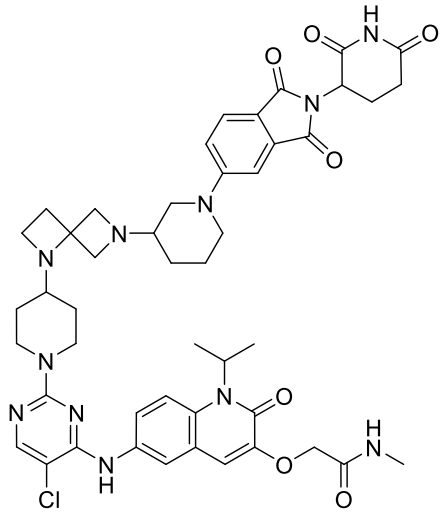
Compuesto Número	Estructura de mol original	Nombre de IUPAC
212		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
213		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-fluoropiperidin-1-il}azetidin-1-il)metil]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

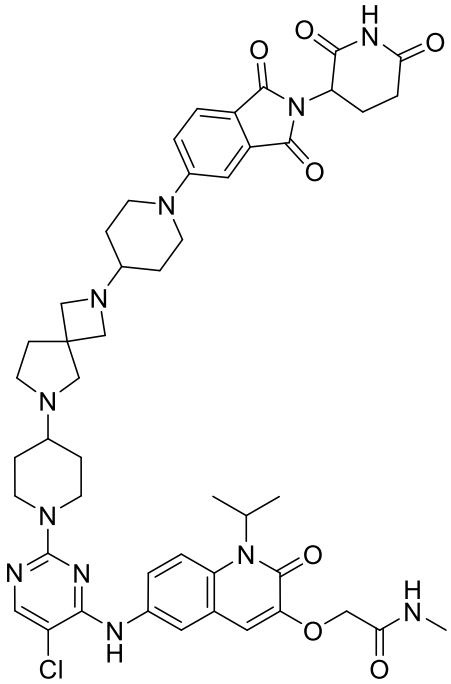
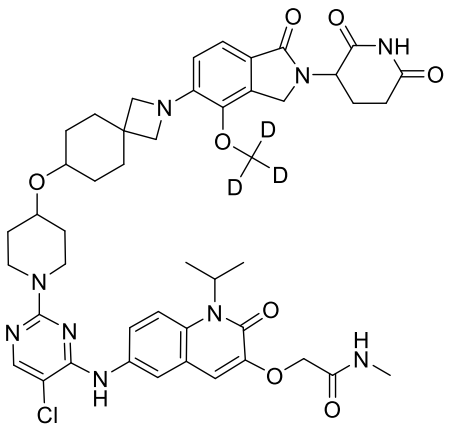
214		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
215		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

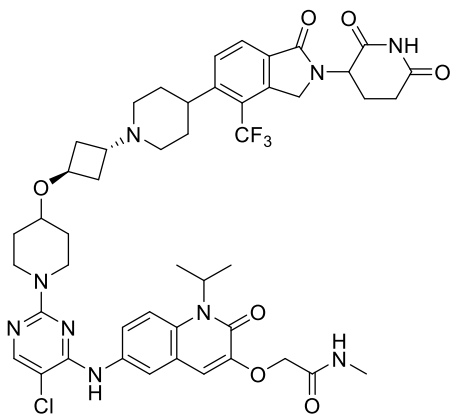
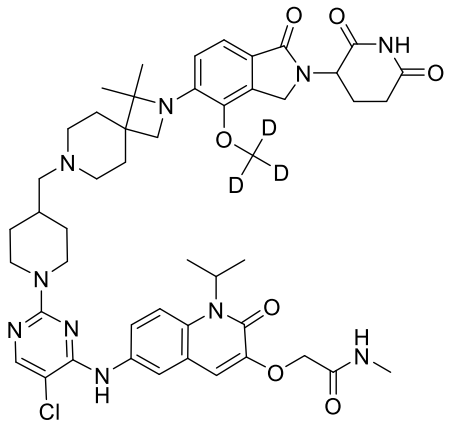
216		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
217		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-fluoropiperidin-1-il}azetidin-1-il)metil]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

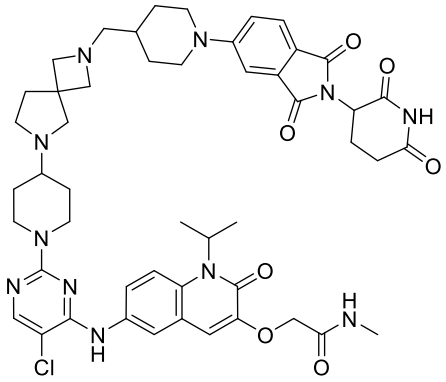
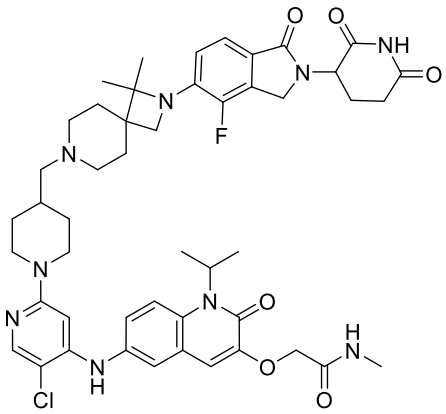
218		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-difluoropiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
219		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

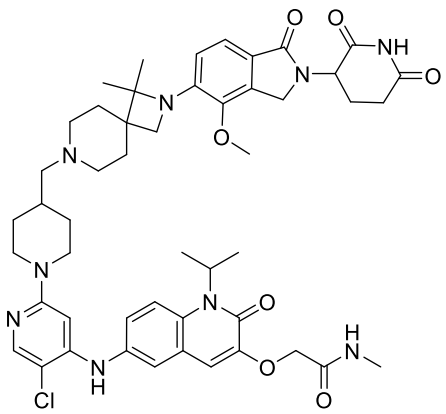
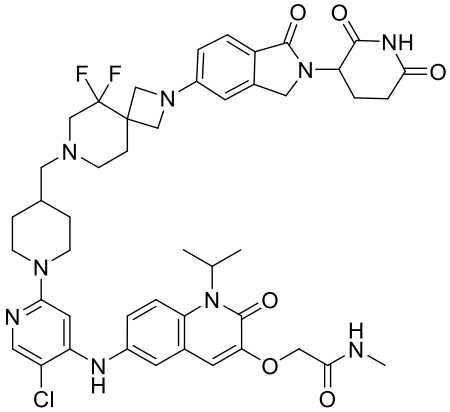
220		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-1-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
221		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]pirrolidin-3-il}-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-1-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

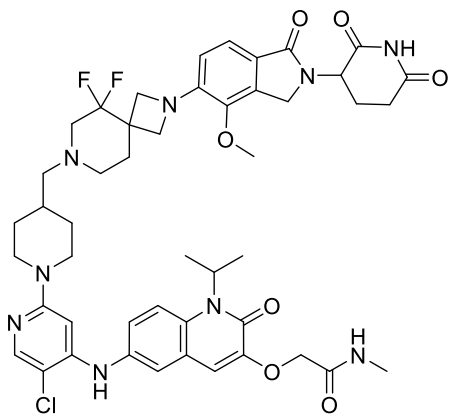
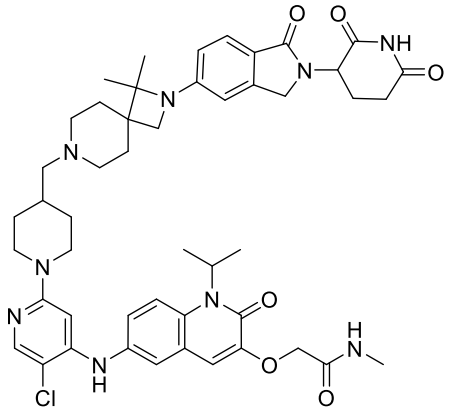
222		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-3-il}-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-1-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
223		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-3-il}-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-1-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

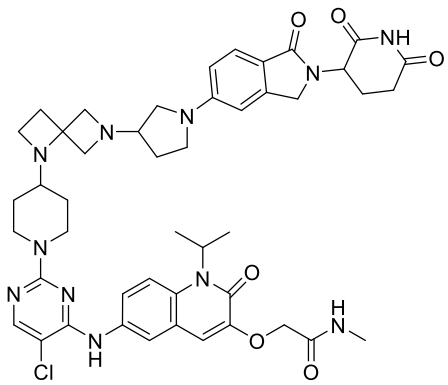
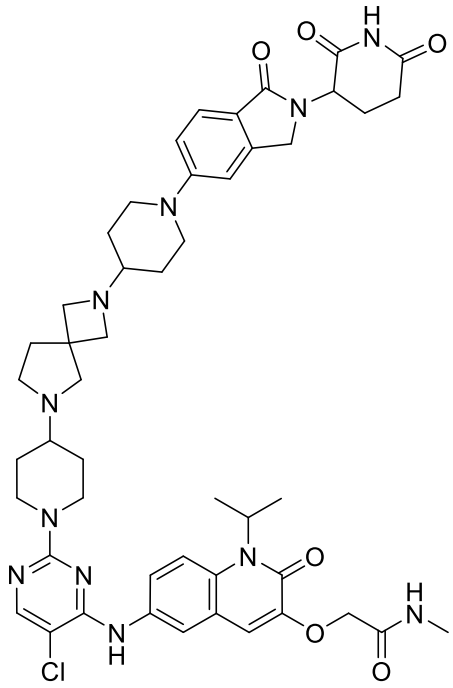
224		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
225		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-($^{2}H_3$)metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

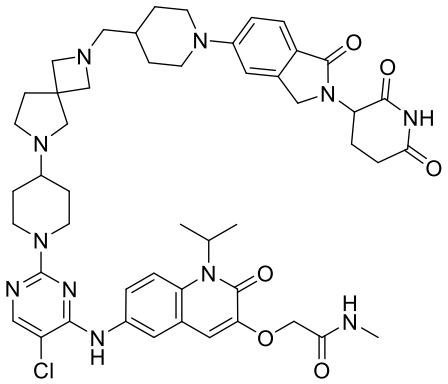
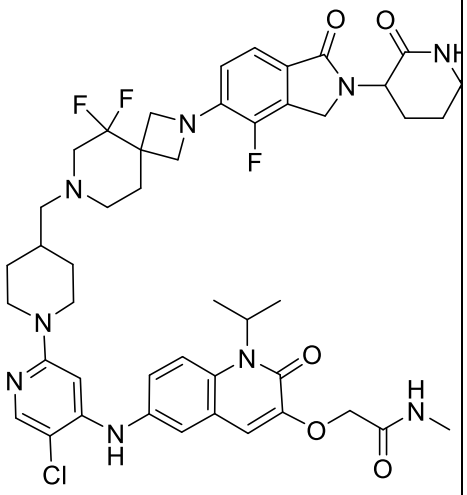
226		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
227		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-($^{2}H_3$)metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

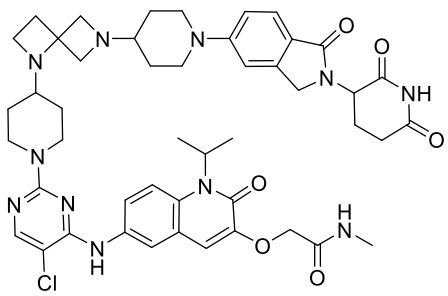
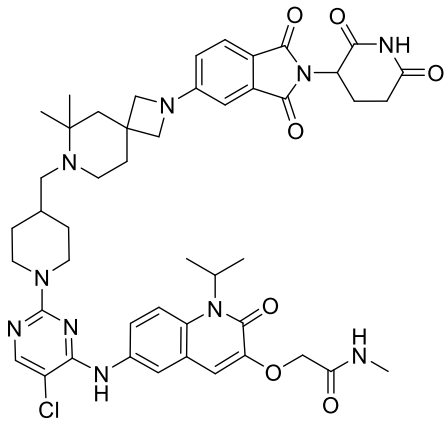
228		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[2-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
229		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

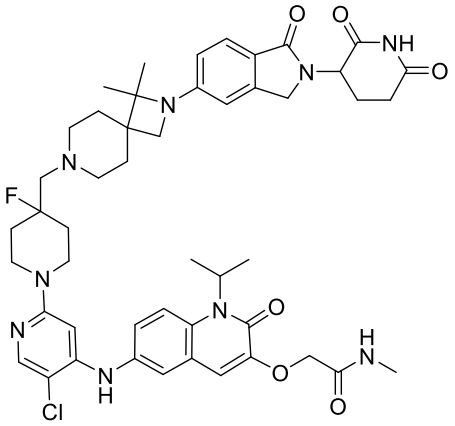
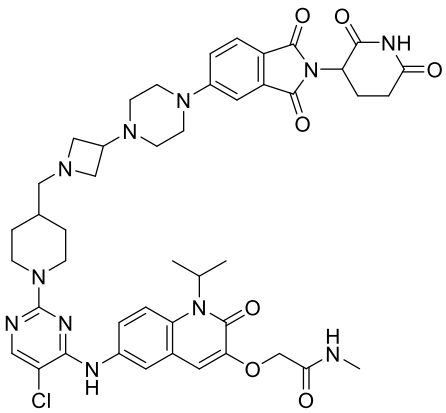
230		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
231		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

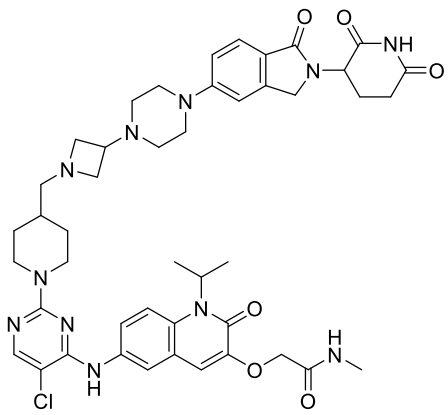
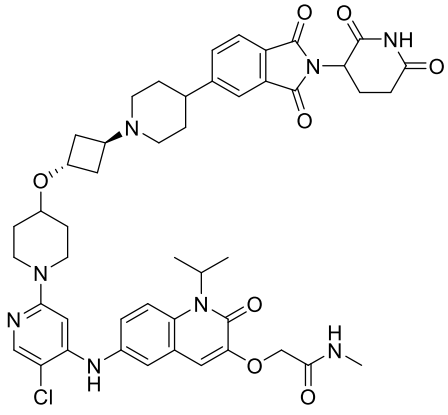
232		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
233		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

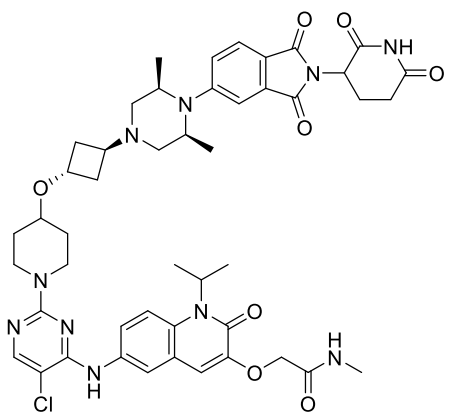
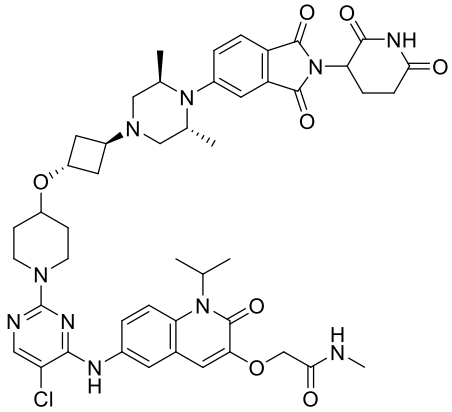
234		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]pirrolidin-3-il}-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-1-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
235		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

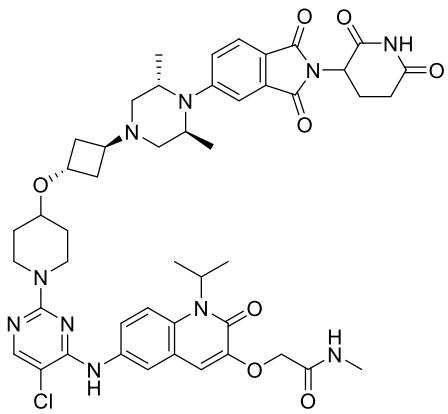
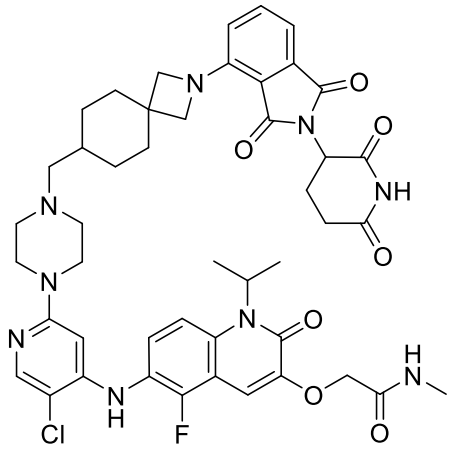
236		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[2-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
237		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

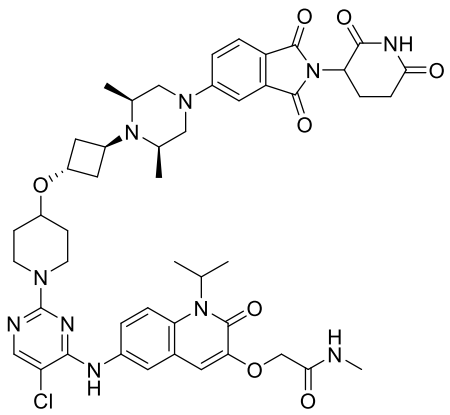
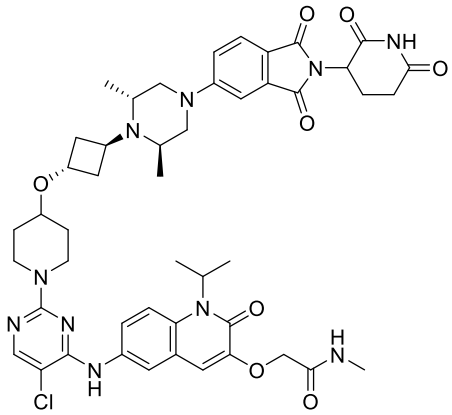
238		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-1-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
239		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-6,6-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

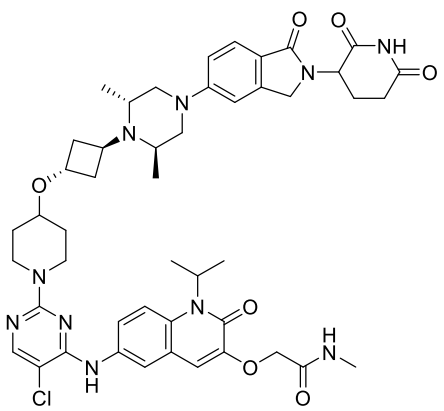
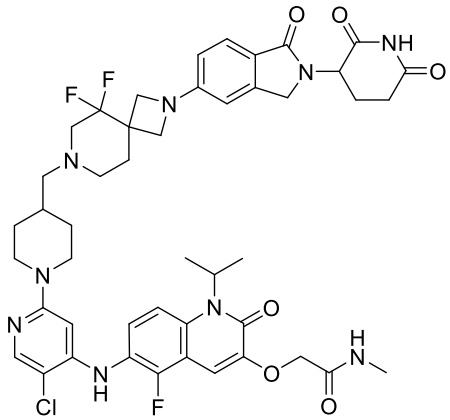
240		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
241		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}azetidin-1-il)metil]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

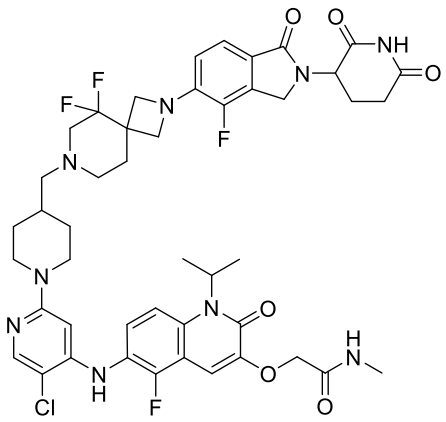
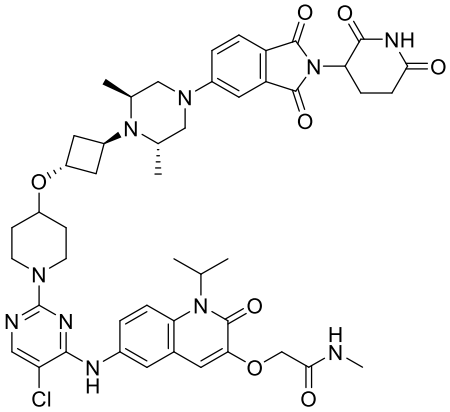
242		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}azetidin-1-il)metil]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
243		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}piridin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

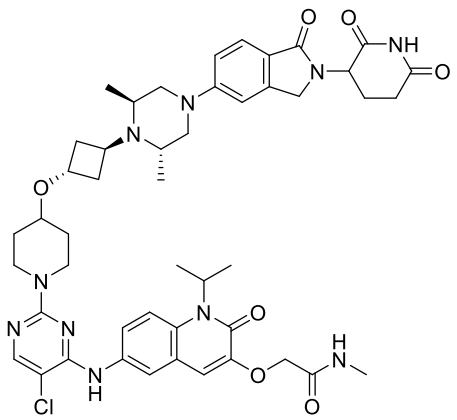
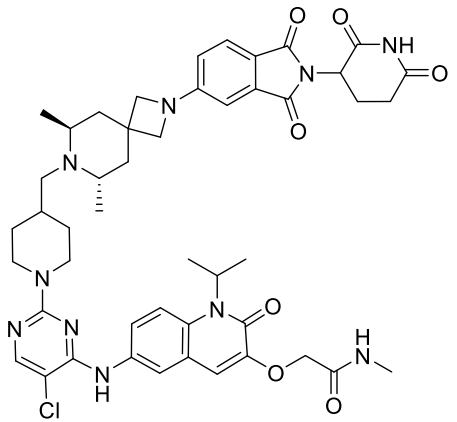
244		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
245		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

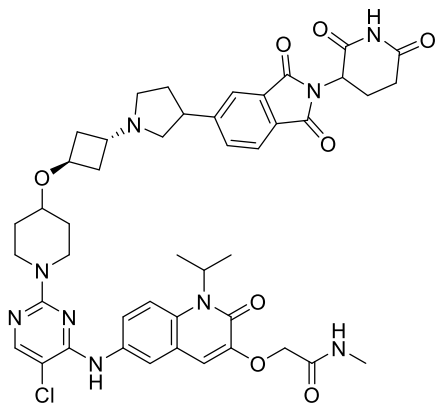
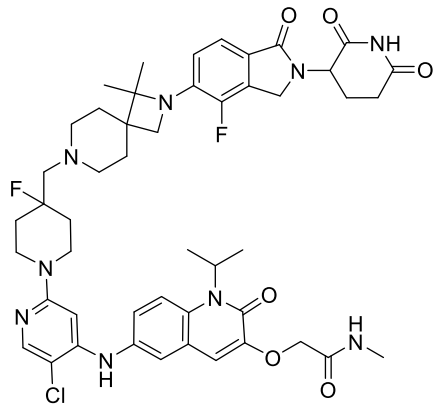
246		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,5S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
247		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]piridin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

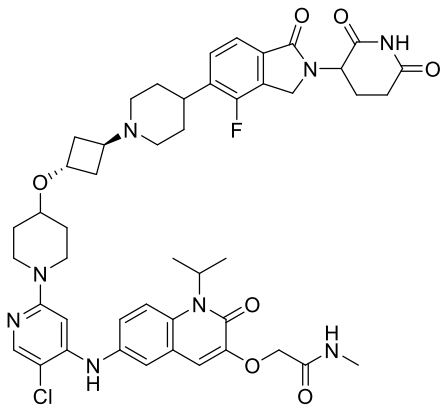
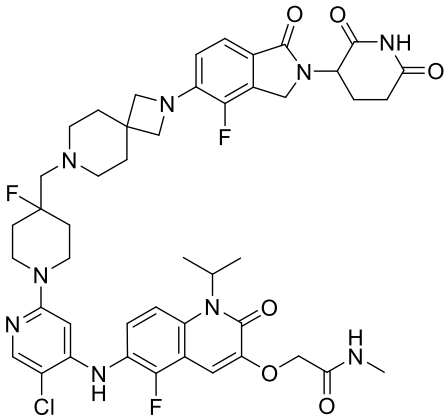
248		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
249		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

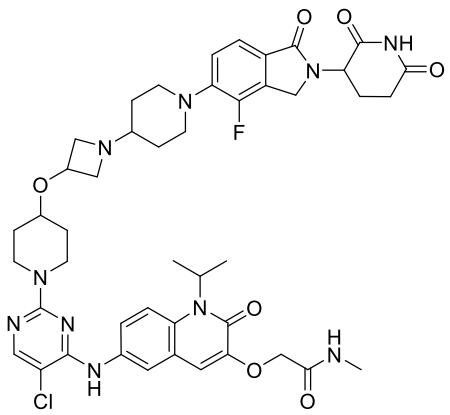
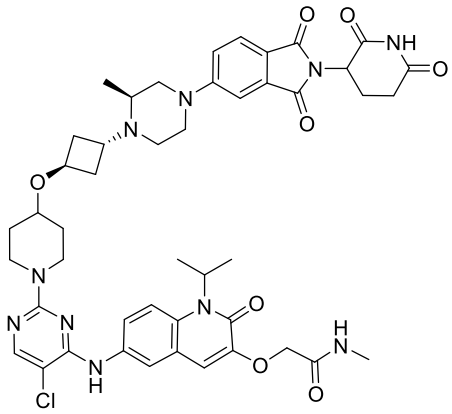
250		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
251		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

