COMPUESTOS BIFUNCIONALES CAPACES DE DEGRADAR RECEPTORES DE ANDRÓGENOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/489.528, presentada el 10 de marzo de 2023, cuya descripción se incorpora como referencia en la presente en su totalidad.

CAMPO

Esta memoria descriptiva se relaciona con ciertos compuestos de quimera dirigida a la proteólisis (PROTAC, por sus siglas en inglés) y, como mínimo, con su capacidad para degradar el receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés) y, por lo tanto, con su uso para tratar enfermedades o trastornos dependientes del receptor de andrógenos en mamíferos. La degradación de los receptores de andrógenos puede proporcionar, por ejemplo, un efecto antitumoral y, en consecuencia, esta memoria descriptiva se relaciona en parte con el uso de tales compuestos para el tratamiento del cáncer y con las composiciones farmacéuticas que los contienen. También se relaciona con los compuestos intermedios que pueden ser útiles en la preparación de tales PROTAC.

ANTECEDENTES

Los fármacos tradicionales de molécula pequeña se unen de manera reversible (o a veces de manera irreversible) a una proteína diana como medio para modular una actividad biológica dada. Por el contrario, las PROTAC se unen a sus proteínas diana, pero después llevan a cabo la degradación de la proteína diana. Una vez logrado este efecto, la PROTAC es en teoría capaz de repetir este proceso con otra proteína diana. En consecuencia, a diferencia de los inhibidores "tradicionales de moléculas pequeñas", el mecanismo de degradación impulsado por PROTAC puede, en teoría, operar de manera subestequiométrica, lo que significa que las exposiciones más modestas de un compuesto PROTAC aún podrían lograr el nivel deseado de eficacia *in vivo*. En la práctica esto puede significar que la potencia de degradación (DC_{50} y $D_{máx}$) de una PROTAC puede tener un efecto mejorado que el reflejado únicamente por su afinidad de unión.

En términos simplificados, frecuentemente se describe que las moléculas PROTAC tienen tres partes: (1) una parte que es capaz de unirse a la proteína diana que se degradará, (2) una segunda parte que es capaz de unirse a una ligasa E3 de ubiquitina, y finalmente, un enlazador que conecta (1) y (2) entre sí.

En uso, la PROTAC se une tanto a la proteína diana como a la ligasa E3 de ubiquitina simultáneamente para

formar un complejo ternario. La ligasa E3 recluta después una enzima conjugadora E2 al complejo ternario, que ubiquitina la proteína diana. Esto tiene el efecto de etiquetar la proteína diana para degradarse mediante la maquinaria del proteasoma de la célula. Una PROTAC puede después disociarse de la proteína diana e iniciar otro ciclo de este proceso de manera catalítica. Mientras tanto, las proteínas diana ubiquitinadas son reconocidas y degradadas mediante la maquinaria del proteasoma de la célula.

Este enfoque mediado por PPROTAC puede ser valioso como método para tratar ciertas enfermedades donde la degradación dirigida de proteínas específicas del organismo puede ser beneficiosa, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer. Una de tales dianas relacionadas con el cáncer es el receptor de andrógenos.

El receptor de andrógenos (AR) pertenece al grupo de receptores nucleares de hormonas esteroides y es un factor de transcripción dependiente del ligando que controla la expresión de una gama de genes implicados en el crecimiento y la supervivencia de las células prostáticas. AR se compone de cuatro dominios distintos: el dominio N-terminal (NTD, por sus siglas en inglés), el dominio de unión al ADN (DBD, por sus siglas en inglés), una región bisagra que permite la interacción de los extremos N- y C-terminal y un dominio de unión al ligando en el extremo C-terminal (LBD, por sus siglas en inglés). Los andrógenos tales como la testosterona y su

derivado dihidrotestosterona (DHT, por sus siglas en inglés) se unen al dominio de unión al ligando del AR que libera proteínas chaperonas de AR permitiendo que AR se dimerice y se transloque del citoplasma al núcleo. Dentro del núcleo, los dímeros del receptor se unen a elementos de respuesta a andrógenos (ARE, por sus siglas en inglés) en los promotores de genes sensibles a andrógenos como PSA y FKBP5. La vía de señalización de AR juega un papel clave en el desarrollo normal de la próstata y la diferenciación sexual masculina no se produce en ausencia de andrógenos o sin un AR funcional.

La relación entre andrógenos y cáncer de próstata se descubrió por primera vez en un estudio seminal realizado por Huggins y Hodges en 1941 y los trabajos posteriores han demostrado que la terapia de privación de andrógenos es altamente efectiva en el tratamiento del cáncer de próstata recurrente. Sin embargo, a pesar de una buena respuesta inicial, la mayoría de las células tumorales se adaptan a los niveles bajos de andrógenos y los pacientes recaen en pocos años, desarrollando un estado patológico conocido como cáncer de próstata resistente a castración (CRPC, por sus siglas en inglés). Varios antiandrógenos de segunda generación han sido aprobados por la FDA de los EE. UU. para el tratamiento de CRPC. Estos incluyen enzalutamida, apalutamida y darolutamida, que todos compiten con los andrógenos para unirse al dominio de unión al ligando. Además de antagonizar el AR, que impide su activación,

también inhiben la translocación nuclear y la unión al ADN, deteniendo, por lo tanto, efectivamente la señalización del AR. En contraste, el acetato de abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que se dirige a la enzima citocromo p450 17R-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17, por sus siglas en inglés). La testosterona se procesa en los testículos y glándulas suprarrenales mediante CYP17 y, por lo tanto, la inhibición de esta enzima inhibe el crecimiento del tumor prostático al disminuir los niveles circulantes de andrógenos.

Si bien los fármacos mencionados anteriormente prolongan significativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en etapa tardía, no son curativos e, inevitablemente, se produce resistencia. Sin embargo, es claro que el AR sigue siendo fundamental para la progresión de CRPC, lo que significa que todavía existe la necesidad de desarrollar inhibidores de AR alternativos. Se han identificado varios mecanismos de resistencia que incluyen amplificación del AR, mutaciones o la generación de variantes de empalme que carecen del dominio de unión al ligando. Las mutaciones en el dominio de unión al ligando, por ejemplo, F877L o L702H, pueden convertir antagonistas en agonistas o permitir que el receptor utilice hormonas esteroides alternativas tales como glucocorticoides o progesterona. Los agentes que degradan el AR, eliminándolo de la célula podrían, por lo tanto, ayudar a combatir estas

formas de resistencia. Como tal, las PROTAC dirigidos al AR, que se unen al dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos y reclutan simultáneamente una ligasa E3 tal como el cereblon que conduce a la ubiquitinación y degradación del AR a través del proteasoma, podrían ofrecer un beneficio terapéutico a los pacientes con cáncer de próstata, particularmente CRPC metastásico. Las PROTAC dirigidos al AR también pueden ser útil contra el cáncer de mama AR+.

Dado que las mutaciones de resistencia mencionadas anteriormente que pueden ocurrir en el dominio de unión al ligando y pueden limitar la efectividad de los tratamientos de CRPC conocidos, sería beneficioso desarrollar las PROTAC que degraden el AR que no solo se dirijan al AR “silvestre”, sino que también sean efectivos para degradar formas mutadas del AR clínicamente relevantes.

Cualquiera que sea la unidad de unión a la proteína diana (1) que se usa en un extremo de la unidad enlazadora de una PROTAC, un elemento fundamental que siempre debe estar presente en el otro extremo de una molécula PROTAC es una unidad (2) que ayuda a dirigir el etiquetado de la proteína diana para degradarse, por ejemplo, una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina. Los esfuerzos científicos ya han proporcionado una serie de tales unidades de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y los presentes investigadores demuestran ejemplos adicionales de aquí en adelante.

Se describe en WO2018/071606 ciertos compuestos PROTAC que se dice que son degradadores del AR.

Al igual que con los ligandos de "moléculas pequeñas tradicionales" y las PROTAC, siempre existe el problema de la actividad "fuera de la diana" *in vivo* que puede ser importante evitar en el desarrollo de tratamientos farmacológicos seguros y efectivos. En otras palabras, una unidad de unión dada puede ser muy potente contra la diana prevista, pero si inadvertidamente es potente contra otras dianas biológicas no previstas en el cuerpo humano, puede causar toxicidades inaceptables, efectos secundarios, etc.

Por lo tanto, es un desafío constante desarrollar moléculas potentes para uso farmacéutico que también sean adecuadamente selectivas, es decir, evitar la inhibición/unión/degradación de dianas biológicas no previstas *in vivo*.

Por ejemplo, los presentes investigadores han encontrado sorprendentemente que ciertos compuestos de esta memoria descriptiva muestran selectividad beneficiosa que se espera que evite o reduzca el riesgo de mitotoxicidad *in vivo*.

Como parte del desarrollo de tratamientos farmacológicos PROTAC actuales y futuros para uso medicinal (p. ej., cáncer), aún existe la necesidad de desarrollar compuestos PROTAC de receptores de andrógenos que tengan una combinación de propiedades

beneficias/mejoradas. Como se mencionó anteriormente, el desarrollo de PROTAC que se dirigen tanto al AR silvestre como a una o más formas mutadas clínicamente relevantes del AR es un ejemplo de tal efecto de combinación.

Además, existe la necesidad de desarrollar unidades de unión al receptor de andrógenos que puedan incorporarse en una PROTAC, independientemente de cuál unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina se seleccione una para usarse en el otro extremo de la molécula.

Otras propiedades de interés durante el descubrimiento farmacéutico y desarrollo de tales PROTAC pueden relacionarse con el perfil de selectividad, absorción/biodisponibilidad, distribución, metabolismo, eliminación, perfil de toxicidad y efectos secundarios, estabilidad, capacidad de elaboración y así sucesivamente.

SUMARIO

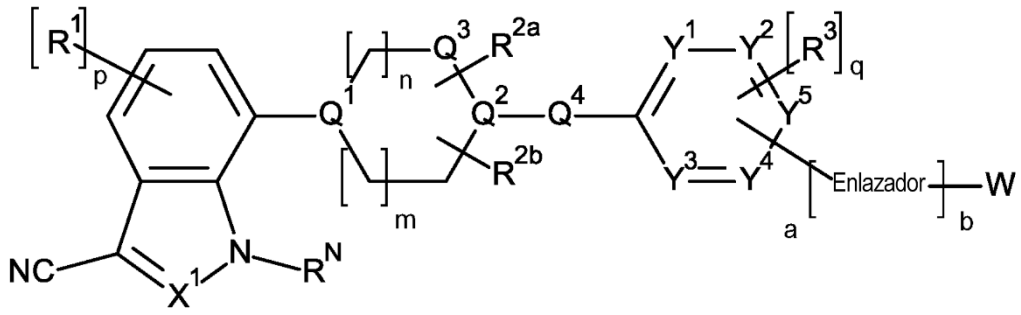
Los compuestos de esta memoria descriptiva proporcionan, como mínimo, potentes unidades de unión al AR adecuadas para incorporarse en compuestos PROTAC, y a compuestos PROTAC que contienen tales unidades de unión al AR junto con una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina en el otro extremo de la molécula PROTAC. Ciertas unidades de unión al AR se configuran ventajosamente para degradar no solo el AR silvestre, sino

también una o más formas mutantes clínicamente relevantes del AR, por ejemplo, L702H. Ciertos compuesto PROTAC de esta memoria descriptiva también tienen una combinación sorprendentemente beneficiosa de propiedades, p. ej., relacionadas con la degradación del AR y el perfil de selectividad/seguridad en combinación.

Esta memoria descriptiva se relaciona con las unidades de unión al AR mencionadas anteriormente y con los compuesto PROTAC (y sales farmacéuticamente aceptables de estos) que incorporan tales unidades de unión al AR junto con una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina (las dos unidades se encuentran unidas por un enlazador).

Esta memoria descriptiva también se relaciona con las composiciones farmacéuticas que contienen tales PROTAC (y sales farmacéuticamente aceptables de estos) y su uso en métodos de tratamiento en el cuerpo humano o animal, por ejemplo en el tratamiento o prevención del cáncer. Esta memoria descriptiva también se relaciona con los procesos y compuestos intermedios (y sales de estos) implicados en la preparación de dichas PROTAC.

De acuerdo con un primer aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

X^1	es CH o N;
p	es 0, 1 o 2;
donde:	
cada **R^1**	es un sustituyente en cualquier átomo de C y se selecciona independientemente de F, Cl, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}, en donde dicho alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} pueden opcionalmente sustituirse independientemente de uno o más F;
R^N	se selecciona de H y Me;
n	es 0, 1 o 2;
m	es 0 o 1;
Q^1	es CH o N;
cuando **n** y **m** son ambos distintos de 0, **Q^2** es	CH o N;
cuando **n** y **m** son ambos 0, **Q^2** es	CH;
cuando n es 0 o 1 **Q^3**	es CH;
cuando n es 2 y **Q^2** es N, **Q^3**	es CH;
cuando n es 2 y **Q^2** es CH, **Q^3** es	CH u O;
R^{2a} y **R^{2b}**	son sustituyentes en el mismo o diferente átomo de C, distintos de **Q^1** o **Q^2**, cada uno se selecciona independientemente de H, F y alquilo C_{1-3}, o **R^{2a}** y **R^{2b}** juntos forman un grupo $-(CH_2)_r-$, donde **r** es 1, 2 o 3;
Q^4	es un enlace único o $-NR^4C(=O)$;
R^4	es H o Me;
0, 1 o 2 de **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4** y **Y^5**	es/son N, y son de cualquier otra manera C;
cada **R^3**	es un sustituyente en cualquier átomo de C en **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4** e **Y^5**, y se seleccionan independientemente de F, Cl, CN, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}, en donde dicho alquilo C_{1-3} y

	alcoxi C_{1-3} pueden opcionalmente sustituirse independientemente con uno o más F;
q	es 0, 1 o 2;

en donde el **Enlazador** está unido a cualquier átomo C disponible en $\mathbf{Y^4}$ y $\mathbf{Y^5}$;

El **enlazador**	es un marco saturado, o parcialmente, o totalmente insaturado que comprende átomos de C y H y al menos un heteroátomo, en donde dicho marco tiene puntos finales de unión 'a' y 'b' y una longitud mínima de 5 a 26 átomos entre 'a' y 'b'; en donde el marco puede incluir una o más cadenas lineales y/o ramificadas y/o anillos y está opcionalmente sustituido en cualquier átomo(s) de C disponible(s) por uno o más F; y
W	es una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)**; o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de la **Fórmula (I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usarse en la terapia.

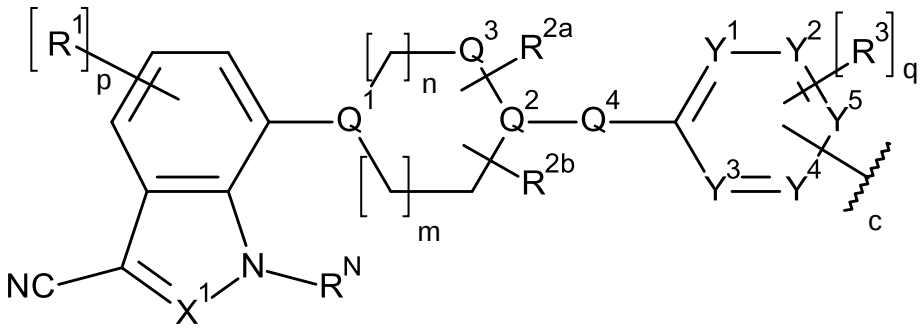
Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de la **Fórmula (I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usarse en el tratamiento del cáncer.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar al animal de sangre caliente una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I),** o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

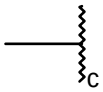
Como se muestra en la sección experimental de aquí en adelante, los presentes investigadores no solo han desarrollado una gama de unidades de unión al AR beneficiosas, sino que han adquirido una comprensión sobre dónde tales unidades de unión pueden incorporar un enlazador (que conduce a una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina) sin que interfiera con su capacidad de unión al AR. En consecuencia, los presentes investigadores entienden que cuando incorporar sus unidades de unión al AR en un PROTAC, el enlazador de tal PROTAC no debe unirse a los anillos izquierdos o centrales en la **Fórmula (I)** mostrada anteriormente, sino que puede unirse adecuadamente en la posición especificada en el anillo derecho en el compuesto de la **Fórmula (I)** como se muestra en la presente.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de esta memoria descriptiva se proporciona un compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia):**



(Ia)

donde **R^1**, **p**, **X^1**, **R^N**, **n**, **m**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **Q^1**, **Q^2**, **Q^3**, **Q^4**, **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4**, **Y^5**, **R^3** y **q** pueden tomar cualquiera de los valores definidos en la presente para cada uno de estos enteros, respectivamente.

Para evitar dudas  en la **Fórmula (Ia)** indica un punto de conexión a través de un enlace covalente simple al resto del compuesto PROTAC.

En una modalidad, se proporciona un compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que contiene una unidad de unión al cereblón de la ligasa E3 de ubiquitina unida a una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)** como se describe en la presente.

Como se describe en la presente, el enlace entre una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)** como se muestra anteriormente puede tener una longitud correspondiente a la longitud de una cadena lineal de 5 a 26 átomos, dichos átomos

se unen mediante enlaces covalentes simples y cada uno se selecciona de carbono o un heteroátomo (es decir, O, N o S).

Como se describe en la presente, el enlace entre una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)** como se muestra anteriormente puede tener una longitud correspondiente a la longitud de una cadena lineal de 5 a 14 átomos, dichos átomos se unen mediante enlaces covalentes simples y cada uno se selecciona de carbono o un heteroátomo (es decir, O, N o S).

En una modalidad, el enlace entre una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)** como se muestra anteriormente puede tener una longitud correspondiente a la longitud de una cadena lineal de 5 a 26 átomos, dichos átomos se unen mediante enlaces covalentes simples y cada uno se selecciona de C, N u O.

En una modalidad, el enlace entre una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)** como se muestra anteriormente puede tener una longitud correspondiente a la longitud de una cadena lineal de 5 a 14 átomos, dichos átomos se unen mediante enlaces covalentes simples y cada uno se selecciona de C, N u O.

Se debe entender que aunque una longitud de enlace “correspondiente a la longitud de [ciertos átomos en una cadena]” no debe interpretarse que esto limita dicho

enlace a dichos átomos, y por ejemplo un átomo o átomos de azufre también se pueden presentar en el enlace aunque los átomos de S no se incluyen en el descriptor de longitud.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)**, como se describe en la presente, para usarse en un compuesto PROTAC (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) que también contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)**, como se describe en la presente, para usarse en un compuesto PROTAC (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) que se une a una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

En consecuencia, se proporciona una unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)**, como se describe en la presente, para usarse en un compuesto PROTAC (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) donde dicho compuesto PROTAC también contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

En consecuencia, se proporciona una unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)**, como se describe en la presente, para usarse en un compuesto PROTAC (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) donde dicho compuesto PROTAC también contiene una unidad

de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina que se une a dicha unidad de unión al receptor de andrógenos.

En consecuencia, se proporciona una unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)**, como se describe en la presente, para incorporarse en un compuesto PROTAC (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) donde dicho compuesto PROTAC también contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

En consecuencia, se proporciona una unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)**, como se describe en la presente, para incorporarse en un compuesto PROTAC (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) donde dicho compuesto PROTAC también contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina que se une a dicha unidad de unión al receptor de andrógenos.

Por lo tanto, se proporciona una unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)**, como se describe en la presente, contenida dentro de un compuesto PROTAC (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) donde dicho compuesto PROTAC también contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

Por lo tanto, se proporciona una unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)**, como se describe en la presente, contenida dentro de un compuesto PROTAC (o una sal farmacéuticamente aceptable de este) donde dicho compuesto PROTAC también contiene una unidad

de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina que se une a dicha unidad de unión al receptor de andrógenos.

En una modalidad, el enlace entre la unidad de unión al receptor de andrógenos de la **Fórmula (Ia)** [como se describió anteriormente] y una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina es un **enlazador** como se define de acuerdo con cualquier modalidad o reivindicación de la presente, donde el punto de unión mostrado en la **Fórmula (Ia)** anterior, se conecta al punto de conexión en cualquier **enlazador** como se define en la presente.

DESCRIPCIÓN DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

Muchas modalidades de esta descripción se detallan a lo largo de la memoria descriptiva y resultarán evidentes para un lector experto en la técnica.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la **Fórmula (I)** o compuesto PROTAC descrito en la presente puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido cuando dicho compuesto contiene un grupo funcional básico, tal como una amina. Se puede formar una sal de adición de ácido usando un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto puede ser, por ejemplo, una sal de adición de base cuando dicho compuesto contiene un grupo funcional ácido, tal como un ácido carboxílico. Se puede formar una sal de adición de ácido usando una base inorgánica o una base orgánica. Se usa “sal farmacéuticamente aceptable” para especificar que la sal es adecuada para usarse en el cuerpo humano o animal. Una lista ilustrativa de sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar en *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la **Fórmula (I)** o compuesto PROTAC incluye tales sales que pueden formarse dentro del cuerpo humano o animal

después de la administración de dicho compuesto a dicho cuerpo humano o animal.

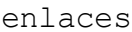
Como se usa en la presente, el término “alquilo” incluye grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos y combinaciones de estos que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, el alquilo C_{1-3} incluye metilo, etilo, *n* -propilo, isopropilo y ciclopropilo; y alquilo C_{1-9} incluiría (4-isopropilciclohexil)metilo. Los mismos principios se aplican al término “alkoxi”. Similarmente, como se usa en la presente, el término “alcoxi” incluye grupos alcoxi de cadena lineal, de cadena ramificada y/o cíclicos que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, el alkoxi C_{1-3} incluye metoxi, etoxi, *n* -propoxi, isopropoxi y ciclopropoxi.

En esta memoria descriptiva se pueden usar abreviaturas químicas familiares para el experto, que incluye por ejemplo “Me” = metilo, “Et” = etilo, “Pr” = propilo, “Bu” = butilo y “Ph” = fenilo.

Cuando se usa el término “opcionalmente”, se pretende que la característica posterior pueda ocurrir o no ocurrir. Por lo tanto, el uso del término “opcionalmente” incluye instancias en las que la función se presenta, y también instancias en las que la característica no se

presenta. Por ejemplo, “metilo opcionalmente se sustituye con uno o más F” que incluye $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ y $-CF_3$.

El término “se sustituye” significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplazan por el(los) sustituyente(s) indicado(s), siempre que cualquier átomo que tenga tal o tales sustituyente(s) mantenga su valencia permitida cuando el experto entienda que las valencias estándar del carbono, nitrógeno y oxígeno son 4, 3 y 2 respectivamente. Por lo tanto, “se sustituye en cualquier átomo o átomos de C disponibles” debe entenderse que el/los sustituyente(s) se limita(n) en su posición (y/o potencialmente en su número) de acuerdo con si existen cualesquiera átomos de hidrógeno que permanezcan en el átomo o grupo designado que podría reemplazarse por dicho(s) sustituyente(s).

Los enlaces punteados incluidos en **Z**, “  ”, indican la posibilidad de que el enlace pueda ser en cada caso un enlace covalente simple o un enlace covalente doble - de acuerdo con el átomo(o grupo de átomos) presente en cada una de las posiciones $\mathbf{X^E}$, $\mathbf{X^F}$, $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$. El experto entiende que las valencias estándar del carbono, nitrógeno y oxígeno son como se mencionan anteriormente, y, por lo tanto, pueden entender si cada enlace punteado debe interpretarse como un enlace simple o un enlace doble en cualquier grupo **Z** dado en

el compuesto de la **Fórmula (I)**. Lo mismo aplica para las posiciones $\mathbf{X^{E2}}$, $\mathbf{X^{F2}}$, $\mathbf{X^{G2}}$, $\mathbf{X^{H2}}$ y $\mathbf{X^{J2}}$ en Z^A.

El término “adyacente” o “posición adyacente” - por ejemplo en referencia a $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$ de **Z** se relaciona con la siguiente posición más cercana en la cadena molecular/sistema de anillos. En consecuencia, en el contexto de **Z**: $\mathbf{X^G}$ y $\mathbf{X^H}$ son adyacentes entre sí, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$ también son adyacentes entre sí, pero $\mathbf{X^G}$ no es adyacente a $\mathbf{X^J}$.

El término “saturado” significa que los átomos del marco o grupo especificado se unen únicamente por enlaces covalentes simples. En consecuencia, el término “insaturado” significa que el marco o grupo especificado contiene enlaces covalentes dobles y/o triples. Los ejemplos de fragmentos moleculares insaturados que pueden presentarse dentro de un grupo o marco parcialmente o totalmente insaturado son C=C, C=N, C=O, N=N, C≡C o C≡N en los casos donde se permiten heteroátomos de nitrógeno y oxígeno, y también pueden incluir S=O en los casos donde también se permiten o se presentan heteroátomos de azufre.

Debe entenderse que “heteroátomo” puede representar un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre a menos que se limite además explícitamente en un contexto dado.

El término “longitud mínima de [...] átomos entre ‘a’ y ‘b’” se relaciona con la cadena más corta de átomos en la cadena entre ‘a’ y ‘b’. Por lo tanto, si la cadena consiste

en $-CH_2CH_2CH_2-$, el número de átomos en la cadena es 3 (se considera que los átomos de hidrógeno no se encuentran en la cadena). Alternativamente si la cadena consistiera en 1,3-fenileno, donde la ruta más corta alrededor del anillo de fenilo contiene 3 átomos de C y la ruta larga alrededor del anillo de fenilo contiene 5 átomos de C, la longitud mínima de tal cadena se contaría como 3 átomos.

Debe entenderse que los puntos de unión 'a' y 'b' representan cada uno enlaces covalentes simples a los grupos/átomos adyacentes relevantes.

Debe entenderse que "enlace directo" es intercambiable con "enlace simple".

Debe entenderse que en esta memoria descriptiva "anillos" o "grupos heterocíclicos" pueden incluir anillos simples, anillos fusionados, anillos espirocíclicos y anillos puentados.

En referencia al **enlazador**, como se describe en la presente, debe entenderse que la ramificación, donde se presenta, puede presentarse en una cadena (incluso una cadena de 1 átomo de longitud) y/o en un anillo. El experto interpretaría generalmente de esta manera, pero para evitar dudas, debe entenderse que la "ramificación" que se produce inherentemente para formar un anillo no se considera "ramificación" en el contexto de las modalidades del **enlazador** descritas en la presente. Debe entenderse

que dichas ramificaciones pueden producirse en los mismos o diferentes átomos del marco del **enlazador**. Por ejemplo es posible tener dos ramificaciones "=O" en un heteroátomo de azufre para formar un grupo SO_2 dentro del marco del **enlazador**. El **enlazador** #22 que se describe de aquí en adelante es un ejemplo donde existe una ramificación (-Me) que proviene de una cadena dentro del **enlazador**.

Además, debe entenderse que las 'ramificaciones' (y las definiciones para las ramificaciones proporcionadas en la presente) se refieren a ramificaciones que se ramifican de la cadena principal de átomos entre 'a' y 'b', lo que lleva a un 'punto muerto' en la estructura molecular.

En esta memoria descriptiva debe entenderse que el punto de unión de un grupo dado a algún otro grupo (a través de un enlace covalente simple) puede representarse por una línea que reúne un enlace sustancialmente en ángulo recto con dicho enlace, por ejemplo, como se muestra en el extremo derecho de la **Fórmula (Ia)** en la presente, y por ejemplo en cualquiera de los extremos de **los enlazadores** 1 a 46 que se ilustran de aquí en adelante.

En esta memoria descriptiva cuando "0, 1 o 2 de **X^A, X^B, X^C, X^D, X^E** y **X^F es/son N donde X^E y X^F** no son ambos N, y son de cualquier otra manera C" - se debe entender que ciertos de los átomos de C tienen implícitamente un átomo de hidrógeno, cuando sea necesario, para satisfacer la

valencia estándar (4) para los átomos de carbono. El experto entenderá que tal átomo de H no puede presentarse en una C en $\mathbf{X^E}$ o $\mathbf{X^F}$ o en una C en $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$ o $\mathbf{X^D}$ cuando un sustituyente o **enlazador** se une a dicho carbono. El mismo principio se aplica con respecto a $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, $\mathbf{X^3}$, $\mathbf{X^4}$ (y con $\mathbf{X^5}$, $\mathbf{X^6}$, $\mathbf{X^7}$ y $\mathbf{X^8}$ cuando se presentan), y también con $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$ e $\mathbf{Y^4}$. Lo mismo se aplica a $\mathbf{X^{A2}}$, $\mathbf{X^{B2}}$, $\mathbf{X^{C2}}$, $\mathbf{X^{D2}}$, $\mathbf{X^{E2}}$, $\mathbf{X^{F2}}$, $\mathbf{X^{G2}}$, $\mathbf{X^{H2}}$ y $\mathbf{X^{J2}}$.

En esta memoria descriptiva se pretende que una referencia a una amina secundaria o terciaria tenga el significado normal en la técnica y, por lo tanto, un átomo de nitrógeno que forma parte de un grupo amida o un grupo sulfonamida, por ejemplo, no debe considerarse como una amina secundaria o terciaria.

En esta memoria descriptiva un grupo heterocíclico saturado se relaciona con al menos un anillo de átomos (que incluye anillos puenteados, anillos espiro, anillos fusionados y anillos simples) que contiene átomos de carbono y al menos un heteroátomo, donde el/los heteroátomo(s) es/son cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, y donde cada átomo en el anillo se une a sus átomos adyacentes mediante enlaces covalentes simples. Por lo tanto, un ejemplo de un grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico espiro que tiene dos anillos y un total de un heteroátomo, tal como el 9-azaespiro[5.5]undecano. Típicamente, un grupo heterocíclico saturado tendrá al menos dos átomos de

carbono que separan cada uno del/ de los heteroátomo(s) presente(s) en dicho grupo para asegurar un nivel adecuado de estabilidad química para usarse en un contexto farmacéutico. Cuando se hace referencia a un "grupo heterocíclico saturado (o parcialmente insaturado) que contiene nitrógeno", esto requiere la presencia de al menos un heteroátomo de nitrógeno, pero no limita la posibilidad de que uno o más heteroátomos distintos del nitrógeno (es decir, S, O) se presenten además. En esta memoria descriptiva, un grupo heterocíclico parcialmente insaturado se relaciona con al menos un anillo de átomos (que incluye anillos puenteados, anillos espiro, anillos fusionados y anillos simples) que contiene átomos de carbono y al menos un heteroátomo, donde el/los heteroátomo(s) es/son seleccionados cada uno independientemente de N, O y S, y donde al menos dos átomos dentro del grupo heterocíclico se conectan entre sí a través de un enlace covalente doble. Como entendería el experto, parcialmente insaturado no incluye grupos heterocíclicos completamente insaturados, es decir, donde el grupo contiene el número máximo posible de enlaces dobles para el marco atómico en cuestión.

Cuando se hace referencia a un grupo cíclico (p. ej., un grupo heterocíclico) que tiene un número especificado de átomos de anillo, esto incluye los átomos que forman el anillo (incluidos los átomos implicados en el puente de un anillo puenteado, y todos los átomos de un anillo fusionado

o espiro) pero no incluye ningún átomo de hidrógeno u otros átomos sustituyentes unidos a los átomos del anillo. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo cíclico que es 1,4-piperazin-1,4-diilo tiene 6 átomos de anillo (4C y 2N).

En esta memoria descriptiva un grupo alquileno (por ejemplo, un alquileno C_{1-5}) es un grupo saturado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno con dos puntos de unión a los átomos/grupos adyacentes. Pueden incluir cadena(s) lineal(es), cadena(s) ramificada(s) y/o anillo(s). En consecuencia, alquileno C_1representa $-CH_2-$, un alquileno C_2 puede representar $-CH_2CH_2-$ o -CH(Me)-, alquileno C_{-1-5}- incluye, por ejemplo, $-CH_2$(ciclobut-1,3-diilo)-. Un “alquileno C_{u1-u2} de cadena lineal” corresponde a $-(CH_2)_u-$ donde u es un entero de u1 a u2.

En esta memoria descriptiva, un grupo hidrocarbilo significa cualquier grupo que consiste únicamente en átomos de C y H. Por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-7} incluye metilo, fenilo y *p*-tolilo.

El término “terapia” pretende tener su significado normal de tratar una enfermedad para aliviar total o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas, o para corregir o compensar la patología subyacente. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deben interpretarse de manera correspondiente.

El término “tratamiento” se usa como sinónimo de “terapia”. Similarmente, el término “tratar” puede

considerarse como “aplicar terapia” donde “terapia” es como se define en la presente descripción.

Algunos valores de los grupos de variables son los siguientes. Uno, dos o más de tales valores, pueden usarse en cualquier combinación con cualesquiera otras definiciones, reivindicaciones, aspectos o modalidades en la presente (a menos que el contexto no lo permita) para proporcionar modalidades/reivindicaciones adicionales de la memoria descriptiva.

En una modalidad $\mathbf{X^1}$ es CH.

En una modalidad $\mathbf{X^1}$ es N.

En una modalidad $\mathbf{R^N}$ es H.

En una modalidad $\mathbf{R^N}$ es Me.

En una modalidad $\mathbf{X^1}$ es CH y $\mathbf{R^N}$ es H.

En una modalidad $\mathbf{X^1}$ es CH y $\mathbf{R^N}$ es Me.

En una modalidad $\mathbf{X^1}$ es N y $\mathbf{R^N}$ es H.

En una modalidad $\mathbf{X^1}$ es N y $\mathbf{R^N}$ es Me.

En una modalidad **p** es 0.

En una modalidad **p** es 0 o 1.

En una modalidad **p** es 1 o 2.

En una modalidad **p** es 1.

En una modalidad **p** es 2.

Cuando **p** es 1, $\mathbf{R^1}$ puede unirse en posición para respecto a $\mathbf{Q^1}$.

Cuando **p** es 2, un $\mathbf{R^1}$ puede unirse en posición para respecto a $\mathbf{Q^1}$, y el otro $\mathbf{R^1}$ puede estar en posición orto o meta respecto a $\mathbf{Q^1}$.

En una modalidad cada $\mathbf{R^1}$ se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3, metoxi y OCF_3.

En una modalidad cada $\mathbf{R^1}$ se selecciona de F, Cl y metilo.

En una modalidad **p** es 1 y $\mathbf{R^1}$ se selecciona de F, Cl y metilo.

En una modalidad **p** es 1 y $\mathbf{R^1}$ se selecciona de F y Cl.

En una modalidad **n** es 0.

En una modalidad **n** es 1.

En una modalidad **n** es 2.

En una modalidad **m** es 0.

En una modalidad **m** es 1.

En una modalidad **n** es 0 y **m** es 1.

En una modalidad **n** es 1 y **m** es 1.

En una modalidad **n** es 2 y **m** es 0.

En una modalidad **n** es 0, **m** es 1, $\mathbf{Q^1}$ es N y $\mathbf{Q^2}$ es CH.

En una modalidad **n** es 1, **m** es 1, $\mathbf{Q^1}$ es CH y $\mathbf{Q^2}$ es CH.

En una modalidad **n** es 1, **m** es 1, $\mathbf{Q^1}$ es N y $\mathbf{Q^2}$ es CH o N.

En una modalidad **n** es 2, **m** es 0, $\mathbf{Q^1}$ es N y $\mathbf{Q^2}$ es CH.

En una modalidad **n** es 2, **m** es 0, $\mathbf{Q^1}$ es N, $\mathbf{Q^2}$ es CH y $\mathbf{Q^3}$ es CH.

En una modalidad **n** es 2, **m** es 0, $\mathbf{Q^1}$ es N, $\mathbf{Q^2}$ es CH y $\mathbf{Q^3}$ es O.

En una modalidad $\mathbf{Q^1}$ es N, $\mathbf{Q^2}$ es CH y $\mathbf{Q^3}$ es CH.

En una modalidad $\mathbf{Q^1}$ es N, $\mathbf{Q^2}$ es CH y $\mathbf{Q^3}$ es CH, y **n** y **m** son 1 y 1 o 2 y 0 respectivamente.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ es H y $\mathbf{R^{2b}}$ es H.

En una modalidad **n** es 1, **m** es 0, $\mathbf{R^{2a}}$ es H y $\mathbf{R^{2b}}$ es alquilo C_{1-3} unido a un átomo de C distinto de $\mathbf{Q^1}$ y $\mathbf{Q^2}$, donde dicho átomo de C tiene una configuración (*R*)-estereoquímica.

En una modalidad **n** es 1, **m** es 0, $\mathbf{R^{2a}}$ es H y $\mathbf{R^{2b}}$ es alquilo C_{1-3} unido a un átomo de C distinto de $\mathbf{Q^1}$ y $\mathbf{Q^2}$, donde dicho átomo de C tiene una configuración (*S*)-estereoquímica.

En una modalidad **n** es 1, **m** es 1, $\mathbf{R^{2a}}$ es H y $\mathbf{R^{2b}}$ es alquilo C_{1-3} unido a un átomo de C distinto de $\mathbf{Q^1}$ y $\mathbf{Q^2}$, donde dicho átomo de C tiene una configuración (*R*)-estereoquímica.

En una modalidad **n** es 1, **m** es 1, $\mathbf{R^{2a}}$ es H y $\mathbf{R^{2b}}$ es alquilo C_{1-3} unido a un átomo de C distinto de $\mathbf{Q^1}$ y $\mathbf{Q^2}$, donde dicho átomo de C tiene una configuración (*S*)-estereoquímica.

En una modalidad $\mathbf{Q^1}$ es CH con una configuración (*R*)-estereoquímica en dicho átomo de C.

En una modalidad $\mathbf{Q^1}$ es CH con una configuración (*S*)-estereoquímica en dicho átomo de C.

En una modalidad **n** es 2; **m** es 0; $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H; $\mathbf{Q^1}$ es CH y $\mathbf{Q^2}$ es N.

En una modalidad **n** es 2; **m** es 0; $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H; $\mathbf{Q^2}$ es N y $\mathbf{Q^1}$ es CH con una configuración (*R*)-estereoquímica en dicho átomo de C.

En una modalidad **n** es 2; **m** es 0; $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H; $\mathbf{Q^2}$ es N y $\mathbf{Q^1}$ es CH con una configuración (*S*)-estereoquímica en dicho átomo de C.

En una modalidad $\mathbf{Q^2}$ es CH con una configuración (*R*)-estereoquímica en dicho átomo de C.

En una modalidad $\mathbf{Q^2}$ es CH con una configuración (*S*)-estereoquímica en dicho átomo de C.

En una modalidad **n** es 2; **m** es 0; $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H; $\mathbf{Q^1}$ es N y $\mathbf{Q^2}$ es CH.

En una modalidad **n** es 2; **m** es 0; $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H; $\mathbf{Q^1}$ es N y $\mathbf{Q^2}$ es CH con una configuración (*R*)-estereoquímica en dicho átomo de C.

En una modalidad **n** es 2; **m** es 0; $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H; $\mathbf{Q^1}$ es N y $\mathbf{Q^2}$ es CH con una configuración (*S*)-estereoquímica en dicho átomo de C.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de C distintos de **Q**, cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-3}.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de C distintos de **Q**, cada uno se selecciona independientemente de H y Me.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de C adyacentes a **Q** y de cualquier otra manera se definen en la presente.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de C adyacentes a **Q**, cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-3} (por ejemplo Me).

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de C y ambos son H.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de C distintos de **Q**, cada uno se selecciona independientemente de H, F y alquilo C_{1-3}.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de C distintos de **Q**, cada uno se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-3}, o $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ juntos forman un grupo $-(CH_2)_{\mathbf{r}}-$ donde **r** es 1, 2 o 3.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de C distintos de **Q**, donde $\mathbf{R^{2a}}$ es Me y $\mathbf{R^{2b}}$ es H.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo átomo de C distinto a **Q**, donde $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ ambos son Me.

En una modalidad $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son sustituyentes en el mismo átomo de C adyacente a **Q**, donde $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ ambos son Me.

En una modalidad $\mathbf{Q^4}$ es un enlace simple.

En una modalidad $\mathbf{Q^4}$ es un $N\mathbf{R^4}C(=O)$ y $\mathbf{R^4}$ es H.

En una modalidad $\mathbf{Q^4}$ es un $N\mathbf{R^4}C(=O)$ y $\mathbf{R^4}$ es metilo.

En una modalidad $\mathbf{Q^4}$ es un $N\mathbf{R^4}C(=O)$, $\mathbf{R^4}$ es H y $\mathbf{Q^2}$ es CH.

En una modalidad $\mathbf{Q^4}$ es un $N\mathbf{R^4}C(=O)$, $\mathbf{R^4}$ es metilo y $\mathbf{Q^2}$ es CH.

En una modalidad $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ se seleccionan respectivamente de (C, C, C, C, C), (N, C, C, C, C), (C, N, C, C, C), (N, C, C, N, C), (N, N, C, C, C), (N, C, N, C, C), (C, N, C, N, C) y (C, N, N, C, C).

En una modalidad $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ se seleccionan respectivamente de (C, C, C, C, C), (N, C, C, C, C) y (N, N, C, C, C).

En una modalidad 0 o 1 de $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ es N y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad 1 o 2 de $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ es/son N y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad 1 de $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ es N y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad $\mathbf{Y^1}$ es N; e $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ son todos C.

En una modalidad $\mathbf{Y^2}$ es N; e $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ son todos C.

En una modalidad 2 de $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ son N y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^3}$ son N; e $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ son C.

En una modalidad $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^2}$ son N; e $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ son C.

En una modalidad $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^4}$ son N; e $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$ e $\mathbf{Y^5}$ son C.

En una modalidad $\mathbf{Y^2}$ e $\mathbf{Y^3}$ son N; e $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ son C.

En una modalidad $\mathbf{Y^2}$ e $\mathbf{Y^4}$ son N; e $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^3}$ e $\mathbf{Y^5}$ son C.

En una modalidad $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ son todos C.

En una modalidad **q** es 0 o 1.

En una modalidad **q** es 0.

En una modalidad **q** es 1.

En una modalidad **q** es 2.

En una modalidad **q** es 0, 1 o 2 y $\mathbf{R^3}$ (cuando se encuentra presente) es un sustituyente en cualquier átomo de C en $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ seleccionado de F, CN y alquilo C_{1-3}.

En una modalidad **q** es 0, 1 o 2 y $\mathbf{R^3}$ (cuando se encuentra presente) es un sustituyente en cualquier átomo de C en $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ seleccionado de F, CN y metilo.

En una modalidad **q** es 0 o 1 y $\mathbf{R^3}$ (cuando se encuentra presente) es un sustituyente en cualquier átomo de C en $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ e $\mathbf{Y^5}$ que es F.

En una modalidad $\mathbf{R^3}$ (cuando se encuentra presente) es alquilo C_{1-3}.

En una modalidad $\mathbf{R^3}$ (cuando se encuentra presente) es Me.

En una modalidad $\mathbf{R^3}$ (cuando se encuentra presente) es F.

En una modalidad $\mathbf{R^3}$ (cuando se encuentra presente) es CN.

En una modalidad **q** es 1 y $\mathbf{R^3}$ se une a C en $\mathbf{Y^1}$.

En una modalidad **q** es 1 y **R^3** se une a C en **Y^1**, y R^3 se selecciona de F, CN y Me.

En una modalidad **q** es 1 y **R^3** se une a C en **Y^2**, y R^3 se selecciona de CN y Me.

En una modalidad **q** es 2 y ambos grupos **R^3** son F o un grupo es F y el otro grupo es Me.

En una modalidad **q** es 2 y los grupos **R^3** se unen a C en **Y^1** e **Y^3**.

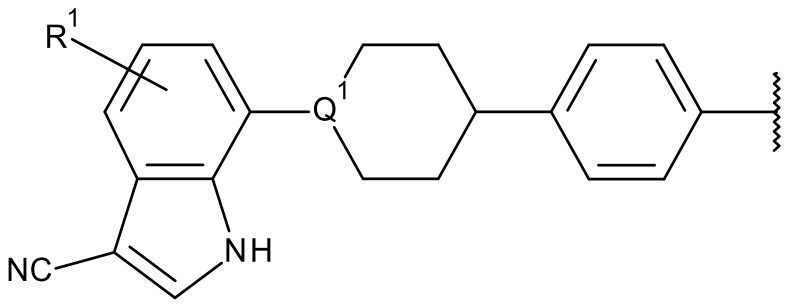
En una modalidad **q** es 2 y cada grupo **R^3** es F, que se unen a C en **Y^1** e **Y^3**.

En una modalidad **q** es 2, un grupo **R^3** es F, que se une a C en **Y^1** y un grupo **R^3** es Me, que se une a C en **Y^3**.

En una modalidad, el **enlazador** se une en **Y^5**.

En una modalidad, el **enlazador** se une en **Y^4**.

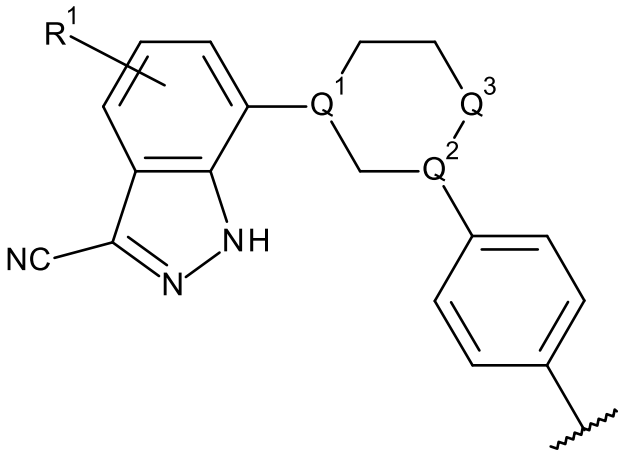
En una modalidad, el grupo de la **Fórmula (Ia)** es de la **Fórmula (Ia-1):**



(Ia-1)

donde **R**^{1} y **Q**^{1} son como se definen anteriormente. **Q**^{1} es CH o N.

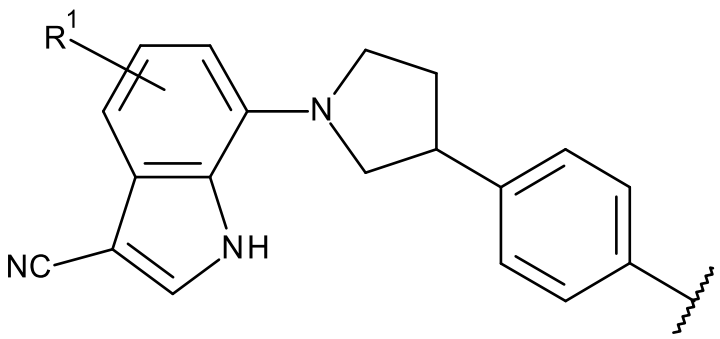
En una modalidad, el grupo de la **Fórmula (Ia)** es de la **Fórmula (Ia-2):**



(Ia-2)

donde **R**^{1}, **Q**^{1}, **Q**^{2} y **Q**^{3} son como se definen anteriormente. **Q**^{1} es CH o N; **Q**^{2} **e**s CH o N; donde **Q**^{2} es N, **Q**^{3} es CH; donde **Q**^{2} es CH, **Q**^{3} es CH u O.

En una modalidad, el grupo de la **Fórmula (Ia)** es de la **Fórmula (Ia-3):**



(Ia-3)

donde **R^1** es como se define anteriormente.

En una modalidad, el **enlazador** es un marco saturado o parcialmente o totalmente insaturado que comprende átomos de C y H y al menos un heteroátomo, en donde dicho marco tiene puntos finales de unión ‘a’ y ‘b’ y una longitud mínima de 5 a 26 átomos entre ‘a’ y ‘b’; en donde dicho marco puede una o más cadenas lineales y/o ramificadas y/o anillos y se sustituye opcionalmente en cualquier/cualesquiera átomo(s) de C disponible por uno o más F.

En una modalidad, el marco del **enlazador** es un marco saturado o parcialmente insaturado.

En una modalidad, el marco del **enlazador** es un marco saturado.

En una modalidad, el marco del **enlazador** comprende átomos de C y H y al menos dos heteroátomos.

En una modalidad, el marco del **enlazador** comprende átomos de C y H y al menos dos heteroátomos seleccionados de O y N.

En una modalidad, el marco del **enlazador** comprende átomos de C y H y al menos un heteroátomo de nitrógeno.

En una modalidad, el marco del **enlazador** comprende átomos de C y H y al menos dos heteroátomos que incluyen al menos un heteroátomo de nitrógeno.

En una modalidad, el marco del **enlazador** comprende átomos de C y H y al menos un heteroátomo de nitrógeno en forma de una amina secundaria o terciaria.

En una modalidad, el marco del **enlazador** comprende átomos de C y H y al menos un heteroátomo de nitrógeno en forma de una amina terciaria.

En una modalidad, el marco del **enlazador** comprende átomos de C y H y al menos dos heteroátomos que incluyen al menos un heteroátomo de nitrógeno en forma de una amina secundaria o terciaria.

En una modalidad, el marco del **enlazador** comprende átomos de C y H y al menos dos heteroátomos que incluyen al menos un heteroátomo de nitrógeno en forma de una amina terciaria.

En una modalidad, el **enlazador** tiene una longitud mínima de 5 a 20 átomos entre ‘a’ y ‘b’.

En una modalidad, el **enlazador** tiene una longitud mínima de 5 a 15 átomos entre ‘a’ y ‘b’.

En una modalidad, el **enlazador** tiene una longitud mínima de 5 a 14 átomos entre ‘a’ y ‘b’.

En una modalidad, el número total de átomos de C y heteroátomos en el marco del **enlazador** es de 6 a 26.

En una modalidad, el número total de átomos de C y heteroátomos en el marco del **enlazador** es de 7 a 24.

En una modalidad, el número total de átomos de C y heteroátomos en el marco del **enlazador** es de 7 a 22.

En una modalidad, el número total de átomos de C y heteroátomos en el marco del **enlazador** es de 7 a 20.

En una modalidad, el número total de átomos de C y heteroátomos en el marco del **enlazador** es de 7 a 18.

En una modalidad, cuando **W** es **–Z–R^A**, el **enlazador** se une a cualquier átomo de C disponible en **X^B** o **X^C** de **Z**.

En una modalidad, el marco del **enlazador** puede incluir una o más cadenas lineales y/o anillos y se sustituye opcionalmente en cualquier/cualesquiera átomo(s) de C disponible(s) por uno o más F.

En una modalidad, el marco del **enlazador** consiste en una o más cadenas lineales y/o anillos que se sustituyen opcionalmente en cualquier/cualesquiera átomo(s) de C disponible(s) por uno o más F.

En una modalidad, el marco del **enlazador** puede incluir (o consistir en) una o más cadenas lineales y/o ramificadas y/o anillos (en donde el número total de ramificaciones es de 0 a 5) que se sustituyen opcionalmente en cualquier/cualesquiera átomo(s) de C disponible(s) por uno o más F.

En una modalidad, el marco del **enlazador** puede incluir (o consistir en) una o más cadenas lineales y/o ramificadas y/o anillos (en donde el número total de ramificaciones es de 0 a 3) que se sustituyen opcionalmente en cualquier/cualesquiera átomo(s) de C disponible(s) por uno o más F.

En una modalidad, el marco del **enlazador** puede incluir (o consistir en) una o más cadenas lineales y/o ramificadas y/o anillos (en donde el número total de ramificaciones es 0 o 1) que se sustituyen opcionalmente en cualquier/cualesquiera átomo(s) de C disponible(s) por uno o más F.

En una modalidad, el número total de ramificaciones es 0.

En una modalidad, el número total de ramificaciones es 1.

En una modalidad, el número total de ramificaciones es 2.

En una modalidad, el número total de ramificaciones es 3.

En una modalidad, cualquier/cada ramificación en el marco de un **enlazador** tiene de 1 a 5 átomos de C y/o heteroátomos.

En una modalidad, cualquier/cada ramificación en el marco de un **enlazador** tiene 1 o 2 átomos de C y/o heteroátomos.

En una modalidad, cualquier/cada ramificación en el marco de un **enlazador** tiene 1 átono de C y/o heteroátomo.

En una modalidad, cualquier/cada ramificación en el marco de un **enlazador** tiene 1 átomo de C.

En una modalidad, el número total de átomos de C y/o heteroátomos en la(s) ramificación(es) (cuando se presentan) del marco del **enlazador** es de 1 a 5.