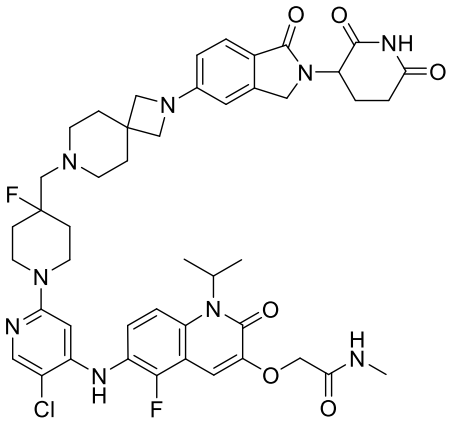
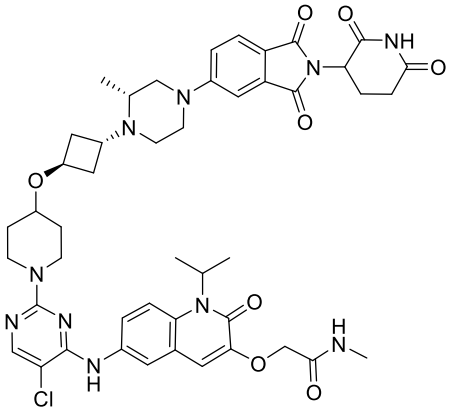
252		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
253		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,6S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

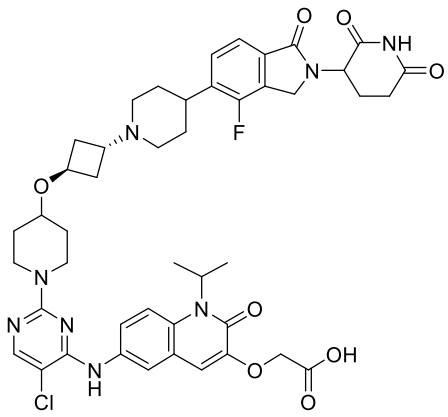
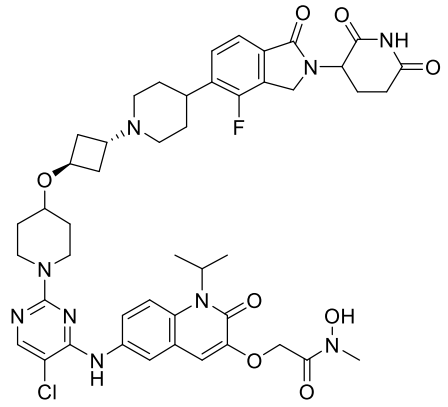
254		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,6S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-dimetilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
255		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(6S,8S)-2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-6,8-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]metil}piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida

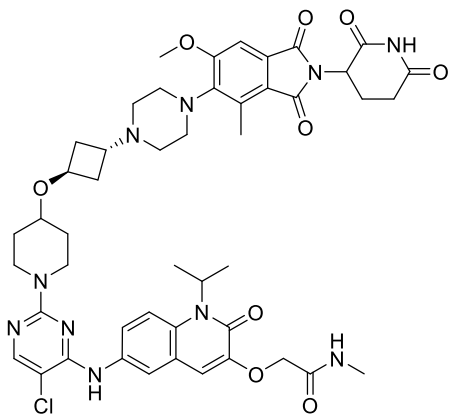
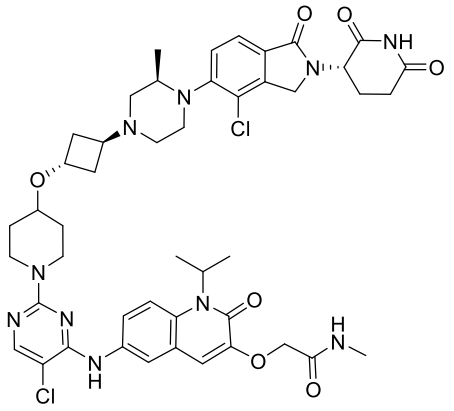
256		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]pirrolidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
257		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

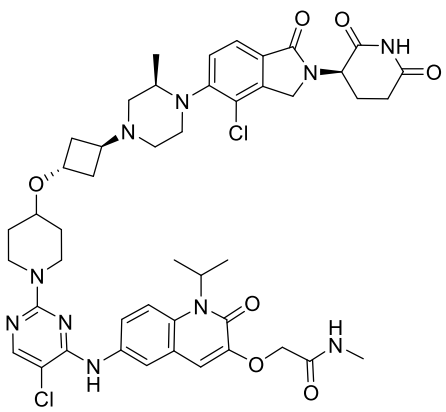
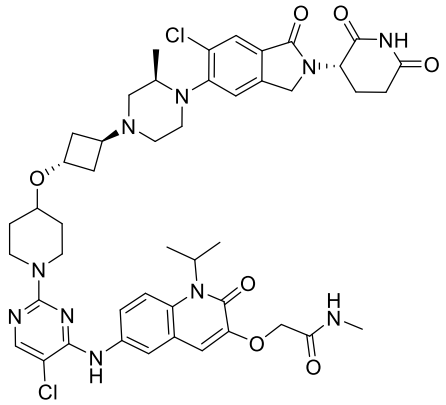
258		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}piridin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
259		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida

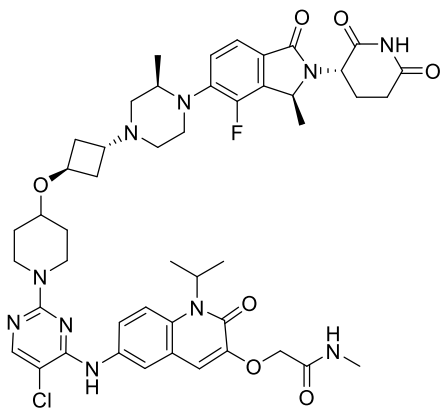
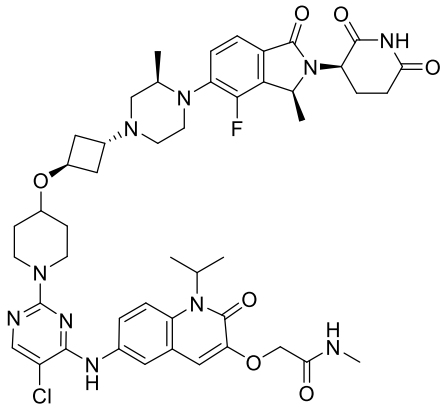
260		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}azetidin-3-il)oxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
261		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

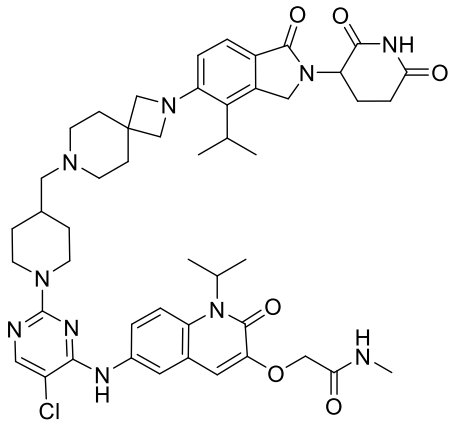
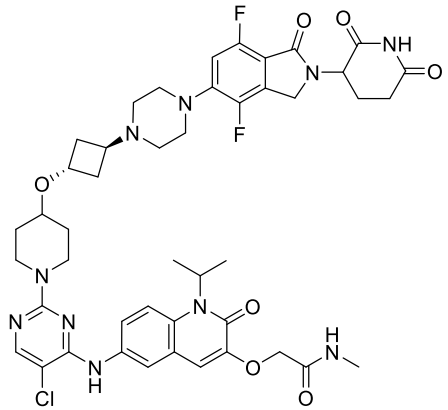
262		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
263		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

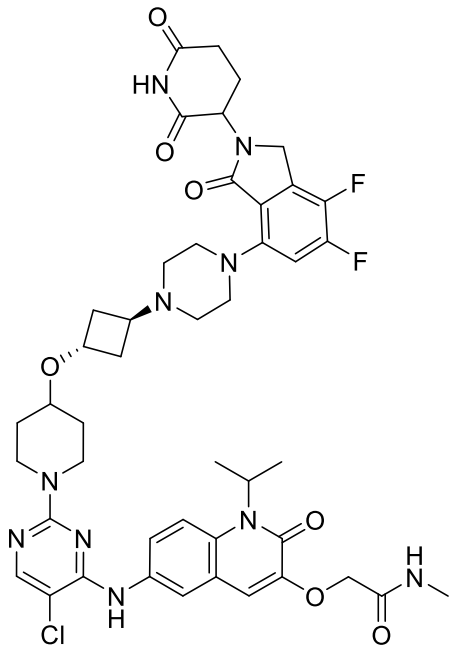
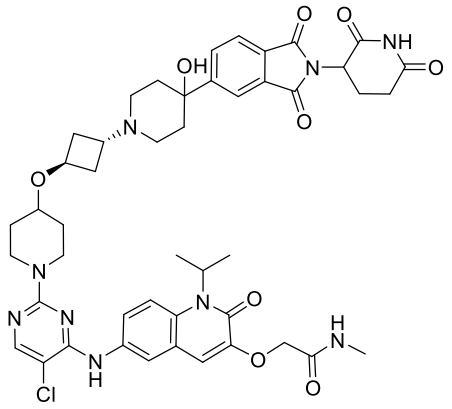
264		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)ácido acético
265		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-hidroxi-N-metilacetamida

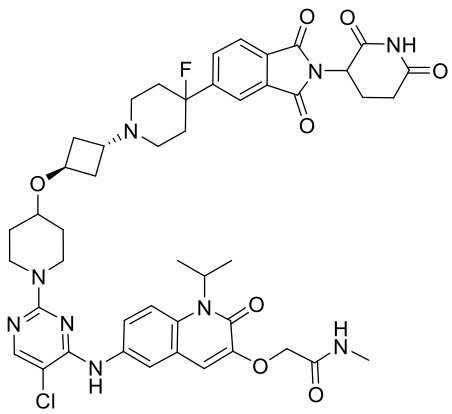
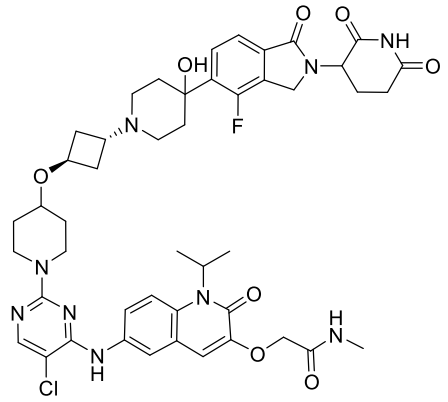
266		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
267		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-cloro-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

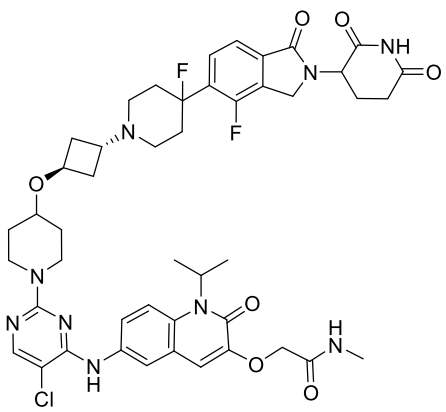
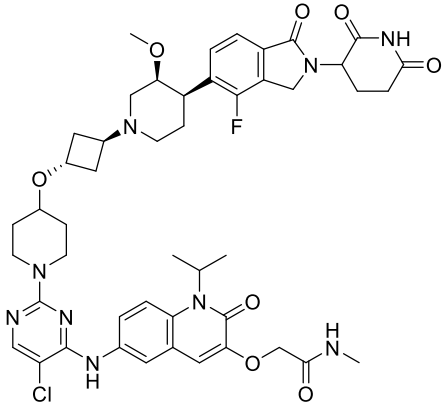
268		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-cloro-2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
269		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-cloro-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

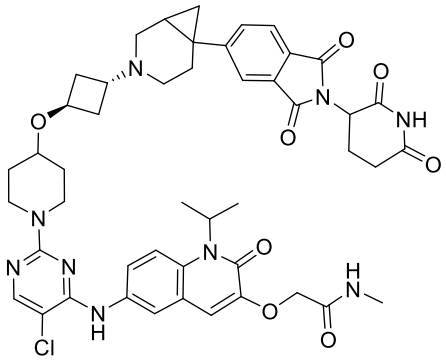
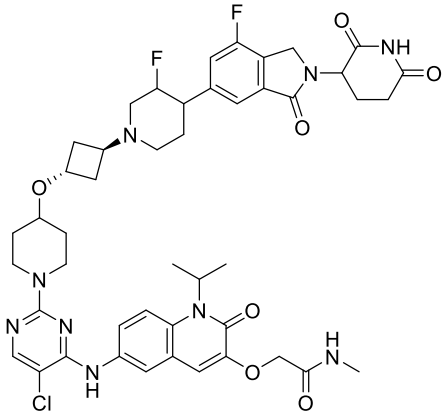
270		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[(3S)-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
271		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[(3S)-2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

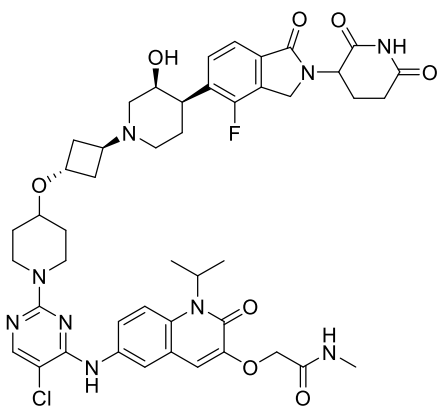
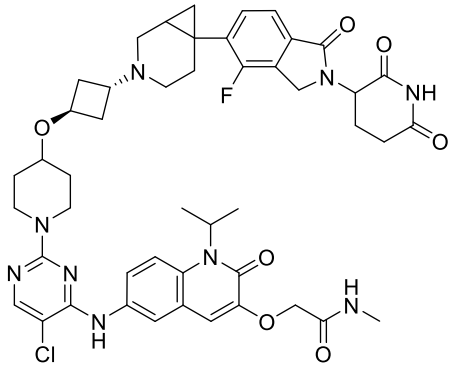
272		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-4-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida
273		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,7-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

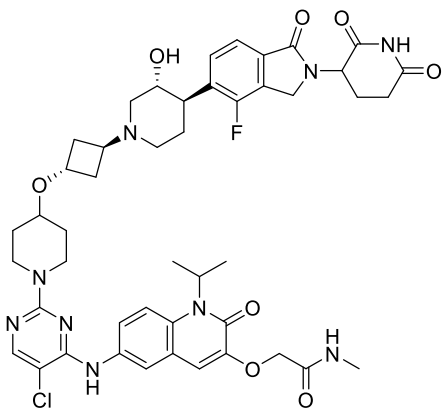
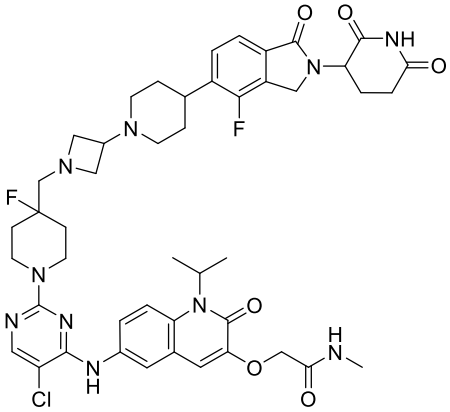
274		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6,7-difluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
275		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

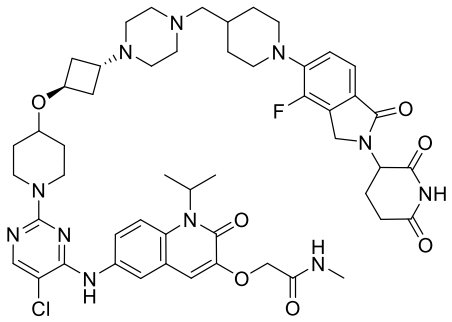
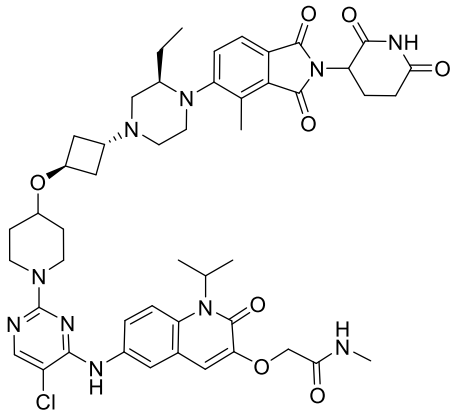
276		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
277		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-hidroxipiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

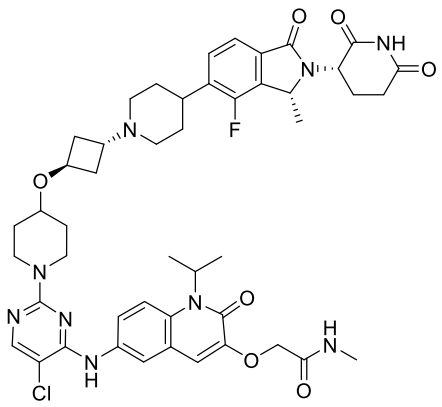
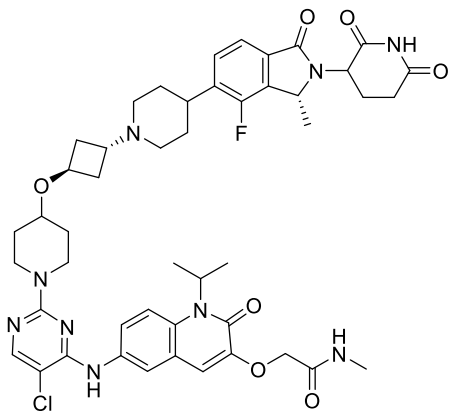
278		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-4-fluoropiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
279		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metoxipiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

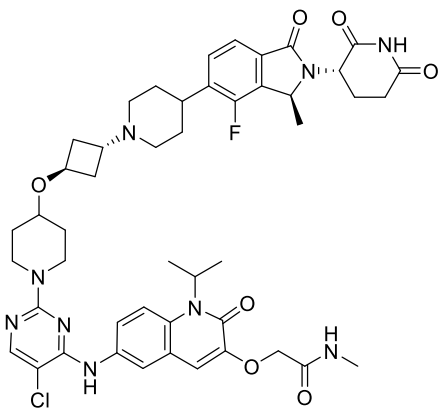
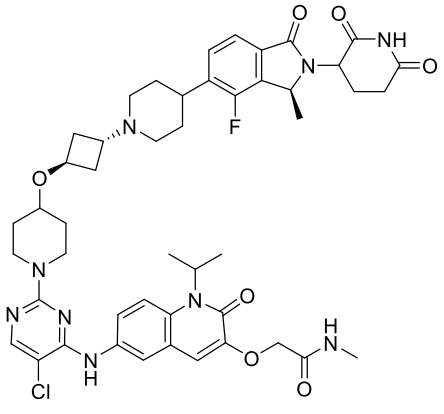
280		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
281		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-fluoropiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

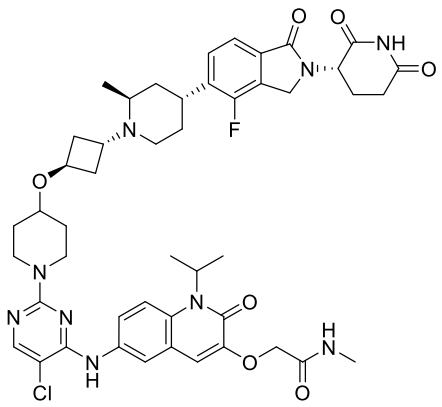
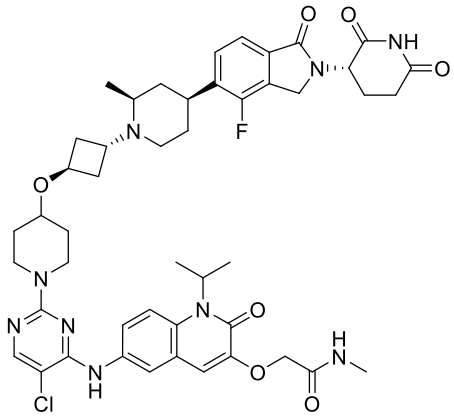
282		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-hidroxipiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
283		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-azabiciclo[4,1,0]heptan-3-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

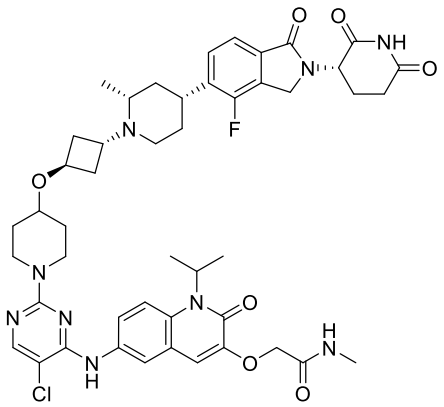
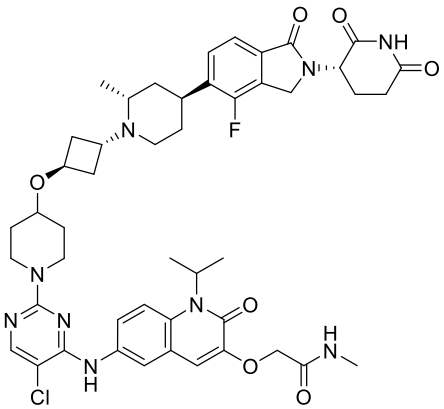
284		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,4R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-hidroxipiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
285		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}azetidin-1-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

286		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
287		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-etilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

288		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3R)-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
289		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3R)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

290		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3S)-2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
291		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3S)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

292		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,4R)-4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
293		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,4S)-4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

294		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,4R)-4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida
295		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,4S)-4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

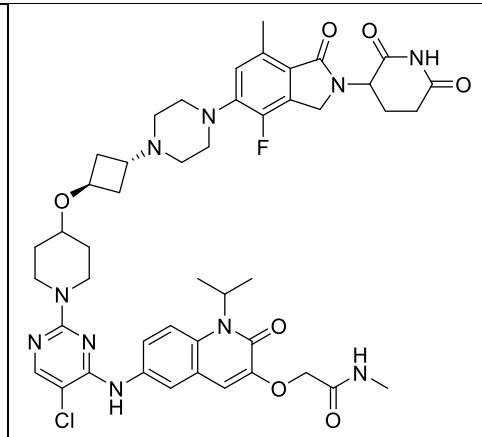
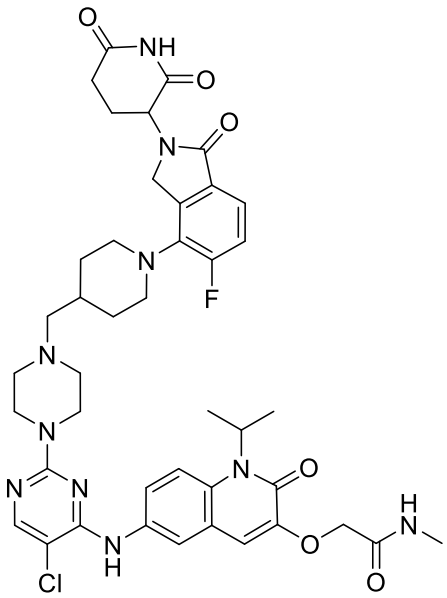
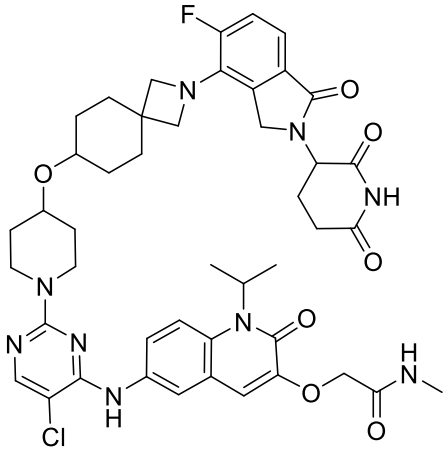
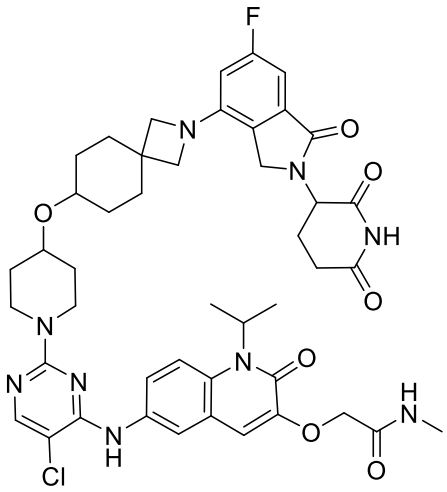
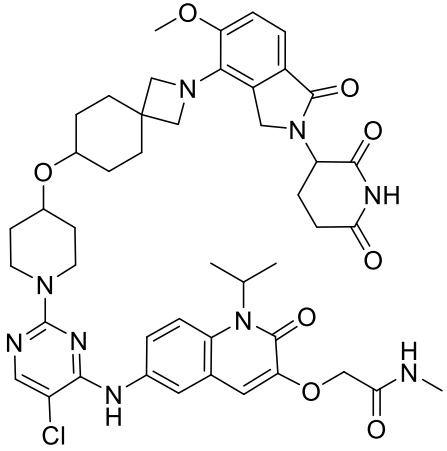
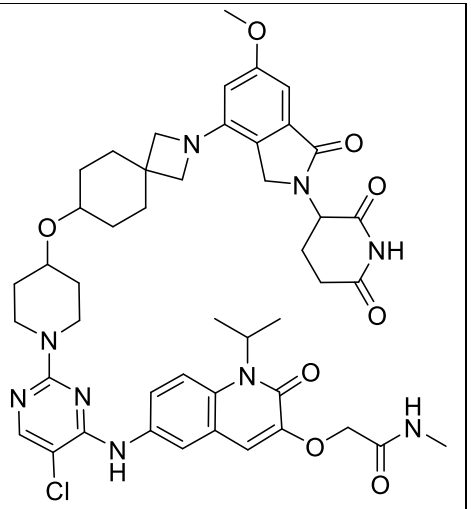
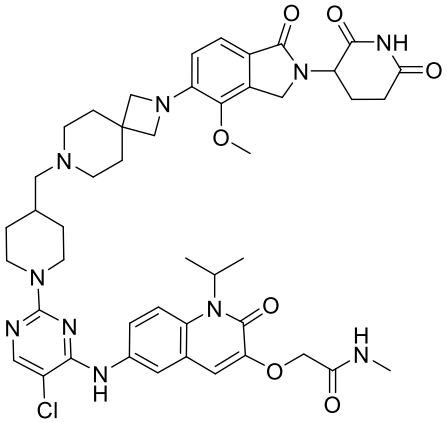
296		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida

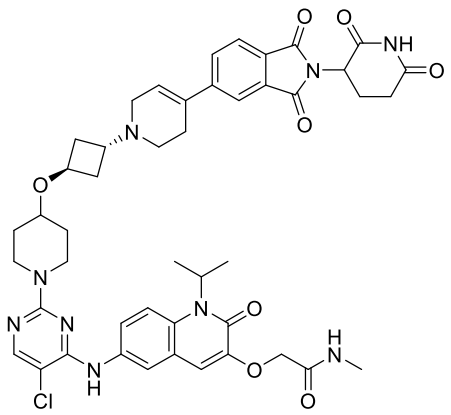
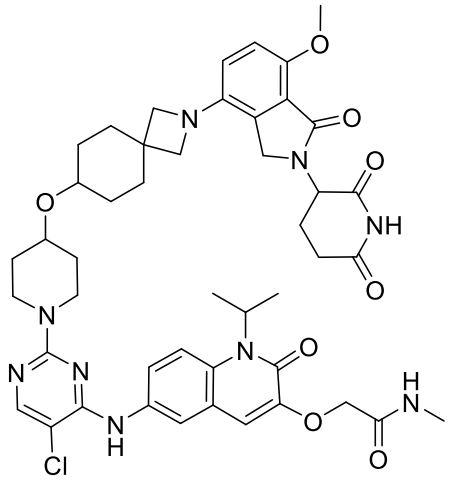
Tabla 4. Ejemplos adicionales de compuestos bifuncionales de la presente descripción

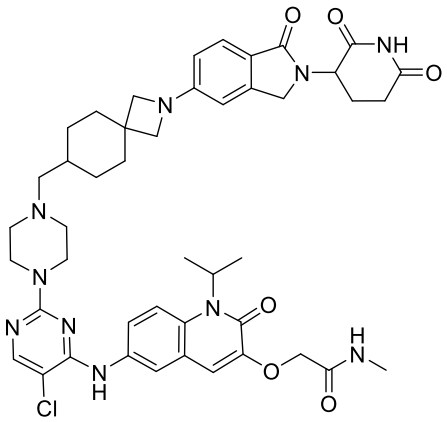
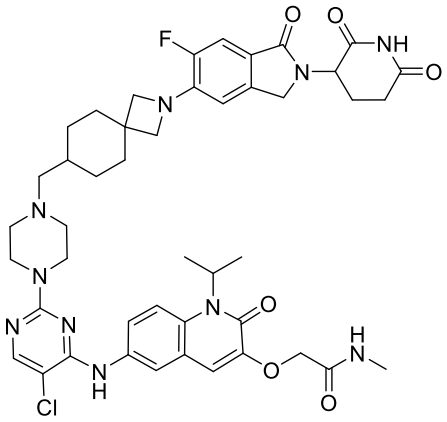
Compuesto Número	**Estructura de mol original**	**Nombre de IUPAC**	**Hecho de manera análoga al número compuesto**

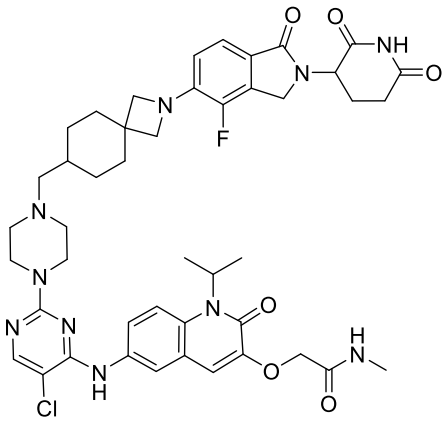
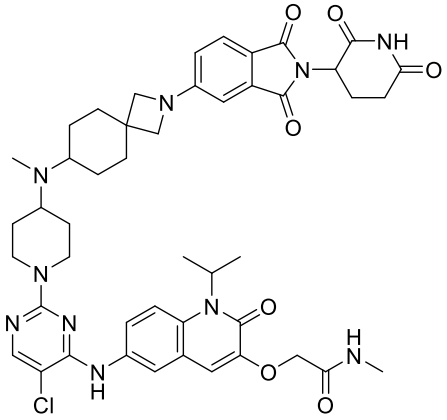
297		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	105
298		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	61

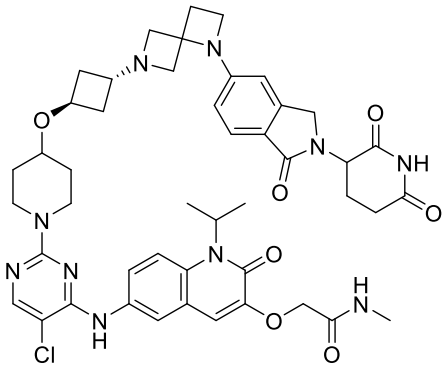
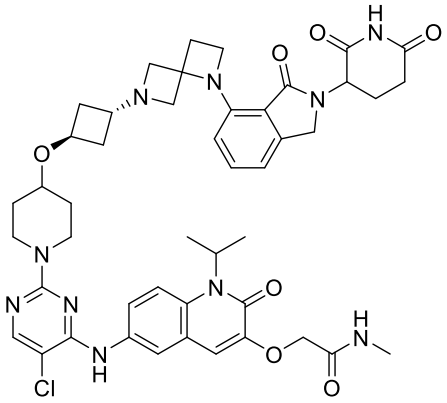
299		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	61
300		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	61

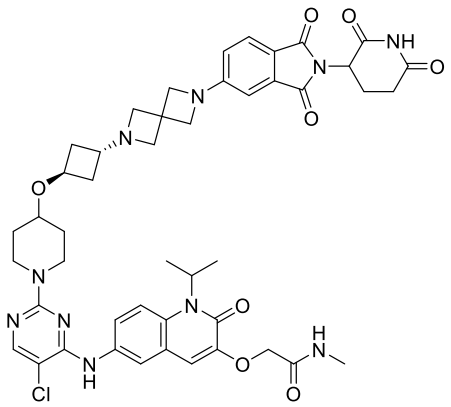
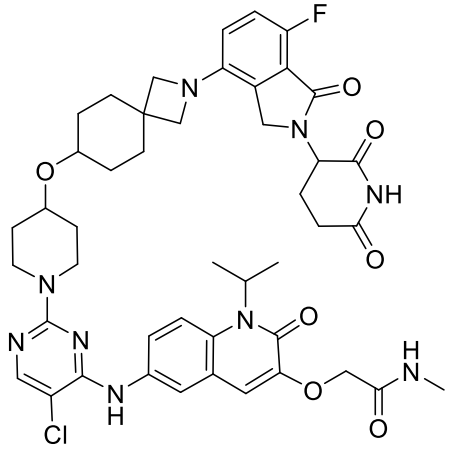
301		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	61
302		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	1

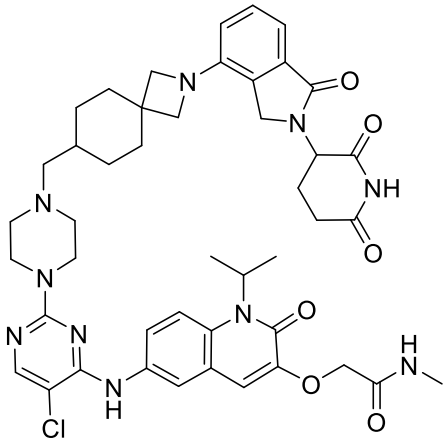
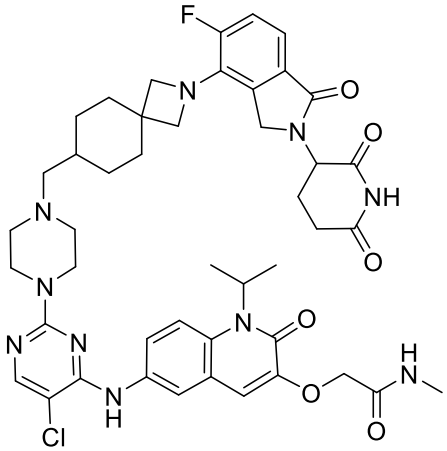
303		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	167
304		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	61

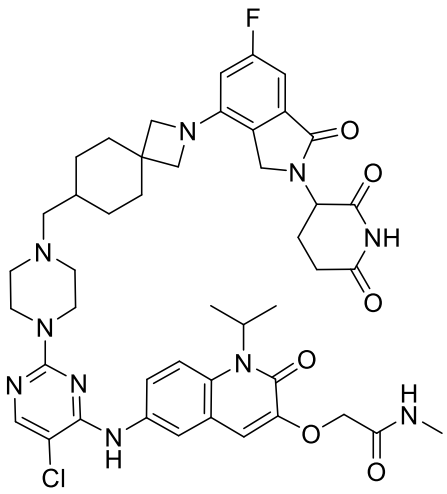
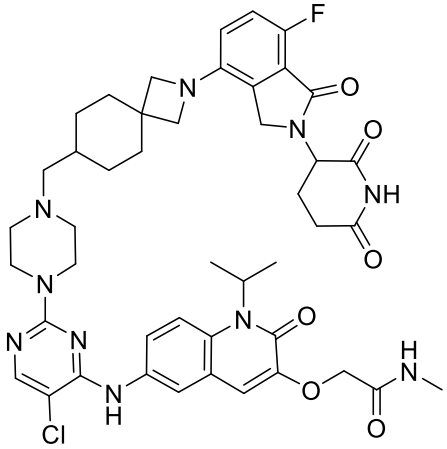
305		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6
306		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6

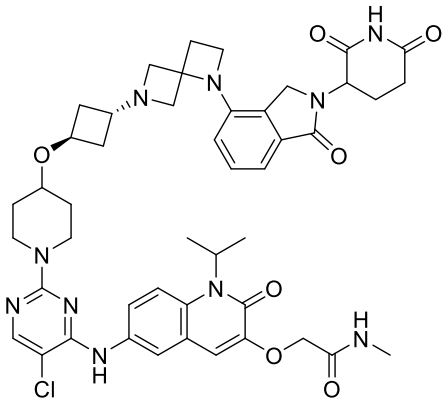
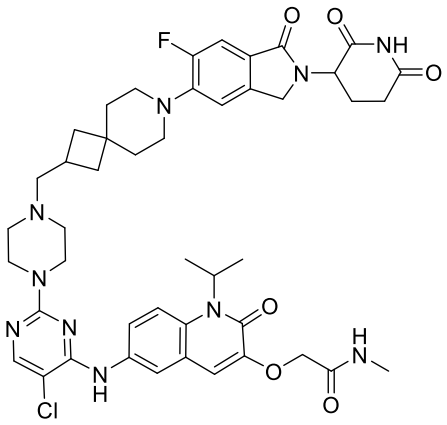
307		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6
308		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}(metil)amino)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6

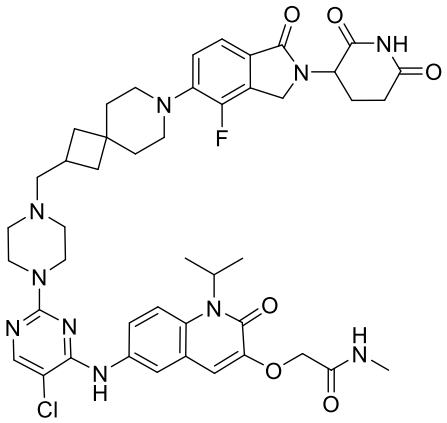
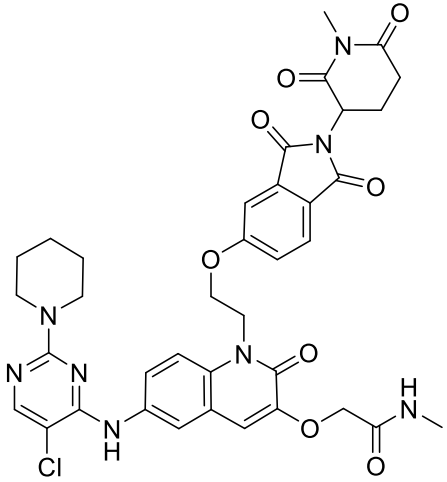
309		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-6-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
310		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-6-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

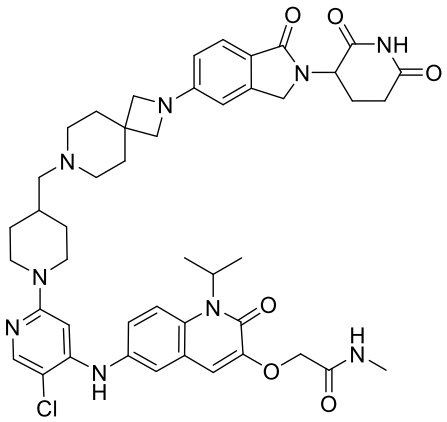
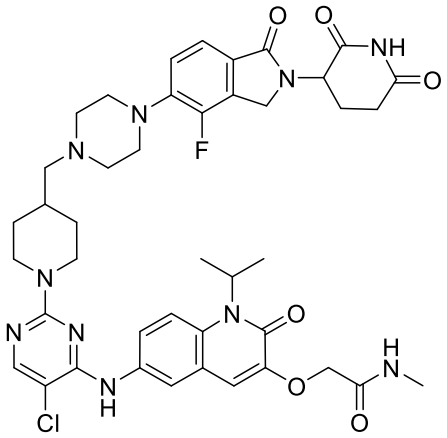
311		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
312		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	61

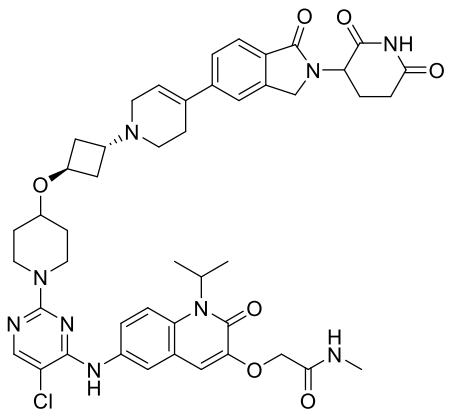
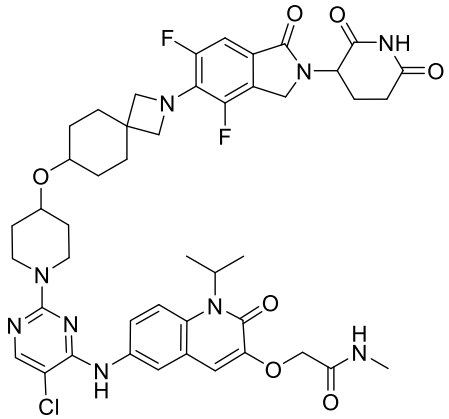
313		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6
314		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6

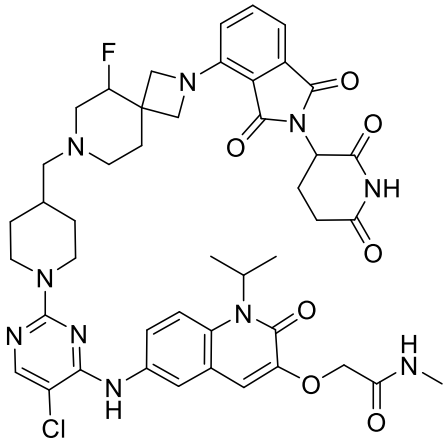
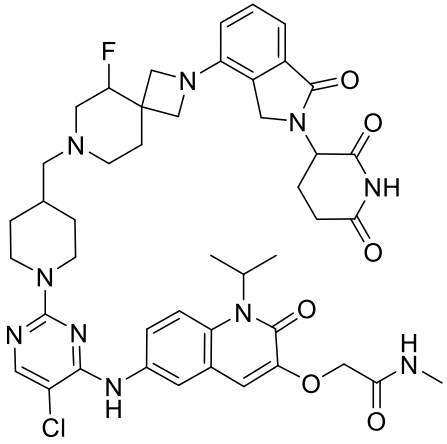
315		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6
316		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6

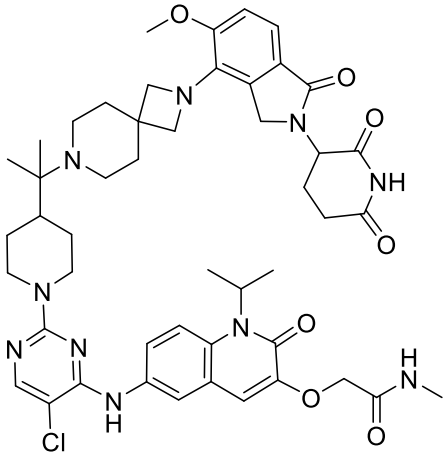
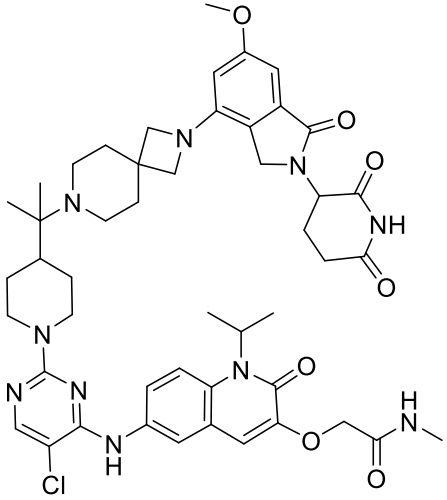
317		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-6-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
318		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-7-azaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6

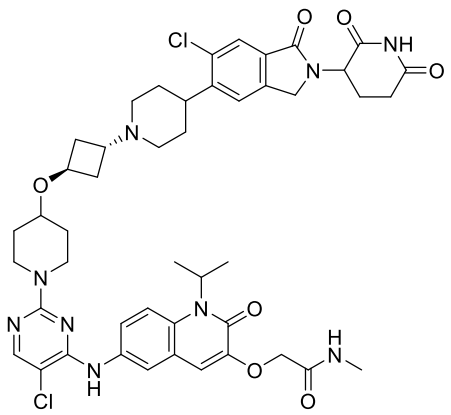
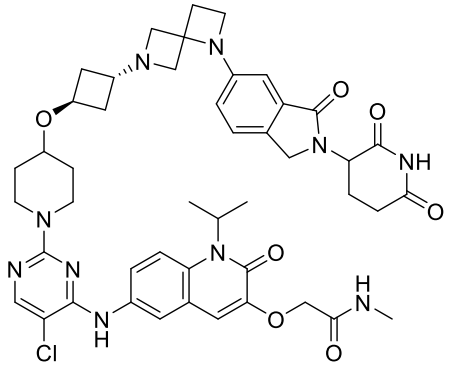
319		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-7-azaspiro[3,5]nonan-2-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6
320		2-[(6-{[5-cloro-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-1-(2-{[2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida	29

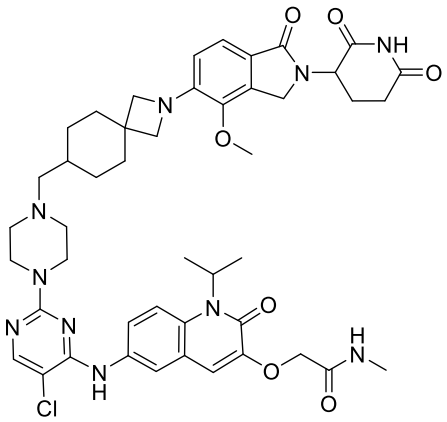
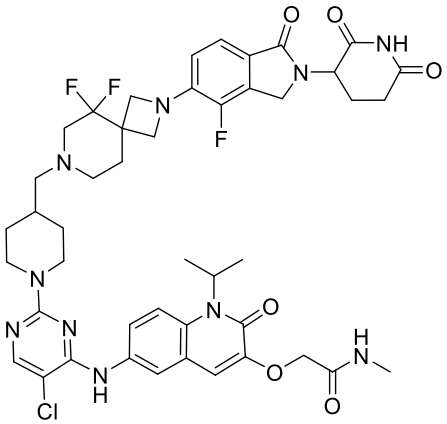
321		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]piridin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	215
322		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	1

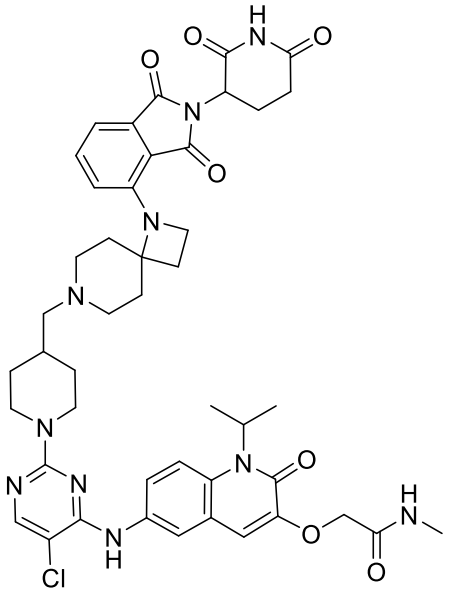
323		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81
324		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	49

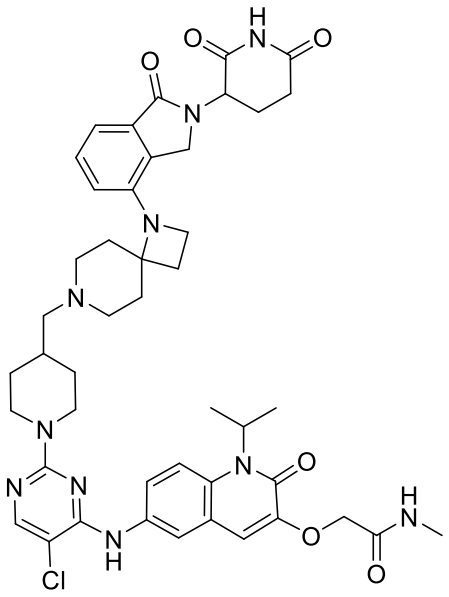
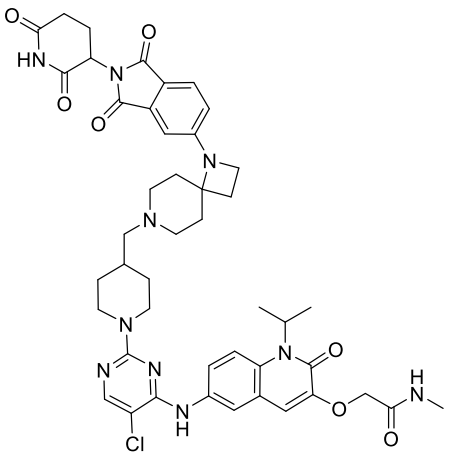
325		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-5-fluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	1
326		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-5-fluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	1