En una modalidad, el número total de átomos de C y/o heteroátomos en la(s) ramificación(es) (cuando se presentan) del marco del **enlazador** es de 1 a 3.

En una modalidad, el número total de átomos de C y/o heteroátomos en la(s) ramificación(es) (cuando se presentan) del marco del **enlazador** es 1.

En una modalidad, el marco del **enlazador** no se ramifica o tiene una ramificación que es Me.

En una modalidad, el marco del **enlazador** no se ramifica.

En una modalidad, el marco del **enlazador** se sustituye opcionalmente en cualquier/cualesquiera átomo(s) de C disponible(s) por 1 o 2 F (por ejemplo, por 2 F, por ejemplo, cuando dichos 2 F se sustituyen en el mismo átomo de carbono).

En una modalidad, el marco del **enlazador** no se sustituye por ninguna F.

En una modalidad, el **enlazador** es un marco saturado o parcialmente insaturado que comprende átomos de C y H y al menos un heteroátomo, en donde dicho marco tiene puntos finales de unión ‘a’ y ‘b’ y:

una longitud mínima de 5 a 14 átomos entre ‘a’ y ‘b’;

en donde el número total de átomos de C y heteroátomos en el marco del **enlazador** es de 7 a 18;

donde dicho marco comprende uno o más lineales y/o anillos que se sustituyen opcionalmente en cualquier/cualesquiera átomo(s) de C disponible(s) por 1 o 2 F (por ejemplo, por 2 F).

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno (p. ej. que tiene de 4 a 12 átomos de anillo) o una unidad **A^1**-CH_2-CH_2-**A^2** donde **A^1** y **A^2** se seleccionan cada uno independientemente de N y O.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno (p. ej. que tiene de 4 a 12 átomos de anillo) o una unidad **A^1**-CH_2-CH_2-**A^2** donde **A^1** y **A^2** se seleccionan cada uno independientemente de N y O.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye una unidad **A^1**-CH_2-CH_2-**A^2** donde **A^1** y **A^2** se seleccionan cada uno independientemente de N y O.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno (p. ej. que tiene de 4 a 12 átomos de anillo) o una unidad **A^1**-CH_2-CH_2-**A^2** donde una de **A^1** y **A^2** es N y la otra de **A^1** y **A^2** se selecciona de N u O.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno (p. ej. que tiene de 4 a 12 átomos de anillo) o una unidad **A**^{1}-CH_2-CH_2-**A**^{2} donde una de **A**^{1} y **A**^{2} es N y la otra de **A**^{1} y **A**^{2} se selecciona de N u O.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye una unidad **A**^{1}-CH_2-CH_2-**A**^{2} donde una de **A**^{1} y **A**^{2} es N y la otra de **A**^{1} y **A**^{2} se selecciona de N u O.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno (p. ej. que tiene de 4 a 12 átomos de anillo) o una unidad **A**^{1}-CH_2-CH_2-**A**^{2} donde una de **A**^{1} y **A**^{2} es N en forma de una amina secundaria o terciaria, y la otra de **A**^{1} y **A**^{2} se selecciona de N u O.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye una unidad **A**^{1}-CH_2-CH_2-**A**^{2} donde una de **A**^{1} y **A**^{2} es N en forma de una amina secundaria o terciaria, y la otra de **A**^{1} y **A**^{2} se selecciona de N u O.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno que tiene de 4 a 12 átomos de anillo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que tiene de 4 a 12 átomos de anillo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye:

(1) una unidad $\mathbf{A^1}$-CH_2-CH_2-$\mathbf{A^2}$ donde $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan cada uno independientemente de N y O; y/o

(2) al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno seleccionado de piperazina, azetidina, piperidina, 1,4-diazepano, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecano, pirrolidina, 3,9-diazaespiro-[5.5]undecano, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano, 1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, morfolina, 2-azaespiro[3.5]nonano y 9-azaespiro[5.5]undecano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye:

(1) una unidad **A¹**-CH_2-CH_2-**A²** donde una de **A¹** y **A²** es N en forma de una anima secundaria o terciaria, y la otra de **A¹** y **A²** se selecciona de N u O; y/o

(2) al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno seleccionado de piperazina, azetidina, piperidina, 1,4-diazepano, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecano, pirrolidina, 3,9-diazaespiro-[5.5]undecano, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano, 1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, morfolina, 2-azaespiro[3.5]nonano y 9-azaespiro[5.5]undecano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno seleccionado de piperazina, azetidina, piperidina, 1,4-diazepano, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecano, pirrolidina, 3,9-diazaespiro[5.5]undecano, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano, 1,2,3,3,3,3a,4,5,6,6a-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, morfolina, 2-azaespiro[3.5]nonano y 9-azaespiro[5.5]undecano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye una unidad O-CH_2-CH_2-N.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye una unidad O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-N.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo piperazina.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo azetidina.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo piperidina.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 1,4-diazepano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo pirrolidina.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 3,9-diazaespiro[5.5]undecano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridina.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo morfolina.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 2-azaespiro[3.5]nonano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 9-azaespiro[5.5]undecano.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos dos grupos heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados que contienen nitrógeno.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos dos grupos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de C, N u O en el punto de unión ‘a’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de N u O en el punto de unión ‘a’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de N u O en el punto de unión ‘b’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de C en el punto de unión ‘a’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de N en el punto de unión ‘a’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de C o N en el punto de unión ‘b’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de N en el punto de unión ‘b’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de C en el punto de unión ‘b’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de O en el punto de unión ‘a’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de O en el punto de unión ‘b’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de N u O en ambos puntos de unión ‘a’ y ‘b’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un átomo de C, N u O en el punto de unión ‘a’ y un átomo de C o N en el punto de unión ‘b’.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye:

(1) una unidad **A**^{1}-CH_2-CH_2-**A**^{2} donde una de **A**^{1} y **A**^{2} es N en forma de una anima secundaria o terciaria, y la otra de **A**^{1} y **A**^{2} se selecciona de N u O; y/o

(2) al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente saturado que contiene nitrógeno seleccionado de piperazin-1,4-diilo, azetidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, 1,4-diazepan-1,4-diilo, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecan-3,9-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo, 3,6-dihidro-2*H*-piridin-

1,4-diilo, morfolin-2,3-diilo, 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo y 9-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente saturado que contiene nitrógeno seleccionado de piperazin-1,4-diilo, azetidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, 1,4-diazepan-1,4-diilo, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecan-3,9-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo, 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4-diilo, morfolin-2,3-diilo, 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo y 9-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo piperazin-1,4-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo azetidin-1,3-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo piperidin-1,4-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 1,4-diazepan-1,4-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecan-3,9-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo pirrolidin-1,3-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo morfolin-2,3-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo.

En una modalidad, el marco del **enlazador** incluye un grupo 9-azaespiro[5.5]undecan-3.9-diilo.

En una modalidad, el **enlazador** tiene la **Fórmula**:

‘a’ **-Q^A-Q^B-Q^C-** ‘b’

en donde:

‘**a**’ y ‘**b**’ representan los puntos finales de unión;

Q^A es **-G-Q^H-** o **-G-**(alquileno C_{1-5})-;

$\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $\mathbf{-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-}$ o alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido por uno o más F (por ejemplo 1 o 2 F, por ejemplo 2 F); donde:

$\mathbf{Q^{B1}}$ y $\mathbf{Q^{B3}}$ representan cada uno independientemente un enlace directo o alquileno C_{1-2};

$\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ o $-N(\mathbf{R^J})-$ donde $\mathbf{R^J}$ es H o alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^C}$ es $\mathbf{-Q^H-G-}$ o $-$(alquileno C_{1-5})$-\mathbf{G}-$;

cada **G** es independientemente un enlace directo, $-CH_2-$, $-O-$, $-C(=O)-$ o $-N(\mathbf{R^G})-$ donde cada $\mathbf{R^G}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada $\mathbf{Q^H}$ es independientemente un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

donde los valores de $\mathbf{Q^A}$, $\mathbf{Q^B}$ y $\mathbf{Q^C}$ se seleccionan de manera que el **Enlazador** no contiene ninguno de los enlaces N-N o N-O.

En una modalidad, el **enlazador** tiene la **Fórmula**:

‘a’ $\mathbf{-Q^A-Q^B-Q^C-}$ ‘b’

en donde:

‘**a**’ y ‘**b**’ representan los puntos finales de unión;

$\mathbf{Q^A}$ es $\mathbf{-G-Q^H-}$ o $-\mathbf{G}-$(alquileno C_{1-5})$-$;

$\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $\mathbf{-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-}$ o alquileno C_{1-3} opcionalmente se sustituye por uno o más F (p. ej., 1 o 2); donde:

$\mathbf{Q^{B1}}$ y $\mathbf{Q^{B3}}$ representan cada uno independientemente un enlace directo o alquileno C_{1-2};

$\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$, $-O-CH_2CH_2-O-$ o $-N(\mathbf{R^J})-$ donde $\mathbf{R^J}$ es alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^C}$ es $\mathbf{-Q^H-G-}$ o $-$(alquileno C_{1-5})$-\mathbf{G}-$;

cada **G** es independientemente un enlace directo, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, o $-N(\mathbf{R^G})-$ donde cada $\mathbf{R^G}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3};

cada $\mathbf{Q^H}$ es independientemente un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

donde los valores de $\mathbf{Q^A}$, $\mathbf{Q^B}$ y $\mathbf{Q^C}$ se seleccionan de manera que el **Enlazador** no contiene ninguno de los enlaces N-N o N-O.

En una modalidad, el **enlazador** tiene la **Fórmula**:

‘a’ $\mathbf{-Q^A-Q^B-Q^C-}$ ‘b’

en donde:

‘**a**’ y ‘**b**’ representan los puntos finales de unión;

$\mathbf{Q^A}$ es $\mathbf{-G^A-Q^{HA}-}$ o $\mathbf{-G^A-}$(alquileno C_{1-5})-; donde $\mathbf{G^A}$ es un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O-, -NH- o -N(Me)-;

$\mathbf{Q^{HA}}$ es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 11 miembros;

$\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $\mathbf{-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-}$ o alquileno C_{1-3} opcionalmente se sustituye por uno o más F (p. ej., 1 o 2); donde:

$\mathbf{Q^{B1}}$ y $\mathbf{Q^{B3}}$ representan cada uno independientemente un enlace directo o alquileno C_{1-2};

$\mathbf{Q^{B2}}$ es piperazin-1,4-diilo, $-O-CH_2CH_2-O-$ o $-N(\mathbf{R^J})-$ donde $\mathbf{R^J}$ es alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^C}$ es $\mathbf{-Q^{HC}-G^C-}$ o $\mathbf{-}$(alquileno C_{1-2})$\mathbf{-G^C-}$; donde $\mathbf{G^C}$ es un enlace directo, -O- o -NH-;

$\mathbf{Q^{HC}}$ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 6 a 12 miembros;

donde los valores de $\mathbf{Q^A}$, $\mathbf{Q^B}$ y $\mathbf{Q^C}$ se seleccionan de manera que el **Enlazador** no contiene ninguno de los enlaces N-N o N-O.

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ es $\mathbf{-G^A-Q^{HA}-}$ o $\mathbf{-G^A-}$(alquileno C_{1-5}) - donde:

$\mathbf{G^A}$ se selecciona de un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O- o $-N(\mathbf{R^G})-$;

cada $\mathbf{R^G}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3}; y

$\mathbf{Q^{HA}}$ es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 11 miembros.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{A}}$ es $\mathbf{-G^{A}-Q^{HA}-}$ o $\mathbf{-G^{A}-}$(alquileno C_{1-5})- donde:

$\mathbf{G^{A}}$ se selecciona de un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O- o $-N(\mathbf{R^{G}})-$;

cada $\mathbf{R^{G}}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3}; y

$\mathbf{Q^{HA}}$ se selecciona de azetidin-1,3-diilo, morfolin-2,3-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, piperazin-1,4-diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo, 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo y 9-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{A}}$ es $\mathbf{-G^{A}-Q^{HA}-}$ o $\mathbf{-G^{A}-}$(alquileno C_{1-5})- donde:

$\mathbf{G^{A}}$ se selecciona de un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O-o -NH- o -N(Me)-;

$\mathbf{Q^{HA}}$ se selecciona de azetidin-1,3-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, piperazin-1,4-diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo y 9-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo; y

el alquileno C_{1-5} dentro de dicho $\mathbf{-G^{A}-}$(alquileno C_{1-5})- se selecciona de $-(CH_2)_{\mathbf{f}}-$ donde **f** es un entero de 1 a 5, ciclobut-1,3-diilo y $-CH_2$(ciclobut-1,3-diilo)-.

En una modalidad Q^A se selecciona de azetidin-1,3-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, -O(piperidin-1,4-diilo)-, -C(O)-piperidin-1,4-diilo, -CH_2(piperidin-1,4-diilo)-, piperazin-1,4-diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo, morfolin-2,3-diilo, 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo, -O(9-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo)-, -O(ciclobut-1,3-diilo)-, -OCH_2(ciclobut-1,3-diilo)-, -$(CH_2)_f$-, -O-$(CH_2)_f$-, -NH-$(CH_2)_f$- y -N(Me)-$(CH_2)_f$-, donde **f** es un entero de 1 a 5.

En una modalidad, Q^A es azetidin-1,3-diilo.

En una modalidad, Q^A es pirrolidin-1,3-diilo.

En una modalidad, Q^A es piperidin-1,4-diilo.

En una modalidad, Q^A es -C(O)-piperidin-1,4-diilo.

En una modalidad, Q^A es -O(piperidin-1,4-diilo) -.

En una modalidad, Q^A es -CH_2(piperidin-1,4-diilo) -.

En una modalidad, Q^A es piperazin-1,4-diilo.

En una modalidad, Q^A es -CH_2(piperazin-1,4-diilo) -.

En una modalidad, Q^A es morfolin-2,3-diilo.

En una modalidad, Q^A es 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo.

En una modalidad, Q^A es 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, Q^A es -O(9-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo) -.

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ es -**G**-(alquileno C_{1-5})-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ se selecciona de -O(ciclobut-1,3-diilo)-, $-OCH_2$(ciclobut-1,3-diilo)-, $-(CH_2)_{\mathbf{f}}-$, $-O(CH_2)_{\mathbf{f}}-$, $-NH-(CH_2)_{\mathbf{f}}-$ y $-N(Me)-(CH_2)_{\mathbf{f}}-$, donde **f** es un entero de 1 a 5.

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ es -O(ciclobut-1,3-diilo)-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ es $-OCH_2$(ciclobut-1,3-diilo)-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ es $-(CH_2)_{\mathbf{f}}-$ donde **f** es un entero de 1 a 4 (por ejemplo, **f** es 4)

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ es $-O-(CH_2)_{\mathbf{f}}-$ donde **f** es un entero de 1 a 5 (por ejemplo, **f** es 4).

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ es $-NH-(CH_2)_{\mathbf{f}}-$ donde **f** es un entero de 1 a 5.

En una modalidad, $\mathbf{Q^A}$ es $-N(Me)-(CH_2)_{\mathbf{f}}-$, donde **f** es un entero de 1 a 4.

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $-\mathbf{Q^{B1}}-\mathbf{Q^{B2}}-\mathbf{Q^{B3}}-$ o un alquileno C_{1-3} de cadena lineal opcionalmente sustituido por uno o más F (por ejemplo 1 o 2 F, por ejemplo con 2 F).

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es $-\mathbf{Q^{B1}}-\mathbf{Q^{B2}}-\mathbf{Q^{B3}}-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido por uno o más F.

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido por uno o dos F (por ejemplo, con 2 F).

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es un alquileno C_{1-3} de cadena lineal opcionalmente sustituido por 1 o 2 F (por ejemplo, con 2 F).

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es alquileno C_{1-3}.

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es un alquileno C_{1-3} de cadena lineal.

En una modalidad, $\mathbf{Q^B}$ es $-CF_2-CH_2-CH_2-$ o $-(CH_2)_{\mathbf{w}}-$ donde **w** es 1 a 3.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B1}}$ y $\mathbf{Q^{B3}}$ cada uno representa independientemente un enlace directo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B1}}$ es un enlace directo o $-CH_2-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B1}}$ es un enlace directo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B1}}$ es $-CH_2-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B3}}$ es un enlace directo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B3}}$ es un enlace directo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B3}}$ es $-CH_2-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B3}}$ es $-CH_2CH_2-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$, $-O-CH_2CH_2-O-$ o $-N(\mathbf{R^J})-$ donde $\mathbf{R^J}$ es alquilo C_{1-3}.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$, $-O-CH_2CH_2-O-$ o $-N(Me)-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es piperazin-1,4-diilo, azetidin-1,3-diilo, $-O-CH_2CH_2-O-$ o $-N(Me)-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es piperazin-1,4-diilo, $-O-CH_2CH_2-O-$ o $-N(Me)-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es piperazin-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es azetidin-1,3-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es $-O-CH_2CH_2-O-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es $-N(\mathbf{R^J})-$ donde $\mathbf{R^J}$ es alquilo C_{1-3}.

En una modalidad, $\mathbf{Q^{B2}}$ es -N(Me)-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $-\mathbf{Q^H-G-}$ o -(alquileno C_{1-4})-**G**-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $-\mathbf{Q^H-G-}$ o -(alquileno C_{1-3})-**G**-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $-\mathbf{Q^H-G-}$ o -(alquileno C_{1-2})-**G**-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $-\mathbf{Q^{HC}-G^C-}$ o -(alquileno C_{1-5})-$\mathbf{G^C}$- donde:

$\mathbf{G^C}$ se selecciona de un enlace directo, -O- o -NH-; y

$\mathbf{Q^{HC}}$ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 6 a 12 miembros.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $\mathbf{-Q^{HC}-G^C-}$ o -(alquileno C_{1-2})-$\mathbf{G^C}$- donde:

$\mathbf{G^C}$ se selecciona de un enlace directo, -O- o -NH-; y

$\mathbf{Q^{HC}}$ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 6 a 12 miembros.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $\mathbf{-Q^{HC}-G^C-}$ o $\mathbf{-}$(alquileno C_{1-2})$\mathbf{-G^C-}$ donde:

$\mathbf{G^C}$ se selecciona de un enlace directo, -O- o -NH-; y

$\mathbf{Q^{HC}}$ se selecciona de piperazin-1,4-diilo, piperidin-1,4-diilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo, 1,4-diazepan-1,4-diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]-dodecan-3,9-diilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo y 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ se selecciona de piperazin-1,4-diilo, piperidin-1,4-diilo, -(piperidin-1,4-diilo)O-, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo, 1,4-diazepan-1,4-diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]-dodecan-3,9-diilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo, 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4-diilo, y $-CH_2CH_2-NH-$ y $-(CH_2)_{\mathbf{g}}-O-$ donde $\mathbf{g}$ es un entero de 1 a 4.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es piperazin-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es piperidin-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es -(piperidin-1,4-diilo)O-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es 1,4-diazepan-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecan-3,9-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es -(alquileno C_{1-5})-**G**- [por ejemplo, $-(CH_2)_{\mathbf{g}}$-O- donde **g** es un entero de 1 a 5].

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es -(alquileno C_{1-4})-**G**- [por ejemplo, $-(CH_2)_{\mathbf{g}}$-O- donde **g** es un entero de 1 a 4].

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es -(alquileno C_{1-3})-**G**- [por ejemplo, $-(CH_2)_{\mathbf{g}}$-O- donde **g** es 1, 2 o 3].

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es -(alquileno C_{1-2})-**G**- [por ejemplo, $-(CH_2)_{\mathbf{g}}$-O- donde **g** es 1 o 2].

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $-(CH_2)_{\mathbf{g}}-\mathbf{G^C}-$ donde **g** es un entero de 1 a 5 y $\mathbf{G^C}$ es -O- o -NH-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $-(CH_2)_{\mathbf{g}}-\mathbf{G^C}-$ donde **g** es 1 o 2 y $\mathbf{G^C}$ es -O- o -NH-.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $-CH_2CH_2NH-$.

En una modalidad, $\mathbf{Q^C}$ es $-CH_2-$.

En una modalidad, cada $\mathbf{Q^H}$ se selecciona independientemente de piperazin-1,4-diilo, azetidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, 1,4-diazepan-1,4-diilo, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecan-3,9-diilo, pirrolidin-1,3-

diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo, 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4-diilo y 9-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, cada $\mathbf{Q^H}$ se selecciona independientemente de piperazin-1,4-diilo, azetidin-1,3-diilo, piperidin-1,4-diilo, 1,4-diazepan-1,4-diilo, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecan-3,9-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo, morfolin-2,3-diilo, 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo y 9-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es piperazin-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es azetidin-1,3-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es piperidin-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es 1,4-diazepan-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecan-3,9-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es pirrolidin-1,3-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es 9-azaespiro[5.5]undecan-3.9-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es morfolin-2,3-diilo.

En una modalidad, $\mathbf{R^J}$ es alquilo C_{1-3}.

En una modalidad, $\mathbf{R^J}$ es Me.

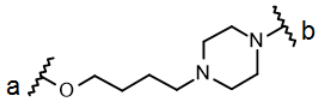
En una modalidad, $\mathbf{R^G}$ es alquilo C_{1-3}.

En una modalidad, $\mathbf{R^G}$ es H o Me.

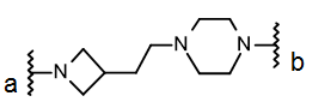
En una modalidad, $\mathbf{R^G}$ es Me.

En una modalidad, $\mathbf{R^G}$ es H.

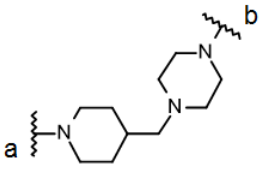
En una modalidad, el **enlazador** (por ejemplo 'a' $\mathbf{-Q^A-Q^B-Q^C-}$ 'b') se selecciona de cualesquiera de **los enlazadores** 1 a 58 que se muestran a continuación:



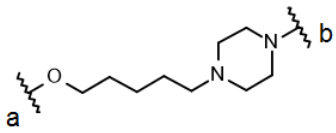
1



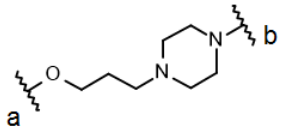
2



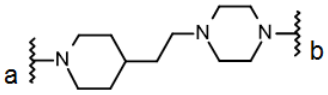
3



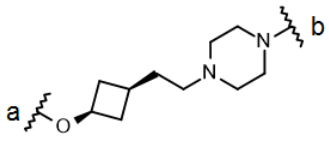
4



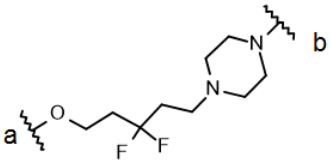
5



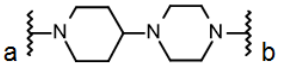
6



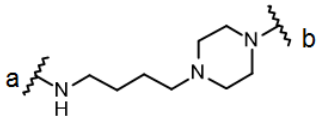
7



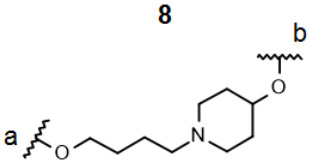
8



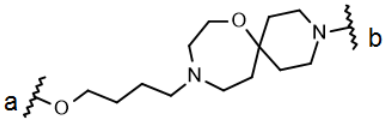
9



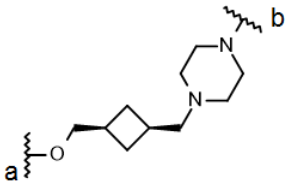
10



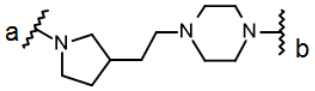
11



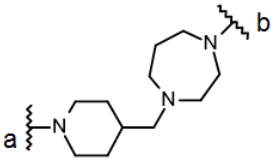
12



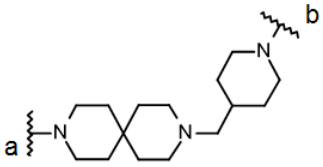
13



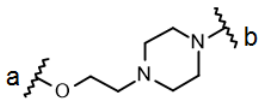
14



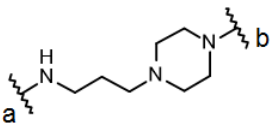
15



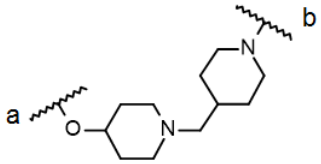
16



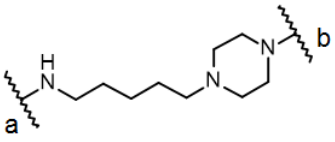
17



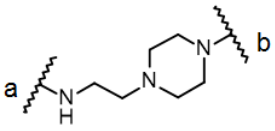
18



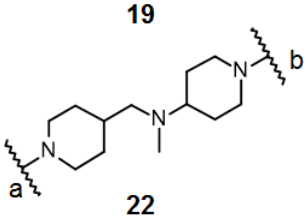
19



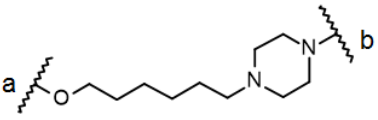
20



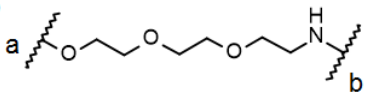
21



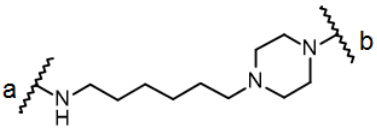
22



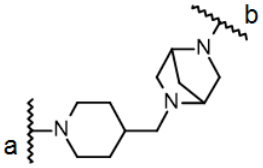
23



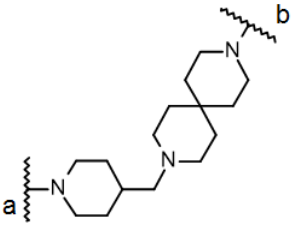
24



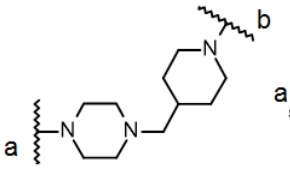
25



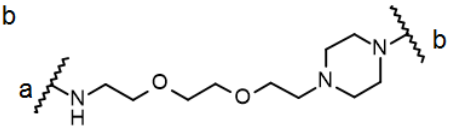
26



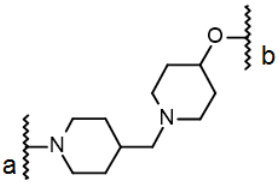
27



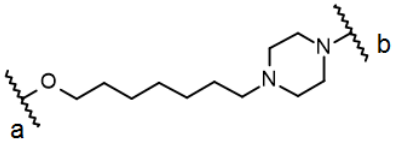
28



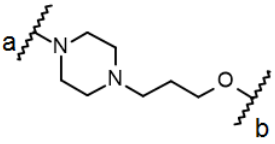
29



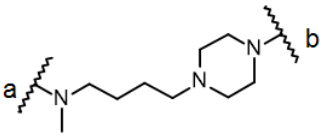
30



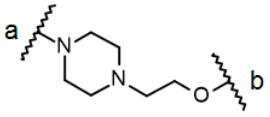
31



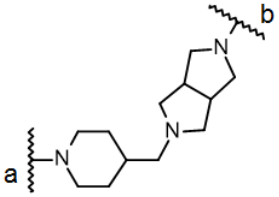
32



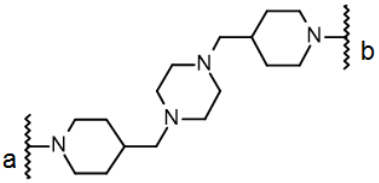
33



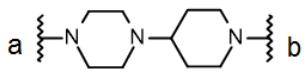
34



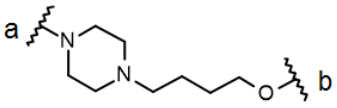
35



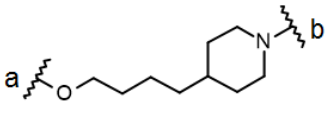
36



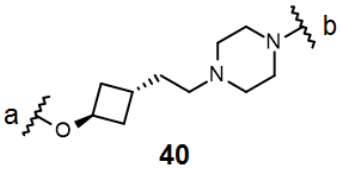
37



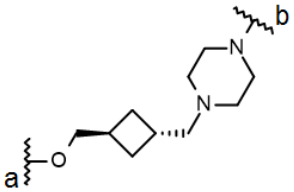
38



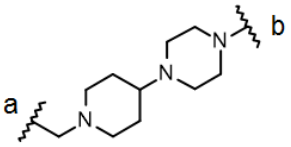
39



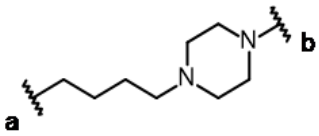
40



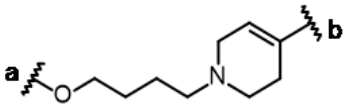
41



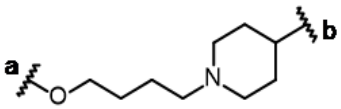
42



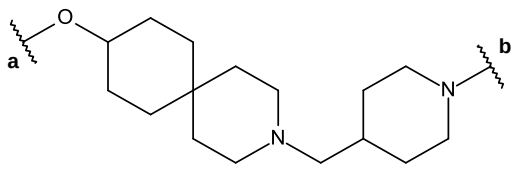
43



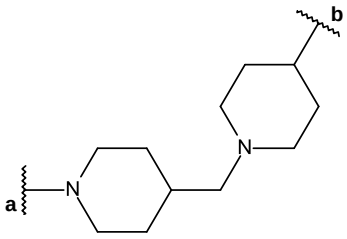
44



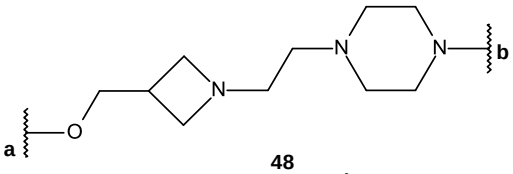
45



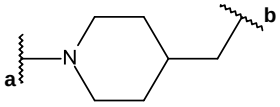
46



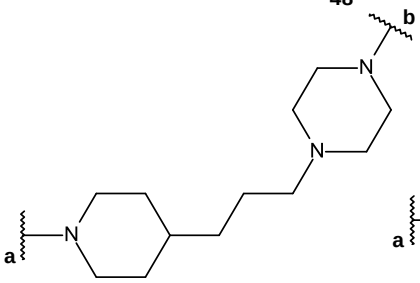
47



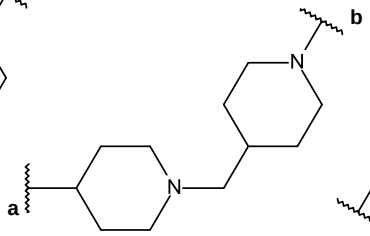
48



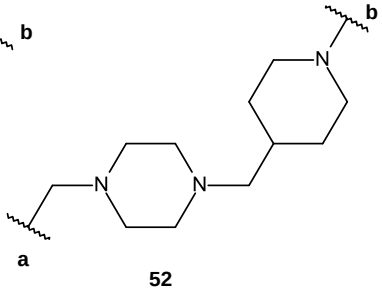
49



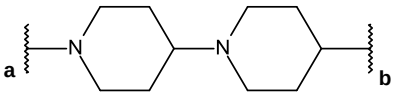
50



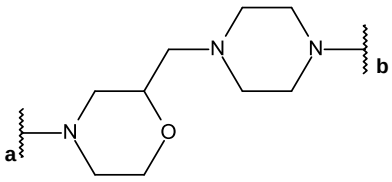
51



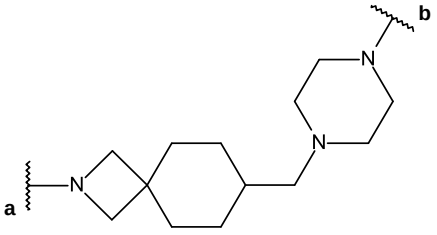
52



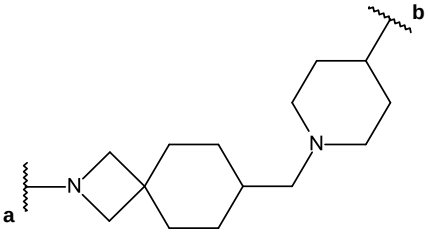
53



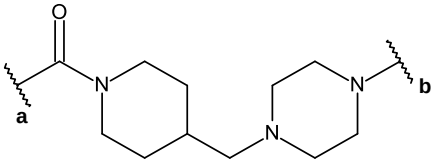
54



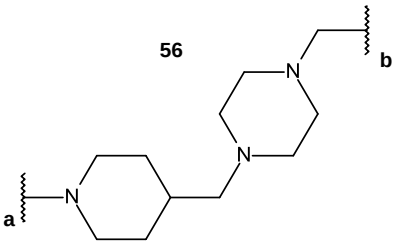
55



56



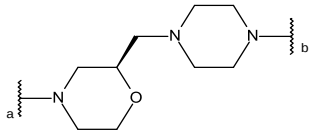
57



58

En una modalidad, el **enlazador** (por ejemplo 'a' **$-Q^A-Q^B-Q^C-$** 'b') se selecciona de cualesquiera de **los enlazadores** 1, 3, 6, 9, 19, 28, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 y 58.

En algunas modalidades, el **enlazador** 54 es 54a:

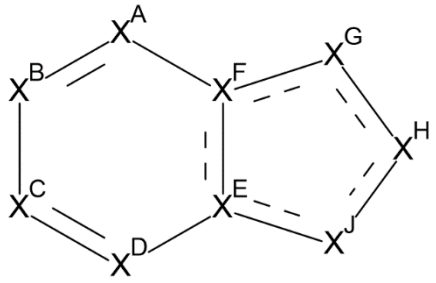


54a .

En una modalidad, **W** es una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina unida al extremo 'b' del **enlazador** a través de un átomo de C disponible dentro de dicha unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

En una modalidad, **W** es **W1** que es: **$-Z-(R^A)_h$**

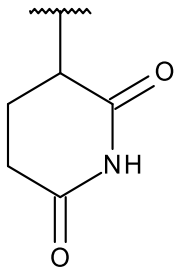
donde **Z** es:



en donde:

------	representa un enlace covalente simple o un enlace covalente doble;
0, 1 o 2 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$, $\mathbf{X^D}$, $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$	es/son N, donde $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$ ambos no son N, y son de otra manera C;
1 de $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$	es C(O);
1 de $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$	es N-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo) (**Y**); y
1 de $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$	se selecciona de $C(\mathbf{R^T})_2$, $-CH_2CH_2-$, C(O), N(alquilo C_{1-3}), -O- y -N=, en donde cada $\mathbf{R^T}$ se selecciona de H, F, Me o junto con el carbono de $C(\mathbf{R^T})_2$ forma un grupo cicloprop-1,1-diilo; donde $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$ se seleccionan de tal manera que no haya dos grupos C(O) presentes en posiciones adyacentes, y que el N-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo) no esté en una posición adyacente ni a N(alquilo C_{1-3}) ni a O;
cada $\mathbf{R^A}$	es independientemente un sustituyente en cualquier átomo C disponible en $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$ o $\mathbf{X^D}$ se selecciona de F, Cl, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} en donde dicho alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} es opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más F;
h	es 0, 1 o 2; y
en donde el **enlazador**	se une a cualquier átomo de C en $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$ o $\mathbf{X^D}$.

Y es:



En una modalidad, 0 o 1 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$, $\mathbf{X^D}$, $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$ es N y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad, 1 o 2 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$, $\mathbf{X^D}$, $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$ es/son N y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad, $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$, $\mathbf{X^D}$, $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$ son todos C.

En una modalidad, 1 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$, $\mathbf{X^D}$, $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$ es N y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad, 2 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$, $\mathbf{X^D}$, $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$ son N donde $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$ no son ambos N, y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^D}$ y $\mathbf{X^F}$ son todos C, y 0, 1 o 2 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^C}$ y $\mathbf{X^E}$ es/son N, y son de cualquier otra manera C.

En una modalidad, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^D}$ y $\mathbf{X^F}$ son todos C, y 0, 1 o 2 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^C}$ y $\mathbf{X^E}$ es/son N, y son de cualquier otra manera C; donde el **enlazador** se une a $\mathbf{X^B}$ o a $\mathbf{X^A}$ cuando $\mathbf{X^A}$ es C.

En una modalidad, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^D}$ y $\mathbf{X^F}$ son todos C, y 0, 1 o 2 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^C}$ y $\mathbf{X^E}$ es/son N, y son de cualquier otra manera C; donde el **enlazador** se une a $\mathbf{X^B}$.

En una modalidad, $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es:

(i) $\mathbf{X^G}$-N**Y**-C(O) donde $\mathbf{X^G}$ es -CH_2-, -CH_2CH_2-, =N- o C(O);

(ii) $\mathbf{X^G}$-C(O)-N**Y** donde $\mathbf{X^G}$ es -O- o N(alquilo C_{1-3} [por ejemplo N(Me)]; o

(iii) C(O)-N**Y**-CH_2.

En una modalidad, el **enlazador** se une al átomo de C en $\mathbf{X^A}$ o $\mathbf{X^B}$ y $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es:

(i) $\mathbf{X^G}$-N**Y**-C(O) donde $\mathbf{X^G}$ es -CH_2-, -CH_2CH_2-, =N- o C(O);

(ii) $\mathbf{X^G}$-C(O)-N**Y** donde $\mathbf{X^G}$ es -O- o N(alquilo C_{1-3} [por ejemplo N(Me)]; o

(iii) C(O)-N**Y**-CH_2.

En una modalidad, el **enlazador** se une al átomo de C en $\mathbf{X^B}$ y $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es:

(i) $\mathbf{X^G}$-N**Y**-C(O) donde $\mathbf{X^G}$ es -CH_2-, -CH_2CH_2-, =N- o C(O);

(ii) $\mathbf{X^G}$-C(O)-N**Y** donde $\mathbf{X^G}$ es -O- o N(alquilo C_{1-3} [por ejemplo N(Me)]; o

(iii) C(O)-N**Y**-CH_2.

En una modalidad, $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es CH_2-N**Y**-C(O).

En una modalidad, $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es CH_2CH_2-N**Y**-C(O).

En una modalidad, $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es =N-N**Y**-C(O).

En una modalidad, $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es C(O)-N**Y**-C(O).

En una modalidad, $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es O-C(O)-N**Y**.

En una modalidad, $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es N(alquilo C_{1-3})-C(O)-N**Y** [por ejemplo N(Me)-C(O)-N**Y**].

En una modalidad, $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es C(O)-N**Y**-CH_2.

En una modalidad, cada $\mathbf{R^A}$ es un sustituyente en cualquier C disponible en $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$ o $\mathbf{X^D}$ seleccionado de F, Cl y alcoxi C_{1-3}, opcionalmente sustituido por uno o más F.

En una modalidad, cada $\mathbf{R^A}$ es un sustituyente en cualquier C disponible en $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$ o $\mathbf{X^D}$ seleccionado de F, Cl, OMe y $-OCHF_2$.

En una modalidad, **h** es 0.

En una modalidad, **h** es 1.

En una modalidad, **h** es 2.

En una modalidad, el **enlazador** se une a $\mathbf{X^C}$, donde $\mathbf{X^C}$ es C; y $\mathbf{X^A}$ es C unido a $\mathbf{R^A}$ donde $\mathbf{R^A}$ es OMe donde dicho metilo se sustituye opcionalmente por uno o más F (p. ej., $-OCHF_2$).

En una modalidad, el **enlazador** se une a $\mathbf{X^C}$, donde $\mathbf{X^C}$ es C; y $\mathbf{X^A}$ es C unido a $\mathbf{R^A}$ donde $\mathbf{R^A}$ es OMe o $-OCHF_2$.

En una modalidad, $\mathbf{-Z-(R^A)_h}$ juntos representan cualquiera de los grupos 1, 4, 16, 17 y 19 (en relación con los grupos específicos $\mathbf{-Z-(R^A)_h}$ 1 a 21 cuyas estructuras se muestran a continuación).

En una modalidad, **h** es 1 y $\mathbf{R^A}$ es alcoxi C_{1-3} [por ejemplo OMe].

En una modalidad, **h** es 1 o 2, un $\mathbf{R^A}$ es OMe y el otro $\mathbf{R^A}$ (cuando se encuentra presente, es decir, cuando **h** es 2) es Cl.

En una modalidad, **h** es 1 o 2, un $\mathbf{R^A}$ es Cl y el otro $\mathbf{R^A}$ (cuando se encuentra presente, es decir, cuando **h** es 2) es OMe.

En una modalidad, **h** es 1 y $\mathbf{R^A}$ es F.

En una modalidad, **h** es 1 y $\mathbf{R^A}$ es Cl.

En una modalidad, **h** es 1 y $\mathbf{R^A}$ es $-OCHF_2$.

En una modalidad, el **enlazador** se une a C en $\mathbf{X^A}$ o $\mathbf{X^B}$, y **h** es 0.

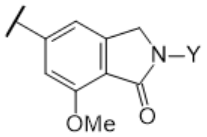
En una modalidad, el **enlazador** se une a C en $\mathbf{X^A}$ o $\mathbf{X^B}$, **h** es 1 y $\mathbf{R^A}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^C}$ donde $\mathbf{X^C}$ es C y $\mathbf{R^A}$ es F.

En una modalidad, el **enlazador** se une a C en $\mathbf{X^A}$ o $\mathbf{X^B}$, **h** es 1 y $\mathbf{R^A}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^D}$ donde $\mathbf{X^D}$ es C y $\mathbf{R^A}$ es OMe o $-OCHF_2$.

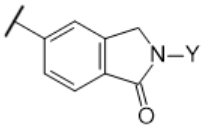
En una modalidad, el **enlazador** se une a C en $\mathbf{X^B}$, **h** es 0, 1 o 2; el primer $\mathbf{R^A}$ (cuando se encuentra presente, es decir, cuando **h** es 1 o 2) es un sustituyente en una C disponible en $\mathbf{X^D}$ y el segundo $\mathbf{R^A}$ (cuando se encuentra presente, es decir, cuando **h** es 2) es en una C disponible en $\mathbf{X^A}$.

En una modalidad, el **enlazador** se une a C en $\mathbf{X^B}$, **h** es 0, 1 o 2; el primer $\mathbf{R^A}$ (cuando se encuentra presente, es decir, cuando **h** es 1 o 2) es un sustituyente en una C disponible en $\mathbf{X^D}$ seleccionado de Cl, OMe y $-OCHF_2$; y el segundo $\mathbf{R^A}$ (cuando se encuentra presente, es decir, cuando **h** es 2) es en una C disponible en $\mathbf{X^A}$ y se selecciona de Cl y OMe.

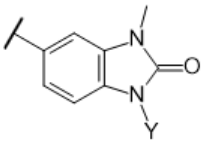
En una modalidad, $\mathbf{-Z-(R^{A---})_h}$ juntos representan cualquiera de los grupos 1 a 21, 27 y 32 que se muestran a continuación



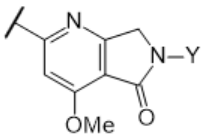
1



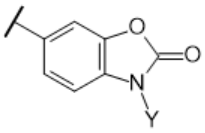
2



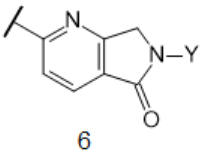
3



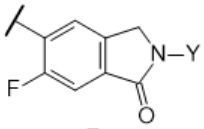
4



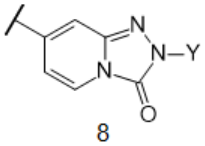
5



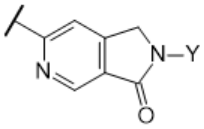
6



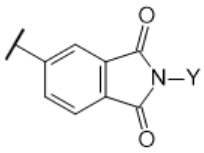
7



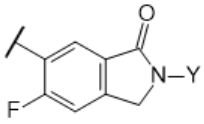
8



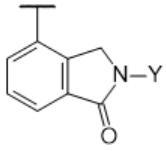
9



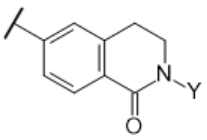
10



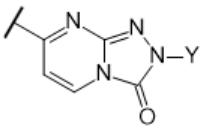
11



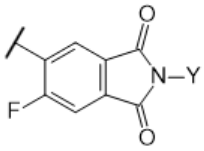
12



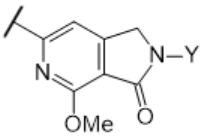
13



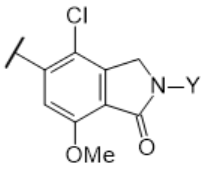
14



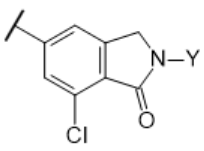
15



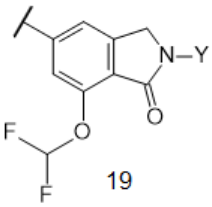
16



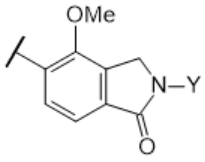
17



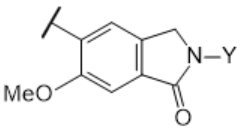
18



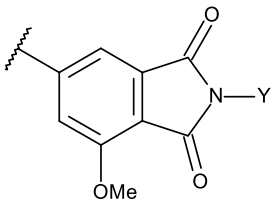
19



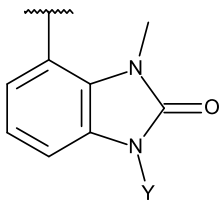
20



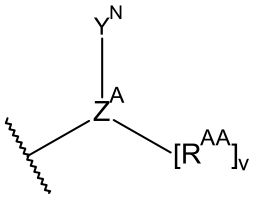
21



27

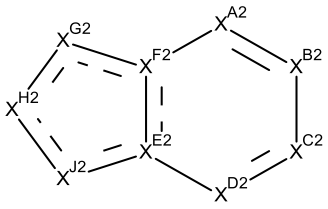


32



En una modalidad, **W** es **W2** que es

Z^A es:

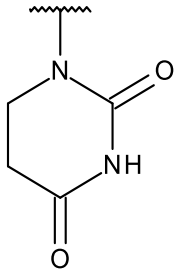


en donde:

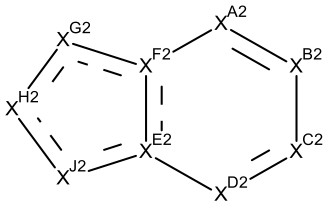
------	representa un enlace covalente simple o un enlace covalente doble;
1 de **X^{A2}**, **X^{B2}**, **X^{C2}** y **X^{D2}**	es C y se une covalentemente a **Y^N**;
0, 1 o 2 de **X^{A2}**, **X^{B2}**, **X^{C2}**, **X^{D2}**, **X^{E2}** y **X^{F2}**	es/son N (donde **X^{E2}** y **X^{F2}** no son ambos N) y son de cualquier otra manera C;
1 o 2 de **X^{G2}**, **X^{H2}** y **X^{J2}**	es/son N; y son de cualquier otra manera C;
cada **R^{AA}**	es un sustituyente en un átomo de C o N disponible de **Z** – en cada caso se selecciona independientemente de **R^{AA1}** opcionalmente sustituido por uno o más **R^{AA2}**; donde **R^{AA}** se selecciona además de **R^{AA2}** donde **R^{AA}** es un sustituyente en un átomo de C disponible de **Z^A**;
cada **R^{AA1}**	es independientemente alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-3} alquilo C_{1-3}, alquilo carboxi C_{1-}

	$_3$, carbociclilo C_{5-7} o un heterociclilo de 4-6 miembros;
cada $\mathbf{R^{AA2}}$	se selecciona independientemente de F, Cl, Br, CN, NH_2, alquilo C_{1-3}, O(alquilo C_{1-3}), NH(alquilo C_{1-3}) y N(alquilo C_{1-3})$_2$; en donde dichos alquilos C_{1-3} están opcionalmente sustituidos con uno o más F;
$\mathbf{v}$	es 0, 1 o 2;
$\mathbf{Y^N}$	es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

$\mathbf{Y^N}$ es:



En una modalidad, $\mathbf{Z^A}$ es:

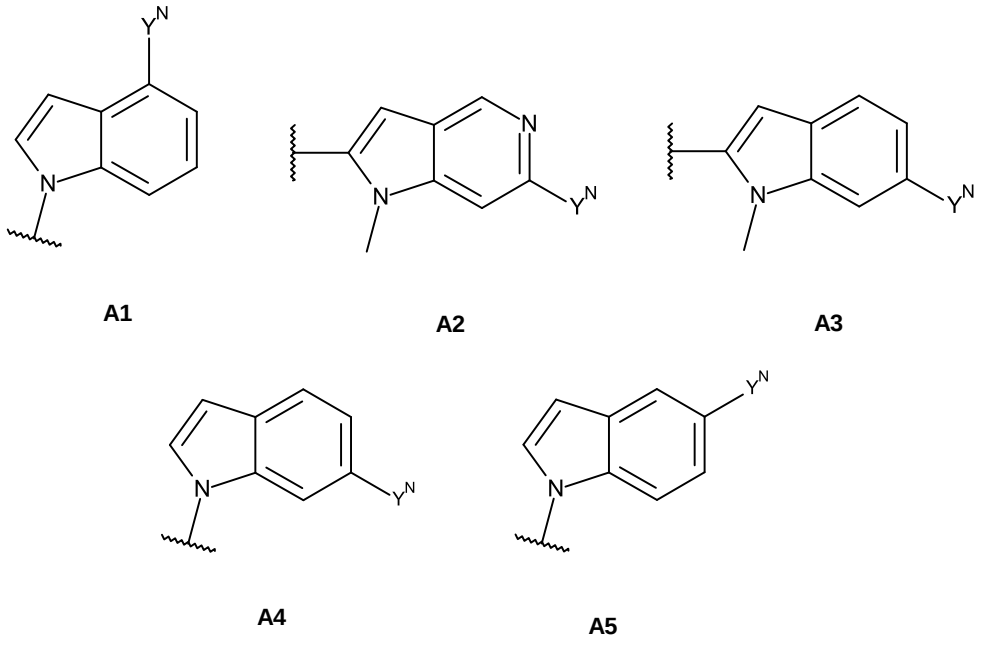


en donde:

═══	representa un enlace covalente simple o un enlace covalente doble;
1 de $\mathbf{X^{A2}}$ y $\mathbf{X^{B2}}$	es C y se une covalentemente a $\mathbf{Y^N}$ y el otro de $\mathbf{X^{A2}}$ y $\mathbf{X^{B2}}$ es C;
0 o 1 de $\mathbf{X^{C2}}$ y $\mathbf{X^{D2}}$	es N y es/son de cualquier otra manera C;

1 de X^{G2} y X^{J2}	es N y el otro de X^{G2} y X^{J2} es C; y
X^{H2}, X^{E2} y X^{F2}	son todos C.

En una modalidad, Z^A– Y^N juntos representan cualquiera o más de los grupos A1 a A5 que se muestran a continuación, donde en cada caso dicho grupo Z^A se sustituye opcionalmente en átomos de C y/o N disponibles por -[R^{AA}]$_v$ como se define además en la presente.



A1 A2 A3

A4 A5

En una modalidad, cada R^{AA} es un sustituyente en cualquier átomo de C o N disponible de Z^A– en cada caso independientemente seleccionado de R^{AA1} opcionalmente sustituido por uno o más R^{AA2}; donde R^{AA} se selecciona además de R^{AA2} cuando R^{AA} es un sustituyente en un átomo de C disponible de **Z**; en donde cada R^{AA1} es independientemente

alquilo C_{1-4} o un heterociclilo de 4-6 miembros; y cada $\mathbf{R^{AA2}}$ se selecciona independientemente de F, Cl, CN y alquilo C_{1-3}.

En una modalidad, cada $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en cualquier átomo de C o N disponible de $\mathbf{Z^A}$– en cada caso independientemente seleccionado de $\mathbf{R^{AA1}}$ opcionalmente sustituido por uno o más $\mathbf{R^{AA2}}$; donde $\mathbf{R^{AA}}$ se selecciona además de $\mathbf{R^{AA2}}$ donde $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en un átomo de C disponible de $\mathbf{Z^A}$; en donde cada $\mathbf{R^{AA1}}$ es independientemente metilo, isopropilo, ciclopropilo, piridinilo o pirazolilo; y cada $\mathbf{R^{AA2}}$ es independientemente F, Cl, CN o metilo.