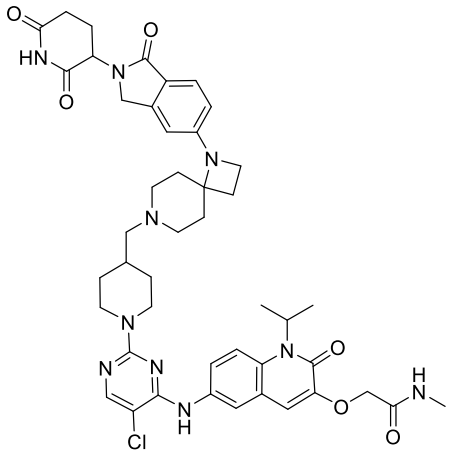
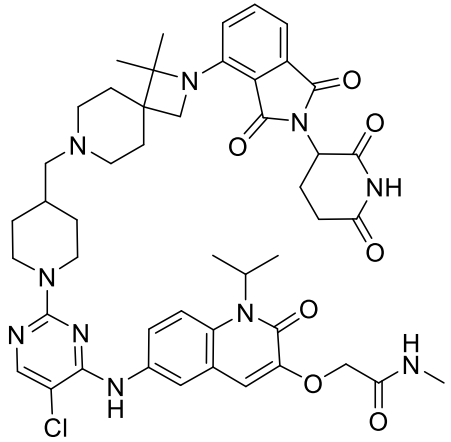
327		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}propan-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	8
328		2-{[6-({5-cloro-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}propan-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	8

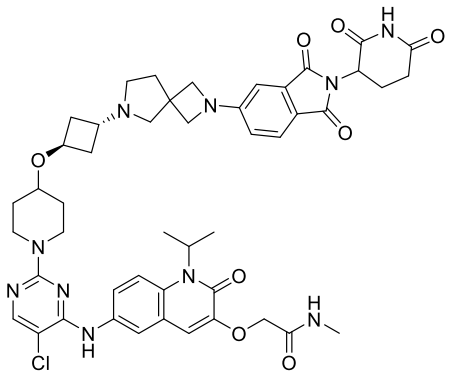
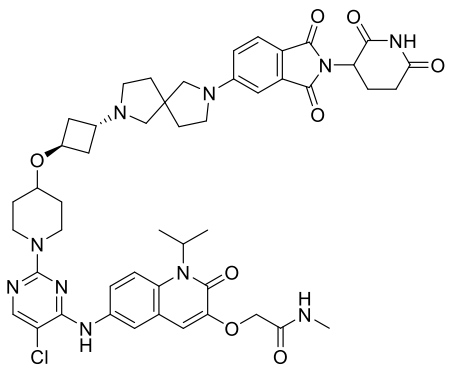
329		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	163
330		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,6-diazaspiro[3,3]heptan-6-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

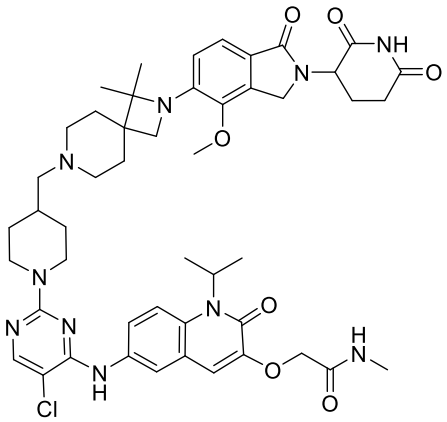
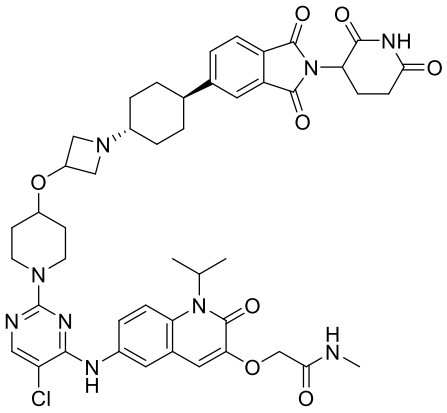
331		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	6
332		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	90

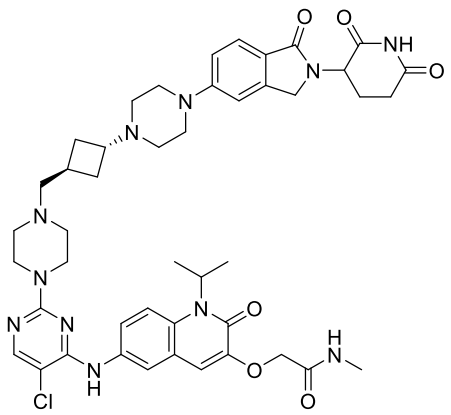
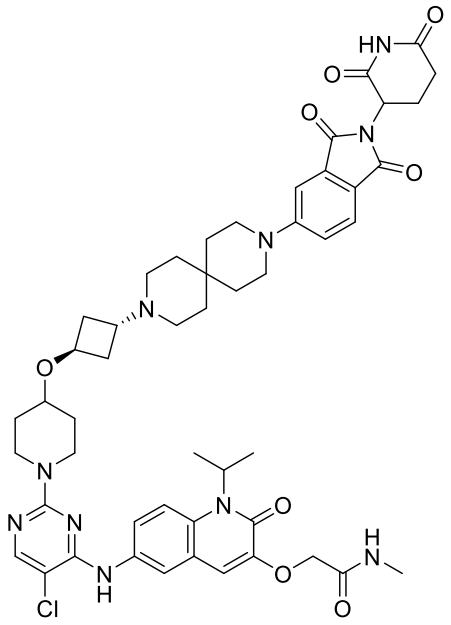
333		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	38

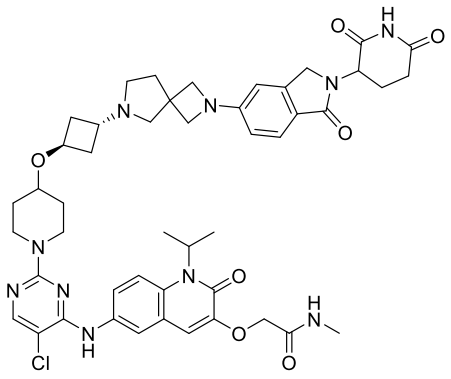
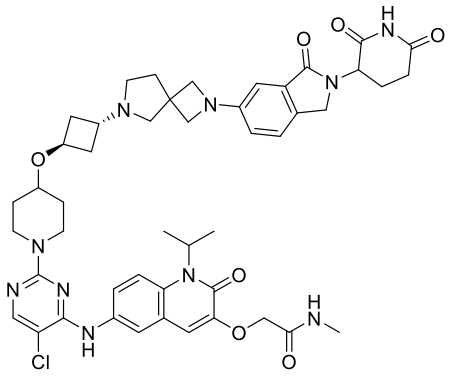
334		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	1
335		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	38

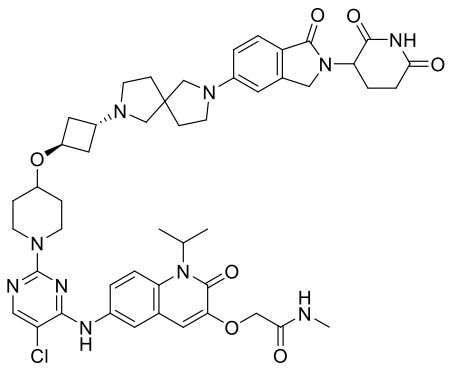
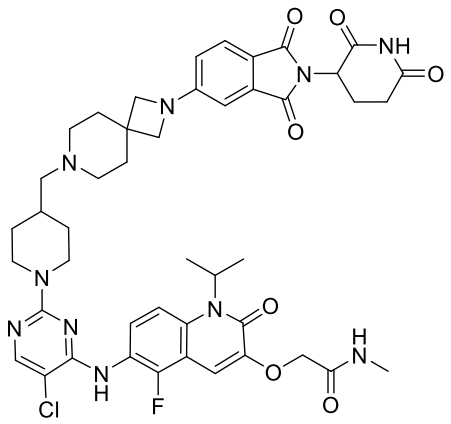
336		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	1
337		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	162

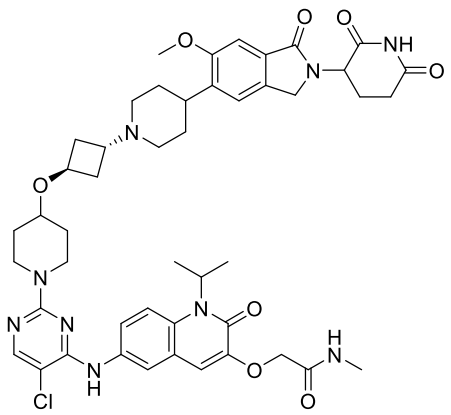
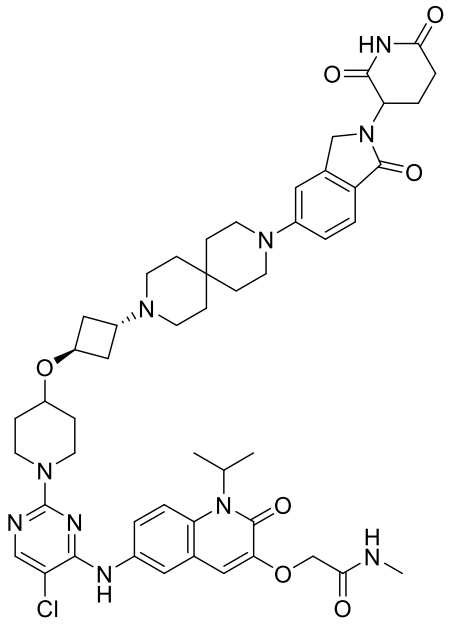
338		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
339		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

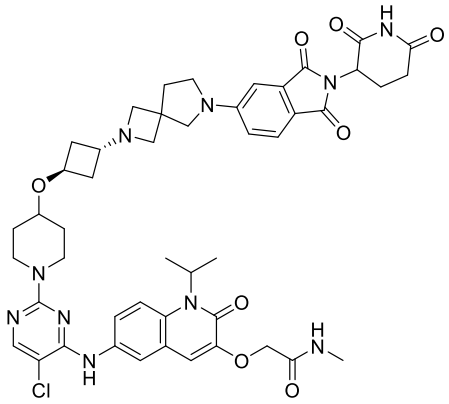
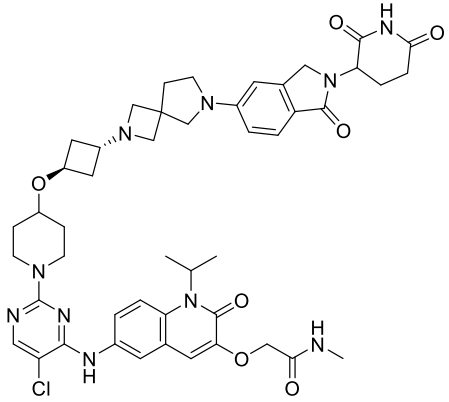
340		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	162
341		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]ciclohexil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	183

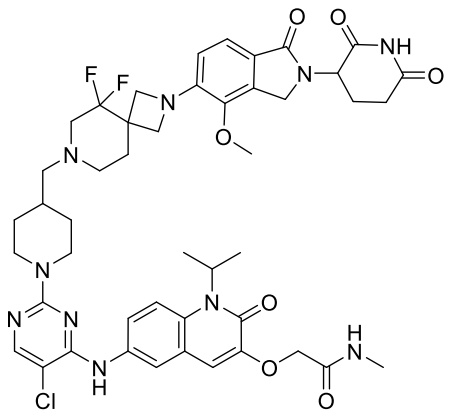
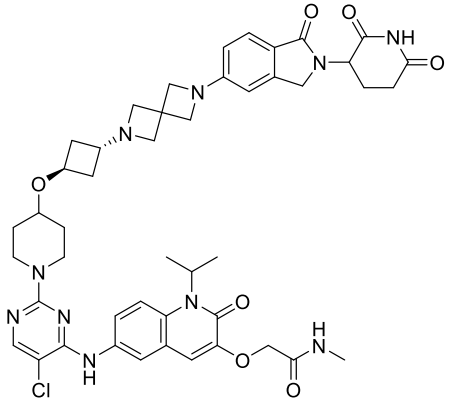
342		2-[(6-{[5-cloro-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutil]metil}piperazin-1-il)pirimidin-4-il]amino}-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi]-N-metilacetamida	40, 164
343		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{9-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

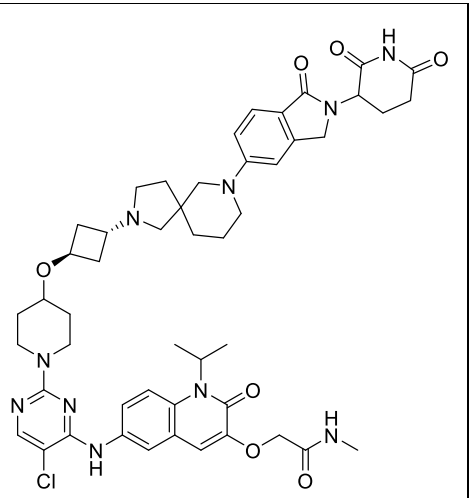
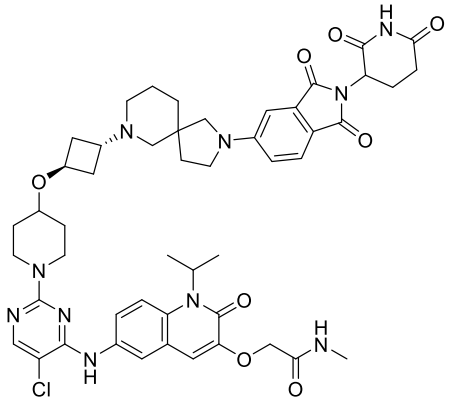
344		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
345		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

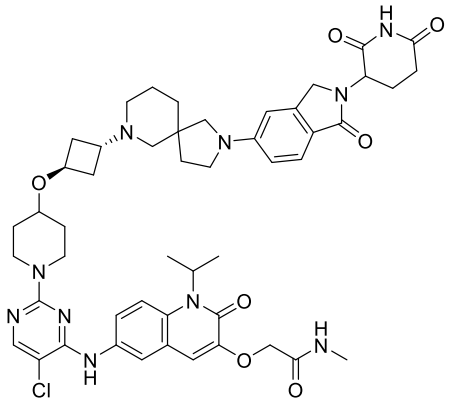
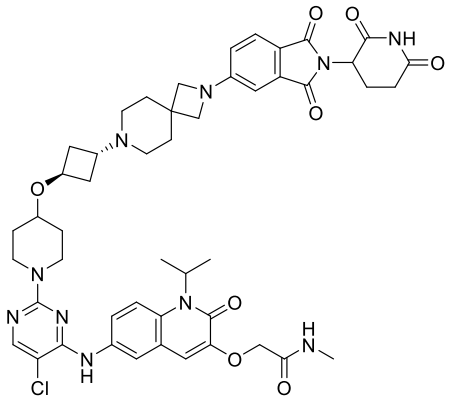
346		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
347		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	195

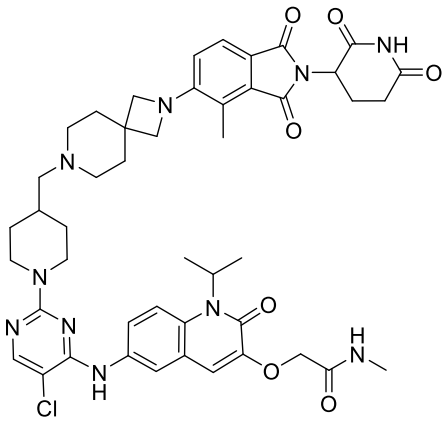
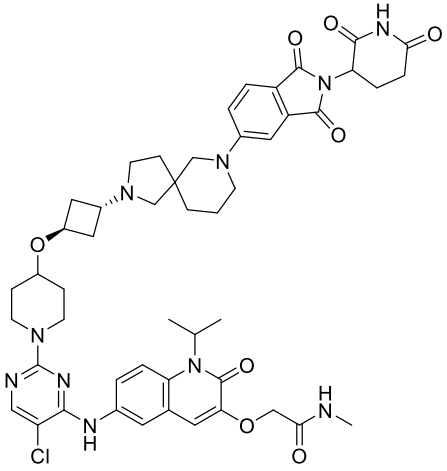
348		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	103
349		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{9-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

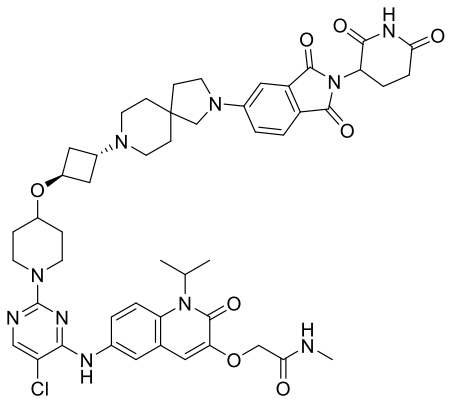
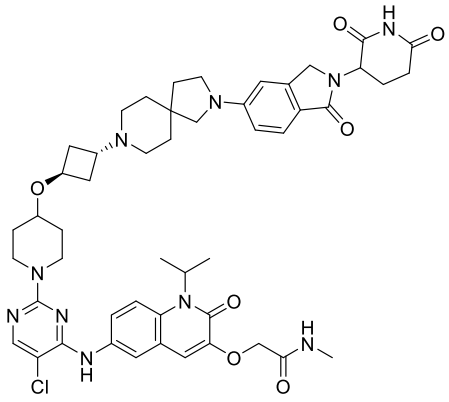
350		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
351		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

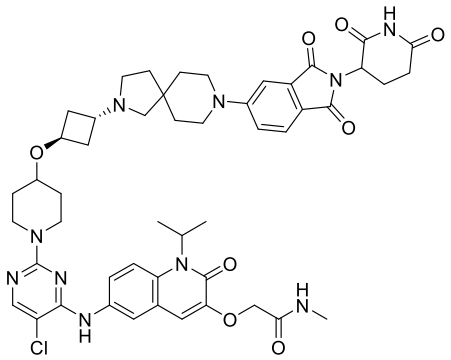
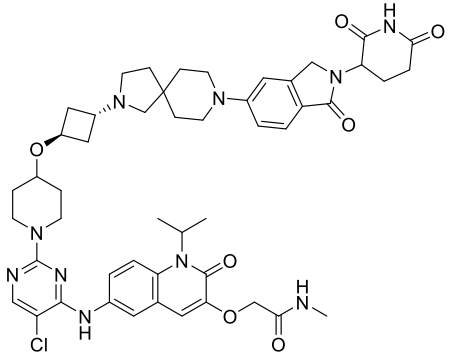
352		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	162
353		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

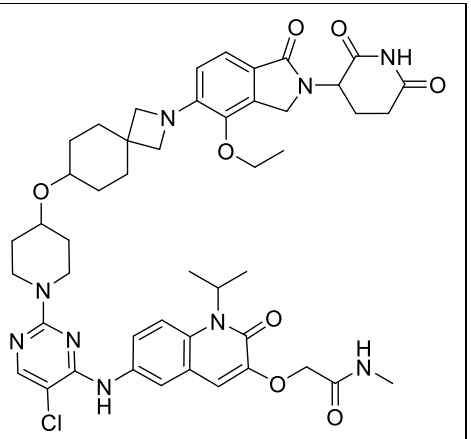
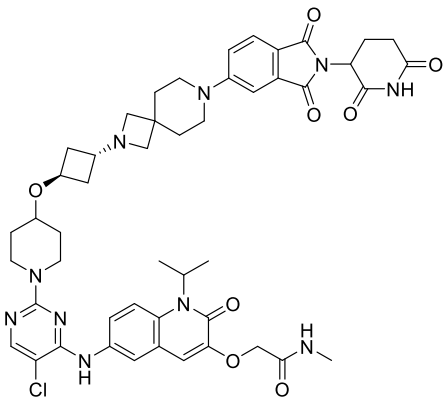
354		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
355		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

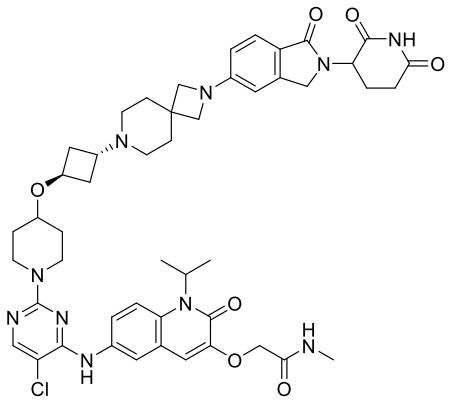
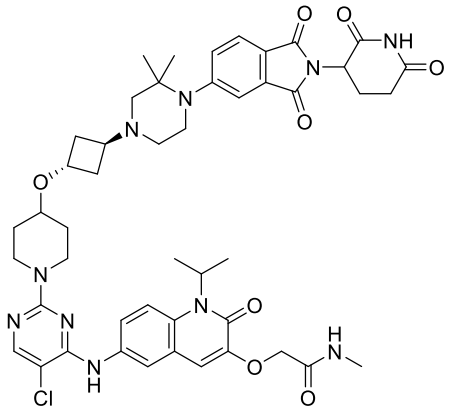
356		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
357		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

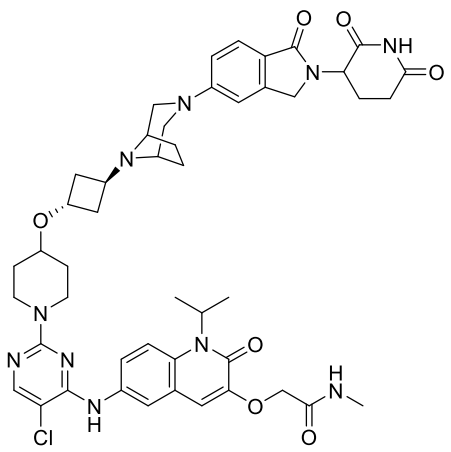
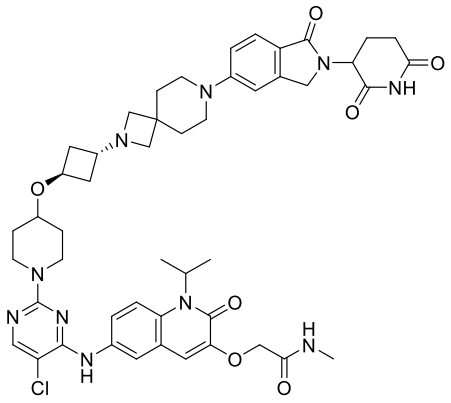
358		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	38
359		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,5]decan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

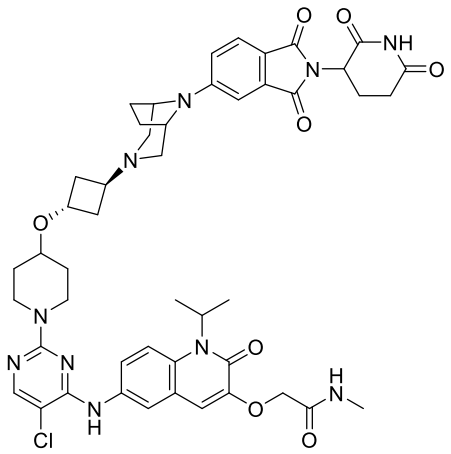
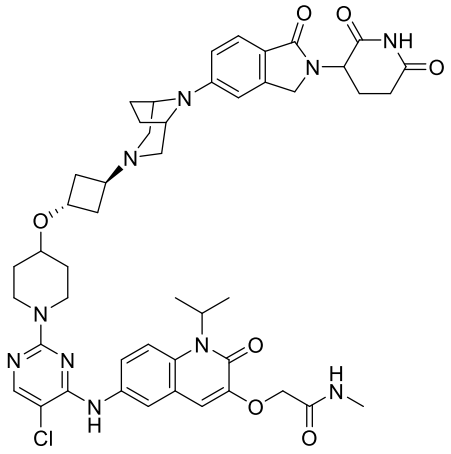
360		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
361		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

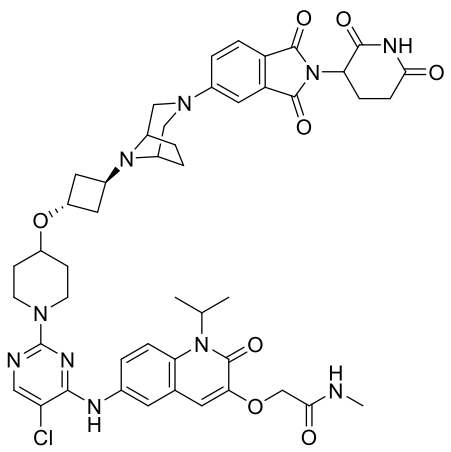
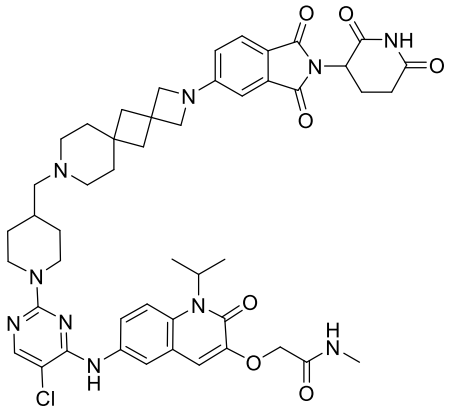
362		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
363		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,8-diazaspiro[4,5]decan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

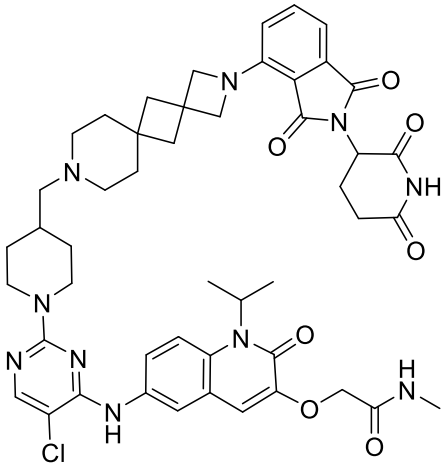
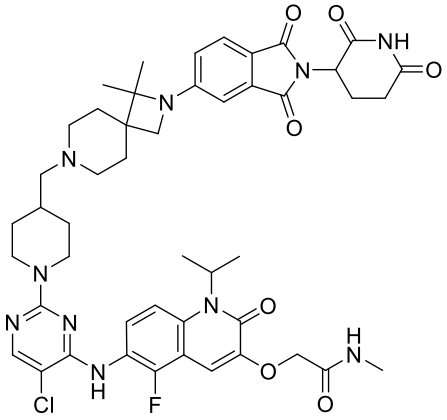
364		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-etoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	49
365		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

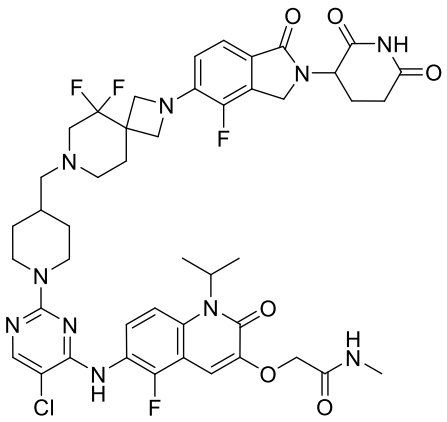
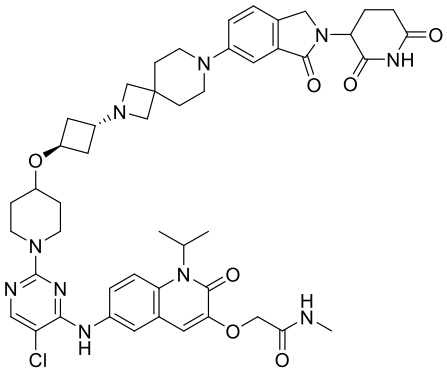
366		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
367		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

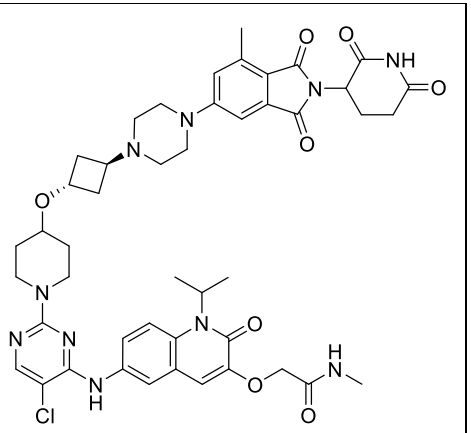
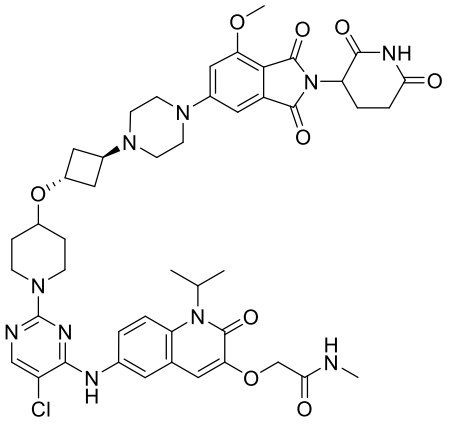
368		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
369		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

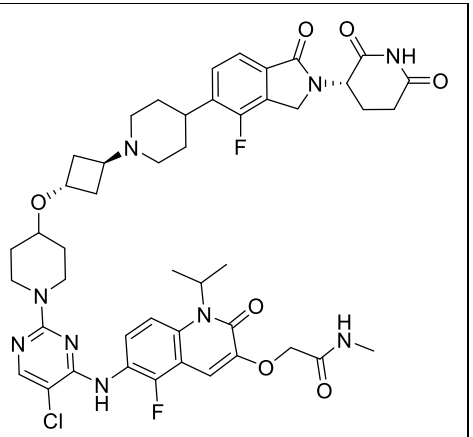
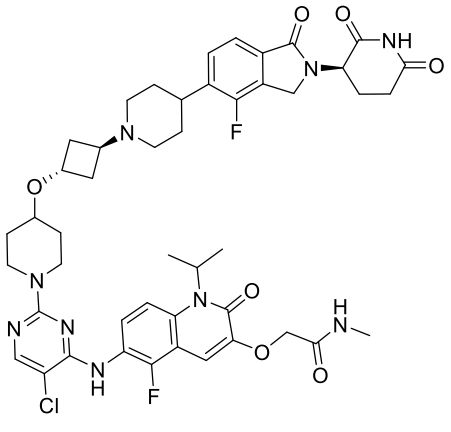
370		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
371		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-3-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

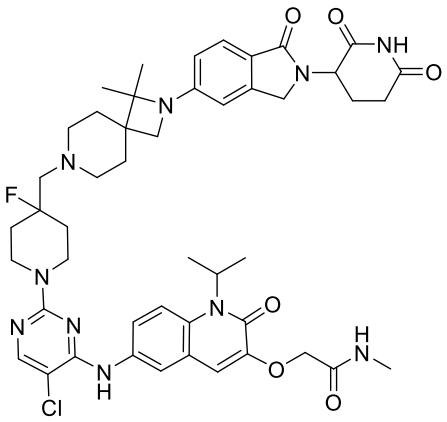
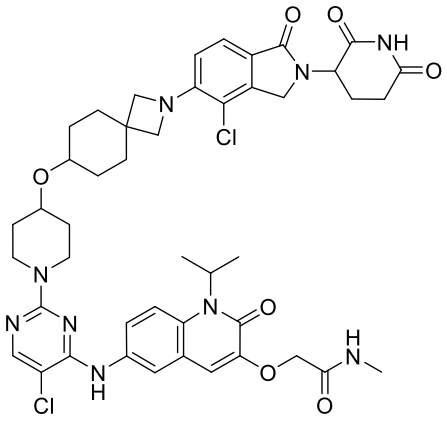
372		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
373		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5⁶,1⁴]dodecan-9-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	38, 168

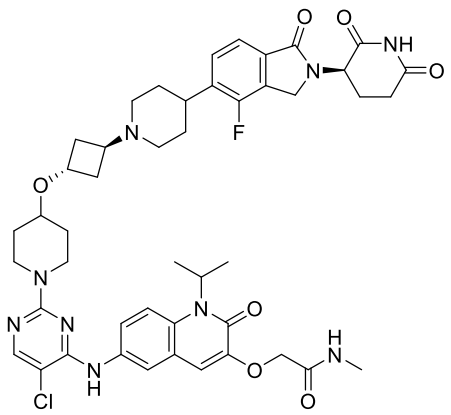
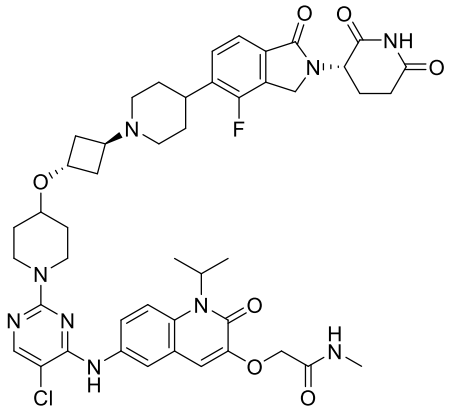
374		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5⁶,1⁴]dodecan-9-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	38, 168
375		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	161, 162

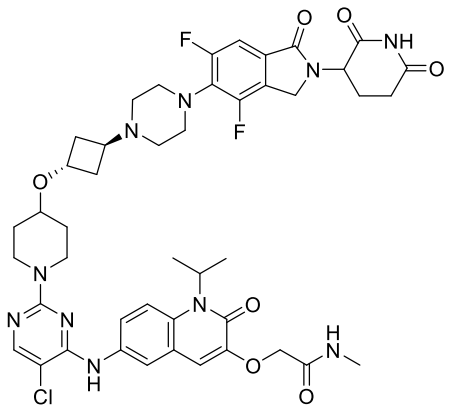
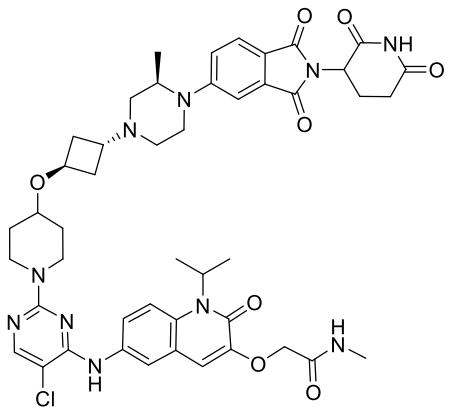
376		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-5,5-difluoro-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	171
377		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

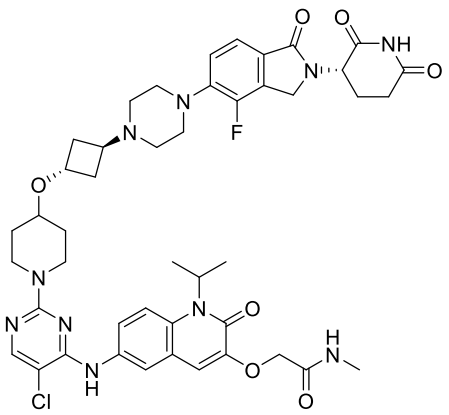
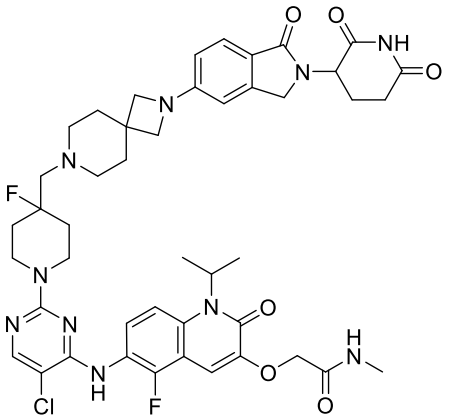
378		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
379		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

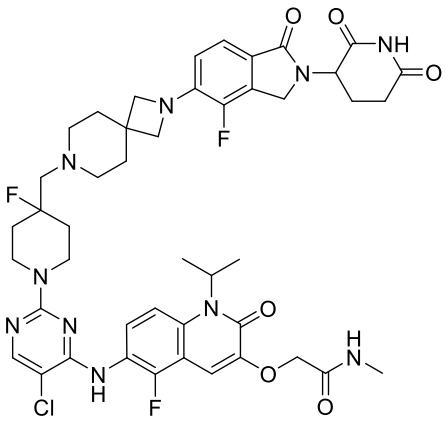
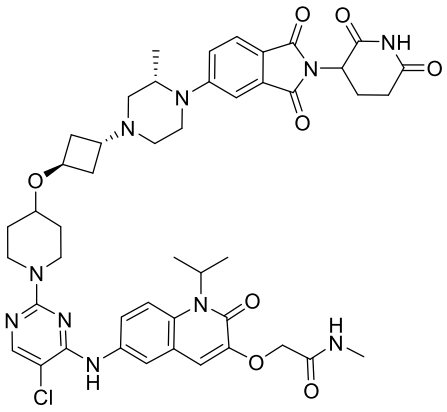
380		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	173
381		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	173

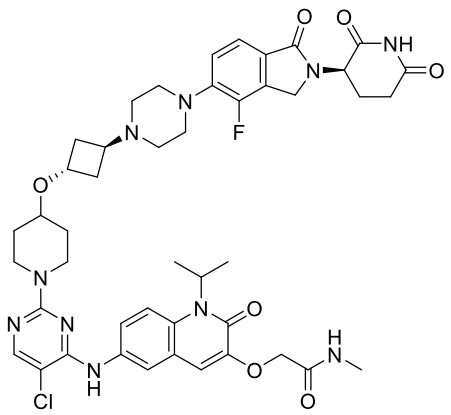
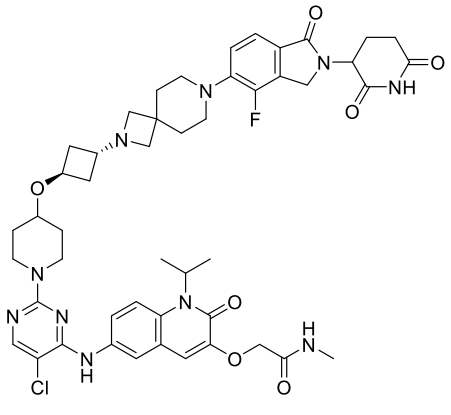
382		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,1-dimetil-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	51, 162
383		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	49, 181

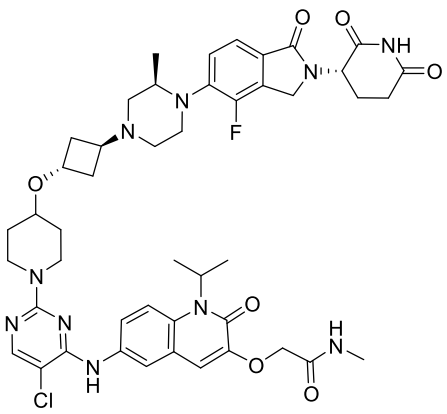
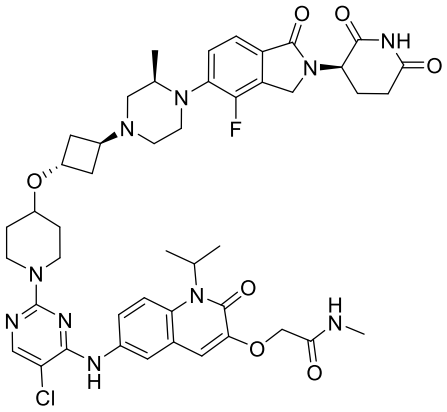
384		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81
385		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81

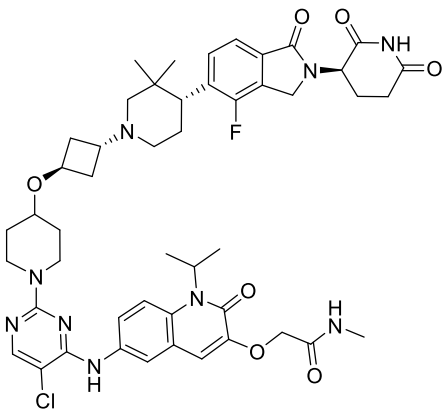
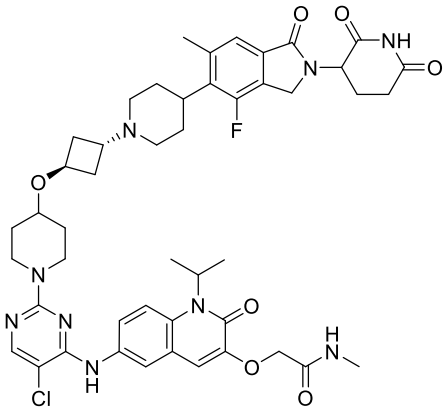
386		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	181
387		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

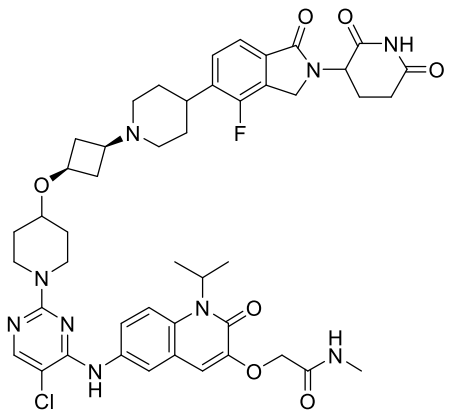
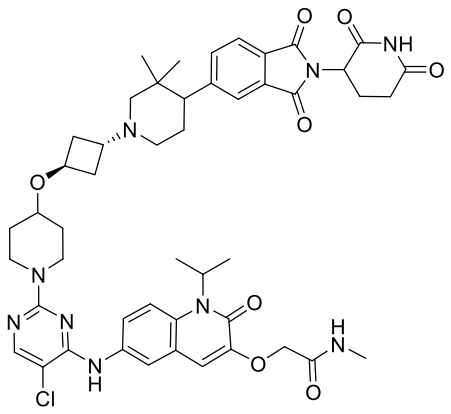
388		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
389		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	51, 171

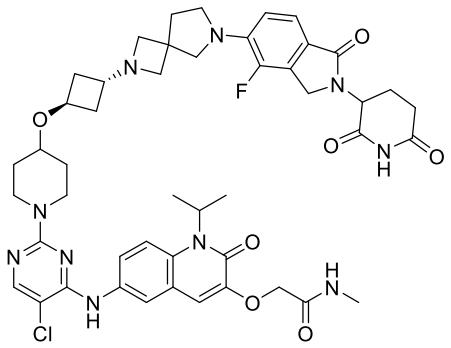
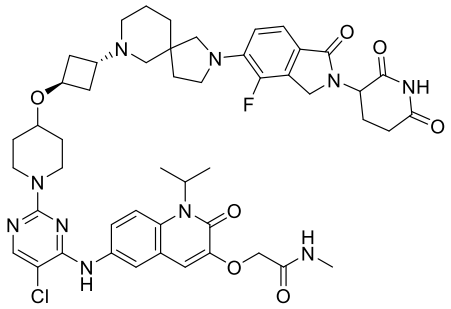
390		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	51, 171
391		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

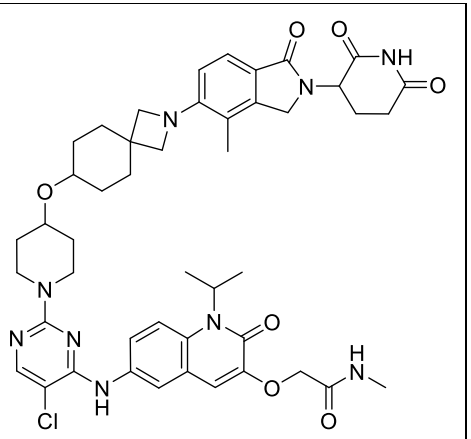
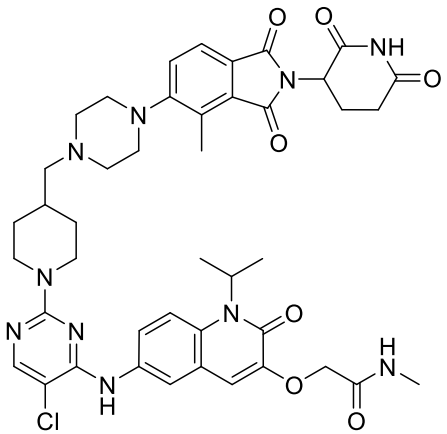
392		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	175
393		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

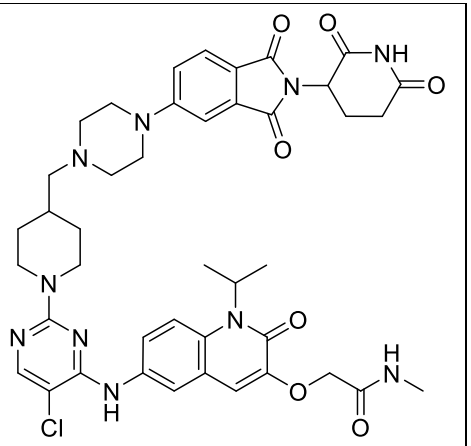
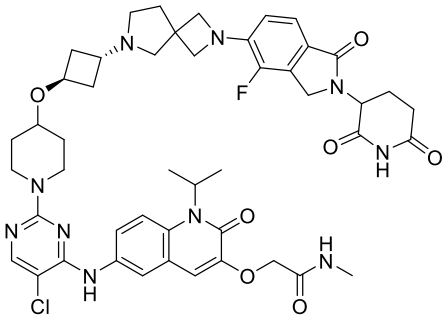
394		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	175
395		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	175

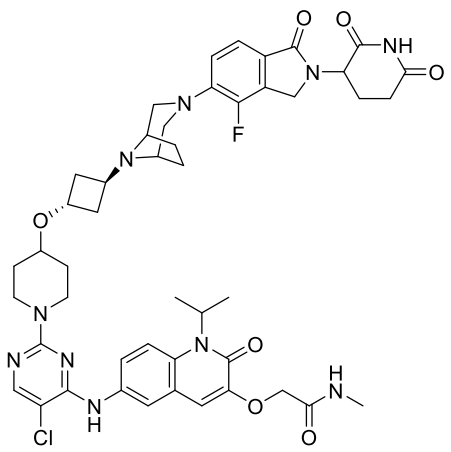
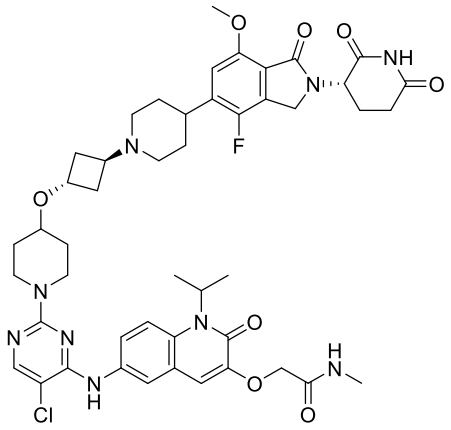
396		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}-3,3-dimetilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	209
397		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-6-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	208

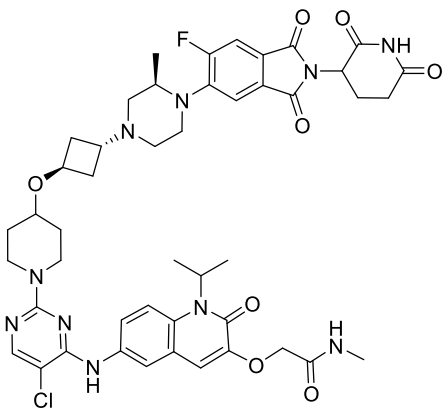
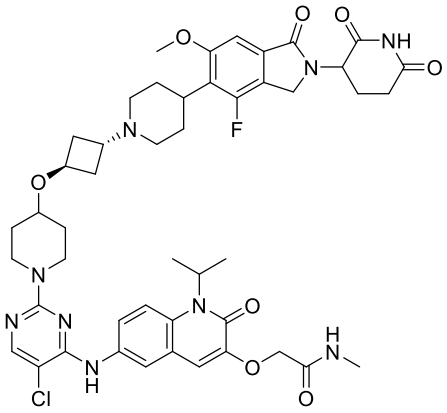
398		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81
399		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	209

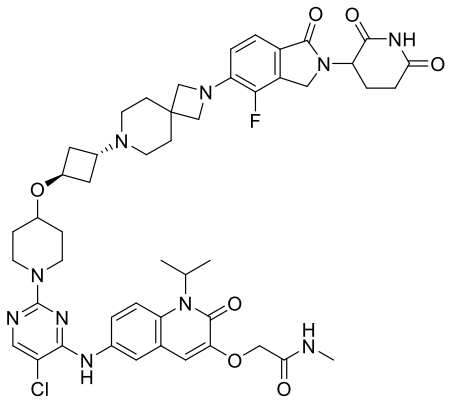
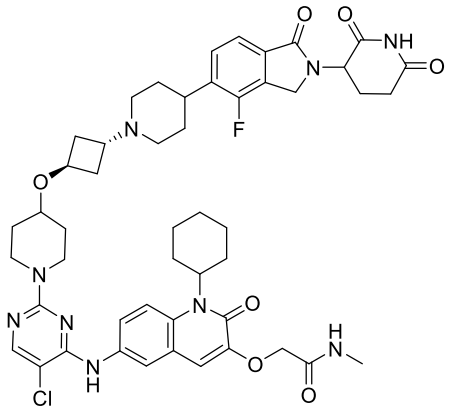
400		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
401		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[4,5]decan-7-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

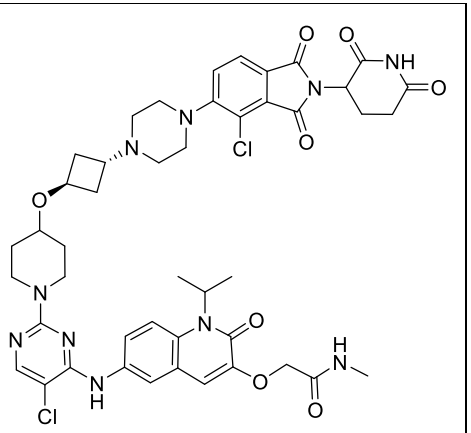
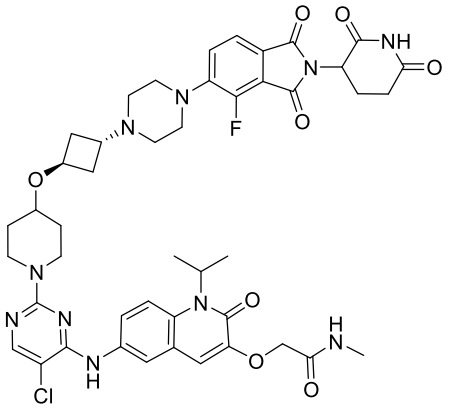
402		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2-azaspiro[3,5]nonan-7-il}oxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	49
403		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	38