En una modalidad, cada $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en un átomo de c disponible de $\mathbf{Z^A}$, cada uno independientemente seleccionado de metilo, isopropilo, ciclopropilo, piridin-2-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, $-CH_2CN$, F, Cl, CN; y/o un sustituyente metilo en un átomo de N disponible de $\mathbf{Z^A}$.

En una modalidad, **v** es 0.

En una modalidad, **v** es 1.

En una modalidad, **v** es 2.

En una modalidad, **v** es 1 o 2.

En una modalidad, **v** es 0 o 1.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{A1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{A1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{A1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente alquilo C_{1-4} en $\mathbf{X^{A1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{B1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{B1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{B1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) en $\mathbf{X^{B1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{C1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{C1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{C1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) en $\mathbf{X^{C1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{D1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{D1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{D1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) o F en $\mathbf{X^{D1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{G1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{G1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{G1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{G1}}$; donde $\mathbf{R^{AA}}$ se selecciona de $\mathbf{R^{AA1}}$ opcionalmente sustituido por uno o más $\mathbf{R^{AA2}}$; o $\mathbf{R^{AA}}$ se selecciona de $\mathbf{R^{AA2}}$; en donde $\mathbf{R^{AA1}}$ es alquilo C_{1-4} o un heterociclilo de 4-6 miembros; y $\mathbf{R^{AA2}}$ se selecciona de F, Cl, CN y alquilo C_{1-3}.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{G1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{G1}}$; donde $\mathbf{R^{AA}}$ se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, piridina-2-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, $-CH_2CN$, F, Cl y CN.

En una modalidad, **v** es 1 o 2; $\mathbf{X^{G1}}$ es un átomo de C; y uno/el $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{G1}}$; donde $\mathbf{R^{AA}}$ se selecciona de $\mathbf{R^{AA1}}$ opcionalmente sustituido por uno o más

$\mathbf{R^{AA2}}$; o $\mathbf{R^{AA}}$ se selecciona de $\mathbf{R^{AA2}}$; en donde $\mathbf{R^{AA1}}$ es alquilo C_{1-4} o un heterociclilo de 4-6 miembros; y $\mathbf{R^{AA2}}$ se selecciona de F, Cl, CN y alquilo C_{1-3}; y cuando **v** es 2, el $\mathbf{R^{AA}}$ adicional es un fluoro sustituido en un átomo de C disponible de $\mathbf{Z^A}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{G1}}$ es un átomo de N; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{G1}}$.

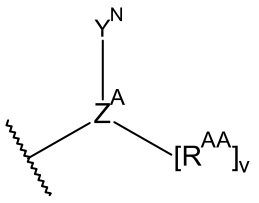
En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{G1}}$ es un átomo de N; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) en $\mathbf{X^{G1}}$.

En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{H1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{H1}}$.

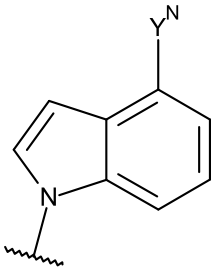
En una modalidad, **v** es 1; $\mathbf{X^{H1}}$ es un átomo de C; y $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente en $\mathbf{X^{H1}}$ que es CN o alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo).

En una modalidad, **v** es 1 o 2; $\mathbf{X^{H1}}$ y $\mathbf{X^{G1}}$ son ambos átomos de C, uno o ambos de los cuales se sustituyen por $\mathbf{R^{AA}}$ donde cada $\mathbf{R^{AA}}$ se selecciona independientemente de CN o alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo).

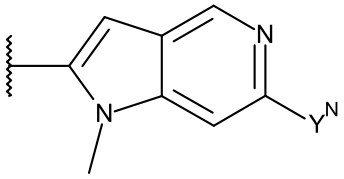
En una modalidad, el grupo:



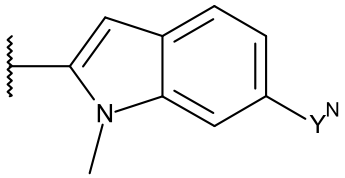
juntos representan uno o más de los grupos A1 a A9, que se muestran a continuación:



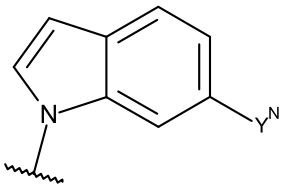
A1



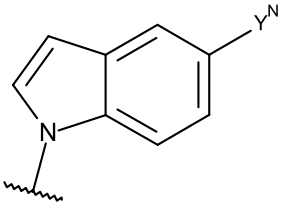
A2



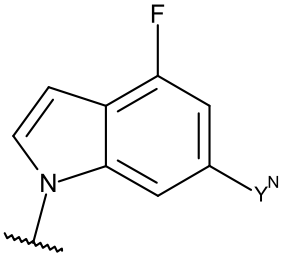
A3



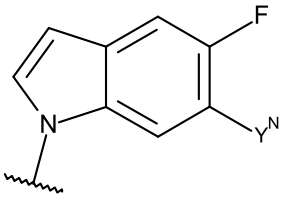
A4



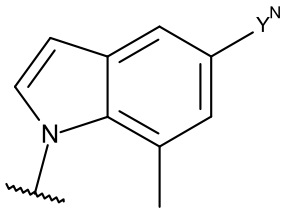
A5



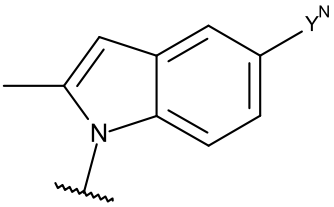
A6



A7

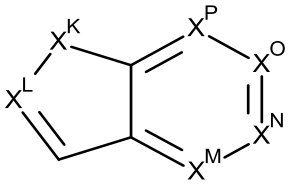


A8



A9

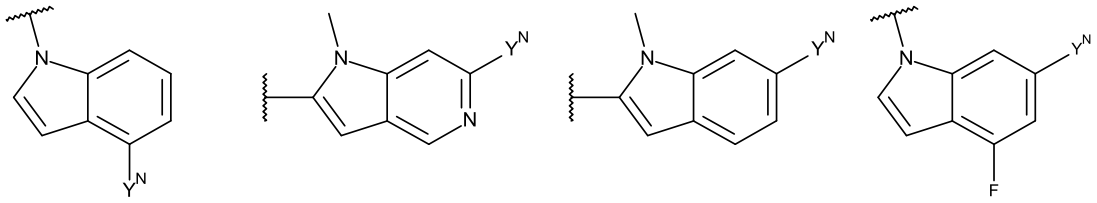
En algunas de estas modalidades, **W** es **W2-1**



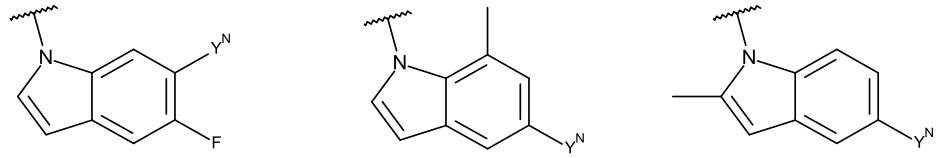
en donde:

$\mathbf{X^K}$ y $\mathbf{X^L}$	son ya sea N-enlazador y CH, N-enlazador y CMe, o NMe y C-enlazador respectivamente;
1 de $\mathbf{X^M}$ y $\mathbf{X^O}$	es C-2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il ($\mathbf{Y^N}$);
0 o 1 de $\mathbf{X^M}$ y $\mathbf{X^N}$	es C-F;
$\mathbf{X^N}$	puede ser N si $\mathbf{X^M}$ no es C-F;
el resto de $\mathbf{X^N}$, $\mathbf{X^M}$ y $\mathbf{X^O}$	son CH;
$\mathbf{X^P}$	es CH o CMe.

En una modalidad, **W** representa cualquiera de los grupos 22 a 26, 29 y 31 que se muestran a continuación:



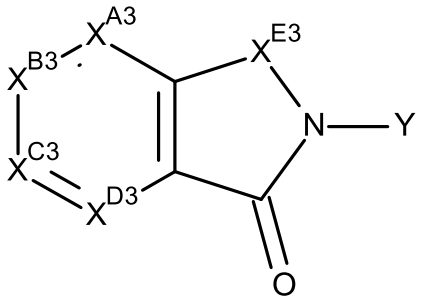
22 23 24 25



26 29 31

En una modalidad, **W** es **W3** que es: $-\mathbf{Z^B}$

donde $\mathbf{Z^B}$ es:



$\mathbf{X^{E3}}$	se selecciona de C(=O) y $CR^{E1}R^{E2}$, donde R^{E1} y R^{E2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3}, o R^{E1} y R^{E2} tomados junto con los carbonos a los que se unen, forman un anillo cicloalcano C_{3-6};
Y	es N-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo);
todos los X^{A3}, X^{B3}, X^{C3} y X^{D3}	son C;
Un par de $\mathbf{X^{A3}}$ y $\mathbf{X^{B3}}$, $\mathbf{X^{B3}}$ y $\mathbf{X^{C3}}$ y	$\mathbf{X^{C3}}$ y $\mathbf{X^{D3}}$ forman un anillo heterocíclico que contiene N de cinco a seis miembros, completamente insaturado o parcialmente insaturado, que se encuentra unido al extremo 'b' del **enlazador** a través de un átomo de N;
los otros de $\mathbf{X^{A3}}$, $\mathbf{X^{B3}}$, $\mathbf{X^{C3}}$ y $\mathbf{X^{D3}}$	portan un grupo $\mathbf{R^B}$, donde cada $\mathbf{R^B}$ se selecciona de H, F, Cl, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

En una modalidad, $\mathbf{X^{E3}}$ es C(=O).

En una modalidad, $\mathbf{X^{E3}}$ es $CR^{E1}R^{E2}$, donde R^{E1} y R^{E2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3}, o R^{E1} y R^{E2} tomados junto con los carbono a los que se unen, forman un anillo cicloalcano C_{3-6}.

En una modalidad, $\mathbf{X^{E3}}$ es $CR^{E1}R^{E2}$, donde R^{E1} y R^{E2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3}, tal como metilo.

En una modalidad, $\mathbf{X^{A3}}$ y $\mathbf{X^{B3}}$ forman un anillo heterocíclico que contiene N de cinco o seis miembros, completamente insaturado o parcialmente insaturado, que se une al extremo 'b' del **enlazador** a través de un átomo de N.

En una modalidad, $\mathbf{X^{B3}}$ y $\mathbf{X^{C3}}$ forman un anillo heterocíclico que contiene N de cinco o seis miembros, completamente insaturado o parcialmente insaturado, que se une al extremo 'b' del **enlazador** a través de un átomo de N.

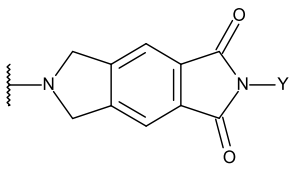
En una modalidad, $\mathbf{X^{C3}}$ y $\mathbf{X^{D3}}$ forman un anillo heterocíclico que contiene N de cinco o seis miembros, completamente insaturado o parcialmente insaturado, que se une al extremo 'b' del **enlazador** a través de un átomo de N.

En una modalidad, el anillo heterocíclico que contiene N de cinco o seis miembros, completamente insaturado o parcialmente insaturado, es un anillo de cinco miembros, donde no existe insaturación adicional.

En una modalidad, cada $\mathbf{R^B}$ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi.

En una modalidad, cada $\mathbf{R^B}$ es H.

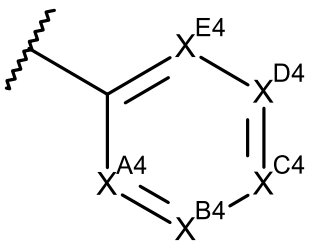
En una modalidad, **W** es el grupo 28:



28 .

En una modalidad, **W** es **W4** que es: $-\mathbf{Z^C}$

donde $\mathbf{Z^C}$ es:



Uno de $\mathbf{X^{B4}}$ y $\mathbf{X^{C4}}$	es C-C(=O)-NH-Y;
Uno de X^{A4}, X^{B4}, X^{C4}, X^{D4} y X^{E4}	puede ser C-F; o
Uno o dos de X^{A4}, X^{B4}, X^{C4}, X^{D4} y X^{E4}	puede ser N;
el resto de X^{A4}, X^{B4}, X^{C4}, X^{D4} y X^{E4} son	CH.

En una modalidad, uno de $\mathbf{X^{A4}}$, $\mathbf{X^{B4}}$, $\mathbf{X^{C4}}$, $\mathbf{X^{D4}}$ y $\mathbf{X^{E4}}$ es C-F.

En una modalidad, $\mathbf{X^{B4}}$ es C-F.

En una modalidad, uno de $\mathbf{X^{B4}}$ es C-F y $\mathbf{X^{C4}}$ es C-C(=O)-NH-Y.

En una modalidad, dos de $\mathbf{X^{A4}}$, $\mathbf{X^{B4}}$, $\mathbf{X^{C4}}$, $\mathbf{X^{D4}}$ y $\mathbf{X^{E4}}$ son N.

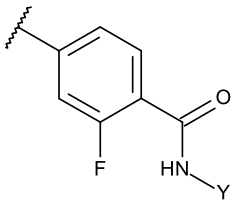
En una modalidad, uno de $\mathbf{X^{A4}}$, $\mathbf{X^{B4}}$, $\mathbf{X^{C4}}$, $\mathbf{X^{D4}}$ y $\mathbf{X^{E4}}$ es N.

En una modalidad, ninguno de $\mathbf{X^{A4}}$, $\mathbf{X^{B4}}$, $\mathbf{X^{C4}}$, $\mathbf{X^{D4}}$ y $\mathbf{X^{E4}}$ son N.

En una modalidad, ninguno de $\mathbf{X^{A4}}$, $\mathbf{X^{B4}}$, $\mathbf{X^{C4}}$, $\mathbf{X^{D4}}$ y $\mathbf{X^{E4}}$ son N, y uno de $\mathbf{X^{A4}}$, $\mathbf{X^{B4}}$, $\mathbf{X^{C4}}$, $\mathbf{X^{D4}}$ y $\mathbf{X^{E4}}$ **es** C-F.

En una modalidad, $\mathbf{X^{B4}}$ es C-F, $\mathbf{X^{C4}}$ es C-C(=O)-NH-Y y $\mathbf{X^{A4}}$, $\mathbf{X^{D4}}$ y $\mathbf{X^{E4}}$ **son** CH.

En una modalidad, **W** es el grupo 30:



30 .

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva, la **Fórmula (Ia)** se selecciona de uno o más de los siguientes grupos (1) a (43):

(1) 4-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(2) 4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1H-indol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(3) 4-[1-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(4) 4-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indazol-7-il)-3-piperidil]fenilo;

(5) 4-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-3-piperidil]fenilo;

(6) 4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1H-indol-7-il)-3-piperidil]fenilo;

(7) 4-[1-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-4-piperidil]-3-fluoro-fenilo;

(8) 4-[1-(3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(9) 6-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]-3-piridil;

(10) 5-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]pirazin-2-ilo;

(11) 4-[3-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-1-piperidil]fenilo;

(12) 3-[3-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-1-piperidil]fenilo;

(13) 4-[3-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-1-piperidil]fenilo;

(14) 4-[4-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)piperazin-1-il]fenilo;

(15) 5-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]-2-piridilo;

(16) 4-[1-(4-cloro-3-ciano-1-metil-indol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(17) 3-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(18) 5-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-3-piperidil]-2-piridilo;

(19) 4-[4-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)morfolin-2-il]fenilo;

(20) 4-[4-(4-cloro-3-ciano-1H-indazol-7-il)morfolin-2-il]fenilo;

(21) 6-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-3-piperidil]piridazin-3-ilo;

(22) 4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1H-indazol-7-il)-3-piperidil]fenilo;

(23) 4-[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indazol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(24) 4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1H-indazol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(25) 4-[1-(3-ciano-4-metil-1H-indazol-7-il)-4-piperidil]fenilo;

(26) 4-[1-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)pirrolidin-3-il]fenilo;

(27) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indazol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3-fluoro-fenilo;

(28) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3-fluoro-fenilo;

(29) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3-ciano-fenilo;

(30) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3-fluoro-5-metil-fenilo;

(31) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-2-metil-fenilo;

(32) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-2-ciano-fenilo;

(33) 6-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3-piridilo;

(34) 6-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indazol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3-piridilo;

(35) 6-[[1-(3-ciano-4-metil-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3-piridilo;

(36) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]fenilo;

(37) 4-[[4-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)ciclohexil]carbamoil]-3-fluoro-fenilo;

(38) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3,5-difluoro-fenilo;

(39) 5-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]pirazin-2-ilo;

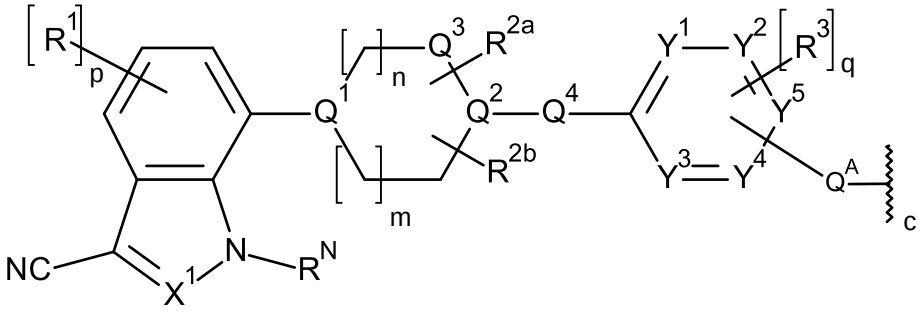
(40) 2-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]pirimidin-5-ilo;

(41) 4-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]-3-metil-fenilo;

(42) 6-[[1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-4-piperidil]carbamoil]piridazin-3-ilo;

(43) 6-[[(3R)-1-(4-cloro-3-ciano-1H-indol-7-il)-3-piperidil]carbamoil]-3-piridilo.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva se proporciona un compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)** o la **Fórmula (Ib)**:



(Ib)

donde:

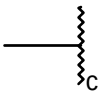
$\mathbf{Q^A}$ es $\mathbf{-G-Q^H-}$ o $\mathbf{-G-}$(alquileno C_{1-5})-;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, o $-N(\mathbf{R^G})-$ donde cada $\mathbf{R^G}$ es independientemente H o alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^H}$ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

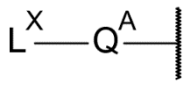
y donde $\mathbf{R^1}$, **p**, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{R^N}$, **n**, **m**, $\mathbf{R^{2a}}$, $\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, $\mathbf{Q^3}$, $\mathbf{Q^4}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$, $\mathbf{Y^5}$, $\mathbf{R^3}$ y **q** pueden tomar cualquiera de los valores definidos en la presente para cada uno de estos grupos/variables, respectivamente.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4-12 miembros.

Para evitar dudas  en la **Fórmula (Ib)** indica un punto de conexión a través de un enlace covalente simple al resto del compuesto PROTAC.

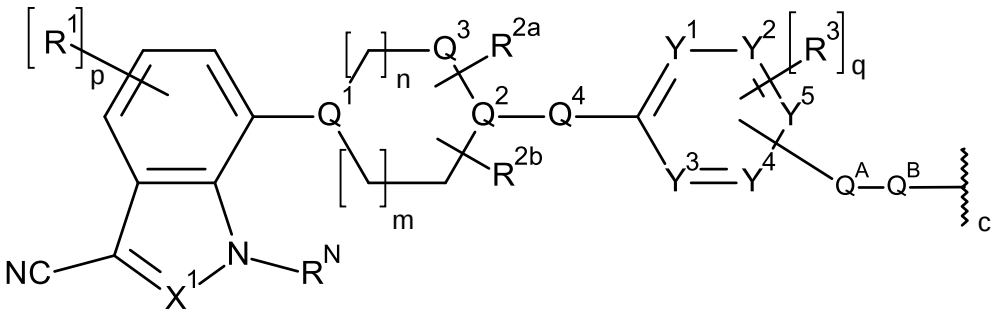
En un aspecto adicional de la memoria descriptiva se proporciona un compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina unida a una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)** de la **Fórmula (Ib)**, como se define en la presente.

En modalidades adicionales de esta memoria descriptiva, la **Fórmula (Ib)** puede ser:



donde $\mathbf{L^X}$ puede ser cualquiera de los grupos (1) a (43) indicados anteriormente en relación con la **Fórmula (Ia)**; y donde $\mathbf{Q^A}$ puede tomar cualquiera de los valores descritos en la presente para $\mathbf{Q^A}$.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva se proporciona un compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y una unidad de unión al AR de la Fórmula (Ia) de la Fórmula (Ic):



(Ic)

donde:

$\mathbf{Q^A}$ es **-G-Q^H-** o **-G-**(alquileno C_{1-5})-;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, o $-N(\mathbf{R^G})-$ donde $\mathbf{R^G}$ es H o alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $-\mathbf{Q^{B1}}-\mathbf{Q^{B2}}-\mathbf{Q^{B3}}-$ o alquileno C_{1-3} opcionalmente se sustituye por uno o más F (p. ej., 1 o 2); donde:

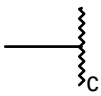
$\mathbf{Q^{B1}}$ y $\mathbf{Q^{B3}}$ representan cada uno independientemente un enlace directo o alquileno C_{1-2};

$\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ o $-N(\mathbf{R^J})-$ donde $\mathbf{R^J}$ es H o alquilo C_{1-3};

y cada $\mathbf{Q^H}$ es independiente un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4-12 miembros;

donde los valores de $\mathbf{Q^A}$ y $\mathbf{Q^B}$ se seleccionan de manera que la **Fórmula (Ic)** no contenga ninguno de los enlaces N-N o N-O;

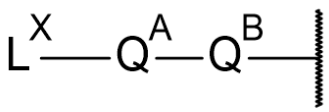
y donde $\mathbf{R^1}$, **p**, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{R^N}$, **n**, **m**, $\mathbf{R^{2a}}$, $\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, $\mathbf{Q^3}$, $\mathbf{Q^4}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$, $\mathbf{Y^5}$, $\mathbf{R^3}$ y **q** pueden tomar de cualquier otra manera los valores definidos en la presente para cada uno de estos grupos/variables, respectivamente.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4-12 miembros. Para evitar dudas  en la **Fórmula (Ic)** indica un punto de

conexión a través de un enlace covalente simple al resto del compuesto PROTAC.

En un aspecto adicional de la memoria descriptiva se proporciona un compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina unida a una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ic)**, como se define en la presente.

En modalidades adicionales de esta memoria descriptiva, la **Fórmula (Ib)** puede ser:



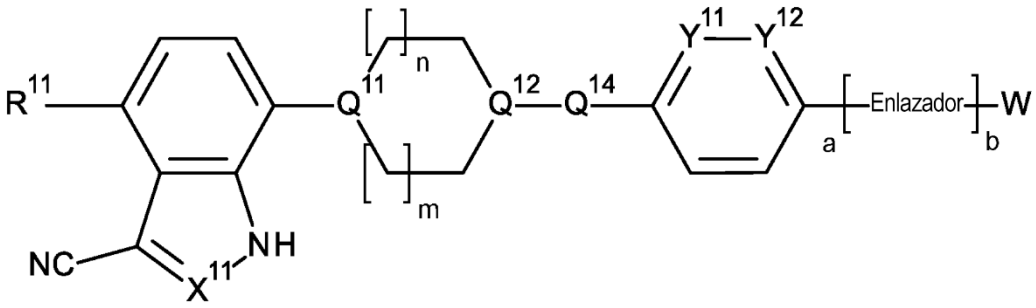
donde $\mathbf{L^X}$ puede ser cualquiera de los grupos (1) a (43) indicados anteriormente en relación con la **Fórmula (Ia)**; y donde $\mathbf{Q^A}$ y $\mathbf{Q^B}$ pueden tomar cualquier/cualesquiera valor(es) descrito(s) en la presente para $\mathbf{Q^A}$ y $\mathbf{Q^B}$.

En modalidades adicionales se proporciona(n) compuesto(s) o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde dicho(s) compuesto(s) se selecciona(n) de uno o más de los “Ejemplos” indicados de aquí en adelante. Por lo tanto, estas modalidades incluyen uno o más Ejemplos específicos (por ejemplo, un ejemplo, o dos o tres Ejemplos específicos) seleccionados del grupo que consiste en los

Ejemplos 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, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 153, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180 y 181.

Debe entenderse que el compuesto de un Ejemplo indicado de aquí en adelante se relaciona con el nombre del compuesto del título, y no se limita de ninguna manera por el método de preparación ni por si un compuesto dado se aisló en forma de una sal en lugar de como una molécula neutra.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VI):

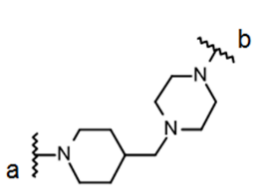


(VI)

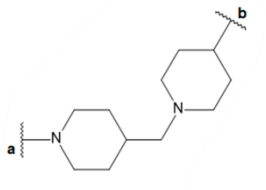
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

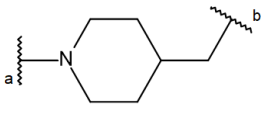
X^{11}	es CH o N;
R^{11}	es F, Cl o Me;
Q^{11} y Q^{12}	son tanto N y CH o CH y N respectivamente;
n y **m**	son tanto 1 y 1 o 2 y 0 respectivamente;
Q^{14}	es un enlace simple o -NHC(=O);
Y^{11} e **Y^{12}**	se seleccionan de CH y CH, CF y CH, N y CH, y N y N respectivamente;
el **enlazador**	se selecciona de los enlazadores 3, 47, 49, 54 y 58:



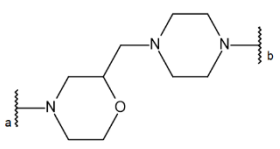
3



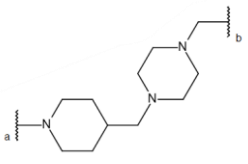
47



49



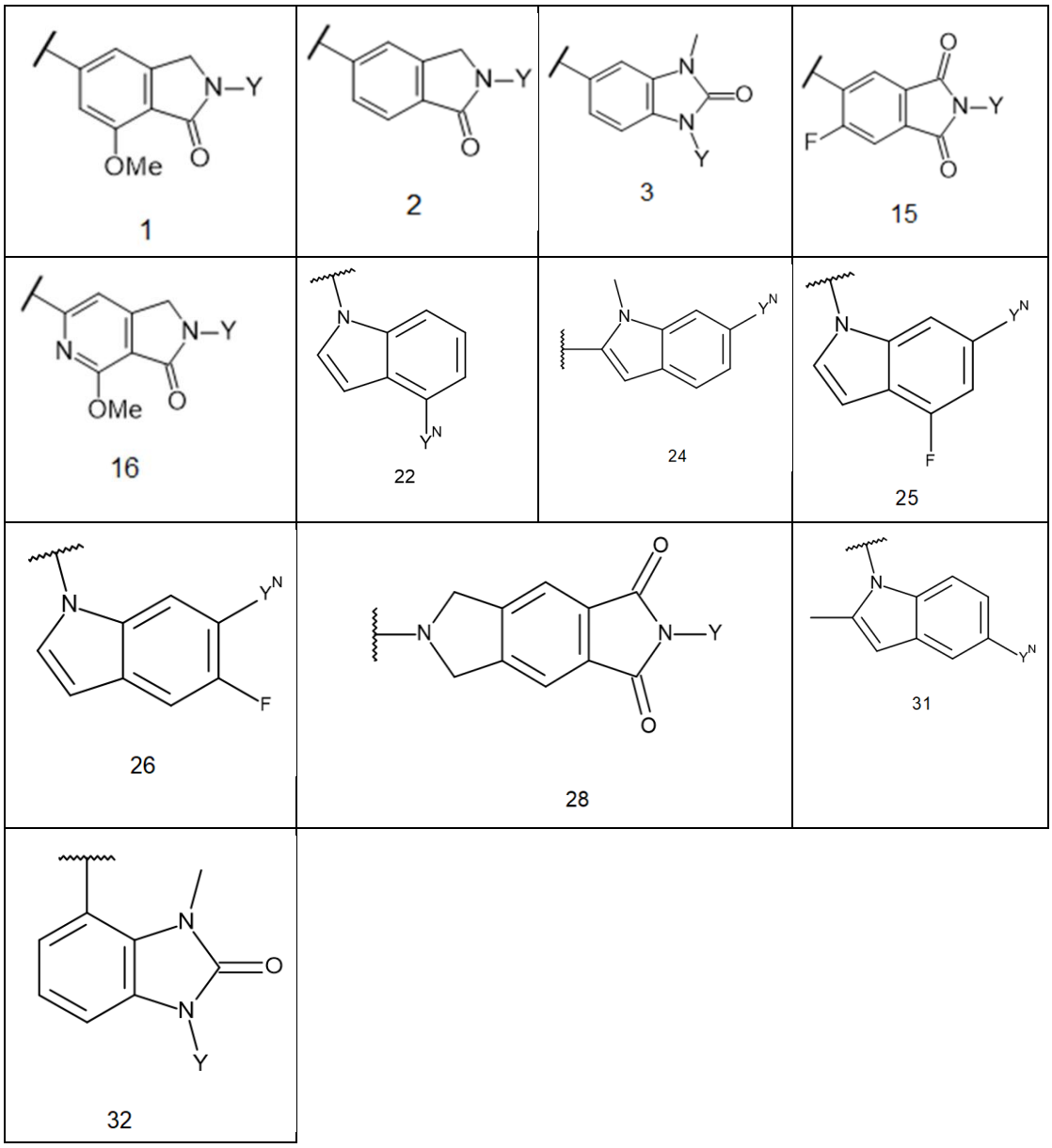
54



58

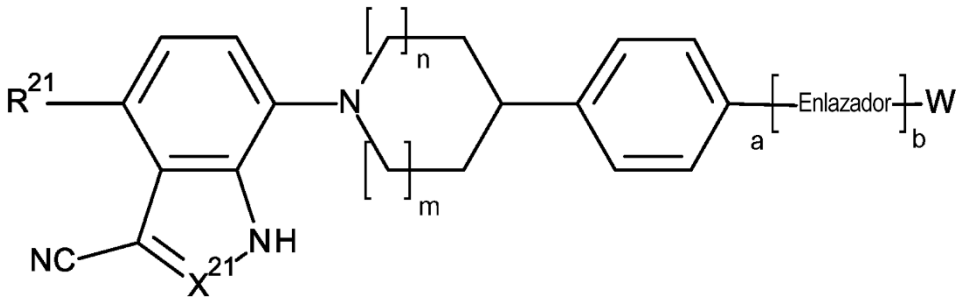
; y

W se selecciona de los grupos 1, 2, 3, 15, 16, 22, 24, 25, 26, 28, 31 y 32:



, donde Y es 2,6-dioxopiperidin-3-il e Y^N es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

En algunas modalidades se proporciona un compuesto de la Fórmula **(VI-1):**

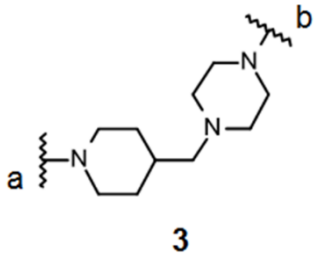


(VI-1)

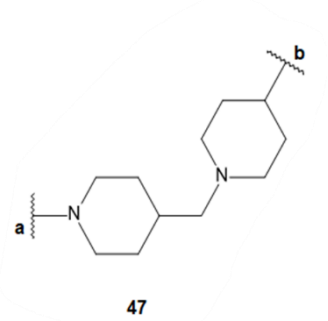
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

X^{21}	es CH o N;
R^{21}	F y Cl;
n y **m**	son tanto 1 y 1 o 2 y 0 respectivamente;
el **enlazador**	se selecciona de los enlazadores 3 y 47:



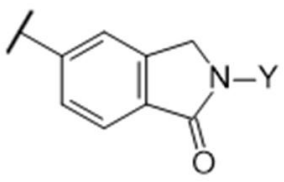
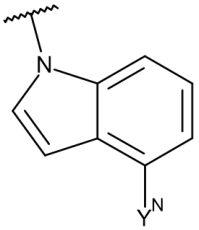
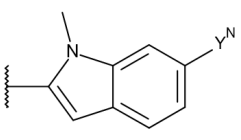
3



47

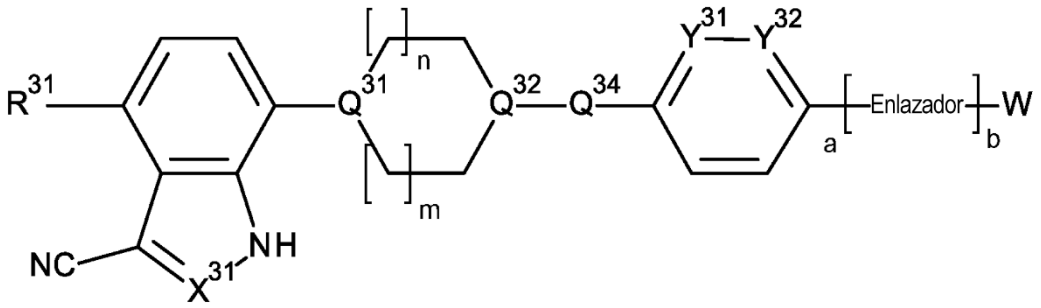
; y

W	se selecciona de los grupos 2, 22 y 24:

		
2	22	24

, donde Y es 2,6-dioxopiperidin-3-il e Y^N es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

En algunas modalidades se proporciona un compuesto de la Fórmula **(VI-2)**:

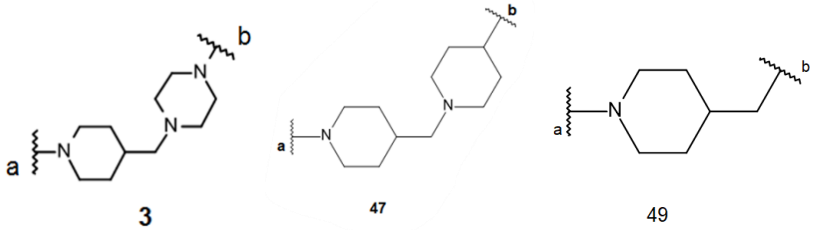


(VI-2)

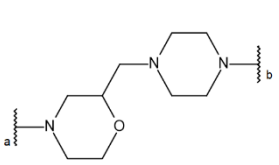
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

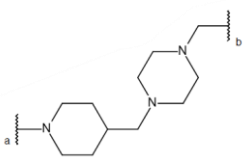
X^{31}	es CH o N;
R^{31}	F, Cl y metilo;
n y **m**	son tanto 1 y 1 o 2 y 0 respectivamente;
Q^{31} y Q^{32}	son tanto N y CH o CH y N respectivamente;
Q^{34}	es un enlace simple o -NHC(=O);
Y^{31} e **Y^{32}**	se seleccionan de CH y CH, CF y CH, N y CH, y N y N respectivamente;
el **enlazador**	se selecciona de los enlazadores 3, 47, 49, 54 y 58:



3 47 49



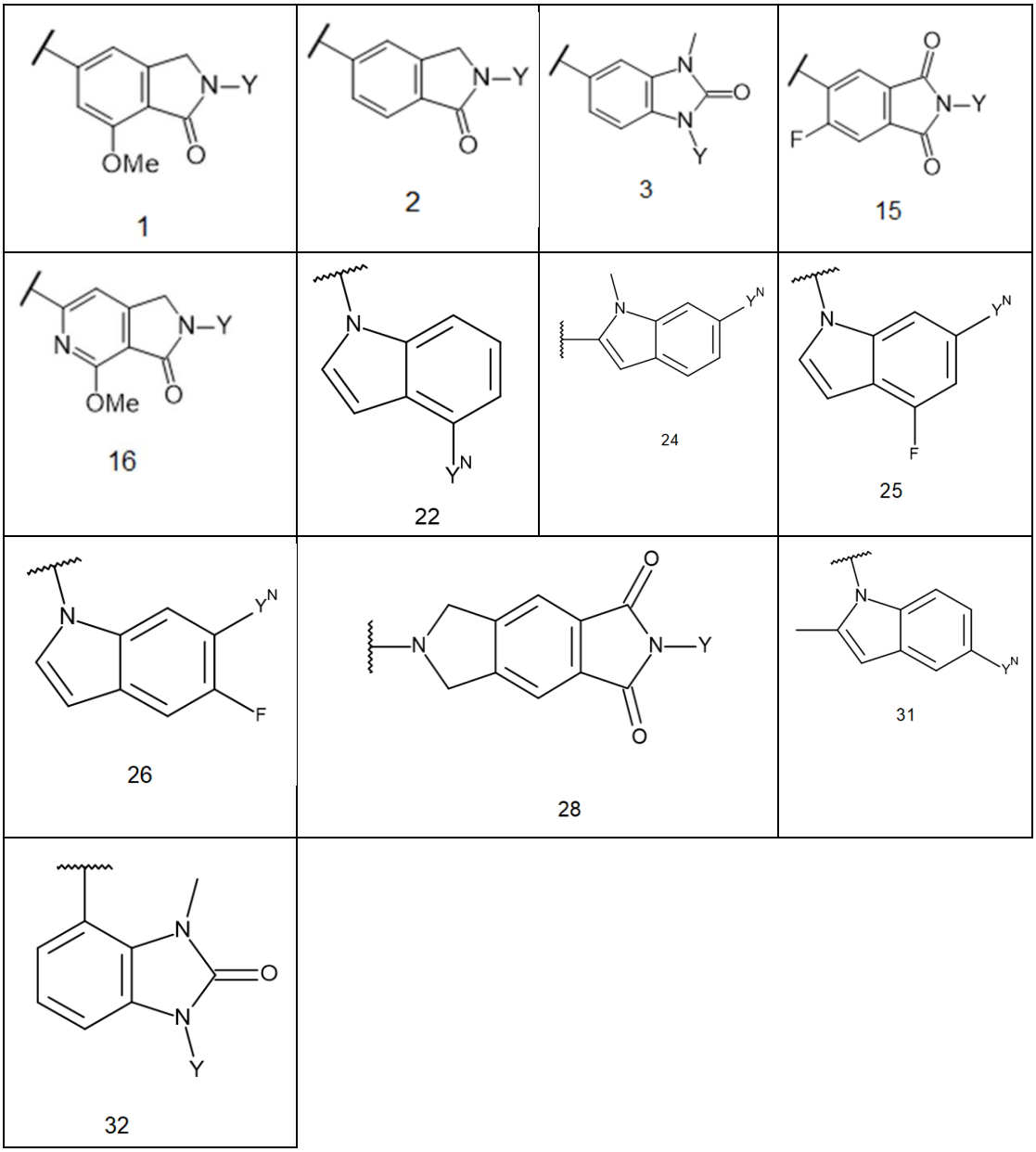
54



58

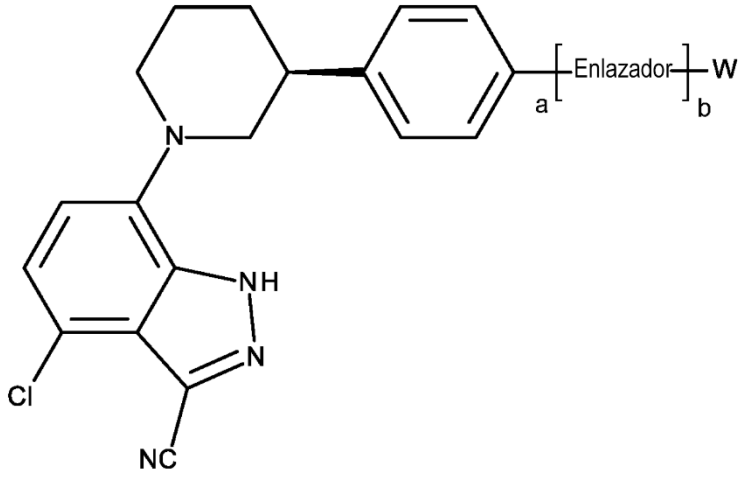
; y

W se selecciona de los grupos 1, 2, 3, 15, 16, 22, 24, 25, 26, 28, 31 y 32:



, donde Y es 2,6-dioxopiperidin-3-il e Y^N es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**VII**):



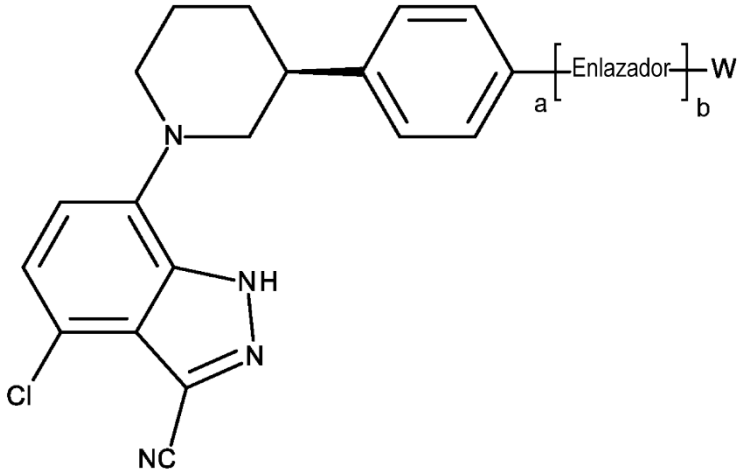
(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

El **enlazador**	es un marco saturado, o parcialmente, o totalmente insaturado que comprende átomos de C y H y al menos un heteroátomo, en donde dicho marco tiene puntos finales de unión 'a' y 'b' y una longitud mínima de 5 a 26 átomos entre 'a' y 'b'; en donde el marco puede incluir una o más cadenas lineales y/o ramificadas y/o anillos y está opcionalmente sustituido en cualquier átomo(s) de C disponible(s) por uno o más F; y
W	es una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**VII-I**):

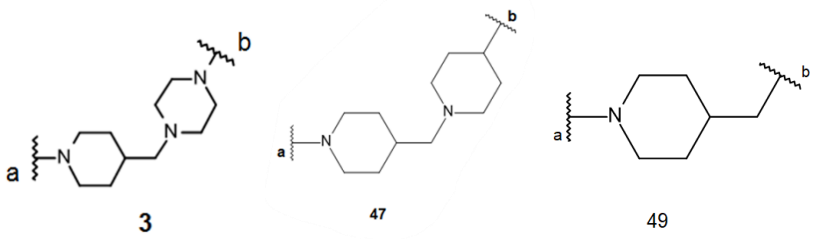


(VII-I)

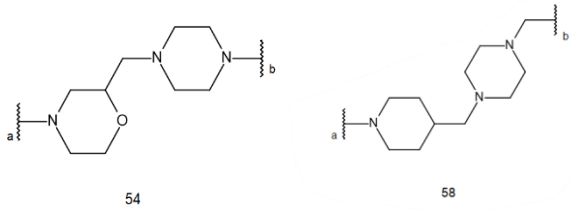
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

el **enlazador** se selecciona de los enlazadores 3, 47, 49, 54 y 58:



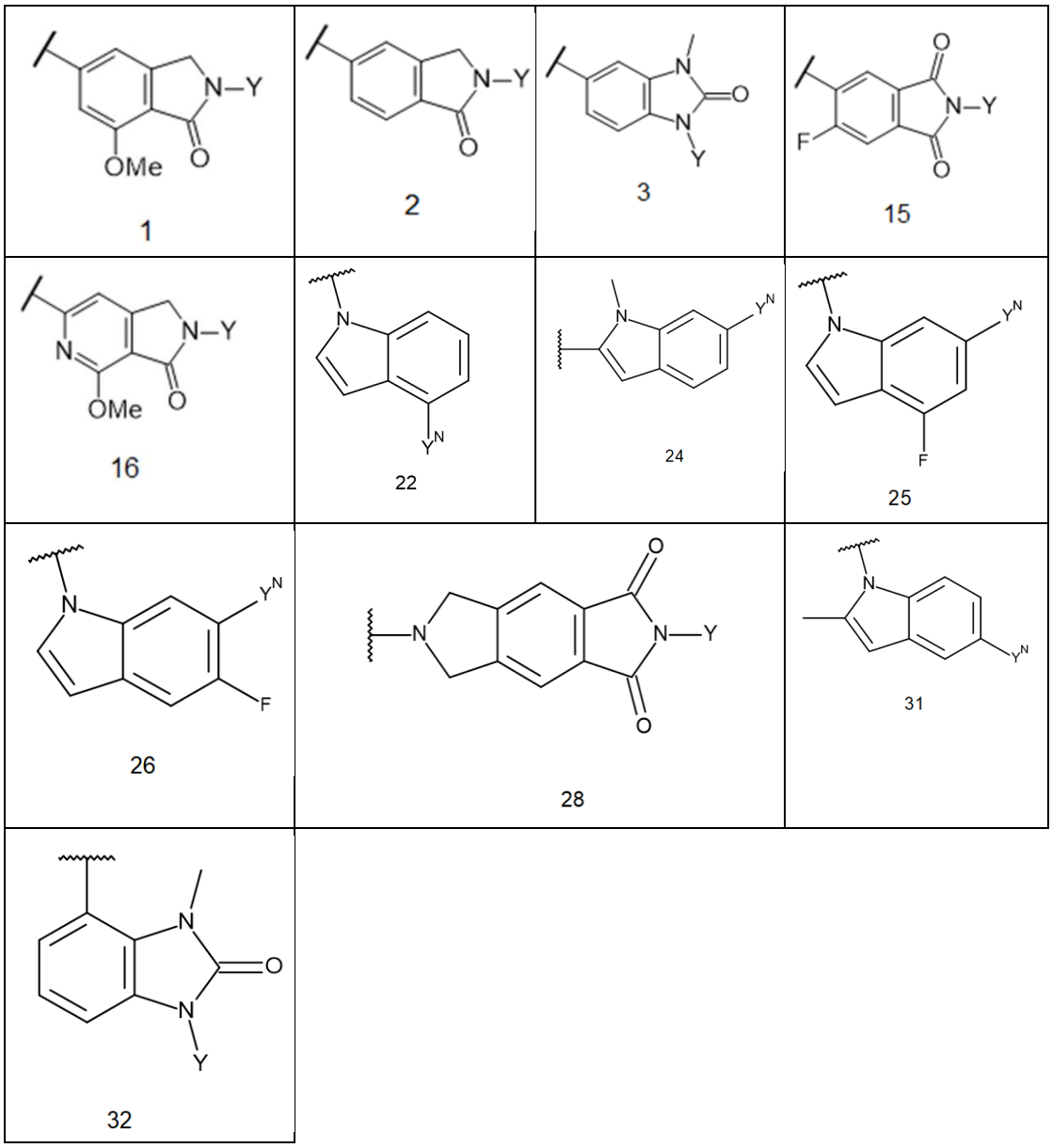
3 47 49



54 58

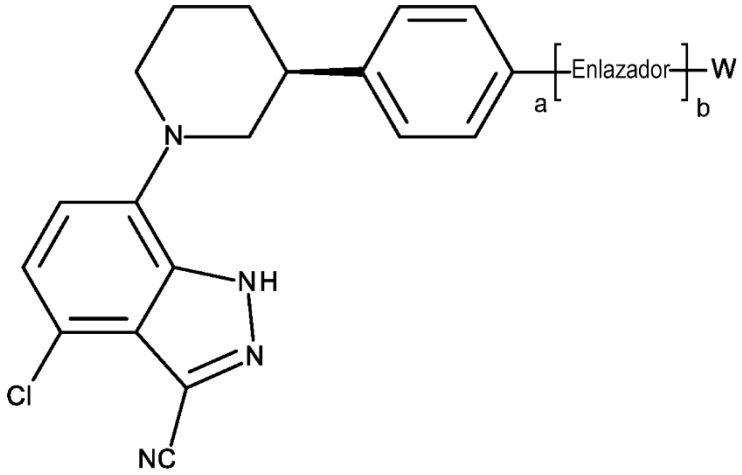
; y

W se selecciona de los grupos 1, 2, 3, 15, 16, 22, 24, 25, 26, 28, 31 y 32:



, donde Y es 2,6-dioxopiperidin-3-il e Y^N es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**VII-II**):

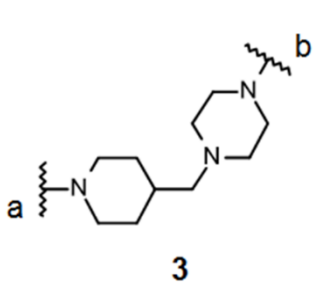


(VII-II)

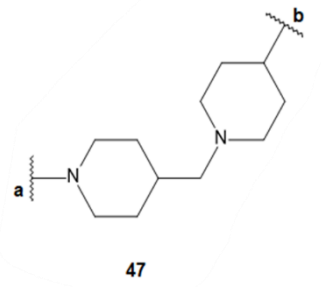
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

el **enlazador** se selecciona de los enlazadores 3 y 47:



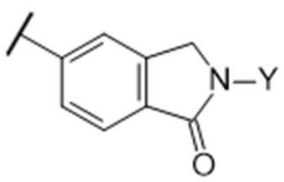
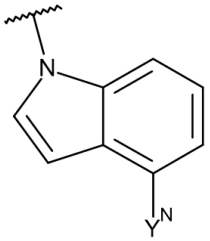
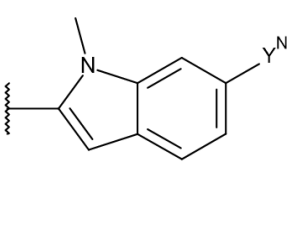
3



47

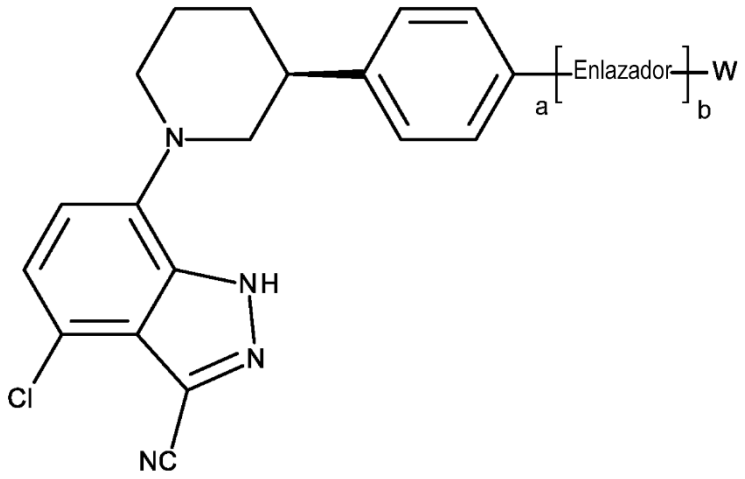
; y

W se selecciona de los grupos 2, 22 y 24:

 2	 22	 24

, donde Y es 2,6-dioxopiperidin-3-il e Y^N es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**VII-III**):

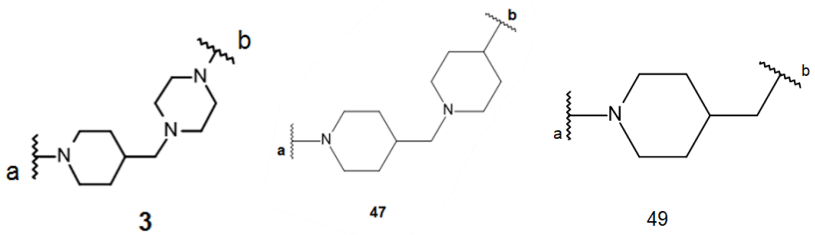


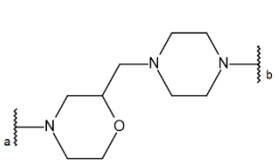
(VII-III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

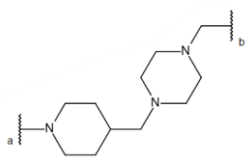
en donde:

el **enlazador** se selecciona de los enlazadores 3, 47, 49, 54 y 58:





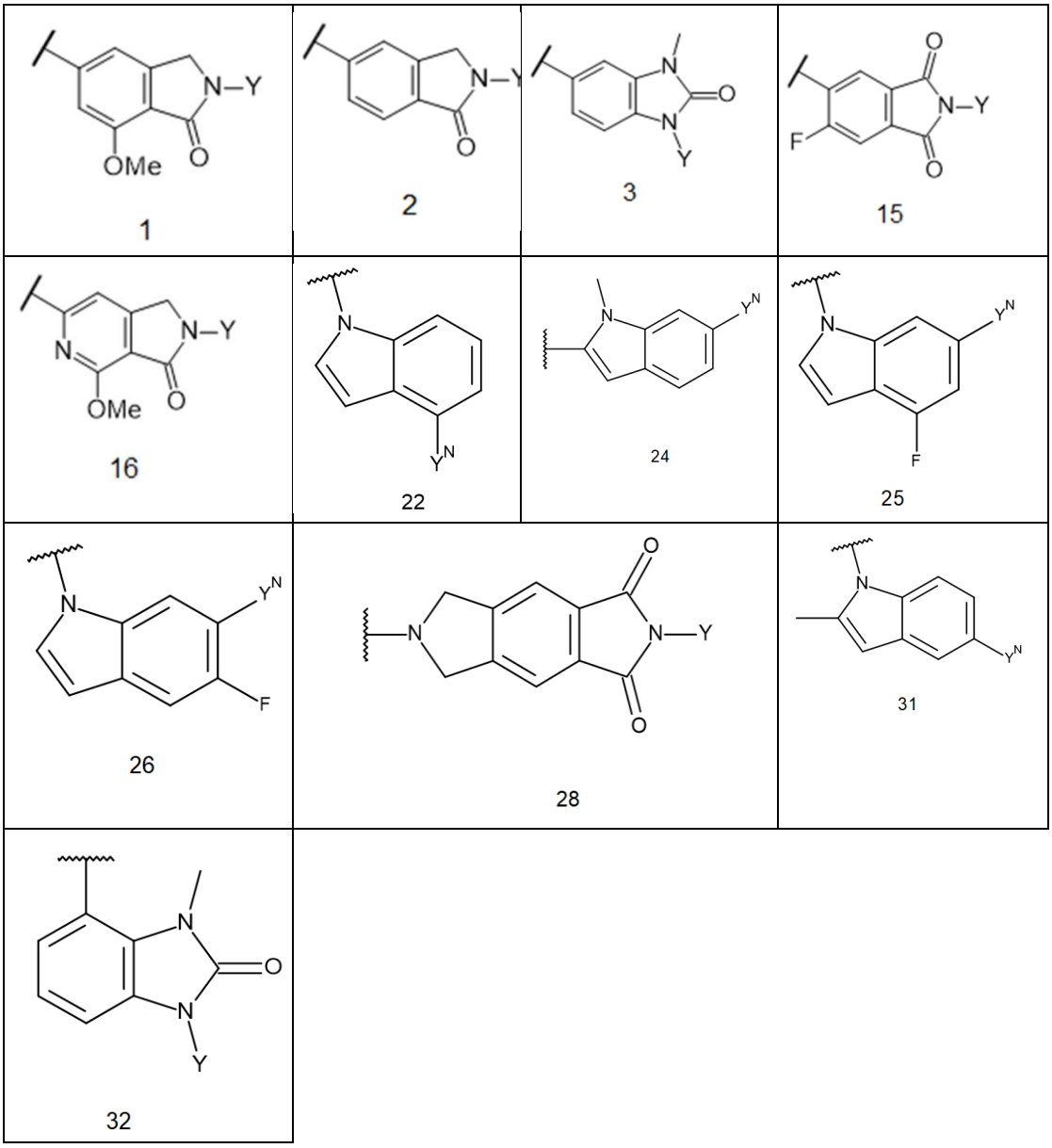
54



58

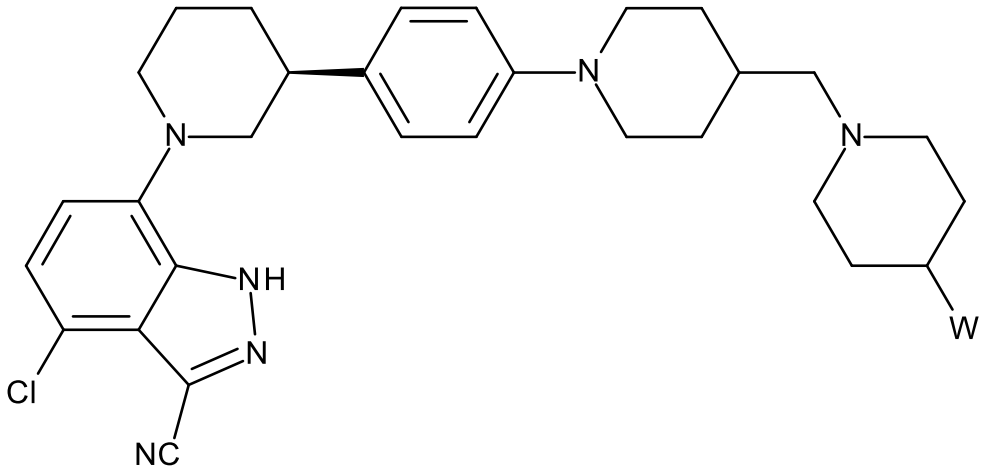
; y

W se selecciona de los grupos 1, 2, 3, 15, 16, 22, 24, 25, 26, 28, 31 y 32:



, donde Y es 2,6-dioxopiperidin-3-il e Y^N es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**VIII**):



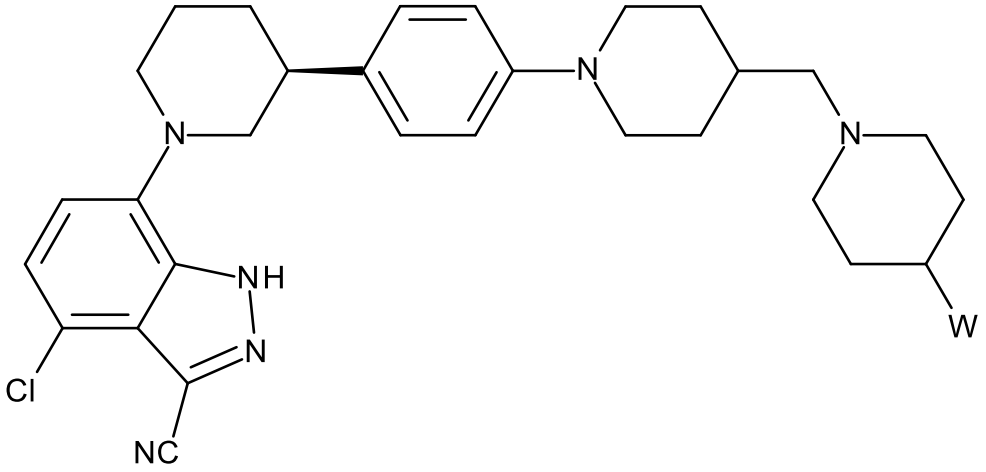
(VIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

W	es una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**VIII-I**):

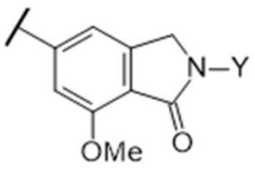
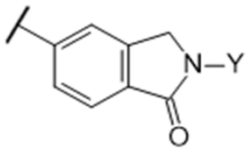
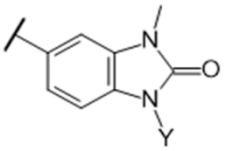
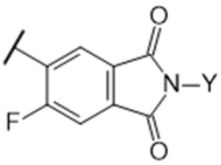
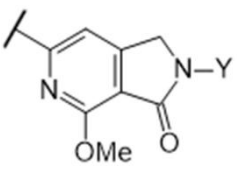
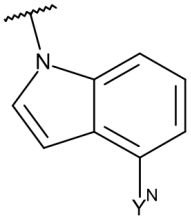
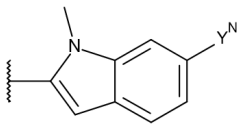
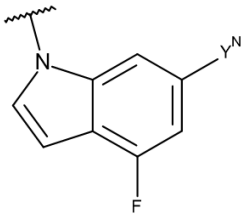


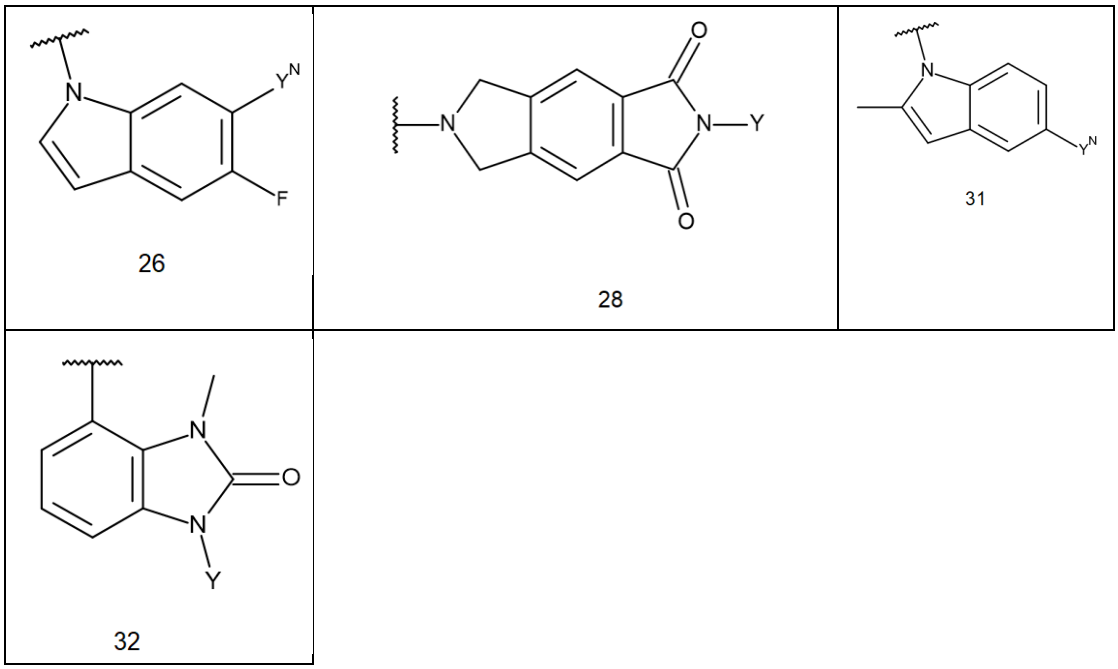
(VIII-I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

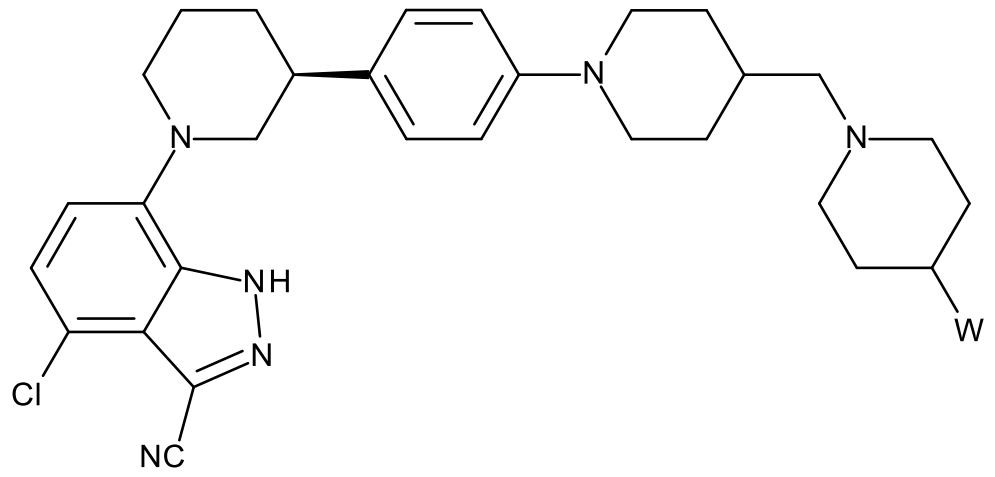
W se selecciona de los grupos 1, 2, 3, 15, 16, 22, 24, 25, 26, 28, 31 y 32:

 1	 2	 3	 15
 16	 22	 24	 25



, donde Y es 2,6-dioxopiperidin-3-il e Y^N es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**VIII-II**):

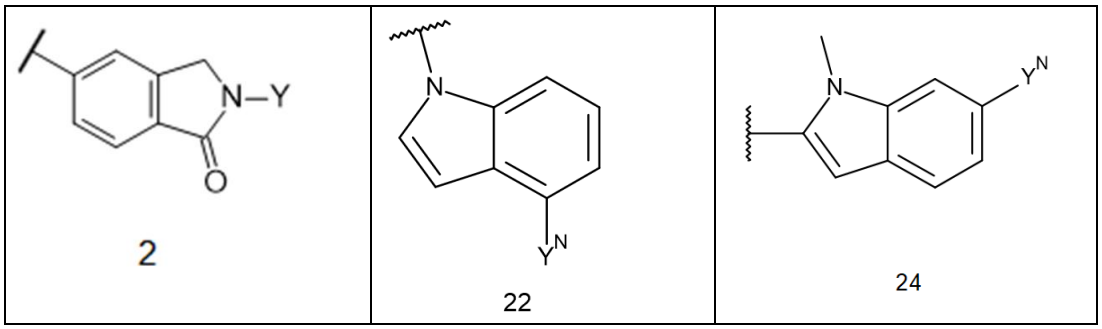


(VIII-II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

W se selecciona de los grupos 2, 22 y 24:



, donde Y es 2,6-dioxopiperidin-3-il e Y^N es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

Los compuestos específicos de esta especificación incluyen:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-

isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-7-metoxi-1-oxo-2,3-

dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-

il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-

1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-

il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-

il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{4-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{(3*R**)-1-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-3-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{(3*S**)-1-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-3-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{(3*R**)-1-[3-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-3-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{(3*S**)-1-[3-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-3-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[(3*R**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidina-1-carbonil]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-

c]piridin-6-il]piperazin-1-il}etil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}propil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-

isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperazin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-il]fenil}piperidin-3-il]-1H-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperidin-4-

il}metil)piperidin-4-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidina-1-carbonil]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[4-(4-{[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-il]oxi}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-7-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-{4-[(1-{4-[(3*S*)-1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-3-il]fenil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida;

4-{4-[(1-{4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]fenil}piperidin-4-

il)metil]piperazin-1-il}-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida;

4-{4-[(1-{4-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]fenil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida;

7-[4-(4-{[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]metil}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il][1,4'-bipiperidin]-1'-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{3-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(2*S**)-2-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(2*R**)-2-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(2*S**)-2-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(2*R**)-2-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{2-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-

1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{2-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[(2*R*)-2-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)morfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[(2*R*)-2-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)morfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[7-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[7-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[7-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)-2-

azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[7-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[7-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[7-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-{(3*S**)-3-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]pirrolidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{(3*R**)-3-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]pirrolidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1~{H}-indol-7-il)-4-piperidil]-4-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-fluoro-benzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-2-ciano-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]benzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluoro-6-metilbenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metilbenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-3-ciano-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]benzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}piperidin-1-il)piridina-2-carboxamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;

N-[1-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;

N-[1-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]benzamida;

N-[4-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)ciclohexil]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,6-difluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirazina-2-carboxamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidina-2-carboxamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-metilbenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-

indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxamida;

N-[(3*R**)-1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-3-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida; y

N-[(3*S**)-1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-3-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida;

o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Los compuestos específicos de esta especificación incluyen:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-

il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-

isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Los compuestos específicos adicionales de esta memoria descriptiva incluyen:

4-cloro-7-(4-{4-[7-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo;

7-{(3*S**)-3-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]pirrolidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{(3*R**)-3-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]pirrolidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1~{H}-indol-7-il)-4-piperidil]-4-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-fluoro-benzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-

metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida;

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida; y

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-2-ciano-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]benzamida;

o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Los compuestos específicos adicionales de esta memoria descriptiva incluyen:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-

il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-

il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

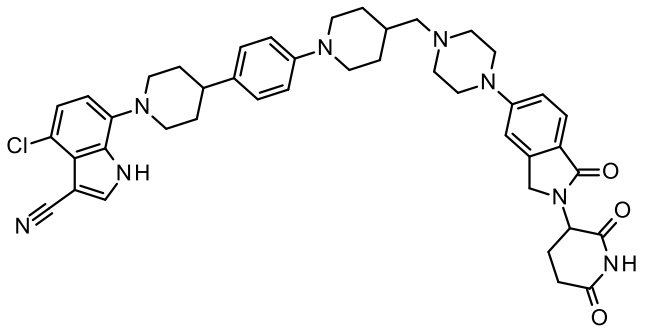
4-cloro-7-{4-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo;

4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-

il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo; y

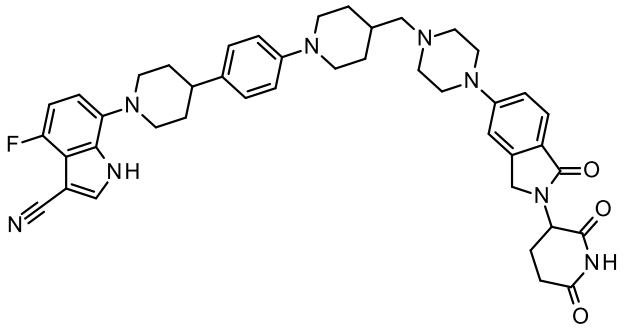
4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo; o sales farmacéuticamente aceptables de este.

En una modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



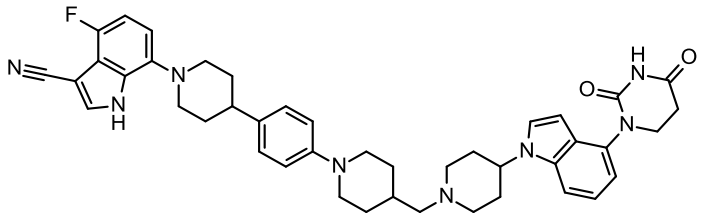
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



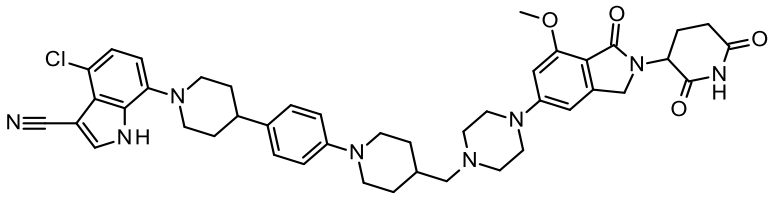
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



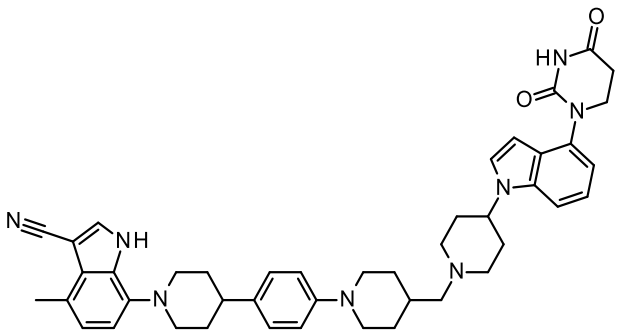
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



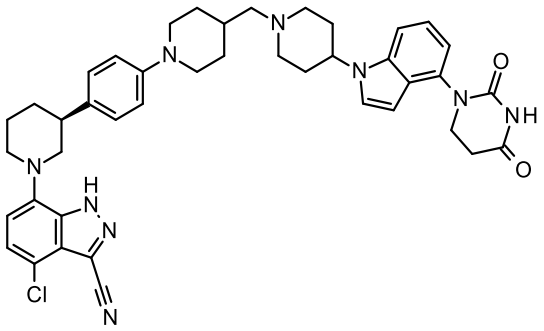
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



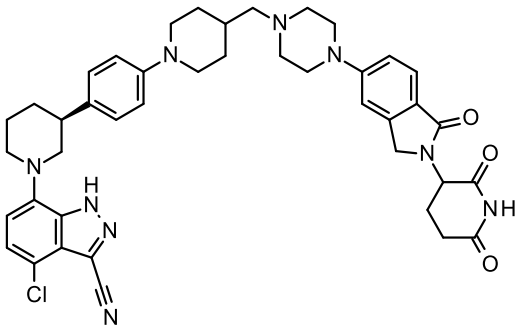
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



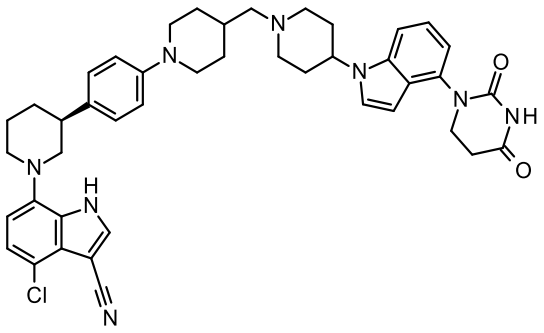
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



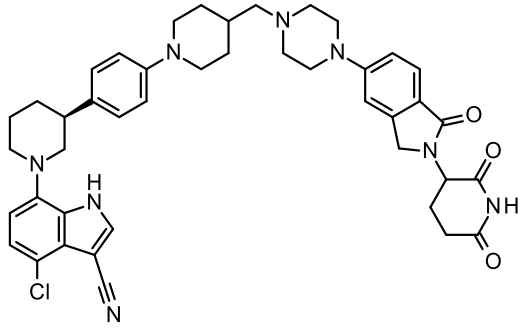
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

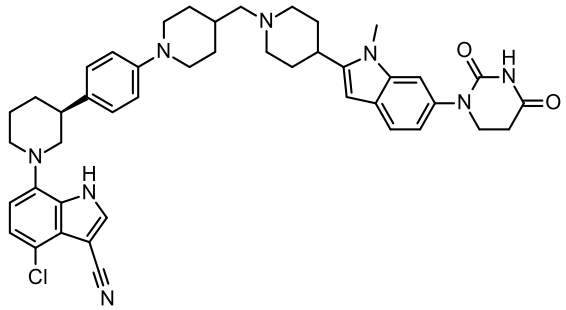
En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

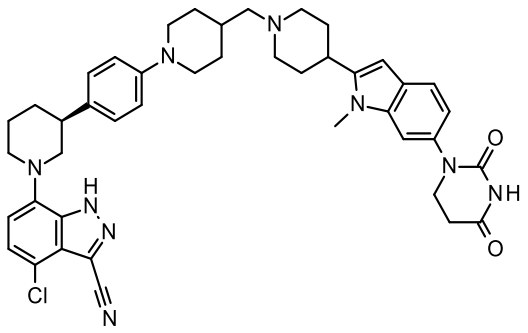
En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-

il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

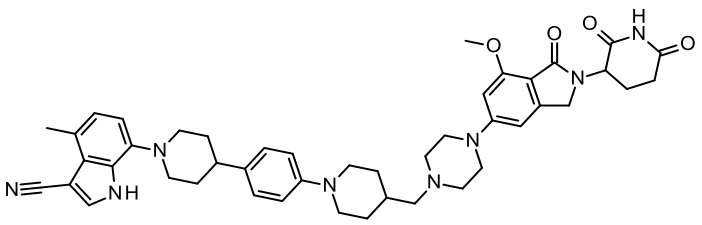
En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

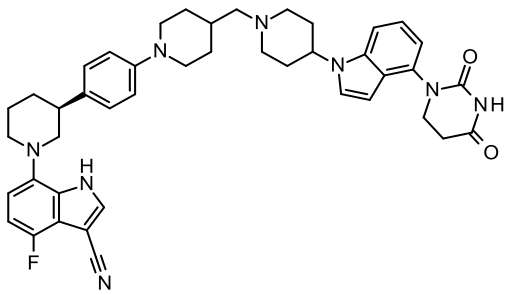
En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

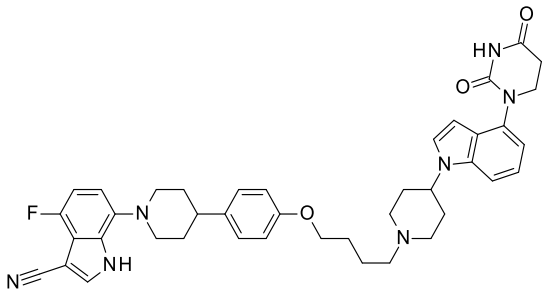
En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

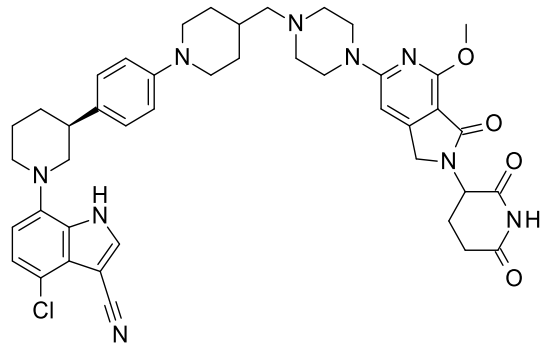
En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-

il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



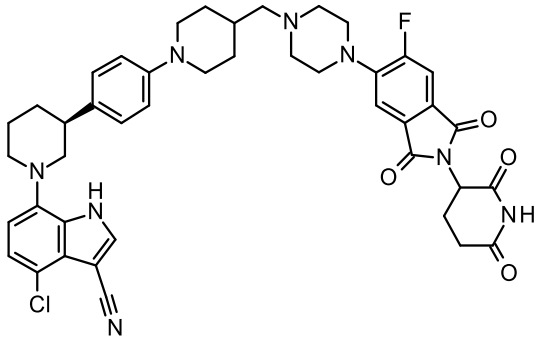
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



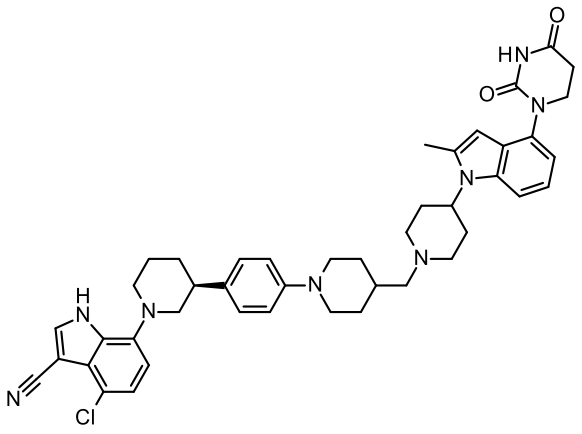
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, esta memoria descriptiva se relaciona con un compuesto que es 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una modalidad adicional proporciona cualquiera de las modalidades, reivindicaciones o aspectos definidos en la presente con la condición de que uno o más **Ejemplos** específicos (por ejemplo, un **Ejemplo**, o dos o tres **Ejemplos** específicos) seleccionados del grupo que consiste en los **Ejemplos** 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, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 153, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180 y 181 se excluye individualmente.

Los compuestos de la **Fórmula (I)** y los compuesto PROTAC que contienen unidades de unión de la **Fórmula (Ia)** pueden tener uno o más centros quirales y se reconocerá que tales compuestos pueden prepararse, aislarse y/o suministrarse con o sin la presencia de uno o más de los

otros posibles isómeros enantioméricos y/o diastereoméricos de dichos compuestos o que tales isómeros pueden proporcionarse en cualquier proporción relativa. La preparación de compuestos enantioenriquecidos/enantiopuros y/o diastereoenriquecidos/diastereopuros puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica que son bien conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida enantioenriquecidos o enantiopuros, y/o mediante el uso de un catalizador apropiadamente enantioenriquecido o enantiopuro durante la síntesis, y/o mediante resolución de una mezcla racémica o parcialmente enriquecida de esteroisómeros, por ejemplo a través de cromatografía quiral.

En consecuencia, en una modalidad se proporciona una composición que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)**] o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)**] o sal farmacéuticamente aceptable de este, se presenta dentro de la composición con un exceso diastereomérico (% de) de ≥ 90 %.

En una modalidad adicional, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En una modalidad adicional, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En una modalidad adicional, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En una modalidad adicional, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente] o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente] o sal farmacéuticamente aceptable de este, se encuentra presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 90 %.

En una modalidad adicional, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En una modalidad adicional, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En una modalidad adicional, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En una modalidad adicional, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente junto con una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, se encuentra presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 90 % y un exceso diastereomérico (% de) de ≥ 90 %.

En modalidades adicionales de la composición mencionada anteriormente, el % ee y el % de pueden tomar cualquier combinación de valores como se indica a continuación:

- El % ee es ≤5 % y el % de es ≥ 80 %.
- El % ee es ≤5 % y el % de es ≥ 90 %.
- El % ee es ≤5 % y el % de es ≥ 95 %.
- El % ee es ≤5 % y el % de es ≥ 98 %.
- El % ee es ≥ 95 % y el % de es ≥ 95 %.
- El % ee es ≥ 98 % y el % de es ≥ 98 %.
- El % ee es ≥ 99 % y el % de es ≥ 99 %.

En una modalidad adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que opcionalmente comprende además una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, se encuentra presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 90 %.

En una modalidad adicional, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En una modalidad adicional, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En una modalidad adicional, el % ee en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En una modalidad adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que opcionalmente comprende además una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, se encuentra presente dentro de la composición con un exceso diastereomérico (% de) de ≥ 90 %.

En una modalidad adicional, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 95 %.

En una modalidad adicional, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 98 %.

En una modalidad adicional, el % de en la composición mencionada anteriormente es ≥ 99 %.

En una modalidad adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de

la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que opcionalmente comprende además una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, se encuentra presente dentro de la composición con un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 90 % y un exceso diastereomérico (% de) de ≥ 90 %.

En modalidades adicionales de la composición farmacéutica mencionada anteriormente, el % ee y el % de pueden tomar cualquier combinación de valores como se indica a continuación:

- El % ee es ≥ 95 % y el % de es ≥ 95 %.
- El % ee es ≥ 98 % y el % de es ≥ 98 %.
- El % ee es ≥ 99 % y el % de es ≥ 99 %.

El compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], y sales farmacéuticamente aceptables de este, se pueden preparar, usar o suministrar en forma amorfa, forma cristalina, o forma semicristalina y cualquier compuesto dado de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que

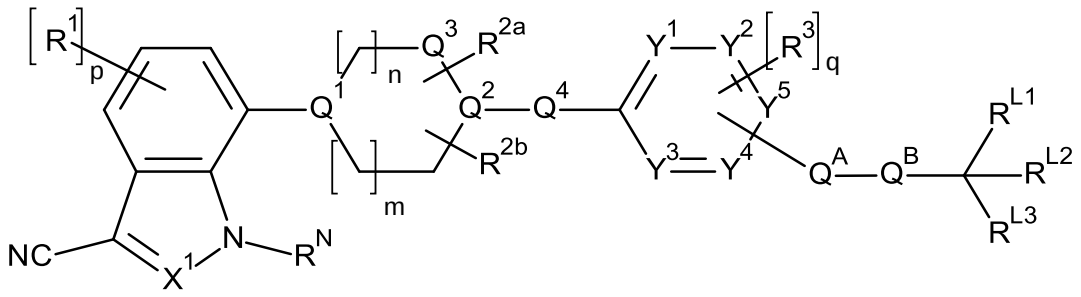
contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], o sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser capaz de formarse en más de una forma cristalina/polimórfica, que incluye formas hidratadas (p. ej., hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato u otra estequiometría de hidrato) y/o formas solvatadas. Debe entenderse que la presente memoria descriptiva abarca todas y cada una de tales formas sólidas del compuesto de la **Fórmula (I)**[o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente], y sales farmacéuticamente aceptables de este.

En modalidades adicionales, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)** [o compuesto PROTAC que contiene una unidad de la **Fórmula (Ia)** como se define en la presente] que se puede obtener mediante los métodos descritos en la sección 'Ejemplos' de aquí en adelante.

Compuestos intermedios

Como se demuestra en la sección experimental de aquí en adelante, los compuestos de la **Fórmula (I)** o los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** pueden prepararse, por ejemplo, mediante los siguientes métodos.

Un compuesto de la **Fórmula (I)** [o sal de este] o un compuesto PROTAC de la **Fórmula (Ia)** [o una sal de este] puede prepararse a partir de un compuesto de la **Fórmula (II):**



(II)

o una sal de este, donde:

Q^A es **-G-Q^H-** o **-G-**(alquileno C_{1-5})-;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O-, o -N(**R^G**)- donde **R^G** es H o alquilo C_{1-3};

Q^H es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

Q^D es un enlace directo o alquileno C_{1-2} opcionalmente sustituido por uno o más F;

R^{L1} y **R^{L2}** juntos forman "=O", **R^{L3}** es H;

donde cuando **Q^D** es un enlace directo y **Q^A** es **-G-Q^H-**, el valor de **Q^H** se selecciona de manera que **Q^D** se conecta con un átomo C de **Q^H**; y

R^1, **p**, **X^1**, **R^N**, **n**, **m**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **Q^1**, **Q^2**, **Q^3**, **Q^4**, **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4**, **Y^5**, **R^3** y **q** pueden tomar cualquiera de los valores descritos en la presente para cada uno de aquellos grupos/variables, respectivamente.

En una modalidad, **Q^H** es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4-12 miembros.

En consecuencia, tal compuesto de la **Fórmula (II)** como se describió anteriormente es un aldehído que puede hacerse reaccionar con una molécula adecuada que contiene un grupo amina (por ejemplo, un grupo amina secundario) para formar el compuesto de la **Fórmula (I)** o el compuesto PROTAC de la **Fórmula (Ia)** — ya sea directamente, o después de una o más etapas de reacción adicionales. Tal reacción de dicho aldehído con dicha amina puede llevarse a cabo en condiciones de aminación reductora, usando por ejemplo $NaBH(OAc)_3$ u otro protocolo de aminación reductora conocido por el experto.

Tal aldehído puede prepararse a su vez a partir del acetal correspondiente, por ejemplo un compuesto de la **Fórmula (II)**, o una sal de este, como se definió anteriormente, excepto que: $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ son cada uno independientemente alcoxi C_{-1-6} (por ejemplo alcoxi C_{1-3}) o $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ juntos forman $-O-(CH_2)_{\mathbf{k}}-O-$ donde **k** es 2 o 3. Tal acetal puede convertirse en el aldehído correspondiente en condiciones ácidas, por ejemplo usando ácido fórmico en condiciones bien conocidas por el experto.

Alternativamente, como se muestra en la sección experimental de aquí en adelante, el aldehído mencionado anteriormente puede prepararse por oxidación del alcohol primario correspondiente, es decir, un compuesto de la **Fórmula (II)**, o sal de este, como se definió anteriormente excepto que $\mathbf{R^{L1}}$ es OH y $\mathbf{R^{L2}}$ es H. Tal oxidación puede llevarse a cabo usando condiciones oxidantes suaves, por

ejemplo periodinano de Dess-Martin o algún otro protocolo de oxidación suave conocido por el experto.

Como se muestra en la sección experimental de aquí en adelante, un compuesto de la **Fórmula (I)** [o una sal de este] o un compuesto PROTAC de la **Fórmula (Ia)** [o una sal de este] puede prepararse a partir de un compuesto de la **Fórmula (II)** o una sal de este, como se describió anteriormente, excepto que $\mathbf{R^{L1}}$ es un grupo saliente y $\mathbf{R^{L2}}$ es H. En consecuencia, tal compuesto de la **Fórmula (II)** es un electrófilo que puede reaccionar con una molécula que contiene un grupo amina (por ejemplo, un grupo amina secundaria) mediante una reacción de alquilación para formar el compuesto de la **Fórmula (I)** o el compuesto PROTAC de la **Fórmula (Ia)** — ya sea directamente, o después de una o más etapas de reacción adicionales. Los grupos salientes adecuados para reacciones de alquilación son bien conocidos por el experto e incluyen Cl, Br, I, trifluorometanosulfonato, mesilato y tosilato. Las condiciones de reacción de alquilación son bien conocidas por el experto y generalmente implican una base no nucleofílica (p. ej., DIPEA) y un solvente aprótico polar (p. ej., MeCN). Como se demuestra en la sección experimental de aquí en adelante, en los casos donde el grupo saliente no sea I, se puede usar una sal de yoduro metálico en la mezcla de reacción para formar el yoduro correspondiente *in situ* (es decir, donde $\mathbf{R^{L1}}$ es I) para

facilitar el proceso de alquilación general. Como se muestra en la sección experimental de aquí en adelante, un compuesto de la **Fórmula (II)** donde $\mathbf{R^{L1}}$ es un grupo saliente bromo que puede prepararse a partir del alcohol primario correspondiente (es decir, como ya se describió anteriormente donde $\mathbf{R^{L1}}$ es OH, y $\mathbf{R^{L2}}$ y $\mathbf{R^{L3}}$ son ambos H.

A su vez, el compuesto de alcohol primario mencionado anteriormente de la **Fórmula (II)** puede prepararse mediante la reducción del compuesto éster correspondiente, es decir, un compuesto de la **Fórmula (II)**, o sal de este, como se definió anteriormente, excepto que: $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ juntos forman "=O" y $\mathbf{R^{L3}}$ es alcoxi C_{1-6} (por ejemplo alcoxi C_{1-3}). Tal reducción puede llevarse a cabo usando condiciones de reducción fuertes, por ejemplo usando DIBAL u otras condiciones reductoras más fuertes que son bien conocidas por el experto.

Alternativamente, como se demuestra en la sección experimental de aquí en adelante, puede ser conveniente formar el compuesto de alcohol primario de la **Fórmula (II)** mencionado anteriormente a través de la desprotección de una forma protegida del alcohol. Por ejemplo, la desprotección de un compuesto donde el alcohol se protege mediante un grupo protector a base de silicio, usando una fuente de fluoruro para lograr la desprotección, por ejemplo, TBAF u otros métodos de desprotección bien conocidos por el experto.

Por lo tanto, como se describió anteriormente, diversos compuestos de la **Fórmula (II)**, y sales de estos, pueden ser útiles como intermedios en la síntesis de los compuestos de la **Fórmula (I)** o compuesto PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, y en consecuencia tales compuestos intermedios proporcionan un aspecto adicional de la memoria descriptiva.

Por lo tanto, en un aspecto adicional se proporciona un compuesto de la **Fórmula (II)**, como se muestra anteriormente, o una sal de este, en donde:

$\mathbf{Q^A}$ es $\mathbf{-G-Q^H-}$ o $\mathbf{-G-}$(alquileno C_{1-5})-;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O-, o -N($\mathbf{R^G}$)- donde $\mathbf{R^G}$ es H o alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^H}$ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

$\mathbf{Q^D}$ es un enlace directo o alquileno C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más F (por ejemplo 1 o 2 F); y

(i) $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ juntos forman "=O" y $\mathbf{R^{L3}}$ es H o alcoxi C_{1-6} (por ejemplo OMe);

(ii) $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ son cada uno independientemente alcoxi C_{1-6} (por ejemplo OMe), y $\mathbf{R^{L3}}$ es H;

(iii) $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ juntos forman $-O-(CH_2)_{\mathbf{k}}-O-$ donde **k** es 2 o 3, y $\mathbf{R^{L3}}$ es H; o

(iv) $\mathbf{R^{L1}}$ es OH, O$\mathbf{PG^1}$ (donde $\mathbf{PG^1}$ es un grupo protector), o $\mathbf{LG^1}$ (donde $\mathbf{LG^1}$ es un grupo saliente), y $\mathbf{R^{L2}}$ y $\mathbf{R^{L3}}$ son ambos H;

donde cuando $\mathbf{Q^D}$ es un enlace directo y $\mathbf{Q^A}$ es **-G-$\mathbf{Q^H}$-**, el valor de $\mathbf{Q^H}$ se selecciona de manera que $\mathbf{Q^D}$ se conecta con un átomo C de $\mathbf{Q^H}$;

y $\mathbf{R^1}$, **p**, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, $\mathbf{X^3}$, $\mathbf{X^4}$, **n**, **m**, **Q**, $\mathbf{R^{2a}}$, $\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$, $\mathbf{R^3}$ y **q** pueden tomar cualquiera de los valores descritos en la presente para cada uno de aquellos grupos/variables, respectivamente.

En una modalidad, $\mathbf{Q^H}$ es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4-12 miembros.

El experto conoce los grupos protectores adecuados para grupos de alcohol y, por lo tanto, conoce los valores adecuados de $\mathbf{PG^1}$. Por ejemplo $\mathbf{PG^1}$ es un grupo protector de alcohol.

En una modalidad, $\mathbf{PG^1}$ es un grupo protector de alcohol a base de silicio.

En una modalidad, $\mathbf{PG^1}$ es $Si(\mathbf{R^{Si}})_3$ donde cada $\mathbf{R^{Si}}$ es independientemente un grupo hidrocarbilo C_{1-6}.

En una modalidad, $\mathbf{PG^1}$ es *terc*-butildimetilsililo o *terc*-butildifenilsililo.

En una modalidad, el $\mathbf{LG^1}$ se selecciona de Cl, Br, I, trifluorometanosulfonato e hidrocarbilsulfonato C_{1-7} (por ejemplo mesilato o *p*-toluenosulfonato).

En una modalidad, $\mathbf{LG^1}$ es Br o I.

En una modalidad, **LG^1** es Br.

En una modalidad, **LG^1** es Cl.

En una modalidad, **LG^1** es I.

En una modalidad, **LG^1** es trifluorometanosulfonato.

En una modalidad, **LG^1** es hidrocarbilsulfonato C_{1-7}.

En una modalidad, **LG^1** es mesilato.

En una modalidad, **LG^1** es *p*-toluenosulfonato.

En una modalidad, **Q^D** es un enlace directo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CF_2CH_2-$.

En una modalidad, **Q^D** es un enlace directo.

En una modalidad, **Q^D** es CH_2.

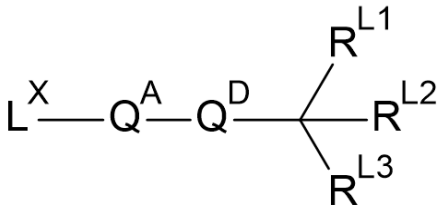
En una modalidad, **Q^D** es alquileno C_{1-2} opcionalmente sustituido por 1 o 2 F.

En una modalidad, **Q^D** es alquileno C_{1-2}.

En una modalidad, **Q^D** es $-CH_2CH_2-$.

En una modalidad, **Q^D** es $-CF_2CH_2-$.

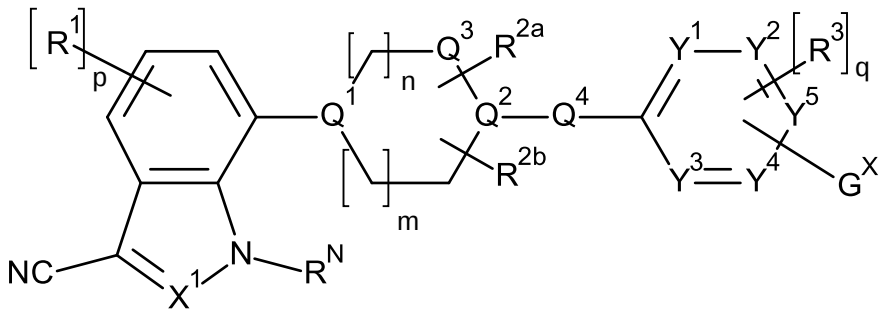
En modalidades adicionales de esta memoria descriptiva, la **Fórmula (II)** puede ser la **Fórmula (IIa)**:



(IIa)

donde $\mathbf{L^X}$ puede ser cualquiera de los grupos (1) a (43) enumerados anteriormente en relación con la **Fórmula (Ia)**; y donde $\mathbf{Q^A}$, $\mathbf{Q^D}$, $\mathbf{R^{L1}}$, $\mathbf{R^{L2}}$ y $\mathbf{R^{L3}}$ pueden tomar cualquiera de los valores descritos en la presente para cada uno de dichos grupos, respectivamente.

Como se demuestra en la sección experimental de aquí en adelante, ciertos compuestos de la **Fórmula (I)** y ciertos PROTAC de la **Fórmula (Ia)** y ciertos compuestos intermedios de la **Fórmula (II)** pueden prepararse usando un compuesto de la **Fórmula (III)**:



(III)

o una sal de este, donde $\mathbf{G^X}$ es OH, donde el átomo de oxígeno de dicho OH es alquilado por una molécula adecuada para formar ciertos compuestos de la **Fórmula (I)** o los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** - ya sea directamente, o después de una o más etapas de reacción adicionales (por ejemplo, a través de la **Fórmula (II)** como se describió anteriormente). Tales reacciones de alquilación pueden llevarse a cabo en condiciones bien conocidas por el experto, por ejemplo

usando un bromuro de alquilo primario (o usando algún otro grupo saliente en lugar de Br) usando una base no nucleofílica tal como un carbonato metálico (p. ej., K_2CO_3) en un solvente aprótico polar tal como MeCN, opcionalmente en presencia de una sal de yoduro metálico tal como KI.

Alternativamente, como se muestra en la sección experimental de aquí en adelante, un compuesto de la **Fórmula (III)** donde $\mathbf{G^X}$ es -NH($\mathbf{R^G}$) [donde $\mathbf{R^G}$ es H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo Me)] puede usarse como un intermedio para preparar compuestos de la **Fórmula (I)** o los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** a través de química de aminación reductora con un compuesto adecuado que contenga un grupo aldehído.

Alternativamente, como se muestra en la sección experimental de aquí en adelante, un compuesto de la **Fórmula (III)** donde $\mathbf{G^X}$ es bromo, puede acoplarse con un compuesto de amina secundaria para dar ciertos compuestos de la **Fórmula (I)** o los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** - ya sea directamente, o después de una o más etapas de reacción adicionales (por ejemplo, a través de la **Fórmula (II)** como se describió anteriormente). Similarmente, los compuestos de la **Fórmula (III)** donde $\mathbf{G^X}$ es cloro o trifluorometanosulfonato también puede usarse en una reacción de acoplamiento con la amina secundaria relevante para dar ciertos compuestos de la **Fórmula (I)** o los PROTAC de la **Fórmula (Ia)**. Tal acoplamiento puede llevarse a cabo bajo condiciones de acoplamiento basadas en paladio (p.

ej., usando ‘Ruphos Pd G3’ y ‘Ruphos’) en presencia de una base y un solvente anhidro tal como 1,4-dioxano bajo una atmósfera inerte, o mediante calentamiento con CuI en presencia de una base tal como K_3PO_4 en un solvente polar tal como DMSO. Alternativamente, como se muestra también en la sección experimental de la presente, un compuesto de la **Fórmula (III)** donde $\mathbf{G^X}$ es bromo, puede acoplarse con un alcohol adecuado para formar ciertos compuestos de la **Fórmula (I)** o los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** - ya sea directamente, o después de una o más etapas de reacción adicionales (por ejemplo, a través de la **Fórmula (II)** como se describió anteriormente). Tal acoplamiento puede llevarse a cabo usando un reactivo basado en paladio tal como ‘Rockphos Pd G3’ en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 en un solvente tal como tolueno.

En consecuencia, los compuestos de la **Fórmula (III)**, y sales de estos, pueden ser útiles como intermedios en la síntesis de ciertos compuestos de la **Fórmula (I)** o compuesto PROTAC de la **Fórmula (Ia)** o compuestos de la **Fórmula (II)**, y en consecuencia tales compuestos intermedios proporcionan un aspecto adicional de la memoria descriptiva.

Por lo tanto, en un aspecto adicional se proporciona un compuesto de la **Fórmula (III)**, como se muestra anteriormente, o una sal de este, en donde:

$\mathbf{G^X}$ es OH, Cl, Br, trifluorometanosulfonato o –NH($\mathbf{R^G}$) donde $\mathbf{R^G}$ es H o alquilo C_{1-3}; y

R^1, **p**, **X^1**, **R^N**, **n**, **m**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **Q^1**, **Q^2**, **Q^3**, **Q^4**, **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4**, **Y^5**, **R^3** y **q** pueden tomar cualquiera de los valores descritos en la presente para cada uno de aquellos grupos/variables, respectivamente.

G^X es OH, Cl, Br, trifluorometanosulfonato o –NH(**R^G**) donde **R^G** es alquilo C_{1-3} (por ejemplo Me).

En una modalidad, **G^X** es OH, Br, trifluorometanosulfonato o –NH(**R^G**) donde **R^G** es alquilo C_{1-3} (por ejemplo Me).

En una modalidad, **G^X** es OH, Br o –NH(**R^G**) donde **R^G** es alquilo C_{1-3} (por ejemplo Me).

En una modalidad, **G^X** es OH o Br.

En una modalidad, **G^X** es OH.

En una modalidad, **G^X** es Br.

En una modalidad, **G^X** es Cl.

En una modalidad, **G^X** es trifluorometanosulfonato.

En una modalidad, **G^X** es –NH(**R^G**) donde **R^G** es H o alquilo C_{1-3}.

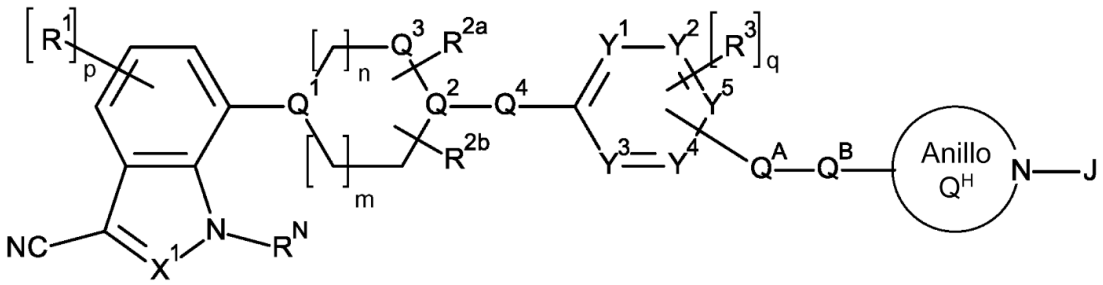
En una modalidad, **G^X** es –NH(**R^G**) donde **R^G** es alquilo C_{1-3}.

En una modalidad, **G^X** es –NH(Me).

En modalidades adicionales de esta memoria descriptiva, la **Fórmula (III)** puede ser **L^X—G^X** en donde **L^X** puede ser cualquiera de los grupos (1) a (43) indicados anteriormente en relación con la **Fórmula (Ia)**; y donde **G^X**

puede tomar cualquiera de los valores descritos en la presente para $\mathbf{G^x}$.

Como se demuestra en la sección experimental de aquí en adelante, ciertos compuestos de la **Fórmula (I)** y los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** pueden prepararse usando un compuesto intermedio de la **Fórmula (IV)**:



(IV)

o una sal de este, como se define a continuación. Por ejemplo, un compuesto de la **Fórmula (IV)**, o sal de este, donde **J** es H (es decir, un compuesto de amina secundaria) puede acoplarse a un fragmento químico adicional, usando una química bien conocida por el experto y ejemplificada en la sección experimental de aquí en adelante, para proporcionar un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, ya sea directamente, o después de una o más etapas de reacción adicionales.

A su vez, tal compuesto de la **Fórmula (IV)** donde **J** es H puede prepararse convenientemente a través de la desprotección de una forma *N*-protegida del compuesto de amina mencionado anteriormente. En consecuencia, los

compuesto de la **Fórmula (IV)** donde **J** es H pueden preparase convenientemente usando un compuesto de la **Fórmula (IV)** donde **J** es $\mathbf{PG^2}$ donde $\mathbf{PG^2}$ es un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} tal como *terc*-butoxicarbonilo). Por lo tanto, los compuestos de la **Fórmula (IV)** donde **J** es $\mathbf{PG^2}$ son intermedios útiles en la preparación del compuesto de la **Fórmula (I)** y PROTAC de la **Fórmula (Ia)** y proporcionan un aspecto adicional de la memoria descriptiva.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la memoria descriptiva se proporciona un compuesto de la **Fórmula (IV)** como se ilustró anteriormente, o una sal de este, en donde:

J es H o $\mathbf{PG^2}$ donde $\mathbf{PG^2}$ es un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo un grupo de *terc*-butoxicarbonilo);

$\mathbf{Q^A}$ es $\mathbf{-G-Q^H-}$ o **-G-**(alquileno C_{1-5})-;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O-, o -N($\mathbf{R^G}$)- donde $\mathbf{R^G}$ es H o alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $\mathbf{-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-}$ o alquileno C_{1-3} opcionalmente se sustituye por uno o más F (p. ej., 1 o 2); donde:

$\mathbf{Q^{B1}}$ y $\mathbf{Q^{B3}}$ representan cada uno independientemente un enlace directo o alquileno C_{1-2};

$\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$, $-O-CH_2CH_2-O-$, -O- o -N($\mathbf{R^J}$)- donde $\mathbf{R^J}$ es H o alquilo C_{1-3};

y cada **Q^H** (que incluye el "**anillo Q^H**" unido a **J**) es independientemente un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

donde los valores de **anillo Q^A**, **Q^B** y **Q^H** se seleccionan de manera que la **Fórmula (IV)** no contiene ningún enlace N–N o N–O;

y donde **R^1**, **p**, **X^1**, **R^N**, **n**, **m**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **Q^1**, **Q^2**, **Q^3**, **Q^4**, **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4**, **Y^5**, **R^3** y **q** pueden tomar cualquiera de los valores definidos en la presente para cada uno de estos grupos/variables, respectivamente.