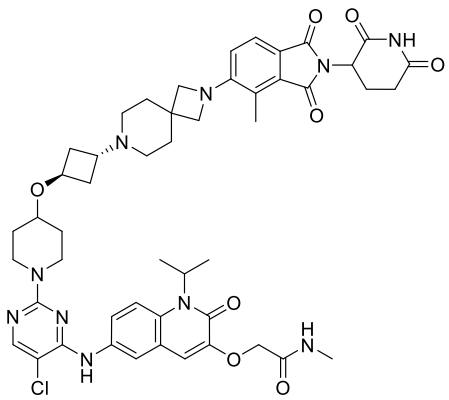
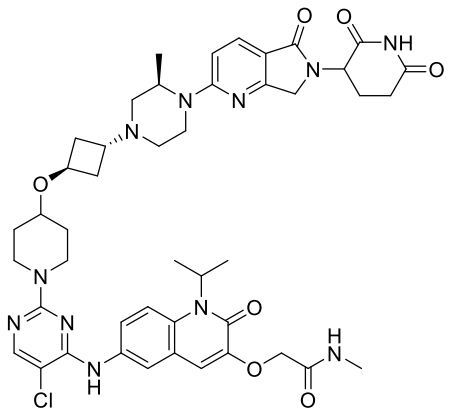
404		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	38
405		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164

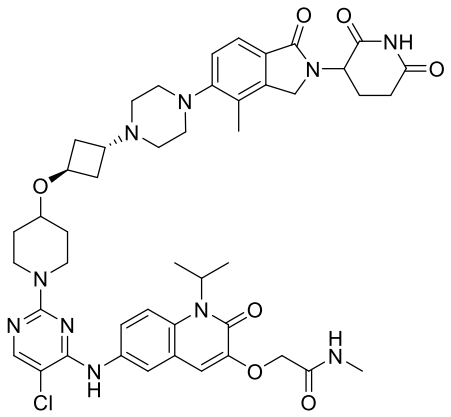
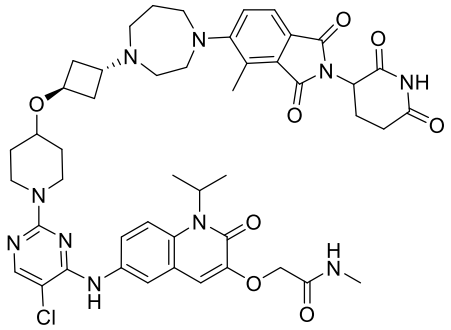
406		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
407		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-fluoro-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il}piperidin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81

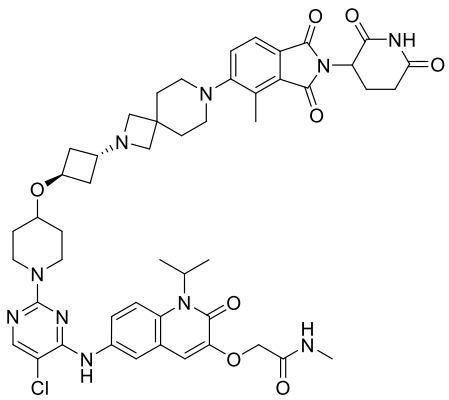
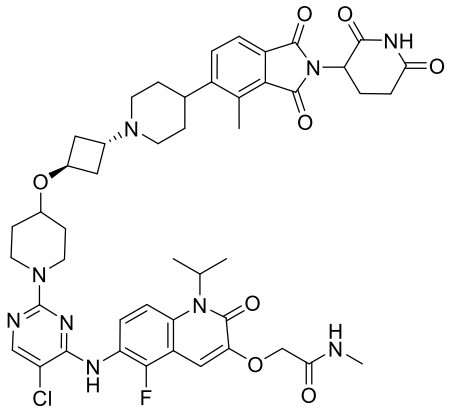
408		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	199
409		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81

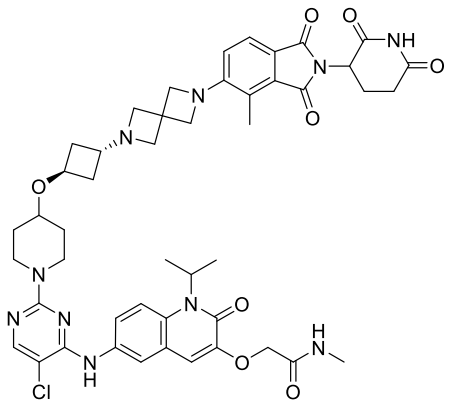
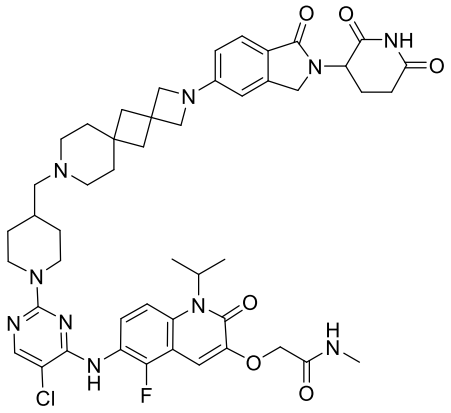
410		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
411		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-ciclohexil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	190

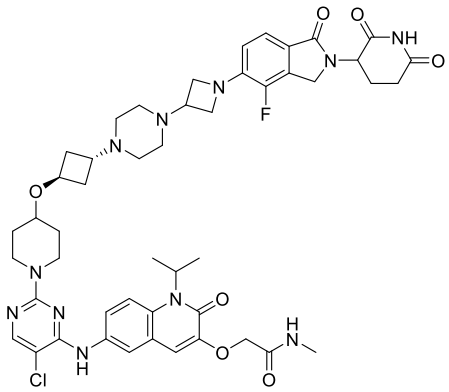
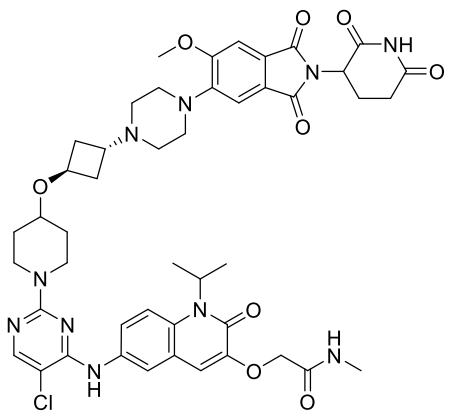
412		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
413		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

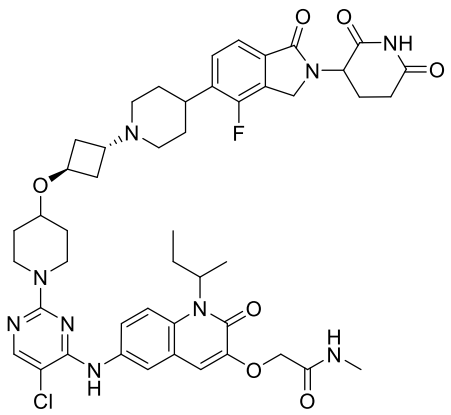
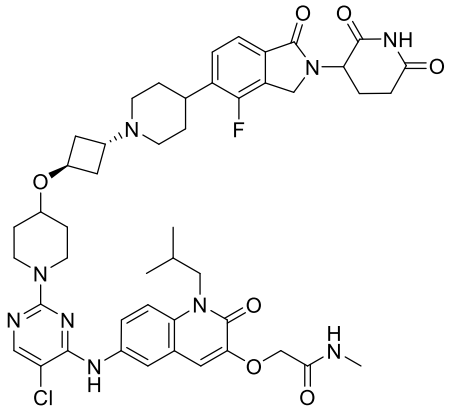
414		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
415		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-oxo-5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	192

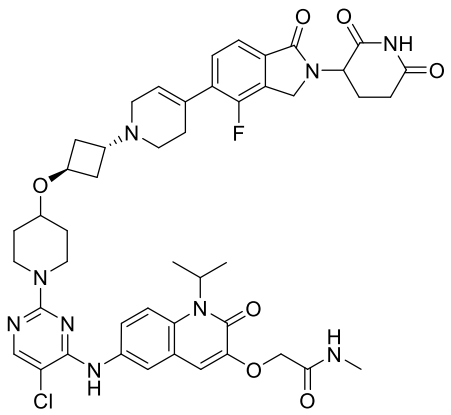
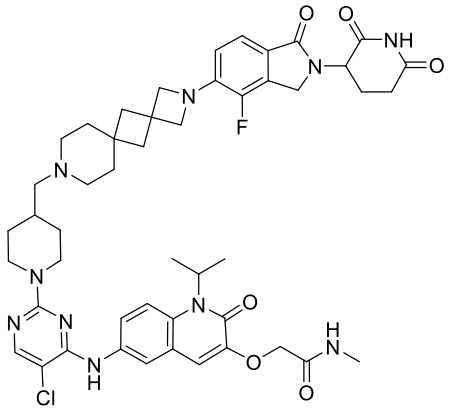
416		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
417		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,4-diazepan-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

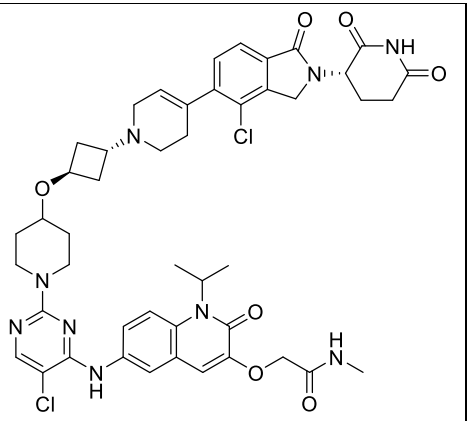
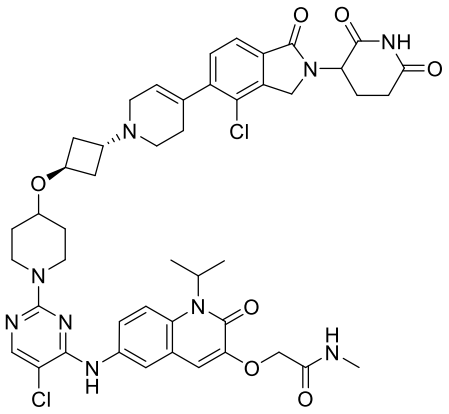
418		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
419		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	172

420		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177
421		2-{[6-({5-cloro-2-[4-({2-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-2,9-diazadispiro[3,1,5⁶,1⁴]dodecan-9-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}amino)-5-fluoro-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	161, 168

422		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]azetidin-3-il}piperazin-1-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	164
423		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	177

424		2-{[1-(butan-2-il)-6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]oxi}-N-metilacetamida	81
425		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperidin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-1-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81

426		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81
427			168

428			81
429		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-cloro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	81

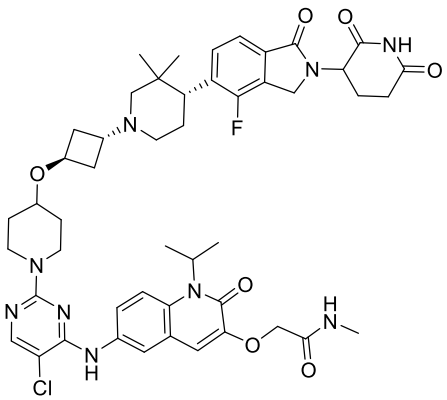
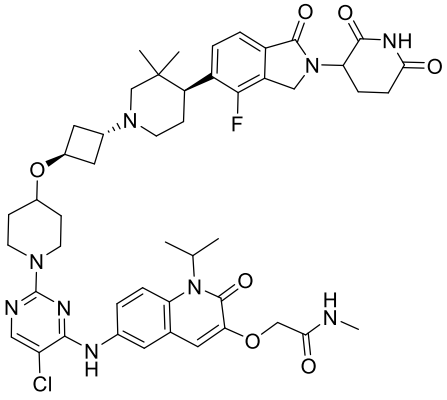
430		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	209
431		2-({6-[(5-cloro-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-3,3-dimetilpiperidin-1-il]ciclobutoxi]piperidin-1-il}pirimidin-4-il)amino]-2-oxo-1-(propan-2-il)-1,2-dihidroquinolin-3-il}oxi)-N-metilacetamida	210

Tabla 5. Degradación y caracterización de compuestos bifuncionales ilustrativos de la presente descripción

Compuesto #	Peso de mol.	Media de la masa uno observada [Dos]	RMN	Media de la DC50 (nM)* categoría	Media de Dmáx. (%)** categoría
1	865,43			A	B
2	865,43			A	A
3	865,43	865,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 10,94 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,78 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 5,04 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,50 (s, 2H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,76 (s, 5H), 1,65-1,57 (m, 6H), 1,15 (s, 2H).	A	B
4	879,42	879,36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 11,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19-8,01 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (s,	B	C

			2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,50-5,20 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,53 (s, 2H) 3,70-3,48 (m, 5H), 2,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 5H), 2,27 (s, 2H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,77 (s, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 8H), 1,13 (s, 3H).		
5	880,40	880,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 3H), 3,25 - 3,22 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 6H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	A	A
6	865,43	865,4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,93 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 5,54 - 5,12 (m, 1H), 5,03 (dd, *J*=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,94 -	A	B

			2,54 (m, 12H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 10H).		
7	865,43	865,4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,93 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 5,54 - 5,12 (m, 1H), 5,03 (dd, *J*=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,94 - 2,54 (m, 12H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 10H).	A	A
8	893,49	893,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,65 - 5,00 (m, 2H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 2H), 4,55 - 4,47 (m, 3H), 2,97 - 2,85 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 8H), 2,63 - 2,52 (m, 4H), 2,47 - 2,40 (m, 3H), 2,03 - 1,67 (m, 6H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,17 - 1,05 (m, 2H), 0,90 - 0,85 (m, 6H).	A	A
9	909,44	909,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm) *δ:* 11,03 (br d, *J* = 0,8 Hz, 1H),	A	C

			8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 5,82 - 5,05 (m, 1H), 4,99 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (br s, 4H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,36 - 2,32 (m, 3H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,86 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,69 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,87 (br d, *J* = 12,8 Hz, 2H)		
10	909,44	909,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ*:* 8,85 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 5,01 (dd, *J*=5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 7H), 3,64(s, 3H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,68 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,37 (br s, 4H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,89 (br d, *J*=12,8 Hz, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,62 - 1,40 (m, 9H), 1,01 - 0,84 (m, 2H)	B	B
11	879,42	879,4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 11,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,32-7,29 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,13-5,12 (m, 2H), 4,53 (s, 2H),	B	A

			3,79-3,45 (m,7H), 2,87-2,83 (m, 3H), 2,65-2,61 (m, 6H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,08-1,55 (m, 8H),1,65-1,55 (m, 7H),1,11-1,35 (m, 3H).		
12	865,43	865,45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 10,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 5,13-5,12 (m, 2H), 4,53-4,30 (m, 4H), 3,49-3,45 (m, 4H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 7H), 2,50-2,41 (m, 4H), 2,08-1,75 (m, 8H),1,65-1,55 (m, 9H),1,11-1,35 (m, 3H).	A	B
13	853,42			A	A
14	865,43	865,45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 10,97 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,68 (s, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,46-4,25 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,43-3,32 (m, 5H),3,24-3,23 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 6H), 2,97-2,91 (m, 4H),2,06-2,00 (m, 4H), 1,79-1,37 (m,13H).	A	A
15	843,36	843,16 [845,16]	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (s, 1H),	A	B

			4,25 (s, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,87-2,90 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 3H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 6H), 1,35-1,20 (m, 2H).		
16				D	A
17	883,42	883,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) 10,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,60-6,58 (m, 2H), 5,05-5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,26-4,21 (m, 4H), 3,23-3,21 (m, 4H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 11H), 1,98-1,94 (m, 6H),1,94-1,92 (m, 3H), 1,91-1,89 (m, 8H),1,76-1,75 (m,1H).	A	C
18	843,36	843,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,40-4,21 (m, 2H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 4H), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,65 (s, 4H), 2,38 (s, 5H), 2,17 (s, 2H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 7H), 1,35-1,20 (m, 2H).	A	B
19	878,43	878,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 10,98 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,02	A	B

			(s, 1H), 5,17-5,11 (m, 1H), 4,55-4,51 (m, 4H), 3,62-3,55 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,08-2,72 (m, 4H), 2,68-2,50 (m, 6H), 2,00 (s, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,65-1,40 (m, 13H).		
20	855,39	855,4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm) 10,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,46-4,24 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,57 (m, 4H),3,3,56-3,53 (m, 2H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,67-2,66 (m, 4H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,59-2,54 (m,5H), 2,51-2,50 (m,2H), 1,98-1,96 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,74-1,73 (m, 1H),1,57-1,56 (m, 6H), 1,32-1,29 (m, 2H).	D	A
21	855,39	855,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm) δ 10,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,93–2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,40 (s, 5H), 2,21 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,57 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).	A	C
22	879,42	879,25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 11,0 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s,	A	B

			1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,75-3,60 (m, 6H), 3,36 (s, 4H), 2,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,88-2,80 (s, 2H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,77 (s, 8H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).		
23	893,44	893,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ*: 11,15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,93 - 4,67 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,60 (br s, 5H), 3,41 (s, 1H), 3,05 - 2,80 (m, 3H), 2,66 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 6H), 2,24 - 2,11 (m, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,72 (br s, 6H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H)	C	C
24	893,44	893,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)*δ*: 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,87 - 7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,73 - 3,52 (m, 5H), 3,15 (s, 1H), 3,03 - 2,75 (m, 4H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 6H), 2,10 - 1,93 (m, 4H), 1,86 - 1,69 (m, 7H), 1,64 - 1,51 (m, 6H), 1,24 (s, 2H)	C	C

25	843,36	843,16 [845,16]		A	C
26	855,39	855,25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm):δ 10,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,99 (d, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,29 (s, 1H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,80 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,25-1,14 (m, 2H).	A	B
27	879,42	879,35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d_6,* ppm) 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,66 (s, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 4H), 3,90-3,54 (m, 11H), 3,0,2-2,79 (m, 5H), 2,68-2,62 (m, 4H), 2,06-1,89 (m, 5H), 1,62-1,55 (m, 8H), 1,44-1,43 (m, 2H).	A	B
28	826,35	826,45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,78–3,64 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (m,	A	B

			2H), 2,90 (s, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,90 (m, 5H), 1,56 (m, 8H), 1,51 (m, 2H).		
29	743,17	743,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,86-7,65 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 4,83-4,68 (m, 2H), 4,62-4,45 (m, 4H), 3,64 (t, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,65 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 4H).	B	B
30	855,35		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): *δ:* 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,81 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,45 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,11 (dd, *J*=5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,09 (d, *J*=13,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,67 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,57 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,54 - 1,30 (m, 7H)	B	B
31	855,35		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ:* 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m,	A	B

			1H), 7,69 (s, 2H), 7,56 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,07 (dd, *J*=5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,09 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,67 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,57 - 2,53 (m, 2H),2,05 - 1,98 (m, 3H), 1,95 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 1,84 (d, *J*=10,0 Hz, 2H), 1,57 (d, *J*=7,2 Hz, 8H), 1,50 - 1,33 (m, 4H), 1,26 - 1,16 (m, 3H)		
32	729,15	729,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11,10 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,15-8,04 (m, 2H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,82-4,72 (m, 2H), 4,62-4,38 (m, 4H), 3,50-3,42 (m, 5H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,92 (s, 4H).	B	B
33	773,20	773,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,79-7,66 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 4,81-4,72 (m, 2H), 4,63-4,49 (m, 4H), 4,33 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,67-3,49 (s, 1H), 2,99-2,80 (m,	C	C

			1H), 2,79-2,61 (m, 5H), 2,46 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H).		
34	893,49	893,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6* ppm) 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,69-7,68 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,14-5,10 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 4H), 2,99-2,91 (m, 5H), 2,68-2,60 (m, 9H), 2,57-2,54 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 10H), 1,57-1,56 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).	A	B
35	829,29	829,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm):δ 11,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,61 (s, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,32 (m, 2H).	A	B
36	893,49		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm):δ 10,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* =	A	A

			7,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 13,2, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,43-3,30 (m, 3H), 2,93 (s, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 3H), 1,99 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,79 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 5,4 Hz, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,32-1,20 (m, 4H), 0,83 (s, 6H).		
37	895,42			A	B
38	915,40			A	B
39	879,42	879,25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10,89 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 3H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,79-4,57 (m, 3H), 4,56-4,23 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,89-2,80 (m, 3H), 2,70-2,61 (m, 8H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,62-1,56 (m, 6H), 1,30-1,12 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H).	A	B
40	893,44	893,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,74 - 5,16 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,61 (br s, 4H), 2,91 (br d, *J* = 11,6 Hz, 3H),	B	B

			2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,59 (br d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 7H), 2,18 (br d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,49 - 1,38 (m, 2H)		
41	893,44	893,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) *δ*: 11,11 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,50 - 5,19 (m, 1H), 5,13 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,62 (br s, 4H), 2,97 - 2,84 (m, 3H), 2,67 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,61 (br d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 2,43 (br s, 6H), 2,09 - 1,91 (m, 4H), 1,80 (br d, *J* = 1,6 Hz, 5H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,23 (s, 2H)	C	A
42	908,45			B	B
43	897,41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm):δ 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (s, 5H), 1,57 (m, 8H).	B	B

44	897,41	897,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm):δ 11,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (s, 5H), 1,57 (m, 8H).	A	A
45	907,47	907,39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (q, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* =2,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* =9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* =9,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* =8,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (d, *J* =2,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* =8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* =12,8, 5,5 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* =12,3 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 2,95–2,81 (m, 1H), 2,79–2,65 (m, 5H), 2,62–2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,00 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H),1,71 (s, 7H), 1,57 (d, *J* =6,8 Hz, 6H), 1,12–1,04 (m, 2H), 0,84 (s, 6H).	A	B
46	907,47	907,39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11,07 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (dd, *J*= 15,5, 3,6 Hz, 2H), 7,77–7,66 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* =8,5, 7,0 Hz, 1H), 7,12–7,02 (m, 2H), 6,76 (d, *J* =8,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,04 (dd, *J*=12,8,5,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* =12,4 Hz, 2H),	A	A

			4,53 (s, 2H), 3,87 (s, 4H), 2,94–2,81 (m, 1H), 2,73 (t, *J* =12,5 Hz, 5H), 2,67 (d, *J* =4,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 4H), 1,99 (d, *J* =12,3 Hz, 1H), 1,70 (s, 7H), 1,57 (d, *J* =6,8 Hz, 6H), 1,09 (s, 2H), 0,84 (s, 6H).		
47	879,42	879,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10,91 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,64 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,03 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,61-4,41 (m, 4H), 4,39-4,11 (m, 2H), 3,78-3,63 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,01-2,83 (m, 3H), 2,81-2,63 (m, 5H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,11-1,81 (m, 6H), 1,79-1,31 (m, 11H).	A	B
48	879,42	879,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01-1,90 (m, 3H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,11 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,59-4,46 (m, 4H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,98-2,71 (m, 5H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,47-2,39 (m, 3H), 2,34-2,27 (m, 3H), 2,25-1,93 (m, 6H), 1,88-1,79 (m, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,25 (s, 1H), 1,06 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H).	A	B
49	866,42	866,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s,	A	B

			1H), 7,99 - 7,86 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,54 - 6,39 (m, 2H), 5,48 - 5,11 (m, 1H), 5,02 (dd, *J* = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 4H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,67 (m, 3H), 2,33 - 2,32 (m, 2H), 1,98 - 1,73 (m, 8H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 9H), 1,44 - 1,31 (m, 4H)		
50	877,40			A	B
51	883,42			A	B
52	883,42			A	A
53	893,49	893,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65-6,55 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,03 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,70-4,41 (m, 4H), 4,29 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 16,7, 5,7 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 8H), 2,60-2,51 (m, 5H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,84-1,76 (m, 4H), 1,68-1,51 (m, 7H), 1,18-1,08 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 6H).	A	B

54	879,42	879,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,62-4,41 (m, 4H), 4,31 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,46-3,33 (m, 6H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 3H), 2,67 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,42-2,38 (m, 3H), 2,10-1,80 (m, 5H), 1,70-1,50 (m, 9H), 1,15-1,04 (m, 2H).	A	C
55	893,44			D	A
56	893,44			D	A
57	862,96	862,39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) 11,06 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,66-6,63 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,50-4,48 (m, 2H), 3,74 (s, 4H), 2,87-2,84 (m, 3H), 2,68-2,67 (m, 3H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,33-2,32 (m, 4H), 2,12-2,11 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,77-1,76 (m, 7H), 1,57-1,56 (m, 6H), 1,15-1,01 (m, 2H).	B	B
58	893,49	893,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm)δ: 10,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H),	A	A

			8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,23 (s, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,60 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,97 (s, 1H), 1,72 (s, 7H), 1,57 (s, 6H), 1,11 (s, 2H), 0,85 (s, 6H).		
59	893,49	893,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10,92 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,54-6,44 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 13,4, 1H), 4,61 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 4H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,95 (s, 1H), 1,72 (s, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,09 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 0,85 (s, 6H).	A	B
60	879,42	879,3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): *δ* 10,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70-6,53 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,92 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 4H), 4,34-4,13 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H) 3,41-	A	B

			3,37 (m, 3H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 7H), 1,70-1,54 (m, 9H), 1,18-0,98 (m, 2H).		
61	866,42	866,6	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): *δ*: 10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 6,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,54 - 5,17 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 5H), 3,50 (br t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 3H), 1,85 - 1,70 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 8H), 1,36 (br dd, *J* = 9,2, 12,4 Hz, 4H)	A	B
62	925,46	925,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ:* 11,09 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 2H), 7,79 - 7,61 (m, 3H), 7,41 - 7,25 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,55 - 5,18 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32 - 4,17 (m, 2H), 3,31 (br s, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 6H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 6H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,58 (br d, *J* = 6,8 Hz,	A	A