En una modalidad, cada **Q^H** (que incluye el "**Anillo Q^H**" unido a **J**) es independientemente un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4-12-miembros.

En una modalidad, el **Anillo Q^H** es piperidin-1,4-diilo o piperazin-1,4-diilo.

En una modalidad, **J** es H.

En una modalidad, **J** es **PG^2**.

En una modalidad, **PG^2** es alcoxicarbonilo C_{1-6}.

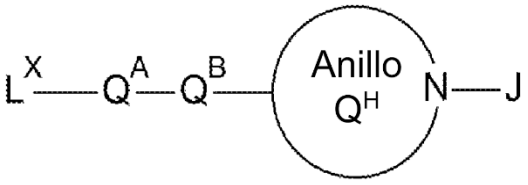
En una modalidad, **PG^2** es *terc*-butoxicarbonilo.

En una modalidad, donde **PG^2** es alcoxicarbonilo C_{1-6} (p. ej., *terc*-butoxicarbonilo*)* se excluye el elemento 'y sales de este' de la reivindicación.

En modalidades adicionales, el compuesto de la **Fórmula (IV)** puede tomar cualquier combinación de valores alternativos mencionados en relación con **Q^A**, **Q^B y Q^H** en

cualquier otro contexto, modalidad, aspecto o reivindicación que se encuentre en la presente.

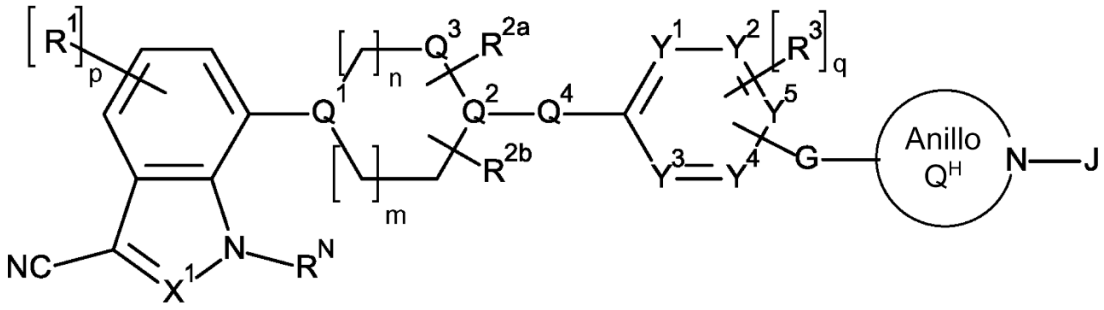
En modalidades adicionales de esta memoria descriptiva, la **Fórmula (IV)** puede ser la **Fórmula (IVa):**



(IVa)

donde $\mathbf{L^X}$ puede ser cualquiera de los grupos (1) a (43) enumerados anteriormente en relación con la **Fórmula (Ia);** y donde $\mathbf{Q^A}$, $\mathbf{Q^B}$, $\mathbf{Q^H}$ y **J** pueden tomar cualquiera de los valores descritos en la presente para cada uno de dichos grupos, respectivamente.

Como también se demuestra en la sección experimental a continuación, ciertos compuestos de la **Fórmula (I)** y los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** pueden prepararse usando un compuesto intermedio de la **Fórmula (V):**



(V)

o una sal de este, en donde:

X^X es N sustituido por **J** donde **J** es H;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, o $-N(R^G)-$ donde **R^G** es H o alquilo C_{1-3};

anillo Q^H es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

donde los valores del **anillo G** y **Q^H** se seleccionan de manera que la **Fórmula (V)** no contiene ningún enlace N-N o N-O;

y donde **R^1**, **p**, **X^1**, **R^N**, **n**, **m**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **Q^1**, **Q^2**, **Q^3**, **Q^4**, **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4**, **Y^5**, **R^3** y **q** pueden tomar cualquiera de los valores definidos en la presente para cada uno de estos grupos/variables, respectivamente.

Tal compuesto de la **Fórmula (V)** puede convertirse en un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)** a través de aminación reductora o alquilación u otra química de acoplamiento conocida por el experto – para proporcionar el compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)** ya sea directamente, o después de una o más etapas adicionales.

A su vez, como se muestra en la sección experimental de aquí en adelante, tal compuesto de la **Fórmula (V)**, o una sal de este, puede prepararse convenientemente por desprotección del compuesto *N*-protegido correspondiente. Tal forma *N*-protegida puede ser

una forma protegida con BOC (es decir *terc*-butoxicarbonilo) o puede usar otro grupo protector de N conocido por el experto. En consecuencia, tales compuestos *N*-protegidos también son intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la **Fórmula (I)** y los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** y proporcionan un aspecto adicional de la memoria descriptiva.

En consecuencia, un aspecto de la memoria descriptiva proporciona un compuesto de la **Fórmula (V)**, o una sal de este, como se describió anteriormente excepto que $\mathbf{X^X}$ es N sustituido por **J** donde **J** es $\mathbf{PG^3}$ y $\mathbf{PG^3}$ es un grupo protector. En una modalidad, $\mathbf{PG^3}$ es alcoxicarbonilo C_{1-6}. En una modalidad, $\mathbf{PG^3}$ es *terc*-butoxicarbonilo. En una modalidad, donde $\mathbf{PG^3}$ es alcoxicarbonilo C_{1-6} (p. ej., *terc*-butoxicarbonilo*)* se excluye el elemento 'y sales de este' de la reivindicación.

Otros compuestos de la **Fórmula (I)** y los PROTAC de la **Fórmula (Ia)** — y sales de estos— pueden prepararse a partir de un compuesto intermedio de la **Fórmula (V)**, o una sal de este, como se describió anteriormente, excepto que $\mathbf{X^X}$ es C=O. Tal intermedio puede convertirse en un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)** mediante química de aminación reductora usando un compuesto que contiene amina adecuada, usando un compuesto adecuado que contenga amina, usando condiciones de aminación reductora

bien conocidas por el experto, ya sea directamente o a través de una o más etapas sintéticas adicionales.

A su vez, como se demuestra en la sección experimental de aquí en adelante, tales compuestos de la **Fórmula (V)** donde $\mathbf{X^X}$ es C=O pueden prepararse convenientemente a partir del compuesto correspondiente donde la cetona se encuentra protegida/enmascarada como un cetal. En consecuencia, tales compuestos de cetal, y sales de estos son intermedios útiles en la preparación de un compuesto de la **Fórmula (I)** o un PROTAC de la **Fórmula (Ia)** y proporcionan un aspecto adicional de la memoria descriptiva.

En consecuencia tal compuesto cetal se puede representar como un compuesto de la **Fórmula (V)**, o sal de este, como se describió anteriormente, excepto que $\mathbf{X^X}$ es C sustituido por $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$; donde $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$ son cada uno alcoxi C_{1-6}; o $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$ juntos representan $-O-(CH_2)_{\mathbf{u}}-O-$ donde **u** es 2 o 3.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la memoria descriptiva se proporciona un compuesto de la **Fórmula (V)**, como se ilustró anteriormente, o una sal de este, en donde:

$\mathbf{X^X}$ se selecciona de:

(i) N sustituido por **J** donde **J** es H o $\mathbf{PG^3}$ donde $\mathbf{PG^3}$ es un grupo protector; y

(ii) C sustituido por oxo, o por $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$; donde $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$ son cada uno alcoxi C_{1-6};

o $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$ representan juntos $-O-(CH_2)_{\mathbf{u}}-O-$ donde **u** es 2 o 3;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, o $-N(\mathbf{R^G})-$ donde $\mathbf{R^G}$ es H o alquilo C_{1-3};

anillo $\mathbf{Q^H}$ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

y los valores de **G** y **Anillo $\mathbf{Q^H}$** se seleccionan de manera que la **Fórmula (V)** no contenga ninguno de los enlaces N-N o N-O;

y donde $\mathbf{R^1}$, **p**, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{R^N}$, **n**, **m**, $\mathbf{R^{2a}}$, $\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, $\mathbf{Q^3}$, $\mathbf{Q^4}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$, $\mathbf{Y^5}$, $\mathbf{R^3}$ y **q** pueden tomar cualquiera de los valores definidos en la presente para cada uno de estos grupos/variables, respectivamente.

En una modalidad, **J** es H.

En una modalidad, **J** es $\mathbf{PG^3}$.

En una modalidad, $\mathbf{PG^3}$ es alcoxicarbonilo C_{1-6}.

En una modalidad, $\mathbf{PG^3}$ es *terc*-butoxicarbonilo.

En una modalidad, $\mathbf{X^X}$ es C=O.

En una modalidad, $\mathbf{X^X}$ es C sustituido por $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$; donde $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$ son cada uno alcoxi C_{1-6}.

En una modalidad, $\mathbf{X^X}$ es C sustituido por $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$; donde $\mathbf{R^{U1}}$ y $\mathbf{R^{U2}}$ juntos representan $-O-(CH_2)_{\mathbf{u}}-O-$ donde **u** es 2 o 3 (por ejemplo **u** = 2).

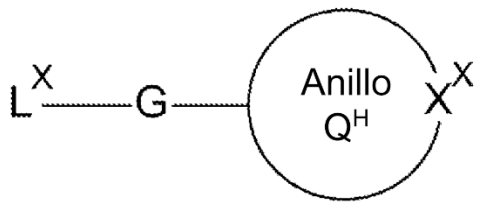
En una modalidad, **G** es un enlace directo u $-O-$.

En una modalidad, el **Anillo Q^H** es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4-12-miembros.

Los valores de **Anillo Q^H** pueden tomar cualquiera de los valores mencionados en la presente para **Q^H**.

En una modalidad, el **Anillo Q^H** es un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo 9-azaespiro[5.5]undecano o un anillo 3,9-diazaespiro[5.5]undecano.

En modalidades adicionales de esta memoria descriptiva, la **Fórmula (V)** puede ser la **Fórmula (Va):**



(Va)

donde **L^X** puede ser cualquiera de los grupos (1) a (43) enumerados anteriormente en relación con la **Fórmula (Ia);** y donde **G, Anillo Q^H** y **X^X** pueden tomar cualquiera de los valores descritos en la presente para cada uno de dichos grupos, respectivamente.

Además de los métodos descritos anteriormente, los compuestos de las **Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V)** y los compuesto PROTAC que incluyen la **Fórmula (Ia)** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos generales y

transformaciones químicas demostradas en la sección experimental de aquí en adelante y usando procedimientos estándar y conocimientos conocidos por el químico experto.

En modalidades adicionales de esta memoria descriptiva se proporciona(n) compuesto(s), o una sal de este, en donde dicho(s) compuesto(s) se selecciona(n) de uno o más de los "**intermedios**" indicados de aquí en adelante en la sección experimental.

Debe entenderse que el compuesto de un **intermedio** indicado de aquí en adelante se relaciona con el nombre químico del título indicado en la sección experimental, y no se limita de ninguna manera por el método de preparación ni por si un compuesto intermedio dado se aisló en forma de una sal en lugar de como una molécula neutra.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, como se define en la presente, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al

cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unido a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, como se define en la presente, para usarse en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, como se define en la presente, para usarse en el tratamiento de un tumor sólido.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, como se define en la presente, para usarse en el tratamiento de un tipo de tumor sensible al AR.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente

aceptable de esta, como se define en la presente, para usarse en el tratamiento de tipos de tumores que contienen una o más formas mutadas del receptor de andrógenos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, como se define en la presente, para usarse en el tratamiento del cáncer de próstata (por ejemplo CRPC, por ejemplo CRPC metastásico).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, como se define en la presente, para usarse en el tratamiento del cáncer mutado en AR.

En cualquier modalidad, aspecto o reivindicación en la presente que mencione “cáncer” sin especificidad adicional, pueden proporcionarse modalidades, aspectos o reivindicaciones adicionales donde dicho cáncer es (o incluye) cáncer de mama AR+.

La composición puede estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular) Las composiciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales que son bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Para mayor información sobre las formulaciones se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del huésped que se tratará y de la ruta particular de administración.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos de los compuestos de la presente memoria descriptiva variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad del estado patológico, la edad y sexo del animal o paciente y

la ruta de administración, de acuerdo con los principios bien conocidos de la medicina.

Como se explicó anteriormente, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser valiosos como agentes antitumorales, en particular como inhibidores selectivos de la proliferación, supervivencia, motilidad, diseminación e invasividad de células cancerosas de mamíferos, que conducen a la inhibición del crecimiento y supervivencia tumoral y a la inhibición del crecimiento tumoral metastásico. Particularmente, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser valiosos como agentes antiproliferativos y antiinvasivos en la contención y/o tratamiento de enfermedades tumorales sólidas.

En consecuencia, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la degradación del receptor de andrógenos y que se encuentran implicados en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación y supervivencia de las células tumorales y a la capacidad migratoria e invasividad de las células tumorales metastásicas. Además, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son tratables mediante degradación de receptores de andrógenos, *es decir*, los compuestos pueden usarse para producir un

efecto de degradación del receptor de andrógenos en un animal de sangre caliente que necesite tal tratamiento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal de este, como se define en la presente, para usarse como medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal de este, como se define en la presente, para usarse en la terapia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal de este, como se define en la presente, para usarse en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**,

[o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal de este, como se define en la presente, para usarse en la producción de un efecto antiproliferativo (por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para la producción de un efecto antiproliferativo (por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal efecto, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia**)] o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, como se define en la presente,.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal de este, como se define en la presente, para usarse como agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedades tumorales sólidas (por ejemplo: en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéutico aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para usarse como agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedades tumorales sólidos (por ejemplo: en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para producir un efecto antiinvasivo mediante la contención y/o tratamiento de una enfermedad tumoral sólida, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal efecto, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que

contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para usarse en la prevención o tratamiento del cáncer (por ejemplo: en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento del cáncer (por ejemplo: en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para la prevención o tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento, que comprende

administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para usarse en la prevención o tratamiento de tumores sólidos (por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de tumores sólidos (por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para la prevención o

el tratamiento de tumores sólidos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para usarse en la prevención o tratamiento de tipos de tumores que son sensibles a la degradación de los receptores de andrógenos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que son sensibles a la degradación de receptores de andrógenos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que son sensibles a la degradación de los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej. unido a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como definido en la presente.

Como se explicó anteriormente, los tipos de tumores que son sensibles a la degradación de los receptores de andrógenos incluyen cáncer de próstata (por ejemplo, el cáncer de próstata resistente a castración (CRPC), por ejemplo CRPC metastásico).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)]** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para proporcionar un efecto degradante sobre los receptores de andrógenos (por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para proporcionar un efecto degradante sobre los receptores de andrógenos (por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para proporcionar un efecto degradante sobre los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal efecto, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre los receptores de andrógenos (por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre los receptores de andrógenos (por ejemplo, en un animal de sangre caliente tal como el hombre).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal efecto, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (por ejemplo unido a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para usarse en el tratamiento de tipos de tumores que albergan mutaciones del receptor de andrógenos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que albergan mutaciones del receptor de andrógenos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para la prevención o tratamiento de aquellos tipos de tumores que albergan mutaciones del receptor de andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal prevención o tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p.

ej., ligada a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

Como se mencionó anteriormente, los tipos de tumores que se conoce que albergan mutaciones de los receptores de andrógenos incluyen tumores de próstata y, por lo tanto, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a castración (CRPC) y metastásico (CRPC).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para usarse en el tratamiento del cáncer de próstata (por ejemplo, el cáncer de próstata resistente a castración (CRPC), por ejemplo, CRPC metastásico).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata

(por ejemplo, el cáncer de próstata resistente a castración (CRPC), por ejemplo, CRPC metastásico).

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un método para tratar el cáncer de próstata (por ejemplo, el cáncer de próstata resistente a castración (CRPC), por ejemplo CRPC metastásico) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)**, [o un compuesto PROTAC que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa E3 de ubiquitina y (p. ej., unida a) una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)**] o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente.

En una modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, dicho cáncer es cáncer de próstata.

En una modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, dicho cáncer es CRPC.

En una modalidad donde el cáncer se menciona en la presente, dicho cáncer es CRPC metastásico.

Abreviaturas y condiciones experimentales generales

Se usan las siguientes abreviaturas: AcOH = Ácido acético; AIBN = 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); Ac. = acuoso; Boc = butoxicarbonilo; Brettphos = 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-

1,1'-bifenil; Brettphos Pd G3 = metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'- triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1' -bifenil)]paladio(II); *terc*-butilBrettPhos = Di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina; *terc*-BuOH = *terc*-butanol; CDI = 1,1'-carbonildiimidazol; CPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo; Dave-phos-Pd G3 = Methanesulfonato de 2-diciclohexilfosfino-2-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenil(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II); DCM = diclorometano; DEA = dietilamina; DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA = *N*,*N*-diisopropiletilamina; Cbz = carboxibencilo; DMAP = 4-(dimetilamino)piridina; Periodinano de Dess-Martin = triacetato de 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]yodaoxol-1,1,1(3*H*)-triilo; DMF = *N*,*N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); Ephos = diciclohexil(3-isopropoxi-2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano; Et_2O = dietil éter; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; FSC = cromatografía ultrarrápida de sílice; h = hora(s); HATU = 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio; HOBt = hidroxibenzotriazol; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; IPA = alcohol isopropílico; LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de

litio; MeCN = acetonitrilo; MeOH = metanol; min = minutos; *m/z* = relación de masa a carga observada para el(los) pico(s) principal(es) en espectrometría de masas; MTBE = metil-*terc*-butil-éter; 2-MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano; NBS = *N* bromosuccinimida; NMP = *N*-metil-2-pirrolidona; NMR = resonancia magnética nuclear; $[Pd(cinamil)Cl]_2$ = Di-clorobis[(1,2,3-)-1-fenil-2-propenil]dipaladio(II); $PdCl_2$(dtbpf) = [1,1'-Bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); $Pd_2(dba)_3$ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio; $PDCl_2(PPh_3)_2$ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); Pd-PEPPSI-$IHept^{Cl}$ = dicloro[1,3-bis(2,6-di-4-heptilfenil)imidazol-2-ildieno(3-cloropiridil)paladio(II); Pd-PEPPSI-IPent = dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II), $Pd(dppf)_2Cl_2$-DCM = complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro con diclorometano; $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ = Bis(tri-*terc*-butilfosfina)palladio(0); RockPhos = 2-di(*terc*-butil)fosfino-2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metilbifenil; RockPhos Pd G3 = metanosulfonato de [(2-di- *terc*-butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2-aminobifenil)]-paladio (II); TA = temperatura ambiente (~17-25 °C); RuphOS = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil; RuPhos Pd G3 = metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-iso-

propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)-paladio(II); TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; sat. = saturado; SFC = Cromatografía de fluido supercrítico; S Phos = 2-diciclohexilfosfino-2,6-di-metiloxi-1,1-bifenil; Xantfos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; XPhos = 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil.

La **NMR** se llevó a cabo a 300 – 500 MHz en DMSO deteurado y a una temperatura de 20-30 °C a menos que se indique de cualquier otra manera. Se usan las siguientes abreviaturas estándar para los datos de RMN: s = singlete, d = doblete, m = multiplete, br = ancho, dd = doblete de dobletes, q = cuarteto, dt = doblete de tripletes, etc.

La HPLC preparativa de fase inversa (RP HPLC) que usa una mezcla menos polares de eluyentes (p. ej., agua y MeCN) típicamente puede implicar un gradiente durante 10-20 minutos, a 40-50 ml por minuto, a partir de una mezcla 95:5 de solventes a una mezcla 5: 95. Las siguientes condiciones de columna y eluyente se usan en la presente descripción:

Columna A: Columna Waters XSelect CSH C18 ODB, sílice de 5 µm, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud

Eluyente A: Mezclas menos polares de agua (que contienen 0,1 % de ácido fórmico) y MeCN

Eluyente B: Mezclas menos polares de agua (que contienen 0,1 % de NH_3) y MeCN

Después de la HPLC (que frecuentemente implica la presencia de ácido fórmico o ácido trifluoroacético en el eluyente), las fracciones que contenían el producto deseado se trataron en algunos casos con una base adecuada como parte de una etapa de elaboración adicional para garantizar el suministro del compuesto del título como una molécula neutra en lugar de una sal, en consecuencia, donde se menciona "Tratamiento básico A": las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron para eliminar MeCN. El fracciones resultante, principalmente acuosas, se basificaron con una solución de $NaHCO_3$ (p. ej., 50 ml) y se extrajeron en DCM (p. ej., 3 × 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaCl (p. ej., 100 ml), se secaron (p. ej., con Na_2SO_4 o $MgSO_4$) y se concentraron para dar el compuesto del título.

Concentración / Evaporación: donde las soluciones o mezclas se describen como concentradas o evaporadas, esto generalmente se realiza en un evaporador giratorio a presión reducida usando un baño de agua tibia o caliente.

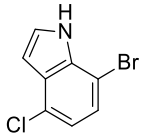
Sales: Cuando ciertos compuestos se obtuvieron como una sal de adición de ácido, por ejemplo una sal de monoclorhidrato o una sal de bisclorhidrato, se asume la estequiometría de la sal, basado en el número y la naturaleza de los grupos básicos en el compuesto, y puede no se han determinado experimentalmente, p. ej., mediante datos de análisis elemental.

Denominación química: En general se nombraron ejemplos y compuestos intermedios usando ACD Name, "Structure to Name" ("Estructura para dar nombre)" parte de ChemDraw Ultra (CambridgeSoft) o Biovia Draw 2016,

Ejemplo 1:

Intermedio 1a:

7-bromo-4-cloro-1*H*-indol

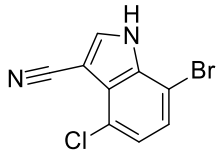


Se añadió 1-bromo-4-cloro-2-nitro-benceno (7x 100 g, 422,9 mmol) a THF (7x 700 ml) seguido de la adición gota a gota de bromuro de vinilmagnesio (1M, 7x 1,69 l) a -60 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió NH_4Cl (ac., 2,0 L) a la solución a 0 °C y las mezclas de producto se combinaron y se extrajeron en EtOAc (2,0 l). La capa orgánica se lavó con solución de NaCl (1,0 l) y el solvente se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna, gradiente de elución 10 a 25 % de EtOAc en Et_2O, para dar el compuesto del título (260 g, 34 %) como un sólido

amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,64 (1H, s), 6,93 (1H, m), 7,18 (2H, m), 8,35 (1H, s).

Intermedio 1b:

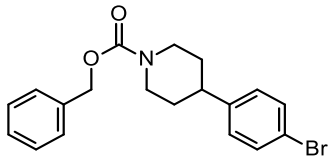
7-bromo-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió 7-bromo-4-cloro-1*H*-indol (4x 70,0 g, 303,7 mmol) a MeCN (4x 560 ml), seguido de la adición gota a gota de isocianato de clorosulfonilo (4x 51,6 g, 364,4 mmol, 4x 31,6 ml) a 0 °C y se agitó durante 2 horas. DMF (4x 266,0 g, 3,64 mol, 4x 280,0 ml) después se añadió gota a gota y la solución se continuó agitando a 0 °C durante 2 horas y después a TA durante 16 horas. Se añadió agua gota a gota a 10 °C hasta que se formó un sólido que se aisló mediante filtración. Los lotes de sólido se combinaron y se trituraron con Et_2O:EtOAc:DCM (4:1:1) para dar el compuesto del título (105,0 g, 33,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 7,22 – 7,24 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,50 – 7,52 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,46 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 255,1.

Intermedio 1c:

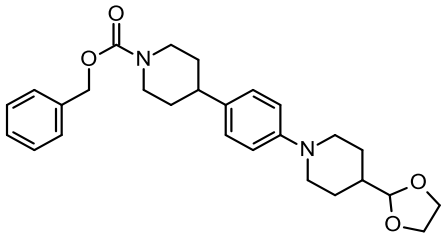
4-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se añadió clorocarbonato de bencilo (14,27 ml, 96,17 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una solución de 4-(4-bromofenil)piperidina (25,0 g, 100,98 mmol) y DIPEA (42,0 ml, 240,43 mmol) en 2-MeTHF (250 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas y después se inactivó con agua (250 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (250 ml), solución de NaCl (50 ml), se secó usando $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo como un aceite incoloro. El aceite se diluyó con IPA:agua (1:1, 200 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante 16 horas para dar el compuesto del título (32,9 g, 91 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,50 (2H, qd), 1,75 (2H, d), 2,72 (1H, m), 2,90 (2H, s), 4,14 (2H, d), 5,10 (2H, s), 7,18 – 7,26 (2H, m), 7,29 – 7,44 (5H, m), 7,45 – 7,53 (2H, m).

Intermedio 1d:

4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo

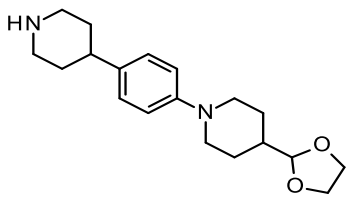


A 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina (15,02 g, 95,52 mmol), 4-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (32,5 g, 86,83 mmol) y Cs_2CO_3 (56,6 g, 173,67 mmol) en 1,4-dioxano (325 ml) bajo nitrógeno se añadió tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (2,52 g, 8,68 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno seguido de la adición de $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (2,21 g, 4,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 20 horas, se enfrió a TA y el sólido se filtró al vacío. El sólido se lavó con 1,4-dioxano (3x 65 ml) y el filtrado se evaporó para proporcionar un sólido amarillo pálido. El sólido se suspendió en ciclopentil metil éter:heptano (1:10, 300 ml), se agitó a 50 °C durante 30 minutos y después se dejó enfriar a TA durante 2 horas más. El sólido se filtró para dar el compuesto del título (28,9 g, 73,9 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,43 (4H, m), 1,57 – 1,67 (1H, m), 1,73 (4H, m), 2,54 – 2,63 (3H, m), 2,89 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,75 – 3,93 (4H, m),

4,13 (2H, m), 4,61 (1H, d), 5,09 (2H, s), 6,85 (2H, m), 7,06 (2H, m), 7,29 – 7,44 (5H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 451,5.

Intermedio 1e:

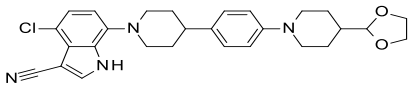
4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina



Se disolvió 4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo (762 mg, 1,69 mmol) en EtOH (20 ml) y se añadió Pd/C (10 %, 180 mg, 0,17 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 4 bar durante 16 horas. Después, el catalizador se separó mediante filtrado a través de una capa de Celite®, se eliminó el solvente a presión reducida y se azeotropizó con un exceso de MeCN. El producto se secó en un horno al vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título (449 mg, 84 %) como un sólido blanco ceroso. ^{1}H NMR δ 1,33 – 1,51 (4H, m), 1,54 – 1,68 (3H, m), 1,72 (2H, d), 2,4 – 2,46 (1H, m), 2,54 – 2,64 (4H, m), 3,01 (2H, d), 3,64 (2H, d), 3,74 – 3,94 (4H, m), 4,61 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,04 (2H, d); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 317,7.

Intermedio 1f:

4-cloro-7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

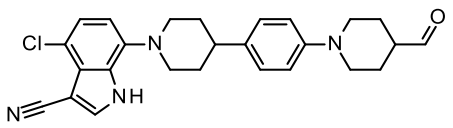


Se añadieron $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (0,218 g, 0,42 mmol) y CPhos (0,735 g, 1,68 mmol) a una mezcla desgasificada de 4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-[4-(4-piperidil)fenil]piperidina (11,72 g, 37,03 mmol) y 7-bromo-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (intermedio 1b) (8,6 g, 33,66 mmol) en 2-MeTHF (86 ml). Se añadió LHMDS (1M en THF, 118 ml, 117,81 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. La reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (200 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se formó un precipitado que se sentó entre las dos capas, este sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (25 ml) y se secó en horno al vacío a 50 °C durante la noche, para dar el compuesto del título (13,95 g, 84 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,39 (2H, m), 1,56 – 1,67 (1H, m), 1,67 – 1,78 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,88 – 2,03 (2H, m), 2,58 (3H, td), 2,71 – 2,82 (2H, m), 3,42 (2H, d), 3,66 (2H, d), 3,72 – 3,82 (2H, m), 3,82 – 3,91 (2H, m),

4,60 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,88 (2H, d), 7,04 – 7,21 (3H, m), 8,28 (1H, s), 12,21 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 491,5.

Intermedio 1g:

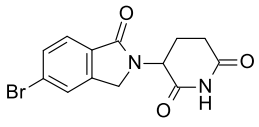
4-cloro-7-{4-[4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió HCl (2M, 274 ml, 547,83 mmol) en porciones a una suspensión de 4-cloro-7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo (13,45 g, 27,39 mmol) en THF (135 ml) a TA. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. La solución resultante se agrupó en un baño de hielo y se neutralizó con NaOH (2M, 180 ml) hasta que se alcanzó ~pH7. El producto se filtró y el sólido se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (12,85 g)como un sólido crema, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 1,64 (2H, s), 1,83 (2H, d), 1,88 – 2,06 (4H, m), 2,71 – 2,92 (4H, m), 3,40 (3H, d), 3,51 – 3,62 (3H, m), 6,85 (1H, d), 6,99 (2H, s), 7,15 (3H, d), 8,30 (1H, d), 9,63 (1H, s), 12,25 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 447,4.

Intermedio 1h:

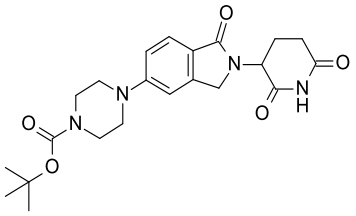
3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



Se añadió DIPEA (25 ml, 143,52 mmol) a 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (14,65 g, 47,57 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (11,74 g, 71,35 mmol) en MeCN (200 ml) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El sólido se lavó con MeCN (60 ml), MeCN:Et_2O (2:3, 50 ml) y Et_2O (2 x 50 ml) para dar el compuesto del título (13,1 g, 85 %) como un sólido azul oscuro; ^{1}H NMR δ 1,95 – 2,08 (1H, m), 2,34 – 2,46 (1H, m), 2,57 – 2,65 (1H, m), 2,91 (1H, m), 4,35 (1H, d), 4,48 (1H, d), 5,11 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,83 – 7,96 (1H, m), 10,98 (1H, s). *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 323,0.

Intermedio 1i:

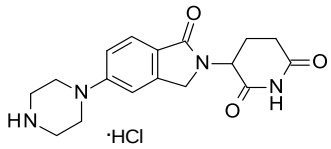
4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadieron Cs_2CO_3 (57,4 g, 176 mmol) y Pd-PEPPSI-IPent (2,33 g, 2,94 mmol) en una porción a una solución desgasificada de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,22 g, 76,36 mmol) y 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (19,0 g, 58,74 mmol) en 1,4-dioxano (590 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (1 l) y se lavó secuencialmente con 5 % de AcOH en agua (500 ml) y solución de NaCl (500 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se trituró con EtOAc (250 ml), se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con Et_2O (100 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (22,1 g, 88 %) como un sólido gris; ^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 1,96 (1H, d), 2,31 – 2,41 (1H, m), 2,59 (1H, d), 2,87 (1H, s), 3,29 (4H, d), 3,47 (4H, d), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 7,07 (2H, d), 7,54 (1H, d), 10,92 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 429,2.

Intermedio 1j:

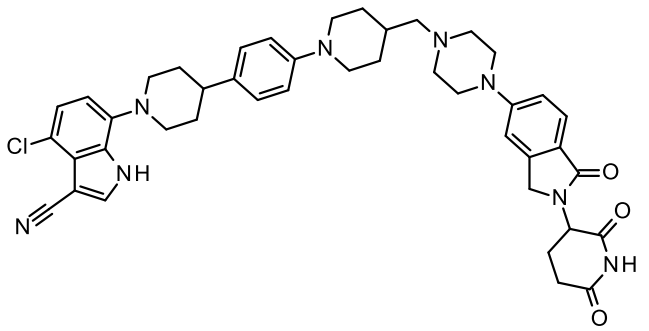
Clorhidrato de 3-[1-oxo-5-(piperazin-1-il)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona



Se añadió una solución de HCI 4 M en 1,4-dioxano (8,75 ml, 35,0 mmol) a 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,50 g, 3,50 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a TA. La reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió EtOAc (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y el sólido se lavó con EtOAc (2 x 5 ml) y después se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,08 g, 85 %) como un sólido gris oscuro (sal de HCl); ^{1}H NMR δ 1,97 (1H, dd), 2,36 – 2,44 (1H, m), 2,60 (1H, d), 2,84 – 2,99 (1H, m), 3,23 (4H, s), 3,5 – 3,57 (4H, m), 4,27 (1H, s), 4,34 (1H, s), 5,06 (1H, dd), 7,11 – 7,18 (2H, m), 7,59 (1H, d), 9,17 (2H, s), 10,93 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 329,0.

Ejemplo 1:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



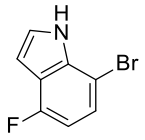
Se agitaron 4-cloro-7-{4-[4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo (intermedio 1g) (9,3 g, 20,81 mmol) y clorhidrato de 3-[1-oxo-5-(piperazin-1-il)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona (intermedio 1j) (7,97 g, 21,85 mmol) en NMP (65,0 ml) a TA seguido de DIPEA (3,81 ml, 21,85 mmol). Después de agitar durante 5 horas, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,29 g, 24,97 mmol) en una porción y se agitó a TA durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua (260 ml), se agitó durante 30 minutos y después se filtró al vacío. El sólido se lavó con agua (10 ml) y se disolvió en IPA:DCM (1:3, 720 ml), se lavó con

solución de $NaHCO_3$ (180 ml), solución de NaCl (180 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 50 a 100 % de EtOAc en heptano seguido de 0-7 % de MeOH en DCM para proporcionar un sólido crema. El sólido se suspendió en MeCN (65 ml) y se agitó a 80 °C durante 1 hora. La suspensión se dejó enfriar a TA durante 16 horas y se filtró al vacío para dar el compuesto del título (6,06 g, 38,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,17 - 1,29 (2H, m), 1,64 - 1,74 (1H, m), 1,83 (4H, br t), 1,91 - 2,02 (3H, m), 2,23 (2H, br d), 2,31 - 2,43 (2H, m), 2,51 - 2,54 (4H, m), 2,54 - 2,66 (4H, m), 2,78 (2H, br t), 2,85 - 2,95 (1H, m), 3,29 - 3,31 (4H, m), 3,42 (2H, br d), 3,64 (2H, br d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,91 (2H, d), 7,05 - 7,08 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,13 (2H, br d), 7,16 (1H, d), 7,53 (1H, d), 8,32 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,26 (1H, br s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 759,8.

Ejemplo 2

Intermedio 2a:

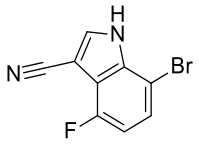
7-bromo-4-fluoro-1*H*-indol



Se disolvió 1-bromo-4-fluoro-2-nitro-benceno (6x 100,0 g, 454 mmol) en THF (6x 700,0 ml) a -45 °C seguido de la adición gota a gota de bromuro de vinilmagnesio (1M, 6x 1,82 l) bajo nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. Se añadió NH_4Cl (ac., 2,0 l) a la solución y se combinaron los 6 lotes. El THF se evaporó y el producto se extrajo con EtOAc (9,0 l), se lavó con solución de NaCl (1,0 l), se secó con Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, gradiente de elución de 0 a 20 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (148,5 g, 24,3 %) como un aceite marrón. ^1H NMR δ 6,64 (1H, s), 6,78 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,45 (1H, s), 11,65 (1H, s).

Intermedio 2b:

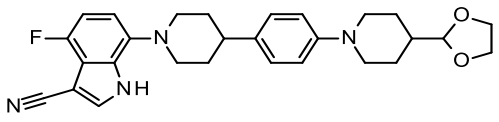
7-bromo-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió 7-bromo-4-fluoro-1*H*-indol (140,0 g, 654 mmol) a MeCN (848 ml) seguido de isocianato de clorosulfonilo (111,1 g, 785 mmol, 68,2 ml) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió DMF (574,0 g, 7,85 mol, 604 ml) gota a gota a la solución a 0 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (1,6 l) y el sólido resultante se lavó con agua (100,0 ml) para obtener un sólido amarillo. El sólido amarillo se extrajo en EtOAc (500,0 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con Et_2O:EtOAc (4:1, 800,0 ml), para dar el compuesto del título (100,78 g, 62,9 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR δ 7,03 (1H, m), 7,50 (1H, m), 8,40 (1H, m), 12,77 (1H, s); *m/z*: ES$^-$ $[M-H]^-$ = 237,0.

Intermedio 2c:

7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

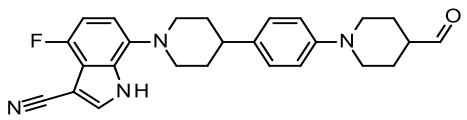


$[Pd(cinamil)Cl]_2$ (0,068 g, 0,13 mmol), CPhos (0,228 g, 0,52 mmol), 4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina intermedio 1e (3,64 g,

11,50 mmol) y 7-bromo-4-fluoro-1H-indol-3-carbonitrilo intermedio 2b (2,5 g, 10,46 mmol) se desgasificaron en 2-MeTHF (25 ml) durante 10 minutos. Se añadió LHMDS (1M in THF, 36,6 ml, 36,60 mmol) en una porción y la reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción, se enfrió a TA, se diluyó con agua (65 ml) y se estiró durante 10 minutos. Se formó un precipitado que se sentó entre las dos capas, esta se recogió mediante filtración y se lavó con agua (25 ml) y se secó en horno al vacío a 50 °C durante 16 horas para dar el compuesto del título (3,41 g, 68,7 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,39 (2H, qd), 1,56 – 1,67 (1H, m), 1,67 – 1,77 (2H, m), 1,77 – 1,86 (2H, m), 1,94 (2H, qd), 2,52 – 2,64 (3H, m), 2,68 – 2,8 (2H, m), 3,36 (2H, d), 3,66 (2H, d), 3,72 – 3,91 (4H, m), 4,60 (1H, d), 6,80 (1H, dd), 6,85 – 6,94 (3H, m), 7,12 (2H, d), 8,24 (1H, s), 12,19 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 475,5.

Intermedio 2d:

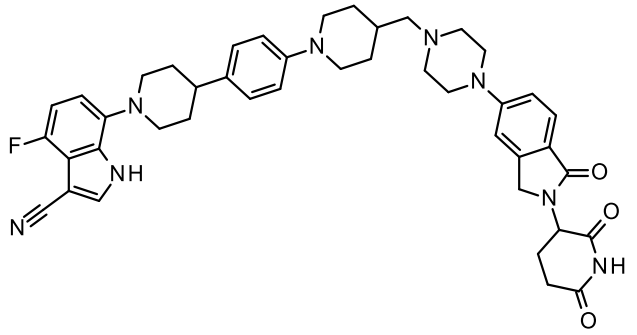
4-fluoro-7-{4-[4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



A una suspensión agitada de 7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (3,41 g, 7,19 mmol) en THF (34,0 ml) a TA se añadió HCl (2M, 71,9 ml, 143,71 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas, se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con NaOH (2 M) hasta que se alcanzó un pH7. La mezcla se extrajo con 2-MeTHF (2x 100 ml), después, los extractos orgánicos se lavaron con solución de NaCl:agua (1:1, 50 ml), se secaron pasando a través de un cartucho de separación de fases, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se suspendió en MeCN (50 ml) a 80 °C durante 1 hora y después se enfrió a TA durante 16 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con exceso de MeCN y se secó al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título (2,45 g, 79 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,53 – 1,66 (2H, m), 1,78 – 1,88 (2H, m), 1,88 – 2,03 (4H, m), 2,43 – 2,48 (1H, m), 2,53 – 2,63 (1H, m), 2,7 – 2,85 (4H, m), 3,37 (2H, d), 3,55 (2H, dt), 6,82 (1H, dd), 6,87 – 6,96 (3H, m), 7,14 (2H, d), 8,26 (1H, d), 9,64 (1H, d), 12,23 (1H, s); *m/z*: ES- $[M-H]^-$ = 429,3.

Ejemplo 2:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



4-fluoro-7-{4-[4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1H-indol-3-carbonitrilo (3,46 g, 8,04 mmol) y 3-[1-oxo-5-(piperazin-1-il)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona HCl intermedio 1j (3,08 g, 8,44 mmol) se suspendieron en DCM (25,0 ml) y IPA (8,3 ml) a TA. Se añadió DIPEA (1,47 ml, 8,44 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 2 horas. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,04 g, 9,64 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con IPA:DCM (1:3, 135 ml), se lavó con agua (70 ml), solución de $NaHCO_3$ (70 ml), solución de NaCl (75 ml) y se secó pasando a través de un cartucho de separación de fases. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 50 a 100 % de EtOAc en heptano seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones se evaporaron y el producto se agitó en MeCN (35 ml) a 80 °C durante 1 hora y después se enfrió a TA durante 16 horas. El sólido se recogió mediante

filtración, se lavó con MeCN (10 ml) y se secó al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título (3,5 g, 58,6 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,16 – 1,3 (2H, m), 1,63 – 1,75 (1H, m), 1,76 – 1,88 (4H, m), 1,9 – 2,03 (3H, m), 2,23 (2H, d), 2,31 – 2,42 (1H, m), 2,52 (4H, d), 2,54 – 2,68 (4H, m), 2,71 – 2,81 (2H, m), 2,85 – 2,96 (1H, m), 3,31 (4H, s), 3,37 (2H, d), 3,64 (2H, d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,82 (1H, dd), 6,86 – 6,97 (3H, m), 7,06 (2H, d), 7,13 (2H, d), 7,52 (1H, d), 8,26 (1H, s), 10,93 (1H, s), 12,23 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 743,5.

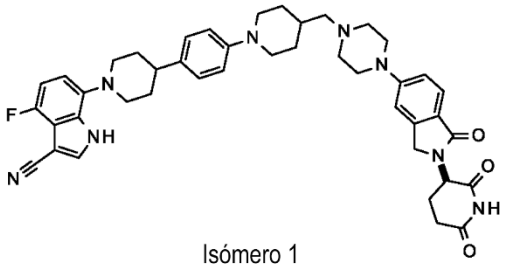
Ejemplos 3 y 4

Los enantiómeros de 7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (Ejemplo 2) (30 mg, 0,04 mmol) se separaron en un Sepiatec 100 SFC usando condiciones SFC Regis (R,R) Whelk-01, 21,1 x 250 mm, 5 micras, 50 % MeOH/MeCN 3:7 / 50 % scCO2 a una velocidad de flujo de 60 ml/min, 40 °C para dar, en orden de elución, **Ejemplo 3** (isómero 1, 9,0 mg, 30,0 %) y **Ejemplo 4** (isómero 2, 7,2 mg, 24,0 %) como sólidos blancos.

Ejemplo 3:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



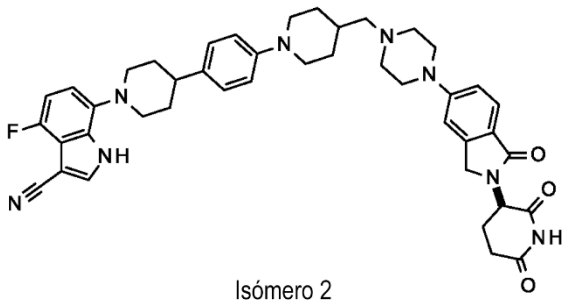
Isómero 1

^{1}H NMR δ 1,17 – 1,31 (2H, m), 1,64 – 1,76 (1H, m), 1,78 – 1,88 (4H, m), 1,89 – 2,03 (3H, m), 2,23 (2H, d), 2,34 – 2,4 (1H, m), 2,51 – 2,53 (4H, m), 2,53 – 2,55 (1H, m), 2,55 – 2,59 (1H, m), 2,61 (2H, d), 2,71 – 2,81 (2H, m), 2,84 – 2,96 (1H, m), 3,25 – 3,31 (4H, m), 3,37 (2H, d), 3,64 (2H, d), 4,16 – 4,37 (2H, m), 5,04 (1H, dd), 6,82 (1H, dd), 6,87 – 6,96 (3H, m), 7,02 – 7,09 (2H, m), 7,13 (2H, d), 7,52 (1H, d), 8,26 (1H, d), 10,93 (1H, s), 12,23 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 743,5; >99 % ee.

Ejemplo 4:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



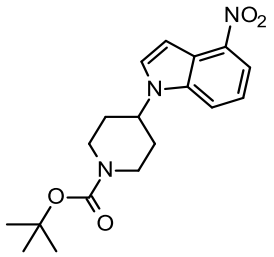
Isómero 2

^{1}H NMR δ 1,24 (3H, s), 1,63 – 1,76 (1H, m), 1,77 – 1,88 (4H, m), 1,89 – 2,03 (3H, m), 2,23 (2H, d), 2,34 – 2,4 (1H, m), 2,51 – 2,56 (4H, m), 2,55 – 2,59 (1H, m), 2,59 – 2,65 (2H, m), 2,71 – 2,81 (2H, m), 2,84 – 2,96 (1H, m), 3,30 (4H, s), 3,34 – 3,41 (2H, m), 3,6 – 3,68 (2H, m), 4,16 – 4,38 (2H, m), 5,04 (1H, dd), 6,82 (1H, dd), 6,88 – 6,96 (3H, m), 7,03 – 7,09 (2H, m), 7,13 (2H, d), 7,52 (1H, d), 8,26 (1H, d), 10,93 (1H, s), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 743,5; >99 % ee.

Ejemplo 5

Intermedio 5a:

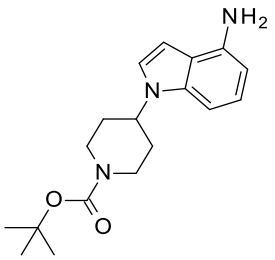
4-(4-nitro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadieron 4-nitro-1*H*-indol (5x 95,0 g, 585 mmol), 4-[(metanosulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5x 409,0 g, 1,46 mol) y Cs_2CO_3 (5x 573,0 g, 1,76 mol) a DMF (1,5 l). La solución se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 12 horas. Se añadió agua (10,0 l) a cada mezcla y los lotes se combinaron extrayendo con EtOAc (6,0 l). La capa orgánica se lavó con solución de NaCl (10,0 l x3) y se secó con Na_2SO_4. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante recristalización a partir de MTBE:Et_2O (1:4, 500,0 ml) a TA durante 20 minutos. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (910,0 g) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,39 (s, 9H), 1,82-1,93 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 4,08-4,11 (m, 2H), 4,69-4,75 (m, 1H), 7,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Intermedio 5b:

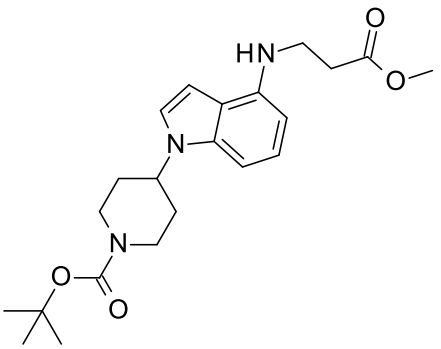
4-(4-amino-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió 4-(4-nitro-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7x 140,0 g, 405 mmol) a 7 soluciones separadas de Pd/C (20,0 g, 10 % de pureza) en MeOH:THF (1:1, 1,0 l). Las soluciones se desgasificaron con nitrógeno y se agitaron durante 12 horas a una atmósfera de hidrógeno (30 PSI). Los 7 lotes se combinaron mediante filtración Pd/C y evaporaron el solvente. El sólido resultante se usó sin purificación adicional para dar el compuesto del título (770,0 g, 86 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,43 (s, 9H), 1,86-1,98 (m, 4H), 3,46-3,82 (m, 2H), 4,12 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,59 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,34 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 3,6 Hz, 1H).

Intermedio 5c:

4-{4-[(3-metoxi-3-oxopropil)amino]-1*H*-indol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

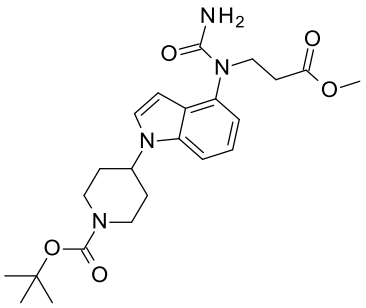


Se añadió 4-(4-amino-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5x 175,0 g, 555 mmol) a 5 porciones separadas de MeOH (1,2 l). Se añadió AcOH (5x 499,0 g, 8,32 mol, 476 ml) a cada mezcla, seguido de acrilato de metilo (471,0 g, 5,47 mol, 4923 ml) y se estiró a 80 °C durante 18 horas. Los lotes se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo que se extrajo con EtOAc (10,0 l) y se lavó con $NaHCO_3$ (15,0 l). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (5,0 l x3). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de NaCl y se secaron con Na_2SO_4. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,08 kg, crudo) como un aceite negro, que se usó sin purificación adicional; ^{1}H NMR δ 1,79 (s, 9H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 2,65 (t, 6,8 Hz, 1H), 2,67 (s,2H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,11-4,41 (m, 1H), 6,10 (d, 7,2 Hz,

1H), 6,39-6,54 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77-6,89 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 11,89 (s, 1H).

Intermedio 5d:

4-{4-[carbamoil(3-metoxi-3-oxopropil)amino]-1*H*-indol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

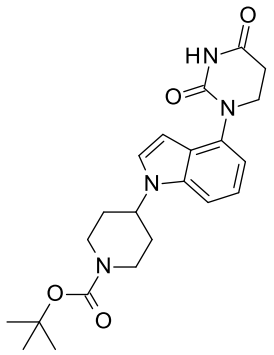


Se añadieron 4-{4-[(3-metoxi-3-oxopropil)amino]-1*H*-indol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6x 200 g, 498 mmol) a DCM (6x 1,0 l). Se añadió AcOH (6x 2,1 kg, 34,97 mol, 2,0 l) en DCM (6x 1,0 l) a la mezcla seguido de cianato de potasio (6x 40,4 g, 498 mmol) y se agitó a TA durante 2 horas. Los 6 lotes se combinaron y se añadió agua (5,0 l) a la mezcla. Se añadió DCM (8 l x2) a la extracción que se lavó con solución de NaCl. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, gradiente de elución 30:1 to 1:1 Et_2O:EtOAc para dar el compuesto del título (260,0 g, 19,6 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,82 (s, 9H), 1,93-1,98 (m,4

H), 2,44-2,50 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,66-4,78 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,34 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 4 Hz, 2H).

Intermedio 5e:

4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

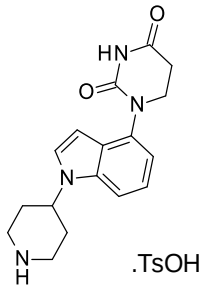


Se añadieron 4-{4-[carbamoil(3-metoxi-3-oxopropil)amino]-1*H*-indol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3x 105,0 g, 236 mmol) en MeOH (3x 779,0 g, 24,3 mol, 3x 984 ml) a 3 recipientes separados de MeOH (1,0 l) seguido de MeONa/MeOH (42,5 g, 236 mmol, 30 % de pureza). La reacción se agitó a TA durante 2 horas y los sólidos combinados se recogieron mediante filtración. El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna, gradiente de elución 10:1 DCM:MeOH para dar el

compuesto del título (180 g, 70,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,43 (s, 9H), 1,92-1,81 (m, 4H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,7 5(s, 2H), 3,37-3,77 (m, 2H), 4,12 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,59-4,60 (m, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 2 H), 10,3 (s, 1H).

Intermedio 5f:

Tosilato de 1-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il]-1,3-diazinano-2,4-diona

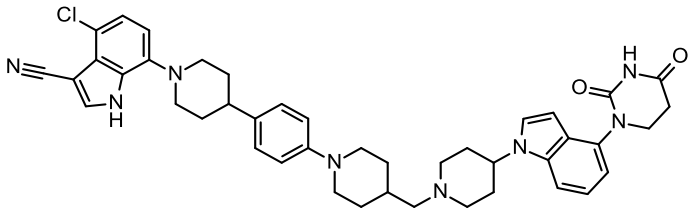


Se añadió 4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (140,0 g, 339,41 mmol) en una solución de MeCN (300 ml) a hidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (82,6 g, 434 mmol) en MeCN (560 ml) gota a gota a TA. La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió hidrato de ácido *p*-toluenesulfónico (6,46 g, 33,9 mmol) a la mezcla y se agitó a 60 °C durante 1 hora más. La reacción se filtró y se

secó al vacío para dar el compuesto del título (120,0 g, 70,8 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR δ 2,06-2,16 (m, 4H), 2,29 (s,3H), 2,76 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,19-3,45 (m, 2H), 3,45-3,48 (m, 3H), 3,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,42-4,79 (m, 1H), 6,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 44,0 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,41(d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J =10,0 Hz, 1 H), 10,3 (s, 1H); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 313,1.

Ejemplo 5:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

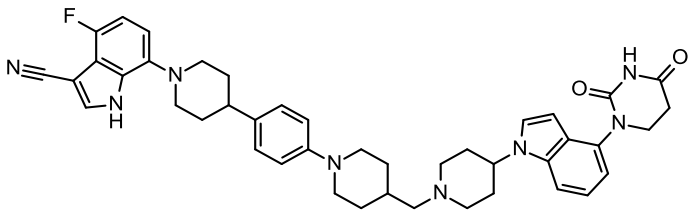


Una suspensión del intermedio 1g (2,79 g, 6,24 mmol) y 1-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il]-1,3-diazinano-2,4-diona TsOH (intermedio 5f) (3,18 g, 6,55 mmol) en NMP (27,0 ml) se agitó a TA durante 2,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,58 g, 7,49 mmol) y la solución se continuó agitando a TA durante

1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y la suspensión se agitó a TA durante 30 minutos. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (100 ml) y se extrajo en DCM:IPA (3:1, 500 ml). Los orgánicos se lavaron con solución de $NaHCO_3$ (150 ml) y solución de NaCl (100 ml), se secaron sobre un cartucho de separación de fases y el solvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 50 a 100 % de EtOAc en heptano, seguido de 100 % de EtOAc durante 15 minutos, 0 a 10 % de MeOH en DCM durante 25 minutos y 10 % de MeOH en DCM durante 20 minutos para proporcionar el producto como un sólido. El producto se suspendió en MeCN (100 ml) a 80 °C durante 1 hora y después se dejó agitar a TA durante 18 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con MeCN y se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (2,52 g, 54,3 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR δ 1,15 – 1,32 (3H, m), 1,61 – 1,74 (1H, m), 1,79 – 1,9 (4H, m), 1,89 – 2,04 (6H, m), 2,13 – 2,22 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,51 – 2,53 (1H, m), 2,53 – 2,65 (2H, m), 2,73 – 2,82 (3H, m), 3,01 (2H, d), 3,42 (2H, d), 3,65 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,32 – 4,43 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,88 – 6,95 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,09 – 7,2 (4H, m), 7,51 (1H, d), 7,54 (1H, d), 8,31 (1H, s), 10,31 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 743,4.

Ejemplo 6:

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



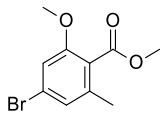
Una suspensión del intermedio 2d (2,34 g, 5,44 mmol) y el intermedio 5f (2,77 g, 5,71 mmol) en NMP (23,0 ml) se agitó a TA durante 2,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,38 g, 6,52 mmol) y la solución se continuó agitando a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y la suspensión se agitó a TA durante 30 minutos. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se suspendió en MeCN (50 ml) a 80 °C durante 1 hora y después se dejó enfriar a TA durante 18 horas. La suspensión se filtró al vacío y se lavó con MeCN para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 50 a 100 % de EtOAc en heptano durante 15 minutos, seguido de 100 % de EtOAc durante 15 minutos, 0 a 10 % de MeOH en

DCM durante 25 minutos y 10 % MeOH en DCM durante 20 minutos para proporcionar el producto como un sólido. El producto se suspendió en MeCN (100 ml) a 80 °C durante 1 hora y después se dejó agitar a TA durante 18 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con MeCN y se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (2,22 g, 56,2 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR δ 1,18 – 1,3 (2H, m), 1,6 – 1,73 (1H, m), 1,84 (4H, d), 1,9 – 2,06 (6H, m), 2,13 – 2,23 (2H, m), 2,26 (2H, d), 2,55 – 2,58 (1H, m), 2,58 – 2,68 (2H, m), 2,71 – 2,82 (4H, m), 3,01 (2H, d), 3,38 (2H, d), 3,65 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,3 – 4,46 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,82 (1H, dd), 6,86 – 7,04 (4H, m), 7,14 (3H, t), 7,44 – 7,6 (2H, m), 8,26 (1H, s), 10,31 (1H, s), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 727,5.

Ejemplo 7

Intermedio 7a:

4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzoato de metilo

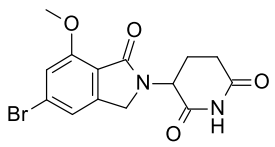


Se añadió gota a gota una solución metanólica al 25 % de metanolato de sodio (512 µl, 2,24 mmol) a una

solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (527 mg, 2,13 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con EtOAc (20 ml) y HCl (1M, 10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 to 25 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (0,410 g, 74 %) como un aceite incoloro que solidificó al reposar; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,25 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,91 (1H, d), 6,98 (1H, dd); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 227,3.

Intermedio 7b:

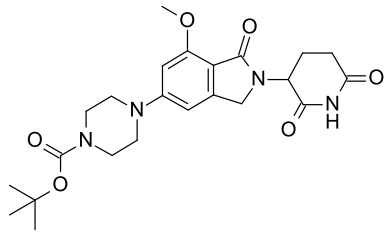
3-(5-bromo-7-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona



Se añadió NBS (1,57 g, 8,84 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzoato de metilo (1,43 g, 5,53 mmol) y AIBN (0,182 g, 1,11 mmol) en acetato de *t*-butilo (20 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 15 % de EtOAc en heptano para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-6-metoxibenzoato (1,49 g, 80 %) como una goma amarilla, que tenía 70 % de pureza. El sólido se añadió a MeCN (20 ml) seguido de DIPEA (1,65 ml, 9,29 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (0,510 g, 3,10 mmol) a TA. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el sólido se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con MeCN (50 ml) y Et_2O (50 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,761 g, 39 % sobre 2 etapas) como un sólido malva. ^{1}H NMR δ 1,97 (1H, dtd), 2,34 (1H, qd), 2,54 – 2,63 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,25 (1H, d), 4,38 (1H, d), 5,02 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,39 (1H, d), 10,94 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 353,0.

Intermedio 7c:

4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

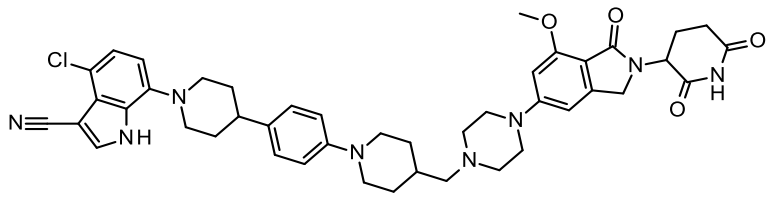


Se añadió Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (0,380 g, 0,39 mmol) a l piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,18 g, 11,72 mmol), Cs_2CO_3 (3,82 g, 11,72 mmol) y 3-(5-bromo-7-metoxi-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (1,38 g, 3,91 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (39 ml) a TA bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con 5 % de AcOH en agua (100 ml), agua (100 ml), solución de $NaHCO_3$ (100 ml) y solución de NaCl (100 ml). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituró con EtOAc (40 ml) y se lavó con Et_2O (50 ml) para dar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,15 g, 64 %) como un sólido gris oscuro. ^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 1,79 – 1,97 (1H, m), 2,28 (1H, dd), 2,53 – 2,62 (1H, m), 2,76 – 2,94 (1H, m), 3,32 (4H, s), 3,41 – 3,54 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,12 (1H, d),

4,24 (1H, d), 4,95 (1H, dd), 6,51 (1H, d), 6,62 (1H, s), 10,87 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 459,2.

Ejemplo 7:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



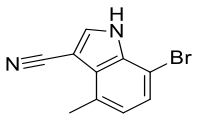
El intermedio 1f (780 mg, 1,59 mmol) y l 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (874 mg, 1,91 mmol) se calentaron en ácido fórmico (5 ml, 132,54 mmol) a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se suspendió en NMP (5 ml) a TA, se agitó durante 5 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (673 mg, 3,18 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de $NaHCO_3$ (20 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con MeCN (20 ml) y EtOAc (20 ml). El

sólido se purificó mediante HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A). Las fracciones que contenían producto se evaporaron y se disolvieron en DCM (250 ml), se lavaron con solución de $NaHCO_3$ (100 ml) y solución de NaCl (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (350 mg, 27,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,19 – 1,3 (2H, m), 1,70 (1H, s), 1,79 – 1,88 (4H, m), 1,9 – 2,03 (3H, m), 2,24 (2H, d), 2,31 (1H, d), 2,53 (4H, d), 2,60 (4H, dd), 2,79 (2H, t), 2,85 – 2,97 (1H, m), 3,43 (2H, d), 3,65 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,50 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,89 (3H, dd), 7,16 (3H, dd), 8,32 (1H, s), 10,90 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 790,0.

Ejemplo 8

Intermedio 8a:

7-bromo-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

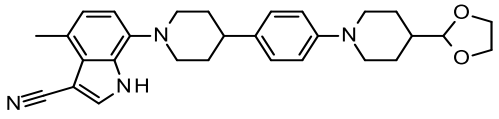


Se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (1,9 ml, 22,61 mmol) a una solución enfriada de 7-bromo-4-metil-1*H*-indol (5,0 g, 23,8 mmol) en MeCN

(94 ml) y DMF (23 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 1,5 horas. Después, la reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ (50 ml) y se diluyó con DCM (100 ml). La capa orgánica se secó sobre un cartucho de separación de fases y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna, gradiente de elución de 0 a 30 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (3,93 g, 70,2 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,75 (3H, d), 6,92 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,78 (1H, m), 8,73 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 235,0.

Intermedio 8b:

7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

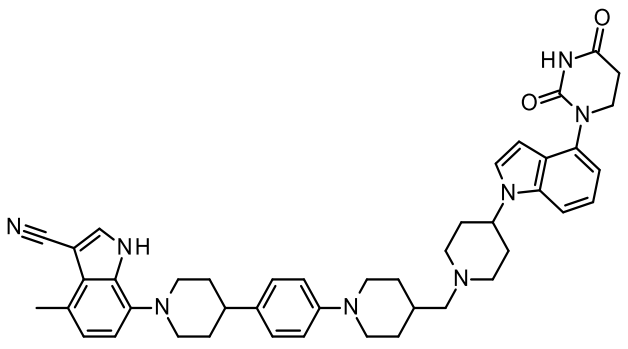


A una mezcla de 7-bromo-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo (459 mg, 1,95 mmol), intermedio 1e (1,23 g, 3,90 mmol), RuPhos (27,3 mg, 0,06 mmol) y RuPhos Pd G3 (49,0 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) bajo nitrógeno, se le añadió LHMDS (1M en THF, 10,63 ml, 10,63 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante i hora. La mezcla de

reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x 50 m) y solución de NaCl (25 ml). La capa orgánica se secó con un cartucho de separación de fases y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc in heptano para dar el compuesto del título (0,388 g, 42,2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,37 – 1,48 (3H, m), 1,57 – 1,7 (3H, m), 1,7 – 1,79 (3H, m), 2,57 – 2,63 (4H, m), 2,69 – 2,79 (2H, m), 3,38 (2H, d), 3,68 (2H, d), 3,74 – 3,95 (6H, m), 4,58 – 4,66 (1H, m), 6,78 (1H, d), 6,91 (3H, d), 7,14 (2H, d), 8,12 – 8,21 (1H, m), 11,90 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 471,4.

Ejemplo 8:

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

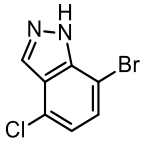


Se calentó 7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo (424 mg, 0,76 mmol) en ácido fórmico (5 ml, 129,46 mmol) a 40 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se suspendió en NMP (2 ml) a TA. Se añadió el intermedio 5f (528 mg, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (565 mg, 2,67 mmol) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y el producto se extrajo con DCM:IPA (9:1, 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$, solución de NaCl (10 ml) y se secó sobre un cartucho de separación de fases. El solvente de evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 25 % de IPA en DCM para dar el compuesto del título (291 mg, 0,403 mmol, 52,9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,16 – 1,31 (3H, m), 1,61 – 1,75 (1H, m), 1,84 (4H, d), 1,89 – 2,09 (6H, m), 2,13 – 2,31 (4H, m), 2,55 – 2,61 (4H, m), 2,61 – 2,7 (1H, m), 2,7 – 2,82 (4H, m), 3,02 (2H, d), 3,38 (2H, d), 3,65 (2H, d), 3,72 – 3,83 (2H, m), 4,39 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,77 (1H, d), 6,84 – 6,94 (3H, m), 6,96 (1H, dd), 7,11 – 7,18 (3H, m), 7,51 (1H, d), 7,54 (1H, d), 8,16 (1H, d), 10,31 (1H, s), 11,89 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 723,5.

Ejemplo 9

Intermedio 9a:

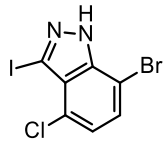
7-bromo-4-cloro-1*H*-indazol



Se añadió 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldehído (23,0 g, 96,86 mmol) a 1,2-dimetoxietano (230 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (14,55 g, 290,58 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 36 horas, se enfrió a TA y después se vertió en agua agitada rápidamente (460 ml) durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (2 x 200 ml) y se secó en un horno al vacío a 50 °C durante 24 horas para dar el compuesto del título (21,80 g, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 7,16 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,30 (1H, s), 13,02 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 231,1.

Intermedio 9b:

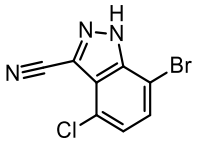
7-bromo-4-cloro-3-yodo-1*H*-indazol



Se añadió 7-bromo-4-cloro-1*H*-indazol (21,0 g, 90,72 mmol) a DMF (100 m) e hidróxido de potasio (20,36 g, 362,89 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió yodo (29,9 g, 117,94 mmol) y después de 5 minutos la reacción se agitó a TA durante 30 minutos. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio (20 % ac., 250 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de litio (10 % ac., 250 ml), agua (2x 250 ml), solución de NaCl (100 ml), se secó sobre un cartucho de separación de fases y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (31,2 g, 96 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 7,15 (1H, d), 7,63 (1H, d), 14,23 (1H, s); *m/z*: ES- $[M-H]^-$ = 355,0.

Intermedio 9c:

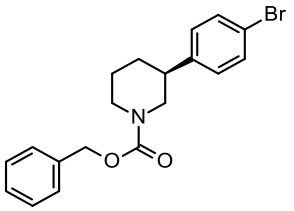
7-bromo-4-cloro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



Se añadieron 7-bromo-4-cloro-3-yodo-1*H*-indazol (10,0 g, 27,98 mmol) y hexacianoferrato de potasio (II) trihidrato (4,73 g, 11,19 mmol) a dimetilacetamida (80 ml) bajo nitrógeno y se agitó a 60 °C durante 10 minutos. Se añadió agua (60 ml) seguido de Xantphos (0,810 g, 1,40 mmol) y dímero de cloruro de alilpaladio (II) (0,256 g, 0,70 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió a TA, se filtró a través de Celite® y se lavó con 2-MeTHF (200 ml). El licor madre se diluyó con agua (200 ml) y se lavó con agua (2x 200 ml), solución de NaCl (100 ml), se secó sobre un cartucho de separación de fases y se evaporó el solvente. El producto crudo se suspendió en MeCN (50 ml) y se agitó a reflujo. Se añadió agua (50 ml) seguido de MeCN (20 ml). La solución se decantó en caliente a través de algodón y se dejó enfriar a TA. El sólido resultante se filtró, se secó al vacío y se suspendió en DCM (20 ml) durante 5 minutos. El sólido resultante se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,55 g, 63,4 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR δ 7,40 (1H, d), 7,79 (1H, d), 15,17 (1H, s); *m/z*: ES$^-$ [M-H]$^-$ = 254,0.

Intermedio 9d:

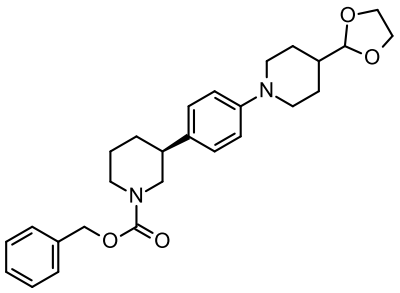
(3*S*)-3-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se añadió K_2CO_3 (2M, 159,0 ml, 318,01 mmol) en porciones a una solución de oxalato de (*S*)-3-(4-bromofenil)piperidina (35,0 g, 106,00 mmol) en THF (250 ml) y agua (100 ml) a TA. Después, se añadió 1-{[(benciloxi)carbonil]oxi}pirrolidina-2,5-diona (26,4 g, 106,00 mmol) en porciones y se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (250 ml), se agitó durante 10 minutos y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico (1M, 250 ml), solución de NaCl (200 ml), se secó sobre un cartucho de separación de fases y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se disolvió en EOH (100 ml) y agua (300 ml), se agitó a 60 °C y después se enfrió a TA. El sólido resultante se filtró al vacío y se secó en un horno al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título (37,6 g, 94 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,48 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,83 – 1,93 (1H, m), 2,65 (1H, tt), 2,87 (2H, s), 3,96 – 4,08 (2H, m), 5,10 (2H, s), 7,24 (2H, d), 7,28 – 7,42 (5H, m), 7,50 (2H, d); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 374,1.

Intermedio 9e:

(3*S*)-3-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo

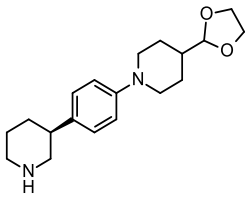


Se desgasificaron 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina (25,9 g, 164,74 mmol), (3*S*)-3-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (56,1 g, 149,77 mmol) y Cs_2CO_3 (98,0 g, 299,54 mmol) con nitrógeno en 1,4-dioxano (500 ml) durante 10 minutos. Después, se añadieron $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (3,83 g, 7,49 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (4,35 g, 14,98 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el sólido se filtró a través de Celite®. El sólido se lavó con 1,4-dioxano (200 ml) y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (28,5 g, 42,2 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,33 – 1,52 (3H, m), 1,55 – 1,68 (2H, m), 1,68 – 1,78 (3H, m), 1,85 (1H, d), 2,54 (1H, s), 2,59 (2H, td), 2,84 (2H, s),

3,67 (2H, d), 3,74 – 3,83 (2H, m), 3,83 – 3,92 (2H, m), 3,94 – 4,09 (2H, m), 4,61 (1H, d), 5,09 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,27 – 7,45 (5H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 451,3.

Intermedio 9f:

4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-{4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil}piperidina

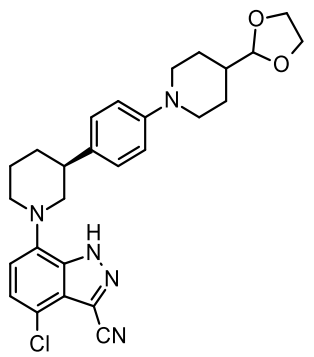


Se suspendió (3*S*)-3-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo (27,5 g, 61,03 mmol) en EtOH (100 ml) y DCM (20 ml). Se añadió Pd/C (10 %, 2,6 g, 2,44 mmol) y la reacción se hidrogenó a TA con 2 bar a presión durante 16 horas. Se añadió DCM (50 ml) a la mezcla de reacción y se filtró a través de Celite®. El filtrado se evaporó a sequedad y se agitó en MTBE (50 ml) durante 16 horas, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (14,95 g, 77 %) como un sólido crema. ^1H NMR δ 1,33 – 1,44 (2H, m), 1,48 (2H, d), 1,62 (2H, m), 1,72 (2H, d), 1,82 (1H, d), 2,47 (4H, d), 2,58 (2H, m), 2,94 (2H, d), 3,65

(2H, d), 3,75 – 3,83 (2H, m), 3,83 – 3,9 (2H, m), 4,61 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,04 (2H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 317,2.

Intermedio 9g:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

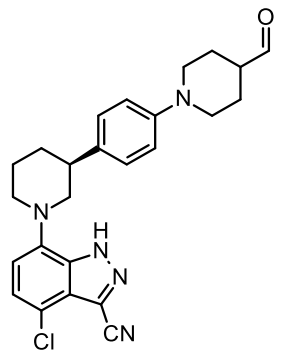


Se suspendieron el intermedio 9c (2,3 g, 8,98 mmol) y 4-(1,3-dioxolan-2-il)-1-{4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil}piperidina (2,90 g, 9,16 mmol) en 2-MeTHF (25 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos seguido de la adición de CPhos (0,39 g, 0,90 mmol) y [Pd (cinamil)Cl]$_2$ (0,23 g, 0,45 mmol). Se añadió LHMDS (1M en THF, 31,4 ml, 31,45 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió después a TA y se repartió entre agua (25 ml) y 2-MeTHF (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de NaCl (25,0 ml), se secó a través de un cartucho de separación de fases y el

solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (2,46 g, 55,6 %) como un sólido naranja pálido. ^{1}H NMR δ 1,39 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,72 (2H, d), 1,84 – 1,98 (3H, m), 2,59 (2H, m), 2,66 – 2,8 (2H, m), 3,00 (1H, t), 3,47 (2H, t), 3,67 (2H, d), 3,75 – 3,83 (2H, m), 3,83 – 3,9 (2H, m), 4,61 (1H, d), 6,87 (2H, d), 6,94 (1H, d), 7,18 (2H, d), 7,28 (1H, d), 14,69 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 492,3.

Intermedio 9h:

4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

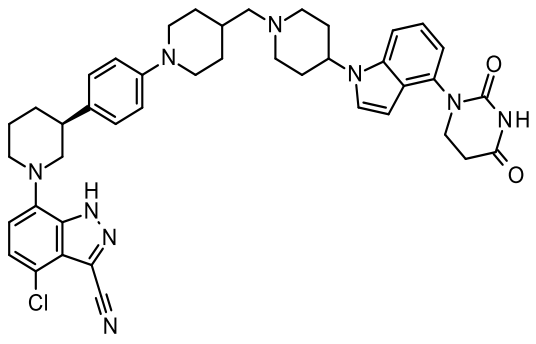


A una solución agitada de 4-cloro-7-[(*3*S)-3-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (3,15 g, 6,40 mmol) en THF

(32,0 ml) se le añadió HCl (2M, 64,0 ml, 128,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas y después se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se neutralizó a un pH7 con NaOH (2 M), se extrajo con 2-MeTHF (100 ml), se lavó con agua (100 ml), solución de NaCl (50 ml), se secó sobre un cartucho de separación de fases y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (2,5 g, 87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,58 (3H, m), 1,83 – 1,98 (5H, m), 2,46 (1H, m), 2,66 – 2,82 (4H, m), 2,94 – 3,06 (1H, m), 3,4 – 3,6 (4H, m), 6,89 (2H, d), 6,93 (1H, d), 7,18 (2H, d), 7,27 (1H, d), 9,63 (1H, d), 14,69 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 448,3.

Ejemplo 9:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

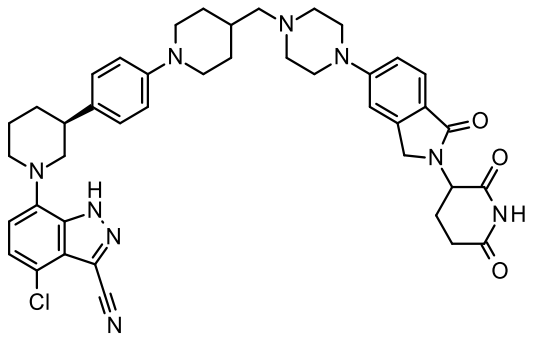


Una suspensión de 4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (9,22 g, 20,58 mmol) e intermedio 5f (10,47 g, 21,61 mmol) en NMP (92 ml) se agitó a TA durante 8 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,23 g, 24,70 mmol) y la solución se continuó agitando a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (250 ml) y la suspensión se agitó a TA durante 30 minutos. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con exceso de agua y se extrajo con DCM:IPA (3:1, 250 ml). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ (100 ml), solución de NaCl (100 ml) y se secó sobre un cartucho de separación de fases. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en heptano, seguido de 0 a 10 % de MeOH en EtOAc. Después, el producto se suspendió en MeCN (225 ml) a 80 °C durante 3 horas y después se dejó enfriar a TA durante 16 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con exceso de MeCN y se secó al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título (11,57 g, 76 %) como un sólido naranja pálido. ^{1}H NMR δ 1,17 – 1,29 (2H, m), 1,53 – 1,72 (2H, m), 1,79 – 1,85 (2H, m), 1,85 – 1,99 (5H, m), 1,98 – 2,06 (2H, m), 2,15 – 2,24 (2H, m), 2,27 (2H, d), 2,57 – 2,65 (2H, m), 2,66 – 2,79 (4H, m), 2,95 – 3,05 (3H, m), 3,43 – 3,55 (2H,

m), 3,63 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,33 – 4,43 (1H, m), 6,41 (1H, d), 6,88 (2H, d), 6,92 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,12 – 7,2 (3H, m), 7,26 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,53 (1H, d), 10,31 (1H, s), 14,55 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 744,4.

Ejemplo 10:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



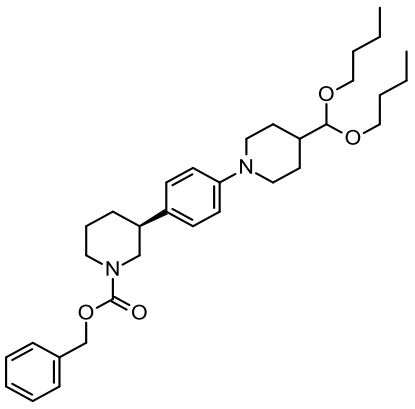
El intermedio 9 g (2,0 g, 3,46 mmol) y el intermedio 1i (1,48 g, 3,46 mmol) se calentaron en ácido fórmico (20 ml) a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó a sequedad y el residuo se agitó en NMP (20 ml) a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución de $NaHCO_3$ (300 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto

crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 6 % de DCM en EtOH. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto que se suspendió en MeCN (50 ml) y se filtró al vacío para dar el compuesto del título (1,17 g, 44,5 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,12–1,27 (2H, m), 1,49–1,59 (1H, m), 1,59–1,71 (1H, m), 1,73–2,01 (6H, m), 2,19 (2H, d), 2,28–2,43 (1H, m), 2,49 (4H, dd), 2,54–2,78 (5H, m), 2,83–3,04 (2H, m), 3,27 (4H, t), 3,46 (2H, t), 3,60 (2H, d), 4,16–4,37 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,88 (3H, dd), 7,04 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,25 (1H, d), 7,52 (1H, d), 10,95 (1H, s), 14,62 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 760,0.

Ejemplo 11

Intermedio 11a:

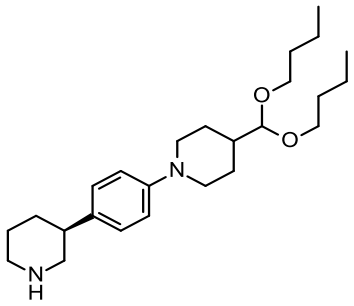
(3*S*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se añadió Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (0,55 g, 1,07 mmol) al intermedio 9d (4,0 g, 10,69 mmol), 4-(dibutoximetil)piperidina (2,6 g, 10,69 mmol), Cs_2CO_3 (6,96 g, 21,37 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (0,310 g, 1,07 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a TA y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 40 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (2,3 g, 40,1 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,24–1,55 (12H, m), 1,57–1,91 (6H, m), 2,59 (1H, s), 2,82 (2H, s), 3,32–3,46 (3H, m), 3,49–3,71 (4H, m), 4,01 (2H, t), 4,19 (1H, d), 5,09 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,35 (5H, q); *m/z*: (ES$^+$), $[M+H]^+$ = 537,5.

Intermedio 11b:

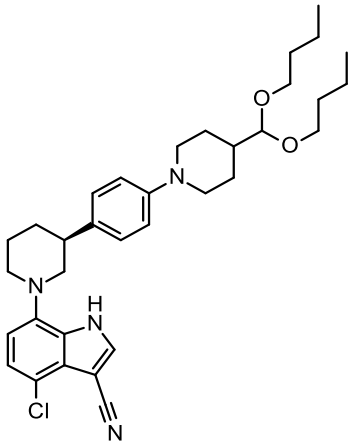
4-(dibutoximetil)-1-{4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil}piperidina



Se añadió Pd/C (10 %, 0,912 g, 0,86 mmol) a (3*S*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo (2,3 g, 4,28 mmol) en EtOAc:MeOH (5:1, 30 ml) a TA bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (1,6 g, 93 %) como un aceite blanco que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,24–1,42 (4H, m), 1,43–1,57 (5H, m), 1,59–1,87 (4H, m), 2,43 (4H, d), 2,57 (1H, s), 2,91 (2H, d), 3,22–3,47 (7H, m), 3,49–3,69 (4H, m), 4,19 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,04 (2H, d); *m/z*: (ES$^+$), $[M+H]^+$ = 403,1.

Intermedio 11c:

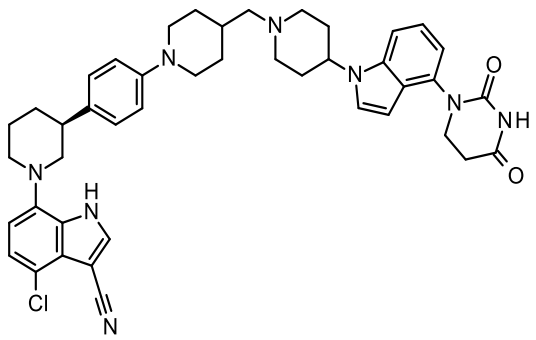
4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió LHMDS (1M en THF, 10,43 ml, 10,43 mmol) a 4-(dibutoximetil)-1-{4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil}piperidina (1,2 g, 2,98 mmol), el intermedio 1b (0,838 g, 3,28 mmol) y Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (0,145 g, 0,15 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con solución de NH_4Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,4 g, 81 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,27–1,4 (6H, m), 1,43–1,54 (5H, m), 1,72 (4H, d), 1,79–1,98 (3H, m), 2,53–2,8 (4H, m), 2,98 (1H, d), 3,36–3,43 (3H, m), 3,49–3,7 (4H, m), 4,18 (1H, d), 6,8–6,9 (3H, m), 7,09–7,2 (3H, m), 8,31 (1H, d), 12,28 (1H, d); *m/z*: (ES$^+$), $[M+H]^+$ = 577,3.

Ejemplo 11:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

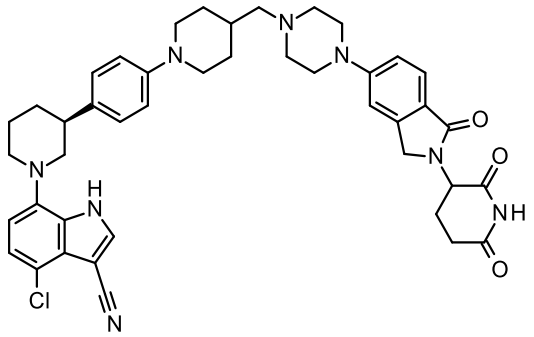


Se calentó 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo (1,2 g, 2,08 mmol) en ácido fórmico (16,0 ml, 417,16 mmol) a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se evaporó y se diluyó en NMP (16,0 ml). Se añadió el intermedio 5f (1,01 g, 2,08 mmol) y acetato de sodio (0,205 g, 2,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió después en una solución de Na_2CO_3 (150 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 %

de DCM en EtOH para proporcionar el producto que se suspendió en MeCN (50 ml) y se filtró al vacío para dar el compuesto del título (1,16 g, 75 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (2H, m), 1,46–1,72 (2H, m), 1,82 (3H, dd), 1,87–2,05 (6H, m), 2,17 (4H, dd), 2,63 (4H, dq), 2,76 (2H, t), 2,97 (3H, d), 3,30 (1H, d), 3,36 (1H, s), 3,61 (2H, d), 3,77 (2H, t), 4,36 (1H, tt), 6,41 (1H, d), 6,84 (3H, dd), 6,96 (1H, d), 7,14 (4H, dd), 7,44–7,61 (2H, m), 8,31 (1H, s), 10,34 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*; ES^+ $[M+H]^+$ = 743,3.

Ejemplo 12:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



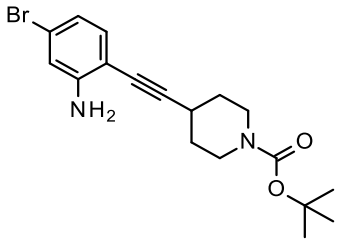
El intermedio 11c (2,3 g, 3,98 mmol) y el intermedio 1i (1,7 g, 3,98 mmol) se calentaron en ácido fórmico (20 ml) a 40 °C durante 1 hora. La reacción se

enfrió y se evaporó para proporcionar un residuo que se diluyó con NMP (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas y después se vertió en solución Na_2CO_3 (300 ml). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 6 % de DCM en EtOH para proporcionar el producto que se suspendió en MeCN y se filtró al vacío para dar el compuesto del título (0,93 g, 30,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,14–1,28 (2H, m), 1,46–1,61 (1H, m), 1,68 (1H, d), 1,74–1,87 (3H, m), 1,88–2 (3H, m), 2,20 (2H, d), 2,28–2,44 (1H, m), 2,45–2,5 (3H, m), 2,51 (1H, s), 2,54–2,73 (5H, m), 2,83–3,03 (2H, m), 3,24–3,31 (4H, m), 3,35 (2H, d), 3,61 (2H, d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,84 (3H, dd), 7,05 (2H, d), 7,14 (3H, dd), 7,52 (1H, d), 8,31 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 759,5.

Ejemplo 13

Intermedio 13a:

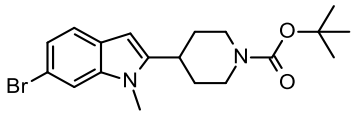
4-[(2-amino-4-bromofenil)etinil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,36 g, 4,78 mmol) en una porción a 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo(10,01 g, 47,83 mmol), 5-bromo-2-yodoanilina (14,25 g, 47,83 mmol), yoduro de cobre (I) (1,36 g, 7,17 mmol) y trietilamina (97 ml, 143,49 mmol) en DMF (145 ml) a TA bajo nitrógeno. La solución marrón oscura resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo el producto con MTBE (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml), solución de NaCl (50 ml), se secó con $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, gradiente de elución 5 a 20 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (24,14 g, 55 %) como un aceite naranja ^{1}H NMR δ 1,46 (9H, s), 1,68 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,18 – 3,26 (2H, m), 3,76 (2H, m), 4,18 (2H, s), 6,78 (1H, m), 6,84 (1H, m), 7,08 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 379,1.

Intermedio 13b:

4-(6-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

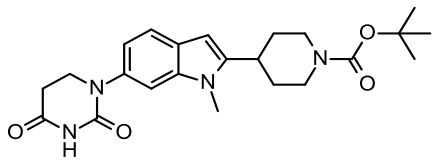


Se añadió *terc*-butóxido de potasio (13,30 g, 118,48 mmol) en porciones a 4-[(2-amino-4-bromofenil)etinil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (21,4 g, 39,49 mmol) en NMP (200 ml) y se agitó a TA durante 3 horas. Se añadió yodometano (7,38 ml, 118,48 mmol) en porciones y se agitó a TA durante 1 hora más. Después, la mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl (100 ml) y agua (100 ml). El producto se extrajo con 2-MeTHF (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), solución de NaCl (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar un sólido que se trituró con heptano (50 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se secó en un horno al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título (13,74 g, 88 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,51 (9H, s), 1,68 (2H, qd), 1,99 (2H, d), 2,79 – 2,96 (3H,

m), 3,70 (3H, s), 4,28 (2H, m), 6,24 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,39 – 7,44 (1H, m), 7,45 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 393,3.

Intermedio 13c:

4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

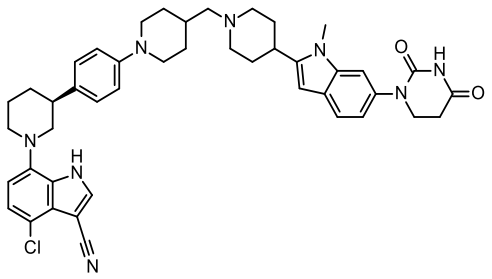


Se disolvió 4-(6-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,82 g, 27,51 mmol) en 1,4-dioxano (180 ml) seguido de la adición de hexahidropirimidina-2,4-diona (9,42 g, 82,53 mmol), K_2CO_3 (11,41 g, 82,53 mmol) y *terc*-butilBrettPhos (1,33 g, 2,75 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y después se añadió *terc*-butilBrettPhos Pd G3 (2,350 g, 2,75 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 42 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron agua (180 ml) y 2-MeTHF (180 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (180 ml), solución de NaCl (50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón oscuro. El sólido se suspendió en EtOAc (30 ml) y la suspensión marrón resultante se filtró

y se lavó con un EtOAc (10 ml) para dar el compuesto del título (6,59 g, 56,2 %) como un sólido marrón pálido. ^{1}H NMR δ 1,43 (11H, m), 1,94 (2H, dm, 2,73 (2H, t), 2,82 – 3,07 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,79 (2H, m), 4,06 (2H, dd), 6,24 (1H, s), 6,94 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,43 (1H, d), 10,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M-terc-Bu+H]$^+$ = 371,1.

Ejemplo 13:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



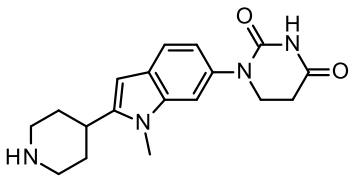
Se calentaron 4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,55 g, 3,64 mmol) e intermedio 11c (2,1 g, 3,64 mmol) en ácido fórmico (20 ml, 3,64 mmol) a 40 °C durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió y se evaporó para proporcionar un residuo que se diluyó con NMP (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió después en una solución de Na_2CO_3

(150 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 10 % de DCM en EtOH para proporcionar el producto que se suspendió en MeCN y se filtró al vacío para dar el compuesto del título (1,10 g, 39,9 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,12–1,28 (2H, m), 1,47–1,58 (1H, m), 1,58–1,73 (3H, m), 1,73–1,88 (3H, m), 1,88–1,99 (4H, m), 2,04 (2H, t), 2,18 (2H, d), 2,53–2,69 (4H, m), 2,73 (3H, t), 2,85–3,05 (3H, m), 3,30 (1H, d), 3,36 (1H, d),3,61 (2H, d), 3,68 (3H, s), 3,78 (2H, t), 6,22 (1H, s), 6,79–6,9 (3H, m), 6,93 (1H, dd), 7,14 (3H, dd), 7,36 (1H, d), 7,42 (1H, d), 8,31 (1H, s), 10,30 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*; ES^+ $[M+H]^+$ = 757,4.

Ejemplo 14

Ejemplo 14a:

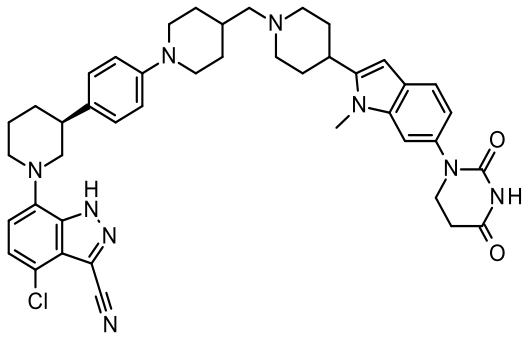
Tosilato de 1-[1-metil-2-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-6-il]-1,3-diazinano-2,4-diona



Una mezcla de intermedio 13c (1,6 g, 3,75 mmol) e hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (0,856 g, 4,50 mmol) en MeCN (16,0 ml) se agitó a 70 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (16 ml) y se agitó durante 15 minutos. El sólido se filtró, lavando el sólido con exceso de MTBE. El sólido se secó al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (1,65 g, 88 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,71 – 1,85 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,29 (3H, m), 2,74 (2H, t), 3,03 – 3,24 (3H, m), 3,41 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,79 (2H, t), 6,26 (1H, s), 7,45 – 7,52 (3H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 327,3.

Ejemplo 14:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

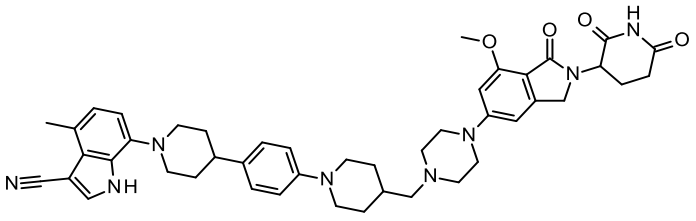


Una suspensión del intermedio 9 h (1,38 g, 3,08 mmol) y 1-[1-metil-2-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-6-

il]-1,3-diazinano-2,4-diona TsOH (1,61 g, 3,23 mmol) en NMP (14,0 ml) se agitó a TA durante 18 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,78 g, 3,70 mmol) y la solución se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y la suspensión se agitó a TA durante 30 minutos. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en DCM:IPA (3:1, 150 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$ (150 ml), solución de NaCl (100 ml), se secó sobre un cartucho de separación de fases y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en heptano seguido de 0 a 10 % de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado que se suspendió en MeCN (30 ml) a 80 °C durante 3 horas y después se dejó enfriar a TA durante 18 horas. El sólido se filtró al vacío para dar el compuesto del título (1,27 g, 54,4 %) como un sólido rosa pálido. ^{1}H NMR δ 1,16 – 1,28 (2H, m), 1,53 – 1,73 (4H, m), 1,76 – 1,98 (7H, m), 2,07 – 2,17 (2H, m), 2,25 (2H, d), 2,56 – 2,65 (2H, m), 2,66 – 2,84 (5H, m), 2,93 – 3,04 (3H, m), 3,47 – 3,57 (2H, m), 3,63 (2H, d), 3,68 (3H, s), 3,78 (2H, t), 6,23 (1H, s), 6,85 – 6,91 (3H, m), 6,93 (1H, dd), 7,18 (2H, d), 7,24 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,42 (1H, d), 10,27 (1H, s), 14,43 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 758,4.

Ejemplo 15:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 8b se hizo reaccionar con el intermedio 7c usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 7 después de la purificación mediante HPLC (Columna A, Eluyente A) para dar el compuesto del título (sal de formato) (31 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,20 – 1,27 (3H, m), 1,68 (2H, s), 1,82 (4H, d), 1,95 (3H, s), 2,23 (2H, s), 2,31 (1H, d), 2,51 (4H, s), 2,56 – 2,68 (7H, m), 2,74 (2H, t), 2,88 (1H, q), 3,30 (2H, s), 3,38 (2H, d), 3,64 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,05 – 4,27 (2H, m), 4,96 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,77 (1H, d), 6,89 (3H, dd), 7,13 (2H, d), 8,16 (1H, d), 10,91 (1H, s), 11,90 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 769,4.

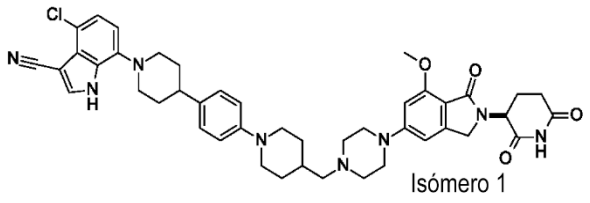
Ejemplos 16 y 17

Los enantiómeros del **Ejemplo 7** se separaron mediante purificación SFC en un Sepiatec 100 SFC usando condiciones SFC Regis (R,R) Whelk-01, 21,1 x 250 mm, 5 micras, 50 % MeOH/MeCN 3:7 / 50 % scCO2 a una velocidad de flujo de 60 ml/min, 40 °C para dar, en orden de elución, **Ejemplo 16** (isómero 1, 12 mg, 28,6 %) y **Ejemplo 17** (isómero 2, 13 mg, 31,0 %) como sólidos blancos.

Ejemplo 16:

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



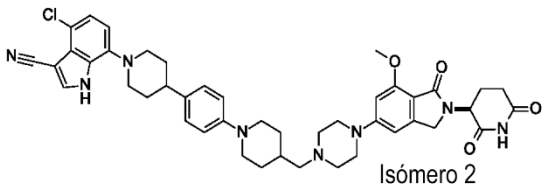
^{1}H NMR δ 1,26 (2H, s), 1,70 (1H, s), 1,84 (4H, s), 1,97 (3H, d), 2,24 (3H, d), 2,54 – 2,65 (4H, m), 2,72 – 2,85 (2H, m), 2,88 (1H, d), 3,43 (2H, d), 3,65 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,97 (1H, dd),

6,50 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,87 (1H, d), 6,91 (2H, d), 7,15 (3H, dd), 8,32 (1H, s), 10,90 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 789,6; >99 % ee.

Ejemplo 17:

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 2

^{1}H NMR δ 1,26 (2H, s), 1,70 (1H, s), 1,84 (4H, s), 1,98 (3H, d), 2,24 (2H, d), 2,31 (1H, s), 2,62 (4H, d), 2,73 – 2,83 (2H, m), 2,83 – 2,95 (1H, m), 3,43 (2H, d), 3,65 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,50 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,89 (3H, dd), 7,15 (3H, dd), 8,32 (1H, s), 10,90 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 789,6; >99 % ee.

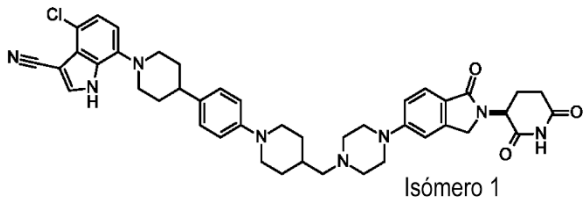
Ejemplos 18 y 19:

Los enantiómeros del **Ejemplo 1** se separaron mediante purificación SFC en un Sepiatec 100 SFC usando condiciones SFC Regis (R,R) Whelk-01, 21,1 x 250 mm, 5 micras, 50 % MeOH/MeCN 3:7 / 50 % scCO2 a una velocidad de flujo de 60 ml/min, 40 °C para dar, en orden de elución, **Ejemplo 18** (isómero 1, 410 mg, 20,8 %) y **Ejemplo 19** (isómero 2, 400 mg, 20,3 %) como sólidos blancos.

Ejemplo 18:

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*R* *)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 1

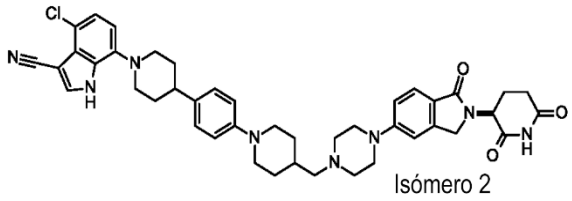
^{1}H NMR δ 1,25 (3H, s), 1,70 (1H, s), 1,84 (4H, s), 1,97 (4H, d), 2,24 (2H, d), 2,35 – 2,43 (2H, m), 2,55 – 2,65 (3H, m), 2,78 (2H, t), 2,84 – 2,97 (1H, m), 3,43

(2H, d), 3,65 (2H, d), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,91 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,11 – 7,19 (3H, m), 7,53 (1H, d), 8,31 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 759,7; >99 % ee.

Ejemplo 19:

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*S* *)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

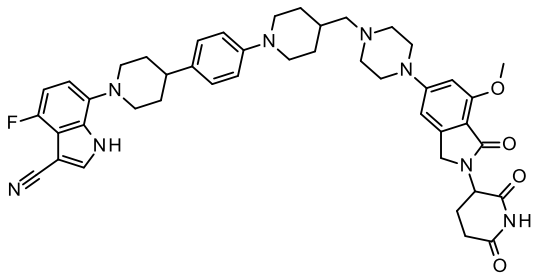


Isómero 2

^{1}H NMR δ 1,16 – 1,32 (2H, m), 1,70 (1H, s), 1,78 – 1,9 (4H, m), 1,97 (3H, d), 2,24 (2H, d), 2,37 (2H, dd), 2,55 – 2,59 (1H, m), 2,62 (2H, d), 2,78 (2H, t), 2,84 – 2,96 (1H, m), 3,43 (2H, d), 3,65 (2H, d), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 6,91 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,15 (3H, dd), 7,53 (1H, d), 8,32 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 759,7; >99 % ee.

Ejemplo 20:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

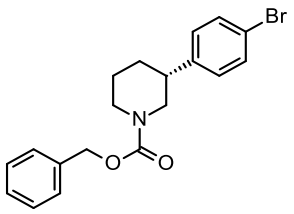


El intermedio 2c se hizo reaccionar con el intermedio 7c usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 7 después de la purificación mediante HPLC (Columna A, Eluyente A) para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (20 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24 (2H, d), 1,69 (1H, s), 1,85 (4H, s), 1,88 – 2,05 (3H, m), 2,23 (2H, d), 2,25 – 2,37 (1H, m), 2,56 – 2,74 (4H, m), 2,78 (2H, d), 2,88 (1H, d), 3,30 (8H, d), 3,39 (1H, s), 3,65 (3H, d), 3,84 (3H, s), 4,03 – 4,29 (2H, m), 4,91 – 5,03 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,77 – 6,87 (1H, m), 6,87 – 7,00 (3H, m), 7,14 (2H, d), 8,28 (1H, s), 10,92 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 773,0.

Ejemplo 21

Intermedio 21a:

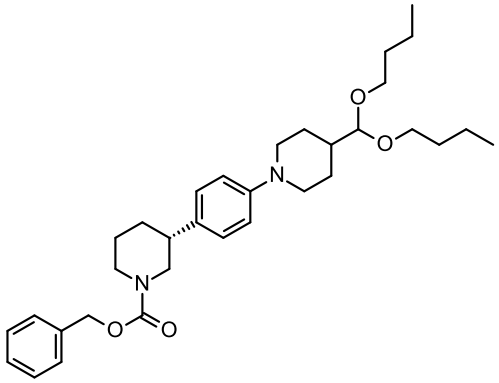
(3*R*)-3-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



El oxalato de (*R*)-3-(4-bromofenil)piperidina se hizo reaccionar con carbonocloridato de bencilo usando el método sintético general ilustrado por el Ejemplo 1c para dar el compuesto del título (1,0 g, 64,2 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR δ 1,4–1,54 (1H, m), 1,58–1,67 (1H, m), 1,67–1,77 (1H, m), 1,87 (1H, dd), 2,59–2,71 (1H, m), 2,87 (2H, s), 3,9–4,12 (2H, m), 5,09 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,34 (5H, q), 7,47–7,53 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 374,0.

Intermedio 21b:

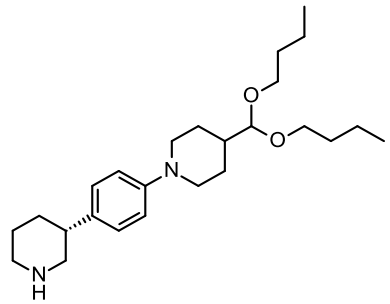
(3*R*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se hizo reaccionar (3*R*)-3-(4-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo con 4-(dibutoximetil)piperidina usando el método sintético general ilustrado por el Ejemplo 11a para dar el compuesto del título (462 mg, 32,1 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,24–1,37 (7H, m), 1,41–1,54 (6H, m), 1,54–1,76 (6H, m), 1,84 (1H, d), 2,52–2,59 (2H, m), 3,35–3,45 (2H, m), 3,51–3,6 (2H, m), 3,63 (2H, d), 4,01 (2H, t), 4,18 (1H, d), 5,08 (2H, s), 6,85 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,27–7,47 (5H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 537,2.