			12H), 1,53 - 1,44 (m, 4H)		
63	925,46		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,94 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 3H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,45 – 5,05 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 4H), 3,57 – 3,47 (m, 2H), 3,31 – 3,29 (m, 2H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 2,95 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,64 (m, 4H), 2,63 – 2,56 (m, 4H), 2,10 – 1,75 (m, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,50 – 1,37 (m, 8H).	B	B
64	883,42	883,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 10,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,97 - 5,10 (m, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 3,77 - 3,73 (m, 4H), 2,97 - 2,79 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,40 - 2,21 (m, 5H), 2,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,05 - 0,95 (m, 2H).	A	B
65	893,40	893,45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d_6*, ppm) δ 11,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 3H), 7,76-7,70 (m, 4H), 7,02 (s, 1H),	D	A

			5,16-5,14 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 6H), 2,68-2,66 (m,1H), 2,33-2,32 (m, 4H), 2,16-2,15 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,77-1,74 (m, 3H), 1,58-1,56 (m, 7H), 1,04-1,01 (m, 2H).		
66	879,42	879,25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 10,92 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,47 (dd, *J*=9,1, 3,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,03 (ddd, *J*=13,2, 4,9, 3,0 Hz, 1H), 4,55 (d, *J*=2,6 Hz, 2H), 4,30 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 4,22–4,13 (m, 1H), 3,70 (m, 9H), 3,66 (s, 1H), 3,61 (s, 4H), 2,90 (t, *J*=15,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J*=6,6, 4,6 Hz, 3H), 2,58 (d, *J*=16,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 1,90-2,01 (s, 4H), 1,98–1,81 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,70–1,54 (m, 6H).	A	C
67	797,31	797,35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10,94 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 7H), 2,85 (m, 3H), 2,70-2,50 (m, 4H), 2,39-2,38 (m, 5H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,19 (m, 2H).	A	B
68	871,41	871,35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6，ppm):δ 10,97 (s, 1H), 8,81 (s, 1H),	A	B

			8,05 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,79-7,65 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,37-4,24 (m, 2H), 3,62-3,54 (s, 6H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 7H), 2,55 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,58 (m, 6H), 1,40 (m, 3H), 0,91 (m, 7H).		
69	866,42	866,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,95 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75 - 6,62 (m, 2H), 5,67 - 5,20 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 1H), 3,55 (d, J = 10,0 Hz, 4H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 6H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 8H), 1,44 - 1,29 (m, 4H)	A	B
70	866,42	866,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,62 - 5,09 (m, 1H), 4,96 (dd, J = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,36 - 4,27 (m,	B	B

			1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 3,85 - 3,73 (m, 4H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 2,95 - 2,78 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,58 (br dd, *J* = 2,8, 16,8 Hz, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 6H), 1,60 - 1,47 (m, 8H), 1,44 - 1,27 (m, 4H)		
71	883,42	883,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 10,96 (s, 1H), 8,69 - 8,69 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,54 - 5,06 (m, 1H), 5,06 - 4,90 (m, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 4H), 4,43 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,02 - 2,79 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 5H), 2,15 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,84 - 1,69 (m, 7H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,11 - 0,97 (m, 2H).	A	B
72	910,47	910,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,9 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,59 - 5,19 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,05 - 2,86 (m,	A	B

			4H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,16 (br s, 2H), 2,04 - 19,6 (m, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 4H), 1,72 - 1,66 (m, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,2Hz, 6H), 1,43 - 1,33 (m, 2H)		
73	929,47			A	B
74	893,49	893,42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,95 (t, *J*=2,9 Hz, 2H), 7,76–7,65 (m, 2H), 7,46 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,22–4,13 (m, 1H), 3,58 (s, 4H), 3,20 (d, *J*=6,5 Hz, 2H), 2,90 (t, *J*=14,6 Hz, 1H), 2,66 (t, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,55 (d, *J*=6,3 Hz, 7H), 1,98–1,85 (m, 4H), 1,57 (d, *J*=6,9 Hz, 13H), 1,43 (q, *J*=12,1, 11,6 Hz, 1H), 0,92 (dd, *J*=8,0, 3,1 Hz, 6H).	A	C
75	865,43	865,25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,47 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=6,5 Hz, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,03 (dd, *J*=13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,30 (d, *J*=16,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,3 (s, 1H), 3,21 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 2,94–2,82 (m, 1H), 2,67 (dd, *J*=4,7, 2,3 Hz, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,41 (s, 9H), 1,86	A	B

			(ddd, *J*=20,9, 12,6, 6,6 Hz, 5H), 1,57 (d, *J*=6,8 Hz, 8H), 1,34 (d, *J*=8,7 Hz, 3H).		
76	871,41	871,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6，ppm): δ 10,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,61 (s, 4H), 2,96-2,82 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 2,60-2,54 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,57 (m, 6H), 1,25 (m, 2H), 0,88 (s, 6H).	A	B
77	883,45	883,35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm)δ: 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79-3,61 (m, 4H), 2,89 (s, 1H), 2,77 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 5H), 2,32-2,24 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,40-1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).	A	B
78	883,45	883,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,49-	A	C

			4,45 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 6H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 5H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 4H), 2,50-2,49 (m, 1H), 1,98-1,98 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 1H) 1,58-1,56 (m, 6H), 1,54-1,41 (m, 2H), 0,99-0,89 (m, 6H).		
79	898,43	898,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,64 - 5,18 (m, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,24 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,02 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 2,03 - 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 4H), 1,77 - 1,69 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 - 1,34 (m, 2H).	A	B
80	883,42	883,4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d`) δ*:* 10,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,20 (d, *J*= 11,2 Hz, 1H), 5,60 – 5,10 (m, 1H) 4,98 (dd, *J*= 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,51 – 4,45 (m, 2H), 4,33 –	A	B

			4,26 (m, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,95 – 2,75 (m, 3H), 2,68 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,38 – 2,50 (m, 5H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,10 – 0,90 (m, 2H).		
81	898,43	748,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,58 - 5,15 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 3H), 4,37 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,24 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,01 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 4H), 1,78 - 1,69 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 - 1,34 (m, 2H).	A	B
82	911,48	911,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10,97 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,59 - 5,14 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,29 - 3,13 (m, 3H), 3,09 - 2,81 (m,	A	A

			5H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,53 (br s, 3H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,52 (m, 12H), 1,48 (br s, 4H), 1,30 - 1,19 (m, 2H)		
83	909,44	909,19 [911,19]		A	B
84	883,42	883,20 [885,20]		A	A
85	895,46	895,22 [897,22]		A	B
86	883,42	883,20 [885,20]		A	B
87	883,42	883,20 [885,20]		A	B
88	895,46	895,22 [897,22]		A	C
89	871,41	871,20 [873,20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,54-4,51	A	B

			(m, 2H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 6H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,66-2,61 (m,4H), 2,54-2,49 (m, 4H), 2,43-2,40 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,87-1,64 (m, 3H), 1,58-1,56 (m, 6H), 1,54-1,41 (m, 2H), 0,99-0,89 (m, 6H).		
90	901,41	901,19 [903,19]		A	B
91	915,40	915,16 [917,16]		A	B
92	898,43	898,19 [900,19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, *J*= 11,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,70 – 5,10 (m, 1H), 5,06 (dd, *J*= 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H) 4,47 – 4,40 (m, 1H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 3H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 2H), 3,01 – 2,95 (m, 2H), 2,93 – 2,75 (m, 2H), 2,68 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 2,03 – 1,95 (m, 3H), 1,85 – 1,72 (m, 6H), 1,70 – 1,62 (m, 2H),1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 – 1,30 (m, 2H).	A	A
93	929,47	929,21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=2,4 Hz,	D	A

		[931,21]	1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,70 (dd, *J*=2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J*=8,0, 13,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (dd, *J*=3,6, 8,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,07 (dd, *J*=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 3H), 4,38 (br d, *J*=10,0 Hz, 2H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,84 - 2,80 (m, 1H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 6H), 1,97 - 1,81 (m, 6H), 1,72 (d, *J*=6,8 Hz, 8H), 1,33 (br d, *J*=17,6 Hz, 3H), 1,20 (t, *J*=7,2 Hz, 2H)		
94	929,47	929,21 [931,21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 10,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,51 - 5,15 (m, 1H), 5,07 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,32 - 4,15 (m, 3H), 3,32 (s, 5H), 3,21 (br t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,98 - 2,82 (m, 5H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (br d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,56 (br d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,57 (br d, *J* = 6,8 Hz, 8H), 1,50 (br d, *J* = 1,6 Hz, 6H).	A	B
95	911,48	911,23 [913,22]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 10,98 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,77 - 7,62 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00	A	B

			(s, 1H), 5,60 - 5,16 (m, 1H), 5,15 - 5,07 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 3,64 (br s, 5H), 3,45 (br s, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 4H), 3,08 - 2,82 (m, 4H), 2,67 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,05 - 1,68 (m, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,51 - 1,37 (m, 8H)		
96	929,47	929,21 [931,21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,59 - 5,16 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 3H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 3,74 - 3,56 (m, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,27 - 3,05 (m, 4H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,02 - 1,69 (m, 5H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,54 - 1,46 (m, 4H), 1,45 - 1,34 (m, 4H)	A	B
97	911,43	911,19 [913,19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,12 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,56 - 5,18 (m, 1H), 5,17 - 5,10 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,80 (br d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 4H), 2,65 - 2,53 (m, 4H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,75	A	B

			(m, 6H), 1,74 - 1,61 (m, 3H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H)		
98	866,42	866,18 [868,18]		A	C
99	883,42	883,18 [885,18]		A	B
100	919,40	919,16 [921,16]		A	B
101	931,44	931,17 [933,17]		A	B
102	901,41	901,17 [903,17]		A	B
103	910,47	910,20 [912,20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 10,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 5,02 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,08 (m, 4H), 3,90 - 3,84 (m, 3H), 3,59 - 3,40 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 3,07 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,71 - 2,53 (m, 4H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,33 - 2,32 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 2H), 2,04 (br s, 2H), 2,00 - 1,89 (m,	A	B

			2H), 1,89 - 1,68 (m, 7H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 – 1,37 (m, 2H).		
104	853,42	853,21 [855,21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7Hz, 2H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 13,2Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 12,6 Hz, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 6H), 2,61 (s, 4H), 2,55 (s, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,38 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 0,92 (s, 6H).	A	B
105	843,36	843,17 [845,17]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm)：δ 10,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2, 1H), 6,94 (d, *J* = 12,2, 1H), 5,11 (d, *J* = 13,2, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,45 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,77 (d, *J* = 10,8, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,41 (s, 5H), 2,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,83-1,77 (m, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,25 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).	A	B

106	901,41	901,19 [903,19]		A	B
107	923,47	923,19 [925,19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ:* 11,06 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 5,64 - 5,17 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,15 - 4,02 (m, 4H), 3,93 - 3,76 (m, 3H), 3,74 - 3,59 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,67 (m, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,16 (br s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 6H), 1,41 - 1,14 (m, 7H)	A	B
108	923,47	923,20 [925,19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm *δ:* 11,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (br s, 2H), 7,69 (br s, 2H), 7,62 - 7,44 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,54 - 5,14 (m, 1H), 5,09 - 4,99 (m, 1H), 4,54 (br s, 2H), 4,35 - 4,20 (m, 2H), 4,15 - 4,02 (m, 2H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,79 - 3,59 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,94 - 2,76 (m, 1H), 2,68 - 2,66 (m, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 6H), 1,40 - 1,16 (m, 7H)	A	B

109	929,47	929,20 [931,20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,04 – 6,97 (m, 3H), 5,67 – 5,24 (m, 1H), 5,12 (dd, *J*= 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,47 – 4,37 (m, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 4H), 3,30 – 3,20 (m, 3H), 3,07 – 2,80 (m, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,63 – 2,55 (m, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 3H), 1,89 – 1,70 (m, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,50 – 1,40 (m, 9H).	A	B
110	922,48	922,20 [924,20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (br s, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,62 - 5,17 (m, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,3, 13,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,19 - 3,90 (m, 2H), 3,75 - 3,49 (m, 2H), 3,12 - 2,78 (m, 3H), 2,65 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,95 (br s, 8H), 1,71 - 1,59 (m, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 8H), 1,46 - 1,31 (m, 5H)	D	A
111	897,41	897,16 [899,16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 11,05 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 6,99-6,98 (m, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 2H), 4,55-4,53 (m, 2H), 4,51-4,48 (m, 2H), 3,74 (s, 4H),	A	B

			2,91-2,84 (m, 3H), 2,67-2,60 (m, 3H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 4H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,12-2,10 (m,1H),1,76-1,57 (m, 7H), 1,57-1,56 (m, 6H), 1,04-1,01 (m, 2H).		
112	883,45	883,21 [885,21]	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 10,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 6H), 2,90 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,40 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,80-1,72 (m, 3H), 1,57 (m, 7H), 1,40 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,92 (s, 5H).	A	B
113	843,36	843,16 [845,16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 3H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,64-3,33 (m, 5H), 3,18-3,13 (m, 2H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 3H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 7H), 2,33-2,32 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 6H).	A	B
114	843,36	843,16 [845,16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,43-7,42 (m,	A	B

			1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,11-5,10 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,64-3,63 (m, 4H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 5H), 2,55-2,50 (m, 7H), 2,03-1,98 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 6H).		
115	895,46	895,21 [897,20]	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,70 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 13,1Hz, 1H), 4,55-4,46 (m, 4H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,28 (s, 6H), 2,86-2,50 (m, 9H), 2,60 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,76 (s, 6H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 7H), 1,24 (s, 1H).	A	B
116	916,42	916,17 [918,17]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,02 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,72 - 5,17 (m, 1H), 5,12 (dd, *J* = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 3H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,26 - 4,01 (m, 3H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 3,07 - 2,76 (m, 5H), 2,70 - 2,67 (m, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 5H), 1,88 - 1,66 (m, 6H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H),	A	B

			1,44 - 1,32 (m, 2H)		
117	922,48	922,20 [924,20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,47 - 5,16 (m, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,27 - 3,97 (m, 2H), 3,65 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,23 (br s, 1H), 2,99 - 2,80 (m, 3H), 2,76 - 2,57 (m, 5H), 2,35 - 2,22 (m, 4H), 2,15 - 1,91 (m, 4H), 1,79 (br d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 - 1,08 (m, 7H)	A	B
118	912,42	912,16 [914,16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,29 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,91 – 7,88 (m, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 2H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,60 – 5,10 (m, 2H), 5,00 – 4,70 (m, 1H) 4,54 (s, 2H), 4,22 – 4,05 (m, 3H), 3,60 – 3,45 (m, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 3,05 – 2,80 (m, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 4H), 1,92 – 1,69 (m, 7H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,42 – 1,31 (m, 2H).	B	B
119	855,39	855,25 [857,25]		A	B
120	843,36	843,24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10,98 (s, 1H), 8,83 (m, 1H),	A	B

		[845,24]	8,05 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,64 (s, 4H), 3,25 (s, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 6H), 2,48-2,36 (m, 5H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,57 (m, 6H), 1,29-1,24 (m, 2H).		
121	855,39	855,26 [857,25]		A	B
122	883,42	883,26 [885,26]		A	B
123	884,41	884,31 [886,30]		A	A
124	915,40	915,29 [917,29]		A	B
125	901,41	901,31 [903,31]		A	B
126	931,40	931,28 [933,28]		A	C
127	887,34	887,26		A	C

		[889,26]			
128	928,46	928,33 [930,33]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) *δ:* 11,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,21 (br d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 5,07 (br dd, *J*=4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,51 (m, 3H), 4,42 (br d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (br s, 1H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,04 - 2,80 (m, 6H), 2,69 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,62 (br s, 2H), 2,40 (br s, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 2,01 (br d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 3H), 1,73 - 1,65 (m, 4H), 1,58 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,46 - 1,36 (m, 2H).	A	B
129	929,47	929,34 [931,34]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) *δ:* 11,01 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,71 (br s, 2H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,64 - 5,16 (m, 1H), 5,10 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 3,64 (br s, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,09 (br dd, *J* = 4,0, 18,4 Hz, 2H), 3,01 - 2,85 (m, 3H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,02 - 1,72 (m, 5H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,49 (br s, 4H), 1,43 (br s, 4H)	A	B
130	929,47	929,34 [931,34]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) *δ:* 11,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,78 - 7,66 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,8 Hz,	D	A

			1H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 5,74 - 5,09 (m, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,65 (br s, 4H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 6H), 3,03 - 2,80 (m, 3H), 2,71 - 2,67 (m, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,04 - 1,81 (m, 5H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,50 (br s, 4H), 1,43 (br s, 4H)		
131	898,43	898,32 [900,32]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,71 – 7,62 (m, 3H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,57 – 5,25 (m, 1H), 5,15 – 5,05 (m, 1H), 4,88 – 4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,00 – 2,80 (s, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 3H), 1,90 – 1,80(m, 5H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 2H).	A	B
132	898,43	898,32 [900,32]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) *δ:* 11,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,65 – 7,45 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,57 – 5,25 (m, 1H), 5,15 – 5,05 (m, 1H), 4,88 – 4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,35 – 4,25	A	B

			(m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,00 – 2,80 (s, 4H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 3H), 1,90 – 1,80(m, 5H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 2H).		
133	907,47			A	B
134	897,41			A	C
135	915,40			A	B
136	901,41			A	B
137	930,41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 3H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,70 – 5,23 (m, 1H), 5,20 – 5,10 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25 – 4,05 (m, 3H), 3,60 – 3,40 (m, 2H), 3,25 – 3,14 (m, 3H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,67 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,28 – 2,09 (m, 5H), 2,08 – 1,96 (m, 4H), 1,91 – 1,77 (m, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 2H).	D	A
138	897,41	897,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,00 (s,	A	B

			1H), 6,95 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 5,51 - 5,14 (m, 1H), 5,13 - 4,96 (m, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 4H), 3,59 - 3,45 (m, 4H), 2,94 - 2,75 (m, 3H), 2,65 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 4H), 2,46 - 2,42 (m, 2H), 2,27 (br d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,06 - 1,86 (m, 3H), 1,81 - 1,67 (m, 5H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,10 - 0,92 (m, 2H).		
139	897,41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11,08 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 15,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,29 (br s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 4H), 3,76 (br s, 2H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 3H), 2,68 - 2,63 (m, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 4H), 2,47 - 2,43 (m, 2H), 2,28 (br d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 5H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,10 - 0,94 (m, 2H).	A	B
140	880,40	880,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ:* 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,12 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,32 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 3H), 3,65 - 3,47 (m, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 3,05 - 2,97	C	A

			(m, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 8H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).		
141	800,27	800,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 11,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,76 (d, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,51 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,58 (s, 2H), 2,29 (s, 5H), 2,00 (s, 3H),1,73 (s, 1H), 1,48 (s, 2H).	D	
142	881,39	881,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) *δ:* 11,09 (s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,12 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,98 (br d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,41 - 6,96 (m, 3H), 5,99 - 5,13 (m, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,32 - 3,80 (m, 6H), 3,76 - 3,47 (m, 6H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 3,02 - 2,76 (m, 4H), 2,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 2H), 1,57 (br d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,33 - 0,98 (m, 2H)	D	
143	881,39	881,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) *δ:* 11,10 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 1H), 8,03 (br d, *J*=4,0 Hz, 2H), 7,76 - 7,62 (m, 3H),	D	

			7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,14 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,09 (dd, *J*=5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,88 (br s, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 6H), 3,34 - 3,18 (m, 5H), 3,00 - 2,73 (m, 4H), 2,67 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,62 (br s, 1H), 2,58 (br s, 2H), 2,50 - 2,45 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,57 (d, *J*=6,8 Hz, 8H), 1,33 (br d, *J*=2,0 Hz, 2H)		
144	895,42	896,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) *δ:* 11,09 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 3H), 7,32 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,10 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,08 (dd, *J*=5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,70 - 3,54 (m, 6H), 3,36 - 3,27 (m, 5H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,76 (br d, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,68 (d, *J*=4,4 Hz, 4H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,46 (br s, 1H), 2,03 (br dd, *J*=4,8, 10,4 Hz, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,55 (br d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,46 - 1,21 (m, 6H)	D	A
145	895,42	895,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) *δ*: 11,10 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,97 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 3H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 5,62 - 5,14 (m, 1H), 5,13 - 5,02 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,06 - 3,91 (m, 2H), 3,87 (br s, 2H), 3,70 - 3,56 (m, 5H), 3,34 (br s, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,74 (m, 3H), 2,73 - 2,68	A	

			(m, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 7H), 1,27 - 1,04 (m, 4H)		
146	660,04			A	
147	674,07			A	
148	908,45	908,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm)*δ:* 11,13 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,87 - 7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,64 - 5,19 (m, 1H), 5,18 - 5,06 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,19 - 4,00 (m, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,11 - 1,94 (m, 4H), 1,93 - 1,60 (m, 10H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,43 - 1,30 (m, 3H)	C	C
149	726,10				
150	878,43	878,37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11,11 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (dd, *J*=10,0, 3,5 Hz, 2H), 7,84 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,80–7,65 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,52 (d, *J*=13,7 Hz, 4H), 3,70 (t, *J*=9,0 Hz, 1H), 3,2-3,3(s,2H), 2,85 (t, *J*=15,9 Hz, 3H), 2,67 (d, *J*=4,6 Hz, 5H), 2,65–2,52 (m, 1H), 2,32–2,23 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,10–2,01 (m, 2H), 1,87 (t, *J* =10,4 Hz, 2H), 1,73 (s, 4H),	B	B

			1,57 (d, *J*=6,9 Hz, 9H), 1,02 (d, *J*=12,5 Hz, 2H).		
151	929,47	929,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,30 (br d, *J*=12,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,09 (dd, *J*=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 3H), 4,40 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,30 (br s, 4H), 3,22 (br s, 2H), 3,08 (br s, 4H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,68 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,46 - 2,42 (m, 2H), 2,00 (br s, 1H), 1,86 (br s, 2H), 1,58 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,55 - 1,45 (m, 8H), 1,24 (br s, 2H)	A	B
152	929,47	929,21 [931,21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ:* 10,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,55 - 5,10 (m, 1H), 5,05 (dd, *J* = 3,6, 14,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,38 - 4,17 (m, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 4H), 3,31 (br s, 6H), 2,97 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,66 (m, 5H), 2,64 - 2,58 (m, 4H), 2,02 - 1,85 (m, 5H), 1,60 - 1,56 (m, 6H), 1,53 - 1,48 (m, 4H), 1,46 - 1,41 (m, 4H)	B	
153	894,43	894,17 [896,16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ*: 11,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,87 - 7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H),	C	C

			7,03 (s, 1H), 5,37 – 5,27 (m, 1H), 5,14 (dd, *J* = 5,2, 12,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,88 – 3,81 (m, 1H), 3,55 (br s, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 2H), 3,07 - 2,80 (m, 3H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (br s, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 6H), 1,75 - 1,64 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,38 (br d, *J* = 9,2 Hz, 2H).		
154	892,50	892,31		D	B
155	837,34	837,21 [839,21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,29 (br s, 1H), 5,05 (br dd, *J* = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,69 (br d, *J* = 10,4 Hz, 4H), 3,44 (br d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 2,96 - 2,78 (m, 2H), 2,76 - 2,60 (m, 7H), 2,54 (br s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,71 (br s, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,81 (br s, 1H).	A	C
156	837,34	837,21 [839,21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,06 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (br s, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,57 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,50 - 5,14 (m, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,70 (br s,	A	

			3H), 3,51 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,67 (br s, 7H), 2,57 - 2,51 (m, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,65 (br s, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,85 (br s, 1H).		
157	837,34	837,21 [839,21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,2, 11,2 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,73 (br d, *J* = 9,2 Hz, 3H), 3,52 (br s, 4H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,62 - 2,51 (m, 7H), 2,32 (br d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,65 - 1,45 (m, 8H), 0,75 - 0,63 (m, 1H).	B	C
158	837,34	837,21 [839,21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) *δ*: 11,08 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,84 (br dd, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 5,49 - 5,19 (m, 1H), 5,08 (br dd, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 3,47 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 7H), 2,56 (br s, 4H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,64 -	B	C

			1,47 (m, 8H), 0,76 - 0,63 (m, 1H).		
159	998,52		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,59 - 5,19 (m, 1H), 5,14 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,18 – 4,13 (m, 3H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,26 – 3,23 (m, 2H), 3,02 (d, J=10,4Hz, 2H), 2,94 – 2,84 (m, 3H), 2,69 (d, J=8,4Hz, 3H), 2,62 – 3,57 (m, 2H), 2,22 – 2,13 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 3H), 1,93 – 1,76 (m, 6H), 1,72 – 1,60 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,42 – 1,37 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	A	A
160	924,44		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 - 7,88 (m, 3H), 7,76 - 7,60 (m, 3H), 7,55 - 7,42 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,49 - 5,23 (m, 1H), 5,12 (br dd, J=5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,46 (m, 2H), 4,24 - 4,09 (m, 3H), 4,06 - 3,93 (m, 3H), 3,64 - 3,46 (m, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 3H), 3,09 - 2,77 (m, 5H), 2,69 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,25 - 1,95 (m, 5H), 1,89 - 1,64 (m, 7H), 1,58 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,46 - 1,32 (m, 2H)	A	A
161	883,41		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,01-	A	A

			7,99 (m, 2H), 7,56-7,55 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,50-6,48 (m, 2H), 5,06-5,04 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,33-4,19 (m, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 5H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 5H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 5H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 6H), 0,98-0,88 (m, 2H).		
162	911,46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,42-5,10 (m, 1H), 5,04 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,43 (d, J = 16,8 Hz, 3H), 4,26 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,83-2,70 (s, 5H), 2,68 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,58 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,88-1,71 (m, 7H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 8H), 1,32 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,02 (d, J = 12,4 Hz, 2H).	A	A
163	937,89		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 – 7,95 (m, 2H), 7,70 – 7,68 (m, 3H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,50 – 5,24 (m, 1H), 5,15 (dd, J = 5,2 Hz, 13,6Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 (d, J =17,6Hz, 1H), 4,32 (d, J =17,6 Hz, 1H),	A	A

			4,20 – 4,11 (m, 3H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 3,05 – 3,03 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 2H), 2,69 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,45 – 2,42 (m, 1H), 2,20 – 2,17 (m, 2H), 2,02 – 2,00 (m, 3H), 1,85 – 1,66 (m, 8H), 1,58 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,43 – 1,35 (m, 2H).		
164	945,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,42 (m, 3H), 4,31 (br d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 3H), 3,24 (br d, J = 10,8 Hz, 3H), 3,14 (br s, 4H), 2,97 - 2,80 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 5H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 1,98 (br dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,45 - 1,30 (m, 2H)	A	A
165	903,94		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 – 7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42(s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,50 – 5,20 (m, 1H), 5,13 – 5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 3,63 –	A	B

			3,57 (m, 3H), 3,32 – 3,22 (m, 3H), 2,98 – 2,85 (m, 1H), 2,75 – 2,69 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 4H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,50 – 1,44 (m, 3H), 1,42 – 1,32 (m, 2H).		
166	926,45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,53 – 5,14 (m, 1H), 5,13 – 5,05 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 2H), 3,62 – 3,59 (m, 1H), 3,21 – 3,17 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,84 – 2,78 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 3H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 2,00 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,40 – 1,30 (m, 2H), 1,10 – 0,97 (m, 2H).	A	B
167	931,95		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,77 - 7,61 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,65 - 5,21 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 -	A	A

			4,04 (m, 3H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,22 (br t, J = 10,4 Hz, 2H), 2,99 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,94 - 2,77 (m, 3H), 2,70 - 2,63 (m, 6H), 2,61 (br s, 1H), 2,56 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,81 (br t, J = 10,0 Hz, 4H), 1,75 - 1,61 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,43 - 1,28 (m, 2H)		
168	905,48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J =10,5 Hz, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,49-6,40 (m, 2H), 5,02 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,48 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,85 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 2,67 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,94 (s, 1H), 1,72 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 7H), 1,48 (s, 4H), 1,24 (s, 1H), 1,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H).	A	B
169	897,39		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,07 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,61 – 7,49 (m, 3H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 12,6, 5,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,6 Hz, 4H),	A	A

			2,26 (s, 3H), 2,07 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 7H), 1,49 – 1,39 (m, 4H), 0,89 (d, J = 12,8 Hz, 2H).		
170	909,47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,96 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (br s, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,56 - 5,12 (m, 1H), 5,08 (br dd, J = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 4H), 2,04 - 1,93 (m, 3H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,45 - 1,30 (m, 2H), 1,06 (s, 6H)	A	A
171	919,39		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,69 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,69–7,33 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,68–6,37 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,38–4,13 (m, 4H), 4,01–3,89 (m, 2H), 3,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,45–2,30 (m, 3H), 2,18 (d, J	A	A

			= 7,1 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,84–1,69 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 8H), 1,23 (s, 1H), 1,04–0,81 (m, 2H).		
172	912,40		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 12,9, 5,3 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,99 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 13,2 Hz, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,71 – 2,54 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,80 (s, 8H), 1,71 (q, J = 13,1, 12,4 Hz, 6H), 1,32 – 1,22 (m, 2H).	A	A
173	917,42		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,01 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 7,60-7,47 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,62-5,05 (m, 2H), 4,68-4,50 (m, 3H), 4,36 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 1H), 3,18-2,80 (m, 7H), 2,67 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,60 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 12,1, 6,2 Hz, 2H), 2,03-1,90 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 7H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,33-1,19 (m, 3H).	A	A
174	909,47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,4	A	A

			Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 5,59 - 5,13 (m, 1H), 5,04 (dd, J = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (br s, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 5H), 2,07 - 1,92 (m, 4H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H)		
175	913,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,59-4,57(m,2H), 4,51 (d, J = 27,4 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,12 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,82-3,77(s,1H), 3,71 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,24 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 2,94 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,68 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,38 (d, J = 13,3 Hz, 3H), 2,03-1,92 (s, 3H), 1,91-1,83 (m,2H), 1,76-1,63 (m,6H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H).	A	A
176	913,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,83 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H),	A	B

			8,05 (s,2H), 7,69 (s, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,26-7,12(m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,50-5,20 (m, 1H), 5,18-4,98 (m, 1H), 4,62-4,49 (m, 3H), 4,38-4,00 (m, 3H), 3,90–3,65 (m, 1H), 3,60-3,50(m, 2H), 3,30–3,20 (m, 4H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,70-2,69 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,50-2,10(m, 6H), 2,00 (s, 3H), 1,95-1,70 (s, 2H), 1,69-1,45 (m, 6H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,20-0,82 (m, 3H).		
177	909,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,80 (s, 4H), 2,70 (s, 1H), 2,59 (m, 6H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,38 (m, 2H).	A	A
178	913,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,52-4,41 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,22-4,01 (m, 3H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 4H), 3,15-3,02 (m, 3H), 2,99-2,72 (m, 3H), 2,70-2,65 (m, 3H), 2,64-2,55 (m,	A	A

			1H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,22-2,03 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H),1,45-1,29 (m, 2H) 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 3H).		
179	932,48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (q, J = 4,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 5,51 - 5,13 (m, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,32 - 4,07 (m, 4H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,28 - 2,11 (m, 4H), 2,06 - 1,94 (m, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 6H)	A	A
180	909,47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (q, J = 4,0 Hz, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,19 (br s, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (br s, 1H), 5,51 - 5,13 (m, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,32 - 4,07 (m, 4H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,81 - 2,72 (m,	A	A

			1H), 2,71 - 2,68 (m, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,28 - 2,11 (m, 4H), 2,06 - 1,94 (m, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H)		
181	915,86		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,83 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,45-5,23 (m, 1H), 5,23-5,02 (m, 1H) 4,54-4,50 (m, 3H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 4H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,68-2,61 (m, 4H),2,50–2,42 (m, 3H), 2,19–1,99 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 5H), 1,38-1,36 (m, 5H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 5H), 1,08-1,00 (s, 1H), 0,85 (s, 1H).	A	A
182	913,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 15,1 Hz, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,22 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,95 – 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 5H), 2,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 2,41 (dt, J =	A	A

			13,3, 6,6 Hz, 3H), 2,17-1,99 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H),1,45-1,27(m,3H), 1,01 (d, J = 6,3 Hz, 3H).		
183	898,42		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,02(s, 1H), 5,65 – 5,20 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 3H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 3H), 3,60 – 3,55 (m, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 2,95 – 2,75 (m, 5H), 2,67 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,62 – 2,55 (m, 2H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,54 – 1,45 (m, 2H), 1,42 – 1,32 (m, 2H), 1,15 – 1,00 (m, 2H).	A	A
184	944,44		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,02(s, 1H), 5,60 – 5,20 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 3H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 3,63 – 3,61 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 2,98 – 2,84 (m, 2H), 2,74 – 2,69 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,63 – 2,55 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 3H), 2,03 – 1,95 (m,	A	A

			1H), 1,88 – 1,77 (m, 4H), 1,74 – 1,66 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,50 – 1,30 (m, 7H).		
185	960,90		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,55 – 5,20 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 2H), 3,62 – 3,55 (m, 1H), 3,35 – 3,15 (m, 2H), 3,02 – 2,86 (m, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 1H), 2,14 – 1,95 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,41 – 1,30 (m, 2H), 1,15 – 1,00 (m, 2H)	A	B
186	960,90		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 – 7,96 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,54 – 5,19 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 1H), 3,31 – 3,16 (m, 2H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,74 – 2,69 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,63 – 2,56 (m,	A	C

			1H), 2,45 – 2,40 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 2H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,52 – 1,43 (m, 4H), 1,41 – 1,33 (m, 2H)		
187	926,47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 3H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,22-2,68 (m, 4H), 2,67-2,63 (m, 4H), 2,56–2,50 (m, 3H), 2,46–2,44 (m, 2H), 2,21–2,16 (m, 5H),1,99-1,81 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,58-1,55 (m, 6H), 1,47-1,35 (m, 4H), 0,89-0,88 (m, 3H), 0,72-0,71 (m, 3H)	A	A
188	962,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,02 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,52-5,18 (m, 1H), 5,16-5,01 (m, 1H), 4,66-4,50 (m, 3H), 4,38 (br d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,25-4,03 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 5H), 2,69 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,60 (br d, J = 16,4 Hz, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,87-1,70 (m, 8H), 1,58 (d, J =	A	A

			6,8 Hz, 6H), 1,45-1,32 (m, 2H)		
189	918,87		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,19 (br t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,64 (br s, 4H), 3,52 (br dd, J = 4,0, 7,6 Hz, 2H), 3,22 (br t, J = 10,0 Hz, 3H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,36 (br d, J = 4,4 Hz, 5H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H)	A	B
190	910,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,90 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 3H), 4,36 (d, J=17,2 Hz, 1H), 4,18-4,10 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 3H), 2,76-2,65 (m, 5H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 9H), 1,36 (m, 2H), 1,22 (s, 1H)	A	A
191	924,46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,48 (m,	A	A

			2H), 7,04 (s, 1H), 5,44 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,59 – 4,51 (m, 3H), 4,37 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 3,64-3,51(s,1H), 3,23 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,99 – 2,85 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,60 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 13,3, 4,6 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 2,04 – 1,96 (m, 6H), 1,94-1,70 (t, J = 5,7 Hz, 11H), 1,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H)		
192	942,46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,14 - 10,81 (m, 2H), 9,46 - 9,18 (m, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 8,02 (br d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,49 - 5,16 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 5,00 - 4,86 (m, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 3H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 2,0, 17,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 4H), 3,30 (br d, J = 10,0 Hz, 3H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 2,60 (br d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,51 - 1,37 (m, 5H)	A	A

193	923,45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,47(m,1H), 3,35(m,1H), 3,23 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,7 Hz, 6H), 2,62 (s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,20 - 2,01 (d, J = 13,0 Hz, 4H), 1,94(m,2H), 1,84 (d, J = 12,3 Hz, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,84 (d, J = 6,0 Hz, 3H)	A	A
194	923,45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,83 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (d, J=13,6 Hz, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,95 (d, J=8,4 Hz, 4H), 2,94-2,82 (m, 3H), 2,76 (d, J=13,0 Hz, 3H), 2,68 (d, J=4,6 Hz, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,55-2,39 (m, 2H), 2,17-1,92 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,57 (d, J=6,8 Hz, 5H), 1,41-1,35 (m, 3H), 1,03 (d, J=5,6 Hz, 3H)	A	A
195	927,42		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,09 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,10-7,99 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,61 (s,	A	A

			2H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H) 3,11-3,03 (m, 2H), 2,97 (s, 4H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49-2,40 (m, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,72 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 7H), 1,35-1,21 (m, 2H).		
196	989,94		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,99 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,86 (m, 2H), 7,72 - 7,58 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,63 - 5,16 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 3H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,44 (br s, 2H), 3,35 - 3,16 (m, 4H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,80 (br dd, J = 5,2, 7,3 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,30 - 1,21 (m, 1H), 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	A	A
197	940,48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,88 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,66 - 5,21 (m, 1H),	A	A

			5,12 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,03 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,95 - 2,78 (m, 3H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (td, J = 5,6, 11,0 Hz, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 4H), 1,74 - 1,63 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,45 - 1,30 (m, 2H)		
198	942,46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,95 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,51 - 5,12 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,68 - 4,49 (m, 3H), 4,31 - 4,17 (m, 3H), 4,17 - 4,05 (m, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 4H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 4H), 1,87 - 1,72 (m, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	A	A
199	941,44		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 – 7,47	A	A

			(m, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,33 - 5,10 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,95 (s, 2H),3,5(s,2H), 3,06 (d, J = 10,9 Hz, 3H), 2,68 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 5H), 2,55 (s, 4H), 2,20 – 2,15 (m, 3H), 1,97 (s, 4H), 1,73 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 0,83 (d, J = 6,1 Hz, 3H)		
200	923,45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 12,8, 5,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25-4,05 (m, 3H), 3,53 (s, 1H), 3,23 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,98-2,91 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,62-1,53 (d, J = 6,9 Hz, 7H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 4H).	B	A
201	962,43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,08 - 10,95 (m, 1 H), 8,89 - 8,80 (m, 1 H), 8,29 - 8,21 (m, 1 H), 8,07 - 8,04 (m, 1 H), 8,02 – 7,94 (m, 2 H), 7,72 - 7,65 (m, 3 H), 7,60 - 7,53 (m, 1 H), 7,06 - 7,01 (m, 1 H), 5,57 - 5,20 (m, 1 H), 5,16 - 5,08 (m, 1 H), 4,92 - 4,72 (m, 1 H), 4,62 - 4,52 (m, 3 H), 4,44 - 4,35 (m, 1 H), 4,22 - 4,09 (m, 3 H), 3,54 (br dd,	A	A

			J=8,0, 4,2 Hz, 3 H), 2,95 – 2,84 (m, 3 H), 2,71 - 2,67 (m, 3 H), 2,65 - 2,62 (m, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 2,47 - 2,33 (m, 2 H), 2,27 - 2,10 (m, 3 H), 2,07 – 1,96 (m, 4 H), 1,89 - 1,79 (m, 4 H), 1,58 (d, J=6,8 Hz, 6 H), 1,45 - 1,34 (m, 2 H)		
202	975,91		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,00 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,38 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,60-5,19 (m, 1H), 5,11 (br dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,36-4,06 (m, 5H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,24 (br t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,76-2,55 (m, 7H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 4H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,47-1.,32 (m, 2H), 0,89 (br d, J = 4,4 Hz, 3H)	A	A
203	956,48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,90 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (dt, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 5,52 - 5,17 (m, 1H), 4,71 (br dd, J = 5,2 12,4 Hz, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,22 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 3,24 (br t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,06 - 2,95 (m,	A	A

			2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,69 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 4H), 1,87 - 1,78 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,39 (br dd, J = 6,8, 14,4 Hz, 5H), 1,19 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 3H)		
204	956,48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,90 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,88 - 8,82 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,75 - 7,66 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 5,73 - 4,99 (m, 1H), 4,75 - 4,57 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,52 - 4,39 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 1H), 3,26 - 3,22 (m, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 2H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 3H), 2,06 - 1,90 (m, 5H), 1,87 - 1,76 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,39 (br dd, J = 7,2, 14,0 Hz, 5H), 1,18 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 3H)	A	A
205	989,94		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,73 - 7,64 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,53 - 5,17 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H),	A	A

			3,30 - 3,17 (m, 4H), 2,97 - 2,76 (m, 3H), 2,71 - 2,67 (m, 3H), 2,64 - 2,54 (m, 3H), 2,49 - 2,35 (m, 3H), 2,30 - 2,13 (m, 2H), 2,09 - 1,96 (m, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,45 - 1,22 (m, 3H), 0,72 (t, J = 7,2 Hz, 3H)		
206	975,91		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,00 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 3H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,65-5,18 (m, 1H), 5,16-5,03 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,23 (br t, J = 10,0 Hz, 6H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,73-2,54 (m, 8H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,38 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 0,94-0,85 (m, 3H)	A	A
207	937,48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,21 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 3,01 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 2,69 (d, J = 4,6 Hz, 5H), 2,62 (s, 5H), 2,57 (s, 2H), 2,37 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,12 (s, 3H) , 1,84 (s, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz,	A	A

			6H), 1,40 (s, 2H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 5,9 Hz, 3H)		
208	912,44	911,95		A	A
209	926,47	925,52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,02 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,69 (d, J=1,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,28-5,12 (m, 2H), 4,55-4,51 (m, 3H), 4,37 (m, 1H), 4,22-4,01 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,03 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,82 (d, J=14,2 Hz, 2H), 2,68 (d, J=4,7 Hz, 3H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (d, J=11,6 Hz, 3H), 2,10 (m, 3H), 1,83 (d, J=11,7 Hz, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (d, J=6,9 Hz, 7H), 1,38 (m, 3H), 0,88 (d, J=4,5 Hz, 3H), 0,71 (d, J=2,6 Hz, 3H)	A	A
210	926,47	924,30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,72 (m, 3H), 4,41 (m, 1H), 4,12(m, 3H), 3,51(m, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,01(m, 1H), 2,81 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,42 (m, 3H), 0,93 (m, 3H), 0,81(m, 3H)	A	A

*Rangos de DC_{50} (nM): A<10; 10<=B<50; 50<=C<100; D>=100

**rangos de D_{MAX} (%): A>=70; 50<=B<70; C<50

Tabla 5. Degradación y caracterización de compuestos bifuncionales ilustrativos de la presente descripción

Núm. de compuesto	Peso de mol.	Media de la masa uno observada [Dos]	Media de la DC50 (nM)* categoría	Media de Dmáx. (%)** categoría
211	909,47	909,30	A	A
212	948,43		A	B
213	911,42		B	B
214	881,42		A	B
215	878,41		B	B
216	881,42		A	B
217	897,43		A	B
218	916,41		A	A
219	881,42		A	B
220	920,45		B	B
221	906,43		A	B
222	906,47		A	B
223	920,45		B	B
224	934,48		B	A
225	899,45		A	A
226	948,43		A	A
227	926,51		A	B
228	948,51		B	B
229	910,47		A	A

230	922,51		A	
231	900,41		A	B
232	930,44		A	
233	892,48		A	B
234	892,44		A	B
235	920,49		A	B
236	934,52		A	B
237	918,40		A	B
238	906,47		A	B
239	907,45		A	A
240	910,47		A	A
241	894,41		B	A
242	880,43		A	A
243	893,42		B	C
244	923,45		B	A
245	923,45		B	A
246	923,45		A	B
247	896,40		A	A
248	923,45		A	B
249	923,45		B	C
250	909,47		A	B
251	918,40		A	A
252	936,39		A	B
253	923,45		B	A
254	909,47		A	A
255	907,45		A	B
256	880,39		B	B

257	928,46		A	B
258	897,43		A	B
259	918,40		A	B
260	899,41		A	B
261	909,43		B	B
262	900,41		A	B
263	909,43		A	B
264	885,38	885,30	A	A
265	914,42	457,70	A	A
266	939,45	939,53	A	A
267	929,89	929,40	A	B
268	929,89	929,35	A	A
269	929,89	931,60	A	A
270	927,46	927,35		
271	927,46	927,30		
272	907,50		A	B
273	917,40		A	B
274	917,40		B	C
275	910,41		A	A
276	912,40		B	B
277	914,42		A	B
278	916,41		A	A
279	928,44		A	A
280	906,42		A	A
281	916,41		B	C
282	914,42		A	B
283	910,43		A	A

284	914,42		A	B
285	915,42		A	A
286	996,56		A	B
287	937,48	937,75	A	A
288	912,44	912,30	B	C
289	912,44	912,35	A	A
290	912,44	910,50	A	A
291	912,44	910,45	A	A
292	912,44	912,35	A	A
293	912,44	912,35	A	B
294	912,44	910,50	A	A
295	912,44	910,45	A	A
296	913,43	912,38		
297	843,34		A	B
298	884,39		A	B
299	884,39		A	B
300	896,43		A	B
301	896,43		A	B
302	895,44		A	B
303	892,40		C	B
304	896,43		A	B
305	865,42		A	B
306	883,41		A	B
307	883,41		A	B
308	893,43		A	B
309	893,43		A	B
310	893,43		A	B

311	907,41		A	B
312	884,39		A	B
313	865,42		A	B
314	883,41		A	B
315	883,41		A	B
316	883,41		A	B
317	893,43		A	B
318	883,41		A	B
319	883,41		A	B
320	757,19		A	
321	864,43		A	B
322	843,34		A	B
323	878,41		A	B
324	902,38		A	B
325	897,39		A	B
326	883,41		A	A
327	923,50		A	A
328	923,50		A	B
329	914,87		A	B
330	893,43		B	C
331	895,44		B	B
332	919,39		A	A
333	879,40		A	A
334	865,42		A	B
335	879,40		A	A
336	865,42		A	A
337	907,45		A	B

338	921,44		B	A
339	935,46		A	B
340	923,50		B	
341	894,41		B	B
342	880,43		A	A
343	963,52		A	B
344	907,45		A	C
345	907,45		A	A
346	921,48		A	A
347	897,39		A	A
348	910,45		A	A
349	949,53		A	A
350	921,44		A	A
351	907,45		A	A
352	931,42		B	C
353	893,43		A	A
354	935,51		A	B
355	949,49		A	A
356	935,51		A	A
357	935,46		A	A
358	893,43		A	B
359	949,49		B	B
360	949,49		A	B
361	935,51		A	B
362	949,49		B	A
363	935,51		A	A
364	910,45		A	B

365	935,46		A	B
366	921,48		A	A
367	923,45		B	A
368	907,45		A	B
369	921,48		A	A
370	921,44		B	C
371	907,45		A	C
372	921,44		A	B
373	919,46		A	A
374	919,46		A	A
375	925,44		A	A
376	937,38		A	A
377	921,48		C	A
378	909,43		B	B
379	925,43		A	B
380	916,41		A	B
381	916,41		A	A
382	911,46		A	A
383	900,85		A	A
384	898,42	898,300 [900,30]	A	B
385	898,42	898,300 [900,30]	A	B
386	917,40		A	B
387	909,43		A	B
388	899,41		A	B
389	901,40		A	A

390	919,39		A	A
391	909,43		A	A
392	899,41		A	A
393	939,47		A	A
394	913,43	913,450	A	A
395	913,43	913,450	A	A
396	926,47	926,550	A	A
397	912,44	912,450	A	A
398	898,42	898,200		
399	922,46		B	A
400	925,44		A	A
401	953,50		A	A
402	880,43		A	A
403	853,36		A	B
404	839,34		B	B
405	925,44		A	A
406	925,44		A	B
407	928,44		A	A
408	927,42		C	B
409	928,44		A	A
410	939,47		A	A
411	938,48		A	A
412	929,84		B	B
413	913,39		B	C
414	949,49		A	A
415	896,43		A	A
416	895,44		A	A

417	923,45		A	A
418	949,49		A	A
419	926,43		A	A
420	921,44		A	A
421	923,47		A	A
422	954,48		A	A
423	925,43		A	A
424	912,44	910,200	A	A
425	912,44	912,500	A	A
426	896,40	894,400	A	A
427	923,47	523,300	A	A
428	912,86	912,250	A	A
429	912,86	910,400	A	A
430	926,47	924,450	A	A
431	926,47	924,250	A	A

*Rangos de DC_{50} (nM): A<10; 10<=B<50; 50<=C<100; D>=100

**rangos de D_{MAX} (%): A>=70; 50<=B<70; C<50

Se describe una molécula bifuncional novedosa, que contiene un resto de reclutamiento de BCL6 y un resto de reclutamiento de ligasa de ubiquitina E3. Las moléculas bifuncionales de la presente descripción degradan activamente la BCL6, lo que conduce a una sólida supresión de la proliferación celular e inducción de la apoptosis. La degradación de proteínas mediada por los compuestos bifuncionales de la presente descripción proporciona una estrategia prometedora para dirigirse a las proteínas patológicas “no farmacológicas” mediante enfoques tradicionales.

El contenido de todas las referencias, patentes, solicitudes de patentes pendientes y patentes publicadas, citadas en toda esta solicitud, se incorporan expresamente a modo de referencia.

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, usando no más que experimentación de rutina, varios equivalentes a las modalidades específicas de la descripción descrita en la presente descripción. Tales equivalentes están previstos a ser abarcados por las siguientes reivindicaciones. Se entiende que los ejemplos detallados y las modalidades descritas en la presente descripción se proporcionan a modo de ejemplo solo con fines ilustrativos, y de ninguna manera se consideran limitantes de la descripción. Varias modificaciones o cambios en vista de estas se sugerirán a los expertos en la técnica y se incluyen dentro del espíritu y el alcance de esta solicitud y se consideran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, las cantidades relativas de los ingredientes pueden variar para optimizar los efectos deseados, pueden añadirse ingredientes adicionales, y/o pueden sustituirse ingredientes similares por uno o más de los ingredientes descritos. Las características y funcionalidades ventajosas adicionales asociadas con los sistemas, métodos, y procesos de la presente descripción serán evidentes a partir de las reivindicaciones adjuntas. Además, los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, usando no más que experimentación de rutina, varios equivalentes a las modalidades específicas de la descripción descrita en la presente descripción. Tales equivalentes están previstos a ser abarcados por las siguientes reivindicaciones.