Intermedio 21c:

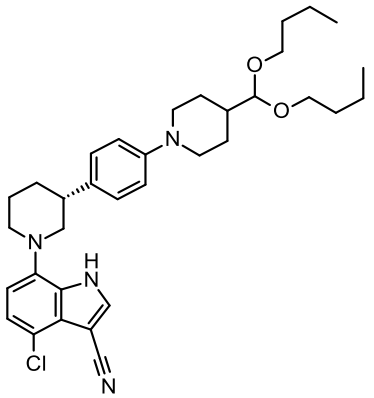
4-(dibutoximetil)-1-{4-[(3*R*)-piperidin-3-il]fenil}piperidina



Se hizo reaccionar (3*R*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo con Pd/C (10 %) y gas hidrógeno usando el método sintético general ilustrado por el ejemplo 11b para dar el compuesto del título (300 mg, 87,0 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,23–1,4 (7H, m), 1,41–1,55 (6H, m), 1,58–1,89 (5H, m), 2,42 (3H, q), 2,54 (2H, d), 2,90 (2H, d), 3,34–3,43 (2H, m), 3,52–3,57 (2H, m), 3,58–3,65 (2H, m), 4,18 (1H, d), 6,76–6,9 (2H, m), 6,99–7,1 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 403,2.

Intermedio 21d:

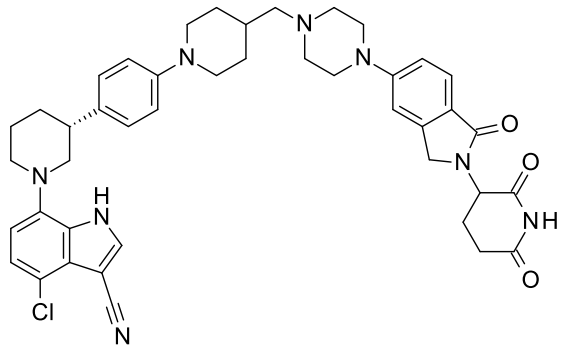
4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se hizo reaccionar 4-(dibutoximetil)-1-{4-[(3*R*)-piperidin-3-il]fenil}piperidina con el intermedio 1b usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 11c para dar el compuesto del título (60 mg, 27,9 %) as a como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,3–1,42 (5H, m), 1,48 (5H, q), 1,72 (3H, d), 1,8–2,06 (4H, m), 2,66 (3H, d), 3,00 (1H, s), 3,41 (5H, s), 3,5–3,72 (4H, m), 4,19 (1H, d), 6,86 (3H, t), 7,15 (3H, t), 8,31 (1H, d), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 577,2.

Ejemplo 21:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

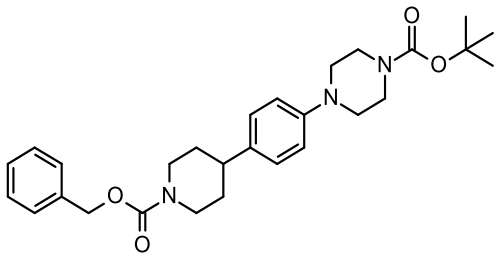


El intermedio 21d se hizo reaccionar con el intermedio 1i usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 7 después de la purificación mediante HPLC (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en forma de una sal de formato (30 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (2, q), 1,48–1,62 (1H, m), 1,68 (1H, s), 1,72–2,03 (7H, m), 2,21 (2H, d), 2,28–2,48 (2H, m), 2,5–2,75 (6H, m), 2,84–3,07 (2H, m), 3,28 (5H, s), 3,35 (2H, s), 3,62 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,85 (3H, dd), 7,07 (2H, d), 7,15 (3H, dd), 7,52 (1H, d), 8,31 (1H, d), 10,95 (1H, s), 12,28 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 759,4.

Ejemplo 22

Intermedio 22a:

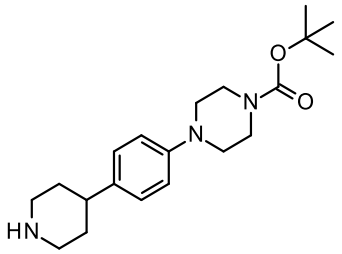
4-(4-{1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (0,137 g, 0,27 mmol) a tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (0,078 g, 0,27 mmol), Cs_2CO_3 (1,741 g, 5,34 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,498 g, 2,67 mmol) e intermedio 1c (1,00 g, 2,67 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 19 horas. La reacción se enfrió después a TA y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 40 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,0 g, 78 %) como un sólido amarillo. *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 480,4.

Intermedio 22b:

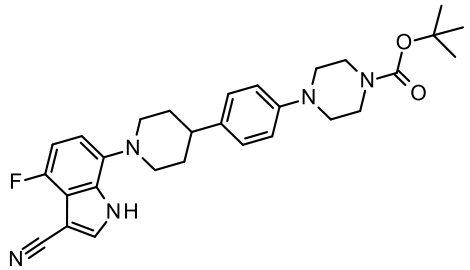
4-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó Pd/C (10 %, 0,67 g, 0,63 mmol) y 4-(4-{1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,08 mmol) en MeOH:EtOAc (1:5, 1,2 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a TA durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 346,3.

Intermedio 22c:

4-{4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]fenil}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

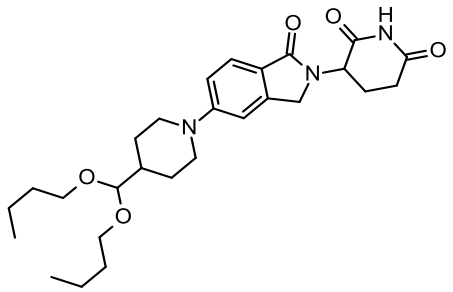


Se añadió (DiMeIHeptCl)Pd(cinamil)^{Cl} (152 mg, 0,14 mmol) a 4-(4-(piperidin-4-il)fenil)piperazina-1-

carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,45 mmol), intermedio 2b (346 mg, 1,45 mmol) y Cs_2CO_3 (1,6 g, 5,07 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) bajo nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a TA y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % de EtOAc in Et_2O para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 504,3.

Intermedio 22d:

3-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il}piperidina-2,6-diona

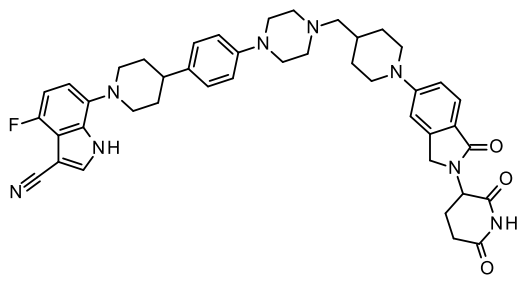


Se añadió Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (0,23 g, 0,24 mmol) a una mezcla desgasificada del intermedio 1 h (1,5 g, 4,64 mmol), 4-(dibutoximetil)piperidina (1,5 g, 6,16 mmol) y Cs_2CO_3 (4,54 g, 13,93 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C

durante 3 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM (75 ml) y AcOH (10 %, 50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ (50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se trituró con EtOAc (15 ml) para dar un sólido que se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc (2x 5 ml), EtOAc:Et_2O (1:1; 5 ml), Et_2O (5 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,66 g, 73,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,23 – 1,42 (6H, m), 1,43 – 1,56 (4H, m), 1,67 – 1,85 (3H, m), 1,96 (1H, m), 2,28 – 2,44 (1H, m), 2,55 – 2,64 (1H, m), 2,72 – 2,84 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,40 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,89 (2H, d), 4,09 – 4,25 (2H, m), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 7,04 (2H, d), 7,50 (1H, d), 10,91 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 486,0.

Ejemplo 22:

7-(4-{4-[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

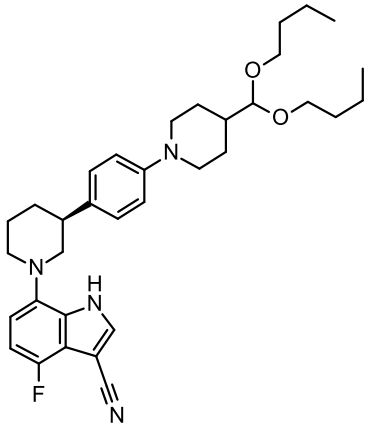


El intermedio 22c se hizo reaccionar con el intermedio 22d usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 7 después de la purificación mediante HPLC (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en forma de una sal de formato (25,0 mg, 14,12 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,19 (2H, q), 1,82 (5H, t), 1,89–2,03 (3H, m), 2,20 (2H, d), 2,29–2,44 (1H, m), 2,54–2,62 (2H, m), 2,65–2,8 (3H, m), 2,83 (2H, t), 2,85–2,97 (1H, m), 3,06–3,13 (4H, m), 3,26–3,38 (5H, m), 3,88 (2H, d), 4,19 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,82 (1H, dd), 6,87–6,97 (3H, m), 7,04 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,50 (1H, d), 8,27 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 743,5.

Ejemplo 23

Intermedio 23a:

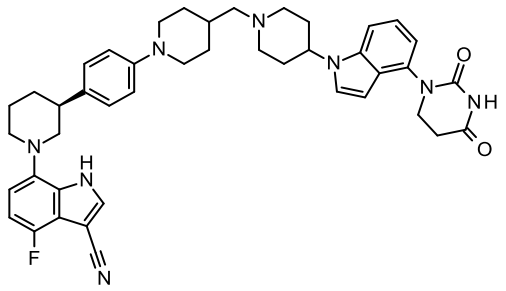
7-[(3*S*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió LHMDS (1 M en THF, 2,61 ml, 2,61 mmol) al intermedio 11b (300 mg, 0,75 mmol), intermedio 2b (178 mg, 0,75 mmol) y Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (21,74 mg, 0,02 mmol) en THF (2 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 60 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (280 mg, 67,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,87 (6H, t), 1,27–1,4 (6H, m), 1,42–1,52 (5H, m), 1,59–1,76 (3H, m), 1,79–1,98 (3H, m), 2,54 (2H, dd), 2,59–2,7 (2H, m), 2,94–3,04 (1H, m), 3,27 (2H, d), 3,35–3,41 (2H, m), 3,54 (2H, dt), 3,62 (2H, d), 4,16 (1H, d), 6,74–6,93 (4H, m), 7,11–7,18 (2H, m), 8,26 (1H, d), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 561,0.

Ejemplo 23:

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

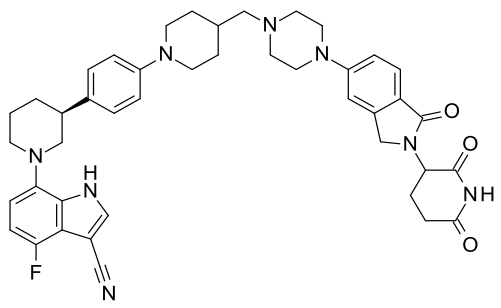


Se añadió ácido fórmico (2 ml, 52,15 mmol) a 7-[(3*S*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,27 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente después se evaporó y el residuo se combinó con el intermedio 5f (84 mg, 0,27 mmol), in NMP (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La purificación de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en forma de una sal de formato (27,0 mg, 13,89 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (2H, q), 1,47–1,6 (1H, m), 1,65 (1H, s), 1,76–1,88 (3H, m), 1,88–2,06 (6H, m), 2,16 (2H, t), 2,23 (2H, d), 2,54–2,72 (4H, m), 2,76 (2H, t), 2,89–3,07 (3H, m), 3,40 (3H, s), 3,62 (2H, d), 3,77

(2H, t), 4,3–4,46 (1H, m), 6,41 (1H, d), 6,70 (1H, dd), 6,84 (3H, dd), 6,96 (1H, d), 7,14 (3H, t), 7,47–7,6 (2H, m), 8,17 (1H, s), 10,34 (1H, s); *m/z*: ES^+ [M+H]+ = 727,0.

Ejemplo 24:

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

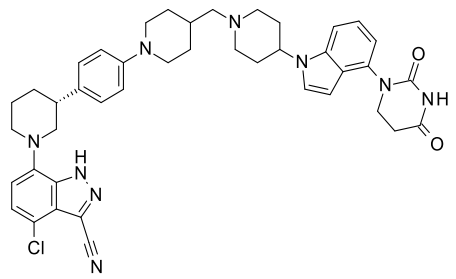


El intermedio 23a (140 mg, 0,25 mmol) se agitó en ácido fórmico (1 ml) a TA durante 1 hora y después se evaporó a sequedad. El intermedio 1i (107 mg, 0,25 mmol) también se agitó en ácido fórmico (1 ml) a TA durante 1 hora y después se evaporó a sequedad. Después, los residuos se combinaron en NMP (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 100 % de MeCN en agua (1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (53,0 mg, 28,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,11–1,32 (2H, m), 1,44–1,6 (1H, m), 1,66

(1H, s), 1,74–2 (6H, m), 2,20 (2H, d), 2,3–2,43 (1H, m), 2,48 (3H, d), 2,52–2,72 (6H, m), 2,84–3,04 (2H, m), 3,23–3,33 (6H, m), 3,61 (2H, d), 4,16–4,38 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,79 (1H, dd), 6,83–6,93 (3H, m), 7,05 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,52 (1H, d), 8,26 (1H, s), 10,96 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 743,0.

Ejemplo 25:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

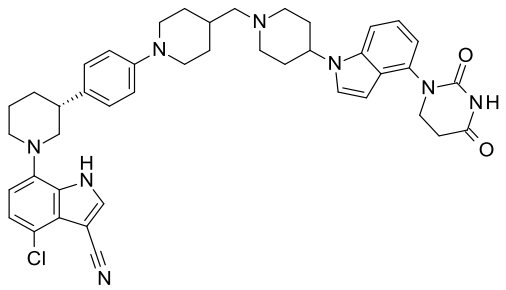


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 pero usando oxalato de (S)-3-(4-bromofenil)piperidina en la etapa 9d. La purificación mediante HPLC (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en forma de una sal de formato (43,0 mg, 33,4 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR δ 0,85 (1H, q), 1,16–1,3 (2H, m), 1,52–1,72 (2H, m), 1,78–1,91 (2H, m), 1,9–2,1 (6H, m), 2,24 (4H, dd), 2,63 (2H, dd), 2,67–2,8 (4H, m), 3,02

(3H, d), 3,51 (3H, q), 3,64 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,39 (1H, tt), 6,42 (1H, d), 6,85–7 (4H, m), 7,11–7,3 (4H, m), 7,53 (2H, dd), 10,33 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 744,5.

Ejemplo 26:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



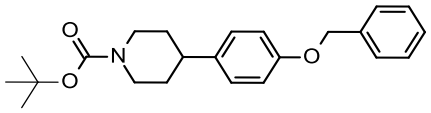
El intermedio 21d se hizo reaccionar con el intermedio 5f usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 23 después de la purificación mediante HPLC (Columna A, Eluyente A) para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (2,0 mg, 54,4 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR δ 0,84 (1H, d), 1,22 (3H, d), 1,57 (1H, t), 1,66 (1H, s), 1,81 (3H, d), 1,94 (5H, d), 2,00 (1H, d), 2,07 (1H, s), 2,17 (2H, t), 2,24 (2H, d), 2,55–2,7 (3H, m), 2,76 (2H, t), 2,99 (3H, d), 3,63 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,37 (1H, s), 6,41 (1H, d), 6,85 (3H, dd), 6,96

(1H, d), 7,1–7,19 (4H, m), 7,47–7,56 (2H, m), 8,31 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 743,0.

Ejemplo 27

Intermedio 27a:

4-[4-(Benciloxi)fenil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

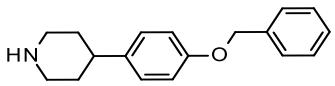


Se añadió bromuro de bencilo (2,89 g, 16,87 mmol) a 4-(4-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,6 g, 12,98 mmol) y K_2CO_3 (5,38 g, 38,94 mmol) en DMF (52 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml) y solución de NaCl (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 20 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (4,50 g, 94 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,29 (11H, d), 1,59 (2H, d), 2,40 – 2,55 (1H, m), 2,65 (2H, s), 3,93 (2H,

d), 4,94 (2H, d), 6,76 – 6,86 (2H, m), 6,97 – 7,08 (2H, m), 7,14 – 7,37 (5H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 353,2.

Intermedio 27b:

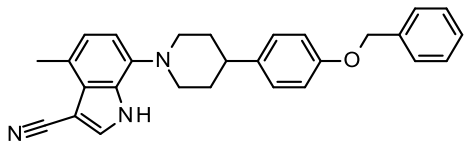
4-[4-(benciloxi)fenil]piperidina



Se agitó 4-[4-(benciloxi)fenil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 12,25 mmol) en ácido fórmico (50 ml) a TA durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 7M NH_3/MeOH para dar el compuesto del título (3,20 g, 98 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,33 – 1,52 (2H, m), 1,56 – 1,68 (2H, m), 2,39 – 2,60 (2H, m), 2,63 (2H, s), 2,92 – 3,03 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,85 – 6,96 (2H, m), 7,05 – 7,16 (2H, m), 7,24 – 7,47 (5H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 268,2.

Intermedio 27c:

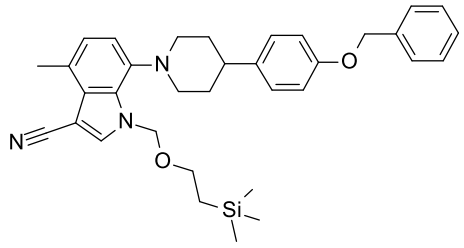
7-{4-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió Pd-PEPPSI-IPent (0,304 g, 0,31 mmol) a 4-[4-(benciloxi)fenil]piperidina (3,20 g, 11,99 mmol), intermedio 8a (2,45 g, 10,42 mmol) y LHMDS (1 M en THF, 36,5 ml, 36,48 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con agua (5 ml). El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de DCM en Et_2O seguido de 0 a 10 % de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (2,60 g, 59,2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,85 (2H, d), 1,89 – 2,08 (2H, m), 2,60 (4H, s), 2,67 – 2,82 (2H, m), 3,38 (2H, d), 5,09 (2H, s), 6,77 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,93 – 7,04 (2H, m), 7,17 – 7,28 (2H, m), 7,30 – 7,51 (5H, m), 8,17 (1H, d), 11,88 – 11,95 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 422,3.

Intermedio 27d:

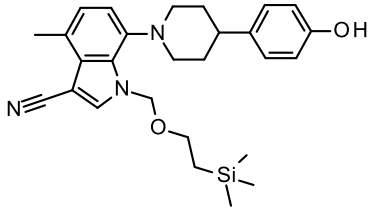
7-{4-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió hidruro de sodio (0,144 g, 3,61 mmol) a 7-{4-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo (1,17 g, 2,78 mmol) en THF (18 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 horas. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (0,591 ml, 3,33 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la reacción se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 90 % de DCM en Et_2O para dar el compuesto del título (1,3 g, 85 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ -0,09 (9H, s), 0,76 – 0,87 (2H, m), 1,85 (4H, s), 2,57 (4H, d), 2,84 (2H, s), 3,16 (2H, d), 3,48 – 3,59 (2H, m), 5,09 (2H, s), 5,97 (2H, s), 6,92 – 7,04 (3H, m), 7,12 (1H, d), 7,18 – 7,26 (2H, m), 7,28 – 7,51 (5H, m), 8,36 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 552,4.

Intermedio 27e:

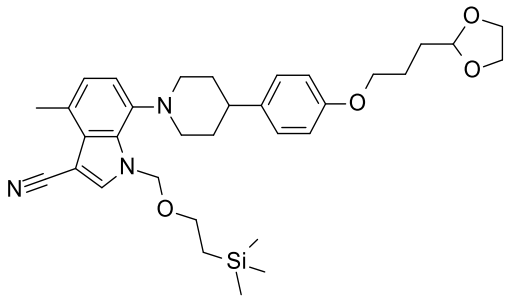
7-[4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il]-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió Pd/C (10 %, 1,24 g, 11,65 mmol) a 7-{4-[4-(benciloxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indol-3-carbonitrilo (1,24 g, 2,25 mmol) en EtOAc (60 ml) bajo nitrógeno y se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,94 g, 91 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ -0,03 (9H, s), 0,83 – 1,01 (2H, m), 1,83 – 2,01 (4H, m), 2,56 – 2,69 (1H, m), 2,77 (3H, s), 2,93 (2H, td), 3,29 (2H, d), 3,50 – 3,61 (2H, m), 6,06 (2H, s), 6,79 – 6,90 (2H, m), 6,96 – 7,04 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,15 – 7,23 (2H, m), 7,73 (1H, s) no se observó OH; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 462,3.

Intermedio 27f:

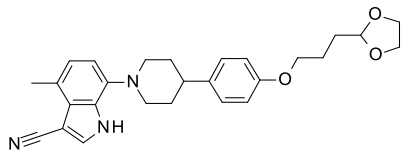
7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió K_2CO_3 (0,808 g, 5,85 mmol) a 7-[4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il]-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indol-3-carbonitrilo (0,90 g, 1,95 mmol) y 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano (0,760 g, 3,90 mmol) en DMF (10 ml). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 100 % de MeOH en agua (0,1 % de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (0,75 g, 66,8 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (MeOD) δ 0,70 (9H, s), 1,60 (2H, t), 2,02 (1H, s), 2,46 – 2,60 (3H, m), 2,63 (5H, s), 3,41 (3H, s), 3,90 – 4,00 (2H, m), 4,11 (2H, s), 4,32 (2H, t), 4,48 – 4,81 (6H, m), 5,64 (1H, t), 6,76 (2H, s), 7,66 (2H, d), 7,78 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,99 (2H, d), 9,15 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 576,5.

Intermedio 27g:

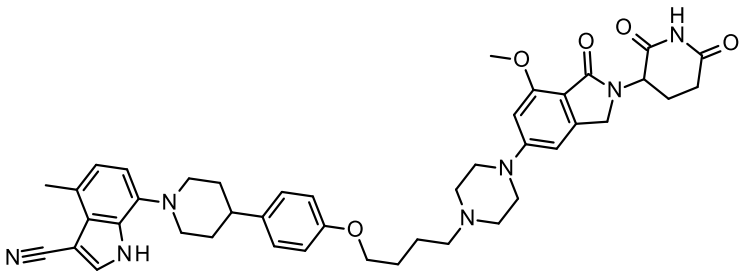
7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo



Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 9,3 ml, 9,38 mmol) a 7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indol-3-carbonitrilo (360 mg, 0,63 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a TA y la mezcla se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de DCM en Et_2O, seguido de 0 a 12 % de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (0,19 g, 68,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,73 (3H, m), 1,81 – 1,89 (3H, m), 1,98 (2H, qd), 2,61 (4H, d), 2,70 – 2,80 (2H, m), 3,38 (2H, d), 3,73 – 3,82 (2H, m), 3,87 – 3,92 (2H, m), 3,97 (2H, t), 4,86 (1H, t), 6,77 (1H, d), 6,89 (3H, dd), 7,20 (2H, d), 8,17 (1H, d), 11,91 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 446,35.

Ejemplo 27:

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

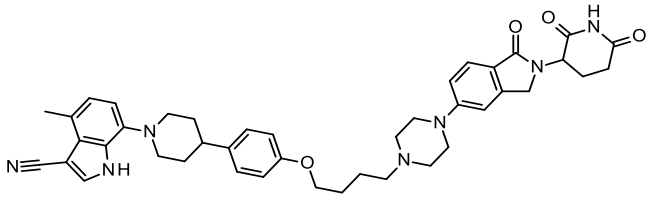


7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo (0,159 g, 0,31 mmol) e intermedio 7c (0,162 g, 0,35 mmol) se calentaron en ácido fórmico (4 ml) a 40 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a TA y se evaporó a sequedad. Se añadió NMP (4 ml) al residuo y la solución resultante se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ (10 ml), se extrajo con DCM (30 ml) y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 10 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (0,11 g, 48,2 %)

como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,50 – 1,65 (2H, m), 1,67 – 1,84 (2H, m), 1,87 – 2,00 (5H, m), 2,18 – 2,46 (6H, m), 2,57 (5H, s), 2,59 – 2,78 (3H, m), 2,80 – 2,90 (1H, m), 3,26 (4H, d), 3,33 – 3,35 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,97 (2H, t), 4,02 – 4,27 (2H, m), 4,94 (1H, dd), 6,47 (1H, d), 6,58 (1H, s), 6,75 (1H, d), 6,82 – 6,93 (3H, m), 7,18 (2H, d), 8,15 (1H, d), 10,88 (1H, s), 11,89 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 744,4.

Ejemplo 28:

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1H-indol-3-carbonitrilo

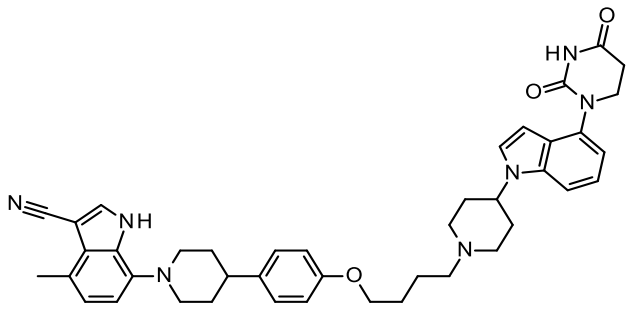


El intermedio 27g se hizo reaccionar con el intermedio 1i usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 27 para dar el compuesto del título (31,6 mg, 12,75 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,51 (2H, q), 1,58 – 1,76 (4H, m), 1,77 – 1,90 (3H, m), 2,25 (6H, q), 2,47 (5H, s), 2,62 (3H, t), 2,75 (1H, d), 3,15 (4H, t), 3,26 (2H, d), 3,87 (2H, t), 4,03 – 4,26 (2H, m), 4,92 (1H, dd),

6,65 (1H, d), 6,71 – 6,83 (3H, m), 6,93 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,40 (1H, d), 8,04 (1H, d), 10,81 (1H, s), 11,77 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 714,3.

Ejemplo 29:

7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



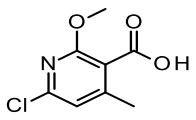
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 23 usando el intermedio 27g y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (14,4 mg, 53,0 %) como un sólido beige. ^1H NMR δ 1,77 – 1,91 (6H, m), 1,93 – 2,05 (3H, m), 2,16 – 2,29 (4H, m), 2,55 – 2,66 (4H, m), 2,72 – 2,83 (4H, m), 3,09 – 3,29 (3H, m), 3,40 (2H, d), 3,64 – 3,75 (1H, m), 3,79 (2H, t), 3,99 – 4,11 (2H, m), 4,62 – 4,87 (1H, m), 6,41 – 6,55 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,87 – 6,91 (1H, m), 6,94 (2H, d), 7,01 (1H, d), 7,1 – 7,3 (3H, m), 7,37 – 7,49 (1H, m),

7,56 (1H, d), 8,17 (1H, d), 9,09 – 9,33 (1H, m), 10,34 (1H, s), 11,84 – 11,98 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 698,4.

Ejemplo 30

Intermedio 30a:

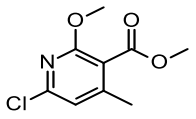
Ácido 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina-3-carboxílico



A una solución agitada de metóxido de sodio (20,67 ml, 112 mmol) en THF (50,0 ml) se añadió ácido 2,6-dicloro-4-metilpiridina-3-carboxílico (10,0 g, 48,5 mmol) en THF (50,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió después a TA y se acidificó con un HCl (2 M, ac.) a un pH 3-4 y se extrajo después con EtOAc (160 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), solución de NaCl (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (8,0 g, 78 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR δ 2,27 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,10 (1H, s), 13,42 (1H, s). Sin ion en masa.

Intermedio 30b:

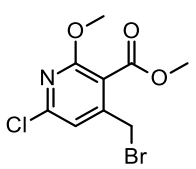
6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada de ácido 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina-3-carboxílico (8,0 g, 39,7 mmol) en DMF (80 ml) se añadió K_2CO_3 (6,58 g, 47,6 mmol) y yoduro de metilo (8,45 g, 59,5 mmol) que se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con MTBE (240 ml). La capa orgánica se lavó con solución de NaCl (160 ml, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (8,5 g, 37,1 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 2,26 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,13 (1H, s).

Intermedio 30c:

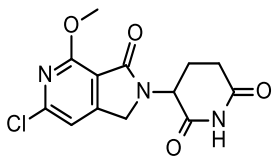
4-(bromometil-6-cloro-2-metoxipiridina-3-carboxilato de metilo



Se añadió 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (8,0 g, 37,1 mmol) a acetato de *terc*-butilo (150 ml) bajo nitrógeno. Se añadieron NBS (9,24 g, 51,9 mmol) y peróxido de benzoílo (1,79 g, 7,42 mmol) a t.a. y después se agitó a 110 °C durante 14 h. Se añadió NBS adicional (2,64 g, 14,84 mmol) y se continuó agitando a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con solución de $NaHCO_3$ (10 %, 50 ml) y se extrajo con EtOAc (120 ml)). La capa orgánica se lavó con solución de NaCl (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título crudo (11,0 g, 10,01 mmol, 27,0 % de rendimiento) como líquido marrón que se usó sin purificación adicional. *m/z:* ES^+ $[M+H]^+$ = 294,0. Sin datos de nmr

Intermedio 30d:

3-(6-cloro-4-metoxi-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)piperidina-2,6-diona

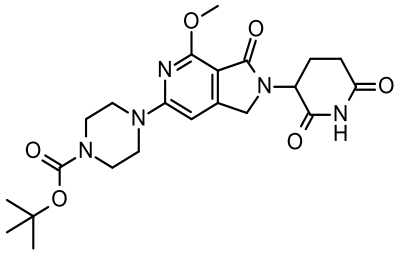


Se disolvió 4-(bromometil)-6-cloro-2-metoxipiridina-3-carboxilato de metilo (11,0 g, 10,01 mmol)

en MeCN (80 ml). Se añadieron clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1,65 g, 10,01 mmol) y DIPEA (5,17 g, 40,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con AcOH (5 %, ac. 200 ml), agua (200 ml), solución de $NaHCO_3$ (200 ml), solución de NaCl (200 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se trituró con EtOAc (10 ml) y se lavó con MTBE (30 ml) para proporcionar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,6 g, 4,35 mmol, 43,5 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,89 - 2,02 (1H, m), 2,30 - 2,35 (1H, m), 2,50 - 2,59 (1H, m), 2,84 - 2,98 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,26 - 4,39 (1H, m), 4,40 - 4,53 (1H, m), 5,05 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 10,99 (1H, br s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 310,2.

Intermedio 30e:

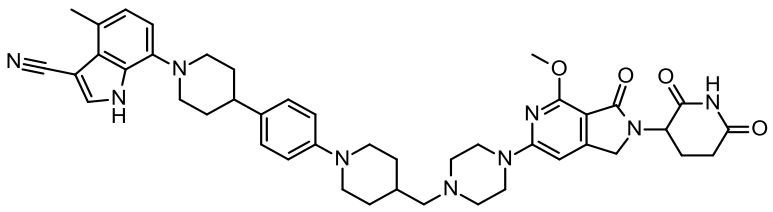
4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió Pd-PEPPSI-IPent (47,1 mg, 0,048 mmol) a piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (541 mg, 2,91 mmol), Cs_2CO_3 (947 mg, 2,91 mmol) y 3-(6-cloro-4-metoxi-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 0,969 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a TA bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con AcOH (5 %, ac. 20 ml), agua (20 ml), solución de $NaHCO_3$ (20 ml), solución de NaCl (20 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto en crudo se trituró con EtOAc (4 ml) y se lavó con MTBE (16 ml) para proporcionar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (260 mg, 0,485 mmol, 50,1 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 1,88 - 2,00 (1H, m), 2,29 - 2,39 (1H, m), 2,58 - 2,68 (1H, m), 2,86 - 2,96 (1H, m), 3,34 -3,44 (4H, m), 3,53 - 3,63 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,09 - 4,18 (1H, m), 4,24 - 4,34 (1H, m), 4,97 (1H, br dd), 6,50 (1H, s), 10,92 (1H, br s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 460,2.

Ejemplo 30:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

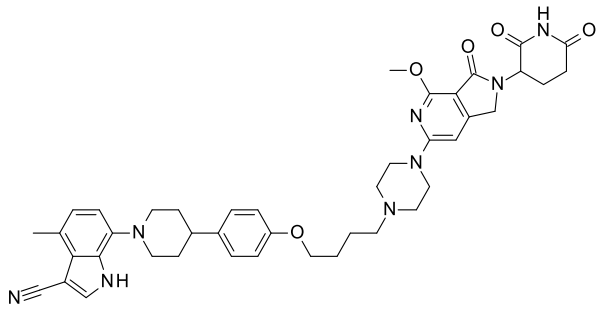


Se calentaron el intermedio 8b (59 mg, 0,13 mmol) y 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (63,4 mg, 0,14 mmol) en ácido fórmico (3 ml, 79,52 mmol) a 60 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo crudo se suspendió en NMP (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (66,4 mg, 0,31 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió solución de $NaHCO_3$ y los sólidos formados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (5 ml) y se secaron al vacío para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en forma de una

sal de formato (3,0 mg, 3 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,17 – 1,39 (9H, m), 1,75 – 2,05 (11H, m), 2,23 (3H, d), 2,60 (3H, s), 2,75 (1H, t), 3,35 – 3,41 (2H, m), 3,58 – 3,7 (6H, m), 3,90 (3H, s), 4,08 – 4,2 (1H, m), 4,22 – 4,34 (1H, m), 4,9 – 5,02 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,78 (1H, d), 6,86 – 6,95 (3H, m), 7,14 (2H, d), 8,11 – 8,23 (1H, m), 10,91 (1H, s), 11,90 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 770,5.

Ejemplo 31:

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



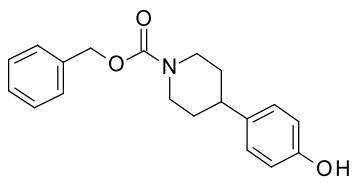
Se agitaron el intermedio 27g (28 mg, 0,07 mmol) y el intermedio 30e (32 mg, 0,07 mmol) en ácido fórmico (6 ml) a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se evaporó y se diluyó con NMP (1 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (37 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con solución de $NaHCO_3$

hasta un pH 12. El sólido se filtró al vacío y se lavó con agua (5 ml). El sólido se añadió a una mezcla de EtOAc:heptano (1:1, 70 ml) con adición de DCM (5 ml) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. La suspensión se filtró en caliente y los sólidos se lavaron con EtOAc:heptano frío (1:1) y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (20,0 mg, 36,3 %) como un sólido verde pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,77 – 1,89 (4H, m), 1,91 – 2,04 (4H, m), 2,1 – 2,2 (1H, m), 2,26 (1H, qd), 2,63 – 2,71 (3H, m), 2,74 (3H, s), 2,75 – 2,96 (8H, m), 3,42 (2H, d), 3,69 – 3,85 (4H, m), 3,95 – 4,04 (5H, m), 4,18 (1H, d), 4,35 (1H, d), 5,13 (1H, dd), 6,17 (1H, s), 6,77 – 6,9 (2H, m), 6,91 (1H, d), 6,94 – 6,98 (1H, m), 7,19 (2H, d), 7,73 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,19 (1H, s), 9,20 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 745,4.

Ejemplo 32

Intermedio 32a:

4-(4-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo

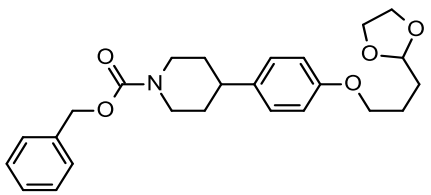


Se añadió carbonocloridato de bencilo (7,3 ml, 51,47 mmol) a trietilamina (19,5 ml, 140,38 mmol) y 4-

(piperidin-4-il)fenol HCl (10 g, 46,79 mmol) en THF (441,0 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$ (2x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 40 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,5 g, 10,29 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,32 – 1,55 (2H, m), 1,70 (2H, d), 2,49 – 2,63 (1H, m), 2,85 (2H, s), 4,10 (2H, d), 5,07 (2H, s), 6,60 – 6,71 (2H, m), 6,94 – 7,05 (2H, m), 7,36 (5H, d), 9,14 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 312,2.

Intermedio 32b:

4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo

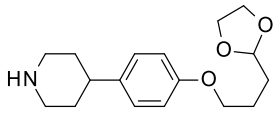


Se añadió K_2CO_3 (1,59 g, 11,56 mmol) a 4-(4-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,8 g, 5,78 mmol) y 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano (2,25 g,

11,56 mmol) en MeCN (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a TA, se filtró al vacío y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,7 g, 69,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,58 – 1,71 (3H, m), 1,82 (2H, s), 1,81 – 1,99 (3H, m), 2,57 – 2,69 (1H, m), 2,89 (2H, s), 3,78 – 3,99 (2H, m), 3,96 – 4,06 (3H, m), 4,33 (3H, s), 4,95 (1H, t), 5,18 (2H, s), 6,77 – 6,90 (2H, m), 7,03 – 7,16 (2H, m), 7,29 – 7,38 (1H, m), 7,34 – 7,44 (4H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 426,2.

Intermedio 32c:

4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidina

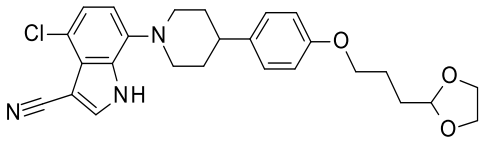


Se añadió Pd/C (10 %, 0,85 g, 0,80 mmol) a 4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,7 g, 4,00 mmol) en EtOAc (15,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla se

filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (1,1 g, 94 %) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,65 (3H, m), 1,88 (5H, s), 2,33 (2H, s), 2,52 – 2,66 (1H, m), 2,77 (2H, td), 3,23 (2H, d), 3,79 – 3,97 (2H, m), 3,95 – 4,02 (3H, m), 4,96 (1H, t), 6,82 – 6,91 (2H, m), 7,10 – 7,24 (2H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 292,1.

Intermedio 32d:

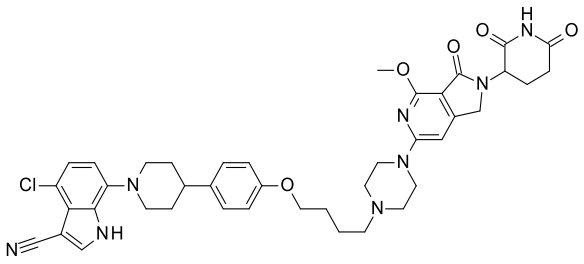
4-cloro-7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se hizo reaccionar 4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidina con el intermedio 1b usando el método sintético general ilustrado por el intermedio 11c para dar el compuesto del título (266 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,79–1,97 (3H, m), 1,98 (6H, s), 2,65 (1H, d), 2,90 (2H, s), 3,40 (2H, d), 3,79–3,96 (2H, m), 3,98–4,01 (3H, m), 4,95 (1H, t), 6,81–6,95 (3H, m), 7,13–7,23 (3H, m), 7,76 (1H, s), 9,02 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 466,0.

Ejemplo 32:

4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo

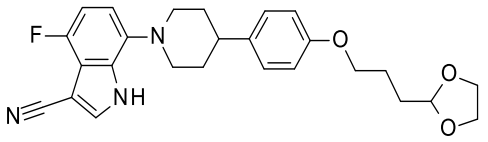


Se hizo reaccionar 4-cloro-7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo con el intermedio 30e usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 23 para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (20,0 mg, 36,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,56 – 1,76 (2H, m), 1,76 – 1,87 (2H, m), 1,87 – 2,11 (5H, m), 2,31 – 2,49 (4H, m), 2,84 (2H, t), 2,9 – 3,05 (1H, m), 3,48 (3H, d), 3,6 – 3,76 (4H, m), 3,95 (3H, s), 4,05 (2H, t), 4,19 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,02 (1H, dd), 6,54 (1H, s), 6,83 – 7,07 (3H, m), 7,15 – 7,38 (3H, m), 8,25 (2H, s), 8,38 (1H, s), 10,96 (1H, s) 3H bajo DMSO; *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 766,6.

Ejemplo 33

Intermedio 33a:

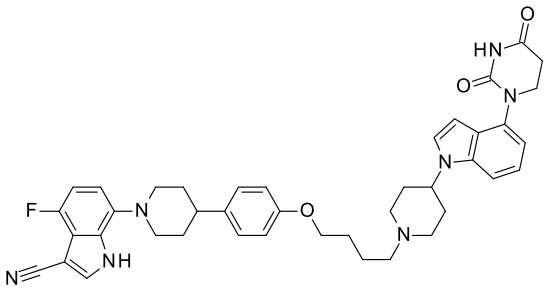
7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 32c se hizo reaccionar con el intermedio 2b usando el método sintético general ilustrado por el intermedio 11c para dar el compuesto del título (240 mg, 52 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,77 (4H, s), 1,65 – 2,04 (4H, m), 2,60 (1H, s), 2,67 – 2,81 (2H, m), 3,36 (2H, d), 3,75 (1H, s), 3,73 – 3,84 (1H, m), 3,84 – 4,03 (4H, m), 4,83 (1H, t), 6,80 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,85 – 6,97 (2H, m), 7,14 – 7,23 (2H, m), 8,25 (1H, d), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 450,2.

Ejemplo 33:

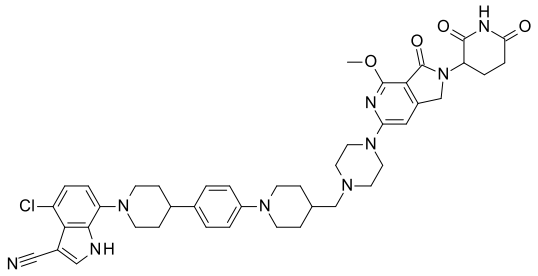
7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se hizo reaccionar 7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1H-indol-3-carbonitrilo con el intermedio 5f usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 23 y la purificación mediante HPLC (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en forma de una sal de formato (24 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,64 – 1,76 (2H, m), 1,78 – 1,96 (4H, m), 1,96 – 2,1 (6H, m), 2,21 – 2,34 (2H, m), 2,49 – 2,53 (2H, m), 2,64 – 2,7 (1H, m), 2,78 – 2,88 (4H, m), 3,12 (2H, d), 3,42 – 3,5 (2H, m), 3,83 (2H, t), 4,06 (2H, t), 4,38 – 4,54 (1H, m), 6,43 – 6,54 (1H, m), 6,84 – 6,92 (1H, m), 6,95 – 7,01 (3H, m), 7,01 – 7,04 (1H, m), 7,16 – 7,25 (1H, m), 7,25 – 7,31 (2H, m), 7,52 – 7,63 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,37 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 702,9.

Ejemplo 34:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 1f se hizo reaccionar con el intermedio 30e usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 7 para dar el compuesto del título (59,0 mg, 43 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,19 – 1,31 (3H, m), 1,70 (1H, s), 1,84 (4H, s), 1,9 – 2 (3H, m), 2,23 (2H, d), 2,26 – 2,32 (1H, m), 2,47 (4H, d), 2,54 – 2,67 (3H, m), 2,79 (2H, t), 2,84 – 2,95 (1H, m), 3,38 – 3,47 (2H, m), 3,65 (6H, d), 3,90 (3H, s), 4,14 (1H, d), 4,28 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,89 (3H, dd), 7,16 (3H, dd), 8,32 (1H, s), 10,91 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 790,8.

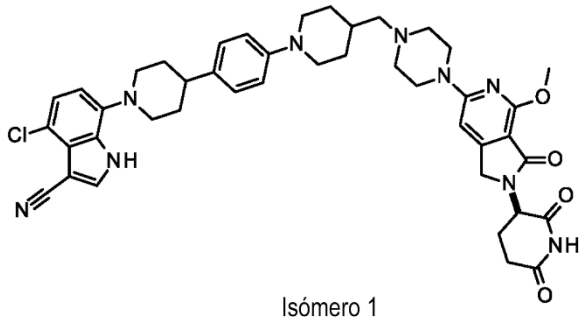
Ejemplos 35 y 36

Los enantiómeros del **Ejemplo 34** se separaron por purificación SFC en un Sepiatec 100 SFC usando condiciones SFC Regis (R,R) Whelk-01, 21,1 x 250 mm, 5 micras, 50 % MeOH/DCM / 50 % scCO2 a una velocidad de flujo de 60 ml/min, 40 °C para dar, en orden de elución, el **Ejemplo 35** (isómero 1, 61 mg, 29 %) y el **Ejemplo 36** (isómero 2, 68 mg, 32 %) como sólidos blancos.

Ejemplo 35:

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 1

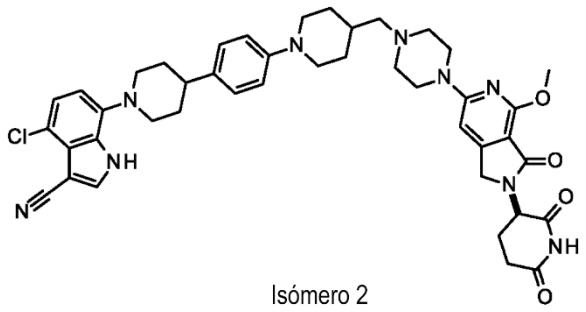
^{1}H NMR δ 1,19–1,29 (2H, m), 1,67 (1H, s), 1,77–1,91 (4H, m), 1,88–2,03 (3H, m), 2,20 (2H, d), 2,31 (1H, dd), 2,44 (4H, s), 2,59 (4H, q), 2,76 (2H, t), 2,84–2,95 (1H, m), 3,41 (2H, d), 3,63 (6H, d), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,79–6,96 (3H, m), 7,09–7,2 (3H, m), 8,34 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 790,5; >99 % ee.

Ejemplo 36:

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-

6-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

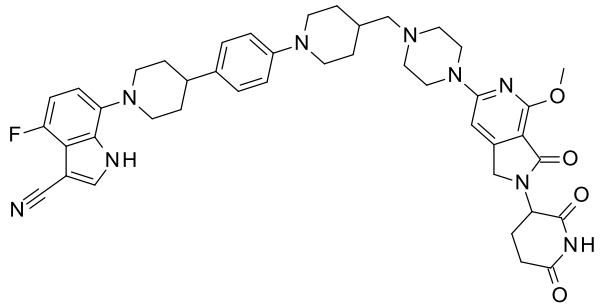


Isómero 2

^{1}H NMR δ 1,19–1,29 (2H, m), 1,67 (1H, s), 1,77–1,91 (4H, m), 1,88–2,03 (3H, m), 2,20 (2H, d), 2,31 (1H, dd), 2,44 (4H, s), 2,59 (4H, q), 2,76 (2H, t), 2,84–2,95 (1H, m), 3,41 (2H, d), 3,63 (6H, d), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,79–6,96 (3H, m), 7,09–7,2 (3H, m), 8,34 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 790,4; >99 % ee.

Ejemplo 37:

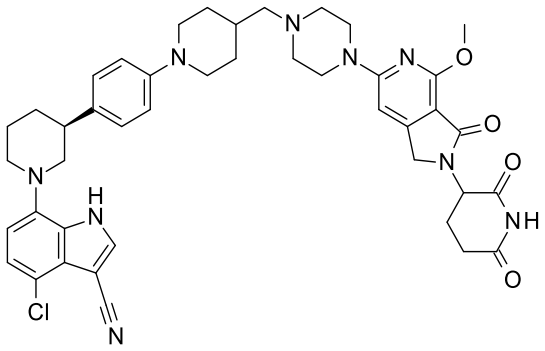
7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 2c se hizo reaccionar con el intermedio 30e usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título (37,0 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,16–1,3 (2H, m), 1,69 (1H, s), 1,83 (4H, d), 1,86–2,02 (3H, m), 2,21 (2H, d), 2,24–2,37 (1H, m), 2,45 (4H, t), 2,53–2,6 (4H, m), 2,75 (2H, t), 2,82–2,96 (1H, m), 3,37 (2H, d), 3,58–3,68 (6H, m), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,82 (1H, dd), 6,87–6,97 (3H, m), 7,13 (2H, d), 8,27 (1H, s), 10,92 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 774,4.

Ejemplo 38:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 11c se hizo reaccionar con el intermedio 30e usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título (70,0 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (2H, q), 1,55 (1H, q), 1,68 (1H, s), 1,82 (2H, d), 1,89–1,94 (4H, m), 2,21 (2H, s), 2,23–2,35 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,54 (1H, s), 2,56–2,73 (5H, m), 2,82–2,95 (1H, m), 2,99 (1H, t), 3,30 (1H, s), 3,33 (1H, s), 3,54–3,68 (6H, m), 3,88 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,85 (3H, dd), 7,14 (3H, dd), 8,31 (1H, d), 10,92 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 790,4.

Ejemplos 39 y 40:

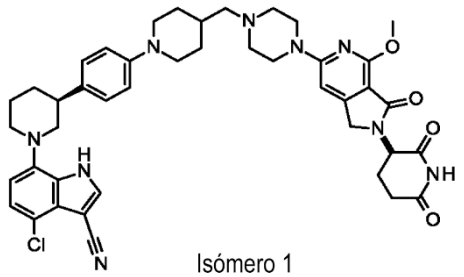
Los enantiómeros de **Ejemplo 38** se separaron por purificación SFC en un Sepiatec 100 SFC usando condiciones SFC Regis (R,R) Whelk-01, 21,1 x 250 mm, 5 micras, 50 % MeOH/MeCN / 50 % scCO2 a una velocidad de flujo de 60 ml/min, 40 °C para dar, en orden de elución, el **Ejemplo**

39 (isómero 1, 6,6 mg, 22 %) y el **Ejemplo 40** (isómero 2, 5,7 mg, 19 %) como sólidos blancos.

Ejemplo 39:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{2-[(3*R**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



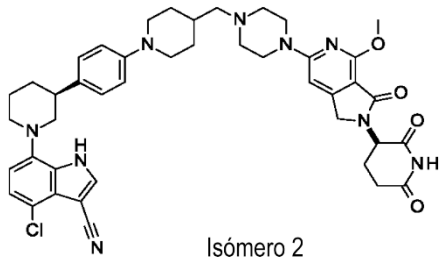
Isómero 1

^{1}H NMR δ 1,13 – 1,3 (2H, m), 1,49 – 1,63 (1H, m), 1,62 – 1,74 (1H, m), 1,73 – 1,85 (2H, m), 1,85 – 1,98 (4H, m), 2,21 (2H, d), 2,24 – 2,31 (1H, m), 2,45 (4H, d), 2,53 – 2,76 (5H, m), 2,82 – 2,95 (1H, m), 2,95 – 3,04 (1H, m), 3,33 – 3,43 (2H, m), 3,54 – 3,69 (6H, m), 3,88 (3H, s), 4,08 – 4,33 (2H, m), 4,95 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,77 – 6,96 (3H, m), 7,04 – 7,22 (3H, m), 8,29 (1H, s), 10,90 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 790,5; >99 % ee.

Ejemplo 40:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{2-[(3*S**)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

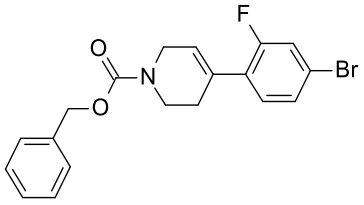


Isómero 2

^{1}H NMR δ 1,15 – 1,3 (2H, m), 1,5 – 1,62 (1H, m), 1,62 – 1,74 (1H, m), 1,75 – 1,85 (2H, m), 1,84 – 1,97 (4H, m), 2,21 (2H, d), 2,23 – 2,3 (1H, m), 2,4 – 2,47 (4H, m), 2,52 – 2,66 (4H, m), 2,68 – 2,74 (1H, m), 2,83 – 2,94 (1H, m), 2,94 – 3,05 (1H, m), 3,31 – 3,4 (2H, m), 3,56 – 3,67 (6H, m), 3,88 (3H, s), 4,1 – 4,31 (2H, m), 4,95 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,77 – 6,93 (3H, m), 7,09 – 7,21 (3H, m), 8,30 (1H, d), 10,90 (1H, s), 12,26 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 790,5; >99 % ee.

Ejemplo 41

Intermedio 41a: 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo

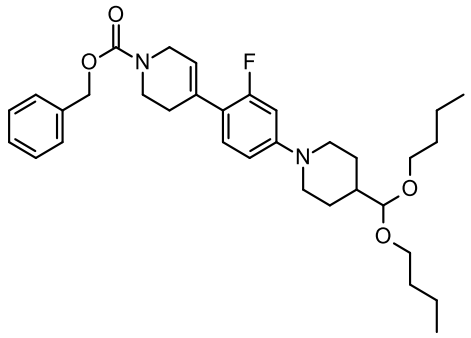


Se añadieron 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (1,00 g, 3,32 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (1,36 g, 3,99 mmol) a tolueno:EtOH (2:1, 15 ml). Se añadió Na_2CO_3 (2M, 5 ml, 9,97 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,271 g, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (60 ml) y la capa orgánica se lavó con solución de NaCl (30 ml). Los orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 10 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (0,988 g, 76 %) como una goma marrón pálido. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,49 (2H, s), 3,69 (2H, t), 4,14

(2H, q), 5,18 (2H, s), 5,92 (1H, s), 7,01 – 7,16 (1H, m), 7,19 – 7,26 (2H, m), 7,29 – 7,43 (5H, m).

Intermedio 41b:

4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo

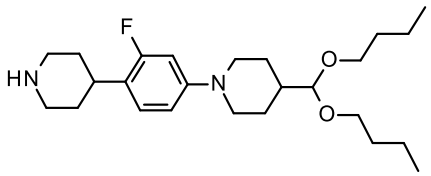


Se añadieron 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (1,06 g, 2,73 mmol), 4-(dibutoximetil)piperidina (0,785 g, 2,87 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0,788 g, 8,20 mmol) a 1,4-dioxano (15,0 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadieron RuPhos (0,128 g, 0,27 mmol) y RuPhos Pd G3 (0,229 g, 0,27 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió entonces a TA y el solvente se evaporó. El residuo se suspendió en DCM (10 ml), se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución

de 0 a 25 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (0,349 g, 23,09 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,93 (6H, t), 1,40 (5H, m), 1,5 – 1,65 (4H, m), 1,7 – 1,97 (3H, m), 2,50 (2H, s), 2,69 (2H, td), 3,44 (2H, dt), 3,55 – 3,84 (5H, m), 4,03 – 4,26 (3H, m), 5,18 (2H, d), 5,85 (1H, s), 6,46 – 6,73 (2H, m), 7,03 – 7,16 (1H, m), 7,27 – 7,5 (5H, m); *m/z*: ES+ $[M+H]^+$ = 553,0.

Intermedio 41c:

4-(dibutoximetil)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina

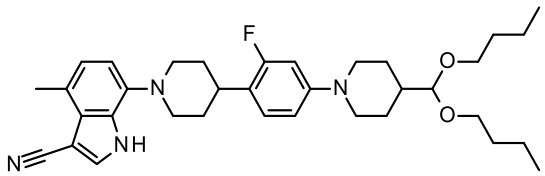


Se disolvió 4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (2,39 g, 4,31 mmol) en EtOH (25 ml) y se añadió Pd/C (10 %, 0,458 g, 4,31 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 2 bar a presión durante 4 horas a TA. El catalizador se filtró a través de una capa de Celite® y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (1,70 g, 94 %) como un sólido amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,93

(6H, t), 1,33 – 1,49 (6H, m), 1,5 – 1,61 (4H, m), 1,62 – 1,9 (7H, m), 2,64 (2H, td), 2,7 – 2,81 (2H, m), 2,86 (1H, m), 3,19 (2H, dd), 3,43 (2H, dt), 3,62 (4H, dt), 4,18 (1H, d), 6,57 (1H, dd), 6,65 (1H, dd), 7,04 – 7,1 (1H, m).

Intermedio 41d:

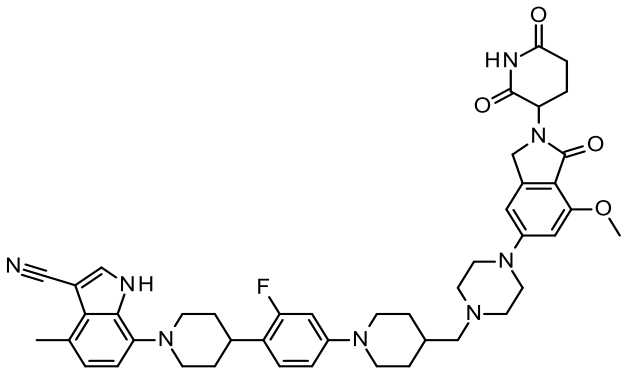
7-(4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando el intermedio 8a y 4-(dibutoximetil)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina para dar el compuesto del título (22 mg, 4,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,93 (6H, t), 1,33 – 1,5 (6H, m), 1,52 – 1,62 (4H, m), 1,69 – 1,82 (1H, m), 1,87 (2H, d), 1,93 – 2,05 (4H, m), 2,67 (2H, td), 2,72 – 2,75 (3H, m), 2,86 – 3 (3H, m), 3,36 (2H, d), 3,44 (2H, dt), 3,57 – 3,71 (4H, m), 4,19 (1H, d), 6,61 (1H, dd), 6,68 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 6,95 (1H, dd), 7,12 (1H, t), 7,70 (1H, s), 8,74 – 8,82 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 575,6.

Ejemplo 41:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

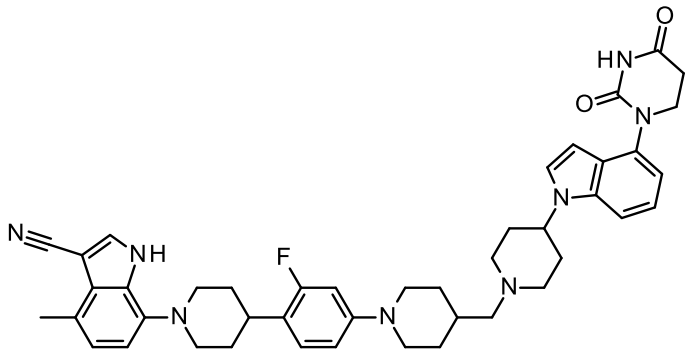


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 23 usando 7-(4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo e intermedio 7c para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (15 mg, 53,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,12 – 1,35 (3H, m), 1,67 – 1,87 (5H, m), 1,89 – 1,96 (1H, m), 1,98 – 2,12 (3H, m), 2,17 – 2,38 (5H, m), 2,45 – 2,57 (5H, m), 2,58 – 2,63 (3H, m), 2,64 – 2,98 (6H, m), 3,39 (2H, d), 3,70 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,50 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,67 – 6,81

(3H, m), 6,88 (1H, d), 7,16 (1H, t), 8,17 (1H, s), 10,90 (1H, s), 11,91 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 787,5.

Ejemplo 42:

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

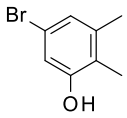


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 24 usando el intermedio 41d y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (17 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,13 – 1,32 (2H, m), 1,62 – 1,76 (1H, m), 1,82 (4H, t), 1,91 – 2,12 (6H, m), 2,14 – 2,29 (4H, m), 2,57 – 2,62 (3H, m), 2,64 – 2,91 (7H, m), 3,01 (2H, d), 3,42 (2H, d), 3,71 (2H, d), 3,79 (2H, t), 4,33 – 4,48 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,67 – 6,81 (3H, m), 6,87 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 7,16 (2H, td), 7,52 (1H, d), 7,55 (1H, d), 8,15 (1H, s), 10,32 (1H, s), 11,71 – 12,17 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 741,5.

Ejemplo 43

Intermedio 43a:

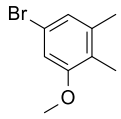
5-bromo-2,3-dimetilfenol



A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dimetilanilina (3,0 g, 14,99 mmol) y H_2SO_4 (4,0 ml, 75,0 mmol) en agua (24 ml) se le añadió nitrito de sodio (1,2 g, 17,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora después se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 5 a 7 % EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (1,5 g, 41,7 %) como un sólido marrón pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,12 (3H, s), 2,26 (3H, s), 4,84 (1H, br s), 6,82 (1H, s), 6,93 (1H, s); *m/z*: ES- $[M-H]^-$ = 199,0.

Intermedio 43b:

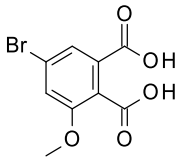
5-bromo-1-metoxi-2,3-dimetilbenceno



A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dimetilfenol (1,5 g, 7,46 mmol) en acetona (12 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,06 g, 14,92 mmol) y yoduro de metilo (0,46 ml, 7,46 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de NaCl (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 1 a 3 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (1,21 g, 74,3 %) como un líquido marrón pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,10 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,86 (1H, s), 6,95 (1H, s).

Intermedio 43c:

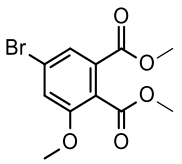
Ácido 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico



A una solución agitada de 5-bromo-1-metoxi-2,3-dimetilbenceno (1,2 g, 5,58 mmol) en *terc*-BuOH (5 ml) y agua (20 ml) se le añadió $KMnO_4$ (5,73 g, 36,3 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró sobre Celite® y se lavó con agua (80 ml). El filtrado se acidificó a un pH 1 con HCl y el producto se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (1,4 g, 83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 3,85 (3H, s), 7,55 (1H, s), 7,58 (1H, d), 13,36 (2H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 273,0.

Intermedio 43d:

5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo

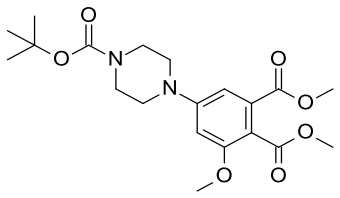


A una solución agitada de ácido 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico (1,3 g, 4,73 mmol) en MeOH

(30 ml) se le añadió H_2SO_4 (5,0 ml, 94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se diluyó con agua (50 ml), se basificó a un pH8 con Na_2CO_3 (2 M), se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 92 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,88 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,27 (1H, d), 7,77 (1H, d). Sin ion en masa

Intermedio 43e:

5-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo

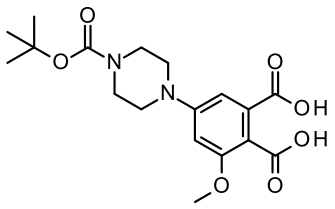


A una solución agitada de 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1,2 g, 3,96 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (3,87 g, 11,88 mmol), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,10 g, 5,94 mmol) y RuPhos (0,37 g, 0,436 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y se añadió RuphOS Pd G3 (0,310 mg, 1,321 mmol) a la mezcla de reacción seguido de la

agitación a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de NaCl (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto en crudo se trituró con hexano (100 ml) para dar el compuesto del título (1,05 g, 48,7 %) como un líquido marrón pálido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,51 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,60 (3H, s), 3,86 - 3,94 (9H, m), 6,60 (1H, s), 7,07 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 409,2.

Intermedio 43f:

Ácido 5-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico

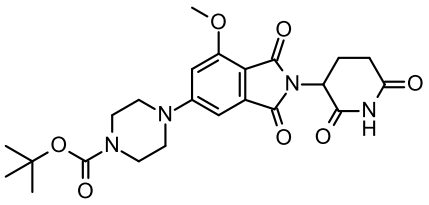


A una solución agitada de 5-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de dimetilo (1,0 g, 2,448 mmol) en MeOH (5 ml), THF (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió NaOH (0,294 g, 7,34 mmol) a TA y se agitó durante 72 horas. La mezcla se evaporó al vacío, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó

con ácido cítrico (1 M) hasta un pH3. El producto se extrajo con EtOAc (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (900 mg, 70,7 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,41 - 1,44 (9H, m), 3,18 - 3,25 (4H, m), 3,44 - 3,49 (4H, m), 3,80 (3H, s), 6,78 (1H, d), 6,91 (1H, d); *m/z*: ES- $[M-H]^-$ = 379,2.

Intermedio 43g:

4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

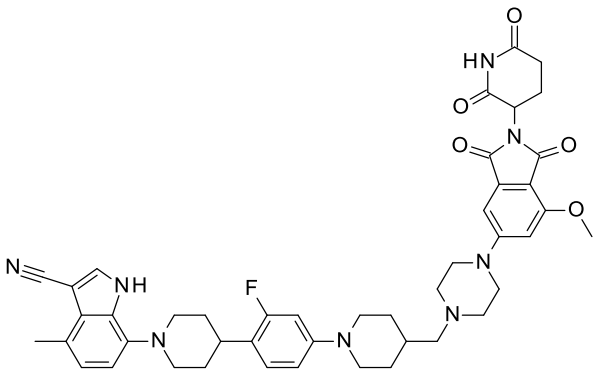


Una solución agitada de ácido 5-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico (900 mg, 2,366 mmol) y clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (506 mg, 3,08 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar

el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 1 a 2 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (580 mg, 48,1 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,21 - 1,28 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,93 - 2,03 (1H, m), 2,54 - 2,62 (2H, m), 2,81 - 2,94 (1H, m), 3,49 (8H, d), 3,93 (3H, s), 5,01 (1H, dd), 6,68 (1H, s), 6,97 (1H, s), 11,05 (1H, s). Sin ion en masa.

Ejemplo 43:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorofenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

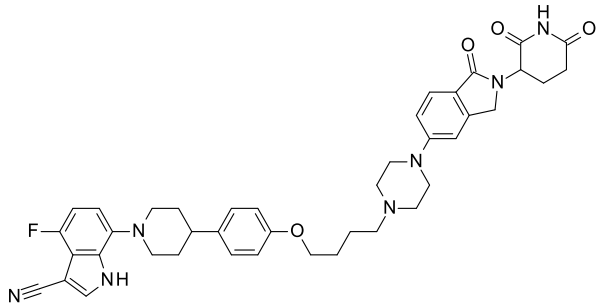


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 23 usando el intermedio 41d y 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de

terc-butilo para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (17 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,15 – 1,31 (2H, m), 1,67 – 1,87 (5H, m), 1,93 – 2,1 (4H, m), 2,24 (2H, d), 2,45 – 2,54 (4H, m), 2,58 – 2,64 (3H, m), 2,64 – 2,96 (6H, m), 3,36 – 3,43 (3H, m), 3,45 – 3,53 (4H, m), 3,71 (2H, d), 3,93 (3H, s), 5,01 (1H, dd), 6,66 – 6,82 (4H, m), 6,88 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,17 (1H, t), 8,17 (1H, d), 11,04 (1H, s), 11,91 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 801,5.

Ejemplo 44:

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

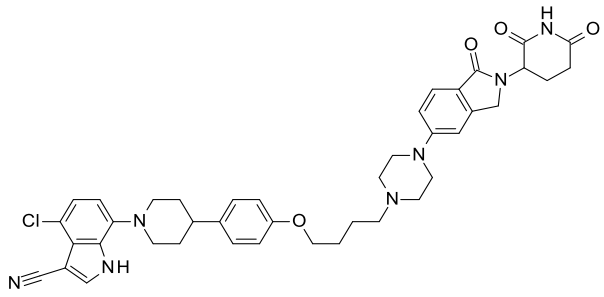


El intermedio 33a se hizo reaccionar con el intermedio 1i usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título (20,0 mg, 36,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,60 (2H, t), 1,72 (2H, d), 1,73 – 1,87 (2H, m), 1,93 (3H, t), 2,20 – 2,41

(3H, m), 2,55 (6H, d), 2,70 – 2,93 (3H, m), 3,25 (4H, d), 3,36 (2H, d), 3,97 (2H, t), 4,08 – 4,46 (2H, m), 5,03 (1H, dd), 6,54 – 7,01 (4H, m), 7,04 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,51 (1H, d), 8,25 (1H, d), 10,92 (1H, s), 12,23 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 718,4.

Ejemplo 45:

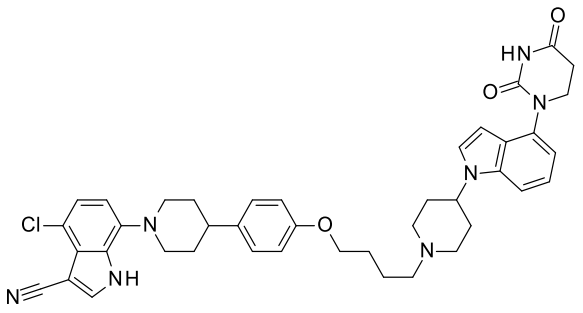
4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 32d se hizo reaccionar con el intermedio 1i usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título (47,0 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,45 – 2,05 (8H, m), 2,36 (3H, dt), 2,53 (1H, s), 2,63 (2H, d), 2,71 – 2,99 (3H, m), 3,28 (4H, s), 3,41 (2H, d), 3,99 (2H, t), 4,20 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,81 – 6,95 (3H, m), 7,05 (2H, d), 7,12 – 7,24 (3H, m), 7,52 (1H, d), 8,32 (1H, s), 10,93 (1H, s), 12,26 (1H, s) 4H bajo DMSO; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 734,3.

Ejemplo 46:

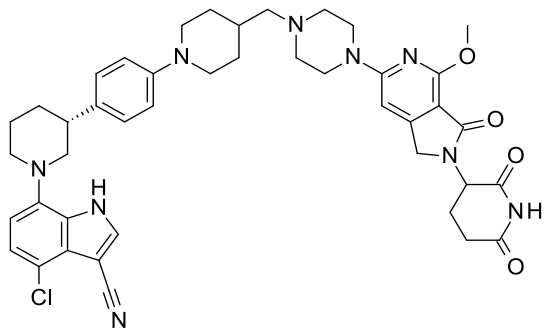
4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 32d se hizo reaccionar con el intermedio 5f usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 23 para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (27,0 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,56 – 1,7 (2H, m), 1,72 – 1,82 (2H, m), 1,81 – 1,91 (2H, m), 1,91 – 2,05 (7H, m), 2,19 (3H, t), 2,42 – 2,47 (2H, m), 2,72 – 2,81 (3H, m), 3,05 (2H, d), 3,43 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,00 (2H, t), 4,28 – 4,55 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,83 – 7,02 (4H, m), 7,1 – 7,25 (4H, m), 7,45 – 7,6 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,31 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 718,6.

Ejemplo 47:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

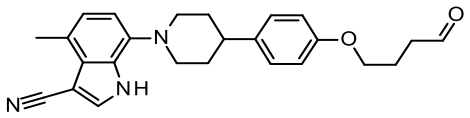


El intermedio 21d se hizo reaccionar con el intermedio 30e usando el método sintético general ilustrado en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título (31,0 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (2H, d), 1,55 (1H, q), 1,67 (1H, s), 1,75–1,93 (6H, m), 2,20 (2H, d), 2,31 (1H, tt), 2,44 (4H, s), 2,49 (1H, s), 2,51–2,74 (5H, m), 2,82–2,98 (1H, m), 3,01 (1H, d), 3,37 (1H, d), 3,60 (6H, s), 3,88 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,85 (3H, dd), 7,14 (3H, dd), 8,31 (1H, d), 10,92 (1H, s), 12,28 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 790,4.

Ejemplo 48

Intermedio 48a:

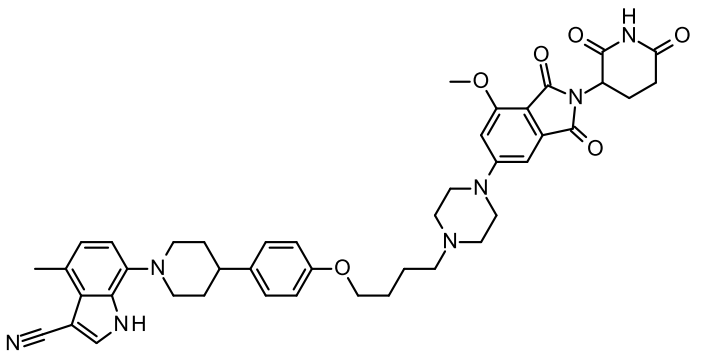
4-metil-7-{4-[4-(4-oxobutoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 27 g (377 mg, 0,85 mmol) se agitó a 60 °C en ácido fórmico (5 ml) durante 1 hora. La mezcla se evaporó, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución de $NaHCO_3$ (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre un cartucho de separación de fases. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,377 g, 111 %) que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,84 – 2,03 (4H, m), 2,07 – 2,18 (2H, m), 2,6 – 2,7 (3H, m), 2,71 – 2,75 (3H, m), 2,89 (2H, td), 3,31 – 3,41 (2H, m), 4,01 (2H, t), 6,84 – 6,88 (2H, m), 6,90 (1H, d), 6,96 (1H, dd), 7,17 – 7,22 (2H, m), 7,71 (1H, d), 8,75 (1H, s), 9,85 (1H, t); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 402,3.

Ejemplo 48:

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

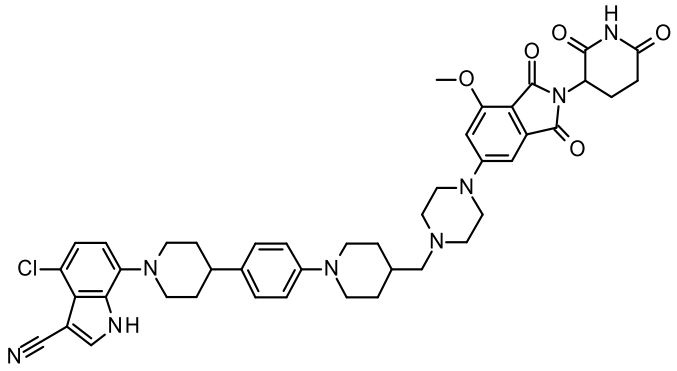


Se agitó el intermedio 43g (133 mg, 0,28 mmol) en ácido fórmico (2 ml) a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en NMP (1 ml) a TA seguido de la adición de 4-metil-7-{4-[4-(4-oxobutoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo (94 mg, 0,23 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (124 mg, 0,59 mmol) después de 5 minutos y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 minutos. La purificación de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en forma de una sal de formato (0,061 g, 34,4 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,56 – 1,69 (2H, m), 1,7 – 1,81 (2H, m), 1,8 – 1,88

(2H, m), 1,98 (3H, q), 2,37 – 2,46 (3H, m), 2,49 – 2,56 (4H, m), 2,58 – 2,64 (4H, m), 2,72 – 2,8 (2H, m), 2,8 – 2,96 (1H, m), 3,35 – 3,43 (3H, m), 3,43 – 3,52 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,00 (2H, t), 5,00 (1H, dd), 6,68 (1H, d), 6,78 (1H, d), 6,85 – 6,93 (3H, m), 6,96 (1H, d), 7,21 (2H, d), 8,15 (1H, s), 8,17 (1H, d), 11,04 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 758,5.

Ejemplo 49:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



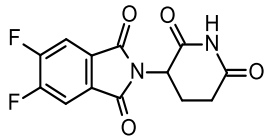
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 23 usando el intermedio 1f y el intermedio 43g para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (28 mg, 31 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,22 – 1,4 (3H, m), 1,71 – 1,82 (1H, m), 1,85 – 1,96 (4H, m), 1,96 – 2,1 (4H, m), 2,30 (2H, d), 2,65

– 2,71 (3H, m), 2,79 – 3,02 (7H, m), 3,45 – 3,59 (6H, m), 3,71 (2H, d), 3,99 (3H, s), 5,06 (1H, dd), 6,66 – 6,81 (1H, m), 6,88 – 7,1 (4H, m), 7,15 – 7,28 (3H, m), 8,22 (1H, s), 8,38 (1H, s), 11,10 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 803,6.

Ejemplo 50

Intermedio 50a:

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,6-difluoroisoindolina-1,3-diona

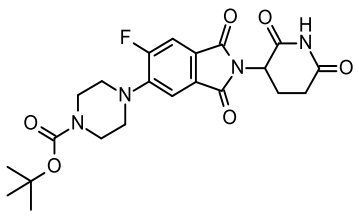


Se añadió acetato de potasio (5,04 g, 51,37 mmol) en una porción a la sal de clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (3 g, 18,23 mmol) y ácido 4,5-difluoroftálico (3,35 g, 16,57 mmol) en AcOH (30 ml) a TA. La solución resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió después a TA y se formó un sólido. Se añadió agua (30 ml). El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 ×5 ml) y se secó a 45 °C al vacío durante la noche para obtener el compuesto del título (3,43 g, 70 %) como un sólido gris oscuro; ^1H NMR δ 2,01-2,12 (1H, m),

2,53-2,7 (2H, m), 2,83-2,95 (1H, m), 5,17 (1H, dd), 8,15 (2H, t), 11,13 (1H, s); *m/z*: ES- $[M-H]^-$ 293.

Intermedio 50b:

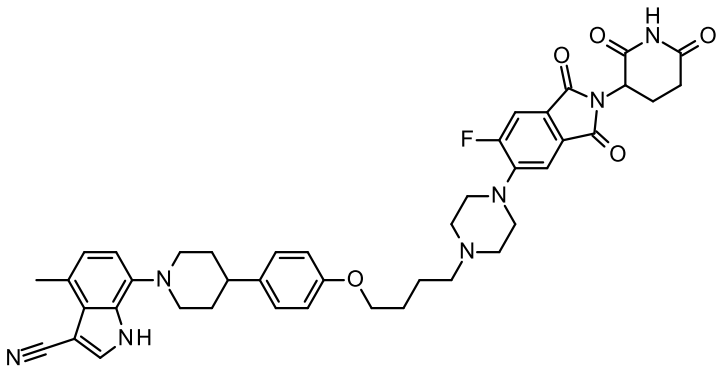
4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadieron DMSO (0,5 ml) y después DIPEA (118 µl, 0,68 mmol) a una mezcla de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,6-difluoroisoindolina-1,3-diona (100 mg, 0,34 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (69,6 mg, 0,37 mmol). Esta mezcla se calentó después a 100 °C durante 2 horas. Sat. Después se añadieron solución de NH_4Cl (0,5 ml) y agua (1,5 ml). Se recogió un precipitado marrón mediante filtración, se lavó con agua y se secó en un horno al vacío para dar los compuestos del título (86 mg, 55 %) como un sólido marrón oscuro; ^1H NMR δ 1,44 (9H, s), 2,04 (1H, dq), 2,55-2,62 (1H, m), 2,89 (1H, m), 3,09 (1H, d), 3,16-3,26 (4H, m), 3,45-3,55 (4H, m), 5,11 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,75 (1H, d), 11,09 (1H, s); *m/z*: ES- $[M-H]^-$ 459.

Ejemplo 50:

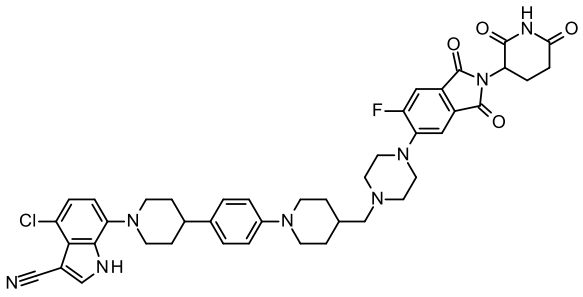
7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 48 usando 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y el intermedio 48a para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (95 mg, 54,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,71 – 1,88 (4H, m), 1,89 – 2,03 (4H, m), 2,08 – 2,16 (1H, m), 2,5 – 2,95 (15H, m), 3,26 – 3,37 (4H, m), 3,42 (2H, d), 3,99 (2H, t), 4,92 (1H, dd), 6,84 – 6,92 (3H, m), 6,93 – 6,97 (1H, m), 7,19 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,70 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,25 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 746,5.

Ejemplo 51:

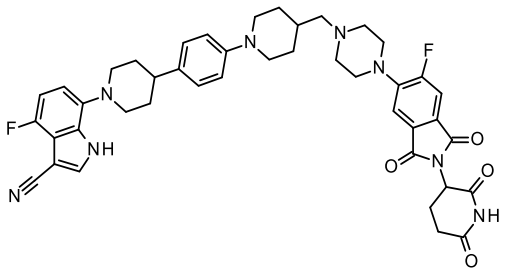
4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 7 usando el intermedio 1f y el intermedio 50b para dar el compuesto del título (35 mg, 35,5 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (90 °C) δ 1,27 – 1,38 (3H, m), 1,68 – 1,79 (1H, m), 1,82 – 1,93 (4H, m), 1,95 – 2,04 (2H, m), 2,09 – 2,15 (1H, m), 2,31 (2H, d), 2,6 – 2,65 (4H, m), 2,71 – 2,79 (2H, m), 2,83 – 2,91 (4H, m), 3,3 – 3,37 (4H, m), 3,46 (2H, d), 3,65 (2H, d), 5 – 5,2 (1H, m), 6,67 (1H, d), 6,85 – 6,97 (3H, m), 7,02 (1H, d), 7,1 – 7,23 (3H, m), 7,46 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,04 – 8,24 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 791,7.

Ejemplo 52:

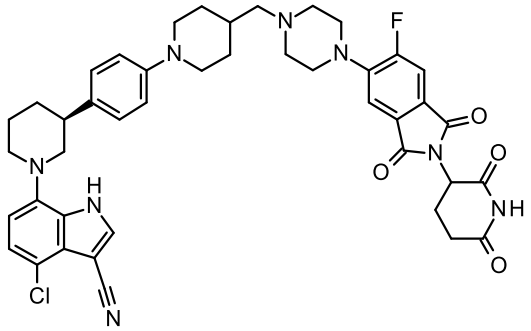
7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 7 usando el intermedio 2c y el intermedio 50b para dar el compuesto del título (58 mg, 29,2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,24 (2H, q), 1,68 (1H, s), 1,77–1,88 (4H, m), 1,88–2,1 (3H, m), 2,24 (2H, d), 2,51–2,56 (6H, m), 2,62 (3H, t), 2,75 (2H, t), 2,82–2,96 (1H, m), 3,25 (4H, t), 3,38 (2H, d), 3,64 (2H, d), 5,11 (1H, dd), 6,82 (1H, dd), 6,87–6,97 (3H, m), 7,13 (2H, d), 7,45 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,27 (1H, s), 11,12 (1H, s), 12,25 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 775,3.

Ejemplo 53:

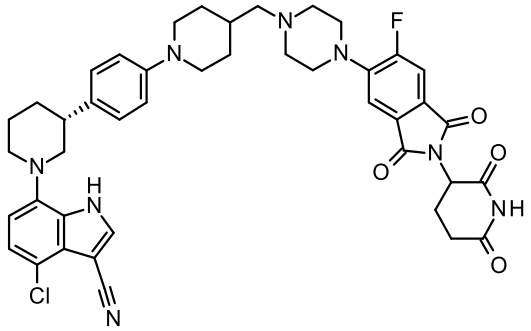
4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 7 usando el intermedio 11c y el intermedio 50b para dar el compuesto del título (53 mg, 48,3 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,21 (2H, q), 1,54 (1H, q), 1,67 (1H, s), 1,74–1,87 (3H, m), 1,93 (2H, d), 2,04 (1H, dd), 2,22 (2H, s), 2,49 (1H, s), 2,51–2,79 (9H, m), 2,81–3,05 (2H, m), 3,13–3,31 (5H, m), 3,33 (1H, s), 3,62 (2H, d), 5,11 (1H, dd), 6,85 (3H, dd), 7,14 (3H, dd), 7,45 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,31 (1H, d), 11,12 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 791,3.

Ejemplo 54:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

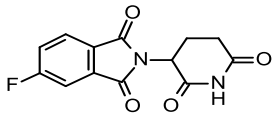


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 7 usando el intermedio 21d y el intermedio 50b para dar el compuesto del título (30 mg, 27,4 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,22 (2H, q), 1,55 (1H, d), 1,67 (1H, s), 1,73–1,99 (5H, m), 2–2,09 (1H, m), 2,23 (2H, d), 2,50 (1H, s), 2,53–2,58 (4H, m), 2,65 (5H, dd), 2,84–3,05 (2H, m), 3,2–3,33 (5H, m), 3,37 (1H, s), 3,62 (2H, d), 5,11 (1H, dd), 6,86 (3H, dd), 7,15 (3H, dd), 7,45 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,32 (1H, s), 11,12 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 791,35.

Ejemplo 55

Intermedio 55a:

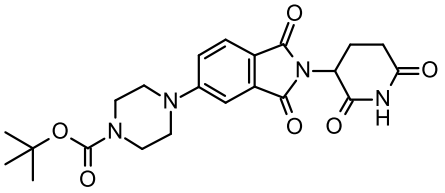
2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona



Se añadió acetato de sodio (14,82 g, 180,61 mmol) a clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (14,86 g, 90,30 mmol) y 5-fluoro-2-benzofuran-1,3-diona (15 g, 90,30 mmol) en AcOH (200 ml). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se vertió en agua (300 ml) que se agitó durante 10 minutos. El sólido se filtró al vacío y se lavó con agua (100 ml) para dar el compuesto del título (22,0 g, 88 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR δ 2,06 (1H, ddt, J=3,2, 5,8, 11,0 Hz), 2,50 – 2,65 (2H, m), 2,88 (1H, m, J=5,5, 14,0, 17,5 Hz), 5,15 (1H, dd, J=5,4, 12,9 Hz), 7,71 (1H, m, J=2,3, 8,2, 9,4 Hz), 7,83 (1H, dd, J=2,3, 7,5 Hz), 7,99 (1H, dd, J=4,5, 8,3 Hz), 11,11 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 277,0.

Intermedio 55b:

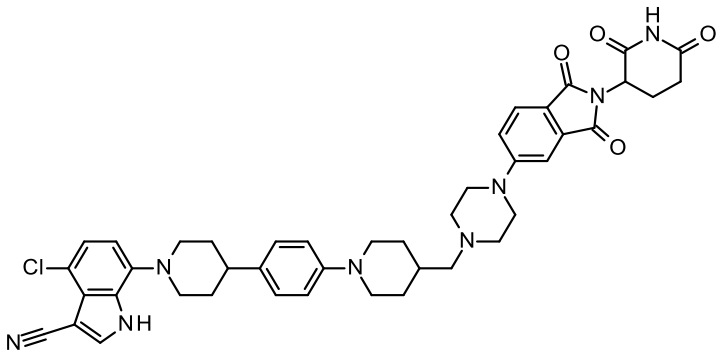
4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvieron piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,742 g, 3,98 mmol), DIPEA (1,95 ml, 10,86 mmol) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,0 g, 3,62 mmol) en NMP (15 ml) y se agitó a 140 °C bajo calentamiento por microondas durante 2 horas. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con solución NaCl (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 100 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (2,400 g, 32,6 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 2,03 (1H, dd), 2,54 – 2,65 (2H, m), 2,89 (1H, m), 3,48 (8H, s), 5,08 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,70 (1H, d), 11,06 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M-BOC] = 343,0.

Ejemplo 55:

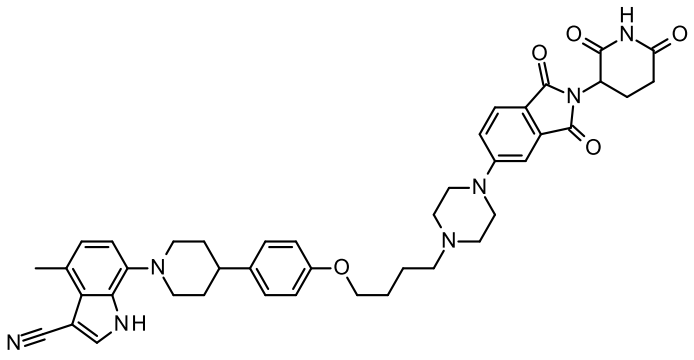
4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 7 usando intermedio 1f y 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo para dar el compuesto del título (27 mg, 28,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,23 – 1,4 (3H, m), 1,68 – 1,81 (1H, m), 1,83 – 1,95 (4H, m), 1,96 – 2,16 (3H, m), 2,29 (2H, d), 2,62 – 2,72 (4H, m), 2,84 (2H, t), 2,9 – 3,03 (1H, m), 3,46 – 3,53 (6H, m), 3,71 (2H, d), 5,04 – 5,23 (1H, m), 6,83 – 7,01 (3H, m), 7,14 – 7,25 (3H, m), 7,29 – 7,36 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,38 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 773,7.

Ejemplo 56:

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

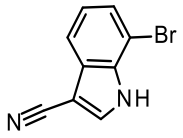


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el Ejemplo 48 usando el intermedio 48a y el intermedio 55b para dar el compuesto del título en forma de una sal de formato (70 mg, 38,6 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,57 – 1,69 (2H, m), 1,7 – 1,8 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,92 – 2,06 (3H, m), 2,36 – 2,47 (3H, m), 2,49 – 2,54 (4H, m), 2,57 – 2,63 (4H, m), 2,75 (2H, t), 2,83 – 2,95 (1H, m), 3,34 – 3,48 (7H, m), 4,00 (2H, t), 5,07 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 6,83 – 6,96 (3H, m), 7,17 – 7,24 (2H, m), 7,24 – 7,29 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,68 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,16 (1H, d), 11,07 (1H, s), 11,85 – 11,95 (1H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 728,5.

Ejemplo 57

Intermedio 57a:

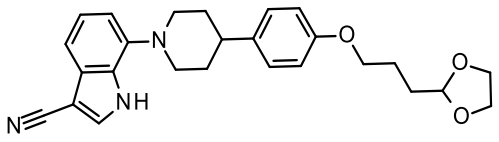
7-bromo-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió gota a gota cloruro de sulfurisocianatídico (1,33 ml, 15,30 mmol) a 7-bromo-1*H*-indol (1,0 g, 5,10 mmol) en MeCN (8,0 ml) y DMF (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con solución de $NaHCO_3$ (20 ml), agua (20 ml) y solución de NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución de 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (0,900 g, 80 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,19 (1H, t), 7,49 (1H, dd), 7,72 (1H, dt), 7,80 (1H, d), 8,94 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 221,15.

Intermedio 57b:

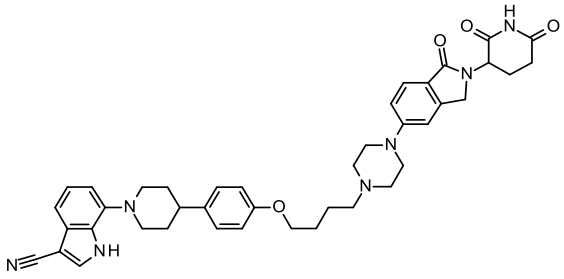
7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo



Se añadió Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (30,0 mg, 0,03 mmol) al intermedio 32c (300 mg, 1,03 mmol), 7-bromo-1*H*-indol-3-carbonitrilo (273 mg, 1,24 mmol) y LHMDS (1M en THF, 3,6 ml, 3,60 mmol) en THF (4 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (0,266 g, 59,9 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,19 – 1,32 (1H, m), 1,79 – 1,98 (3H, m), 2,00 (4H, s), 2,66 (1H, d), 2,94 (2H, s), 3,47 (2H, d), 3,80 – 3,91 (2H, m), 3,91 – 4,06 (4H, m), 4,95 (1H, t), 6,82 – 6,93 (2H, m), 7,00 (1H, d), 7,16 – 7,30 (3H, m), 7,49 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,81 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 432,3.

Ejemplo 57:

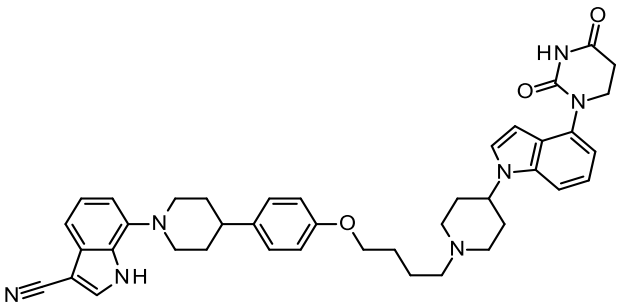
7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 7 usando 7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 1i y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución 5 a 100 % de MeCN en agua (1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (47 mg, 29,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (1H, s), 1,53 – 2,06 (10H, m), 2,17 – 2,46 (3H, m), 2,53 (2H, s), 2,56 – 2,70 (2H, m), 2,70 – 2,99 (3H, m), 3,28 (4H, t), 3,46 (2H, d), 3,99 (2H, t), 4,06 – 4,42 (2H, m), 4,98 – 5,10 (1H, m), 6,89 (3H, t), 7,05 (2H, d), 7,10 – 7,31 (4H, m), 7,52 (1H, d), 8,18 (1H, d), 10,93 (1H, s), 11,95 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 700,4.

Ejemplo 58:

7-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo

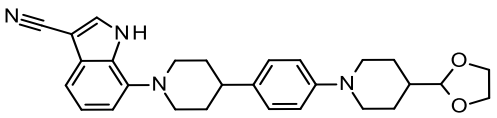


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio 57b y el intermedio 5f y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución 5 a 100 % de MeCN en agua (1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (25 mg, 56,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24 – 1,36 (1H, m), 1,72 – 1,87 (4H, m), 1,89 – 1,95 (2H, m), 1,98 – 2,06 (2H, m), 2,09 – 2,17 (4H, m), 2,63 – 2,72 (1H, m), 2,76 – 2,93 (5H, m), 3,53 (2H, d), 3,84 (2H, t), 4,08 (2H, t), 4,46 – 4,73 (1H, m), 6,50 (1H, d), 6,9 – 7,07 (4H, m), 7,17 – 7,42 (5H, m), 7,49 – 7,67 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,25 (1H, d), 10,38 (1H, s) (4H bajo agua); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 684,5.

Ejemplo 59

Intermedio 59a:

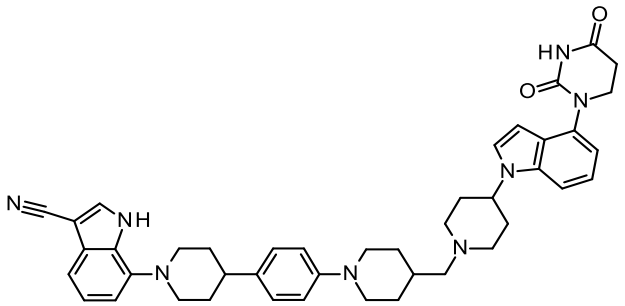
7-(4-{4-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando el intermedio 57a y el intermedio 1e para dar el compuesto del título (110 mg, 25,6 %) como un sólido blanco. *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 457,3.

Ejemplo 59:

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



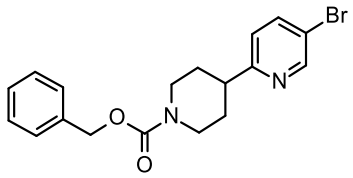
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando 7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 5f y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18, gradiente de elución 5 a 100 % de MeCN en agua (1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto

del título (55 mg, 35,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24 (2H, q), 1,67 (1H, s), 1,84 (4H, d), 1,91–2,07 (6H, m), 2,18 (2H, t), 2,25 (2H, d), 2,53–2,68 (3H, m), 2,72–2,83 (4H, m), 3,00 (2H, d), 3,46 (2H, d), 3,65 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,28–4,45 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,85–6,99 (4H, m), 7,1–7,2 (4H, m), 7,27 (1H, d), 7,48–7,57 (2H, m), 8,18 (1H, s), 10,33 (1H, s), 11,93 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 709,4.

Ejemplo 60

Intermedio 60a:

4-(5-Bromopiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo

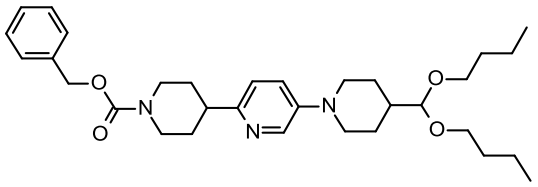


Se añadió carbonoclorhidato de bencilo (1,1 g, 6,47 mmol) a 5-bromo-2-(piperidin-4-il)piridina (1,3 g, 5,39 mmol) y TEA (1,88 ml, 13,48 mmol) en THF (30 ml) a TA durante 16 h. La mezcla después se vertió en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,5 g, 74,1 %) como una goma

incolora. ^{1}H NMR δ 1,46–1,66 (2H, m), 1,77–1,87 (2H, m), 2,82–3,02 (3H, m), 3,95–4,16 (2H, m), 5,08 (2H, s), 7,25–7,43 (6H, m), 7,91–8 (1H, m), 8,60 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 375,1.

Intermedio 60b:

4-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidina-1-carboxilato de bencilo

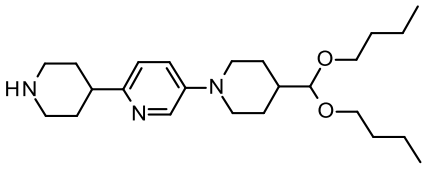


Se añadió 4-(5-bromopiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,45 g, 3,86 mmol) a 4-(dibutoximetil)piperidina (1,13 g, 4,64 mmol), Cs_2CO_3 (2,52 g, 7,73 mmol), Bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (0,197 g, 0,39 mmol) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,112 g, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La reacción después se enfrío a TA y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 40 % EtOAc in Et_2O para dar

el compuesto del título (0,85 g, 40,9 %) como una goma amarilla. Ningún dato nmr *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 538,5.

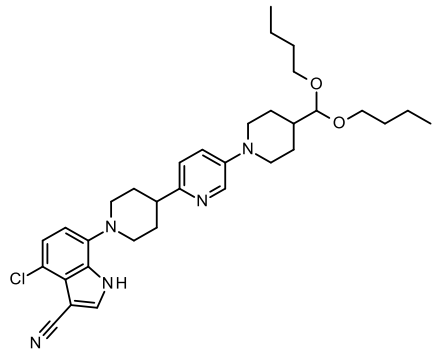
Intermedio 60c:

5-[4-dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-(piperidin-4-il)piridina



Se añadió Pd/C (10 %, 0,317 g, 0,30 mmol) a 4-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,80 g, 1,49 mmol) en MeOH (15 ml) a TA bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través Celite® y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,55 g, 92 %) como una goma amarilla. ^1H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,3–1,38 (5H, m), 1,46–1,53 (5H, m), 1,65–1,77 (6H, m), 2,59 (4H, t), 2,99 (2H, d), 3,17 (2H, d), 3,39 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,68 (2H, d), 4,09 (1H, d), 4,20 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 8,17 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 404,4.

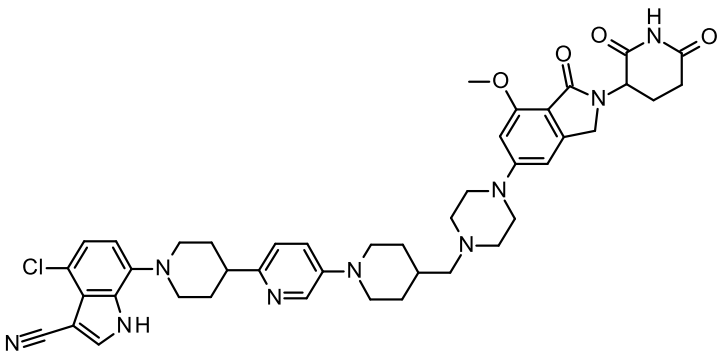
Intermedio 60d: 4-cloro-7-(4-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} (60,3 mg, 0,06 mmol) a 5-[4-dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-(piperidin-4-il)piridina (500 mg, 1,24 mmol), intermedio 1b (380 mg, 1,49 mmol) y LHMDS (1M en THF, 4,34 ml, 4,34 mmol) en THF (8 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La reacción se enfrío a TA y se inactivó con MeOH. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (450 mg, 62,8 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,87 (6H, t), 1,24–1,41 (6H, m), 1,41–1,55 (4H, m), 1,63–1,78 (3H, m), 1,82–1,92 (2H, m), 1,94–2,15 (2H, m), 2,53–2,67 (2H, m), 2,68–2,83 (3H, m), 3,33–3,44 (4H, m), 3,48–3,61 (2H, m), 3,69 (2H, d), 4,18 (1H,

d), 6,83 (1H, d), 7,12 (2H, dd), 7,26 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,29 (1H, d), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 578,3.

Ejemplo 60: 4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

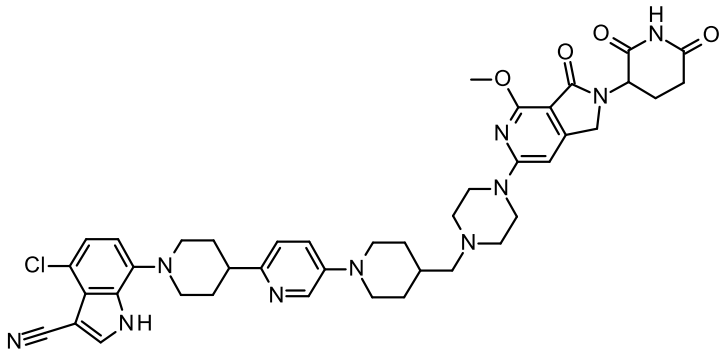


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-cloro-7-(4-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 7c para dar el compuesto del título (41 mg, 30,0 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (2H, q), 1,71 (1H, s), 1,83 (2H, d), 1,85–1,95 (3H, m), 2–2,15 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,25–2,39 (1H, m), 2,49 (2H, s), 2,51 (1H, s), 2,54 (1H, d), 2,58 (1H, d), 2,63–2,73 (3H, m), 2,77 (2H, t), 2,83–2,96 (1H, m), 3,30 (4H, s), 3,41 (2H, d), 3,70 (2H, d), 3,83 (3H, s), 4,10 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,49 (1H, d), 6,61 (1H, s), 6,85 (1H,

d), 7,14 (2H, dd), 7,29 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 8,31 (1H, s), 10,92 (1H, s), 12,30 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 790,3.

Ejemplo 61:

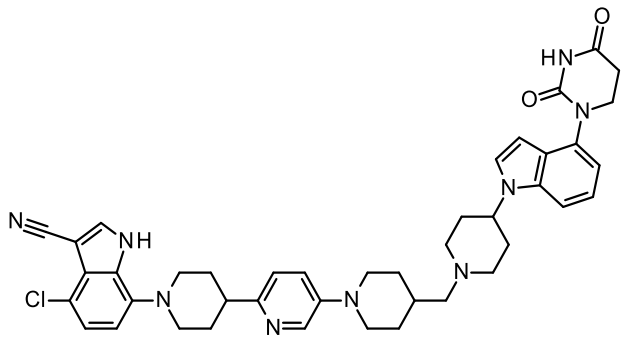
4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 60d y el intermedio 30e para dar el compuesto del título (40 mg, 29,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (2H, q), 1,71 (1H, s), 1,81 (2H, d), 1,85–1,94 (3H, m), 2,07 (2H, q), 2,14–2,24 (2H, m), 2,24–2,37 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,52–2,6 (1H, m), 2,62–2,73 (3H, m), 2,72–2,82 (3H, m), 2,82–2,96 (1H, m), 3,41 (2H, d), 3,51–3,77 (6H, m), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,85 (1H, d),

7,14 (2H, dd), 7,29 (1H, dd), 8,22–8,34 (2H, m), 10,93 (1H, s), 12,30 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 791,3.

Ejemplo 62: 4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



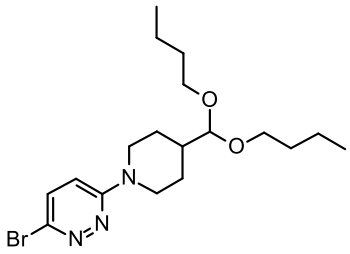
El intermedio 60d (100 mg, 0,17 mmol) se agitó en ácido fórmico (1 ml) a 60 °C durante 1 h, se enfrío a TA y se evaporó a sequedad. El residuo se añadió a una mezcla de acetato de sodio (42,6 mg, 0,52 mmol) y el intermedio 5f (96 mg, 0,21 mmol) en NMP (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ (10 ml) y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 70 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (36,0 mg, 28,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,26 (2H, d), 1,73 (1H, s), 1,81–2,16 (10H, m), 2,28 (3H, s), 2,65–2,84 (7H, m), 3,04 (2H,

s), 3,42 (2H, d), 3,72 (2H, d), 3,79 (2H, t), 4,42 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,16 (4H, t), 7,31 (1H, dd), 7,5–7,57 (2H, m), 8,22–8,35 (2H, m), 10,35 (1H, s), 12,30 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 744,3.

Ejemplo 63

Intermedio 63a:

3-Bromo-6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazina

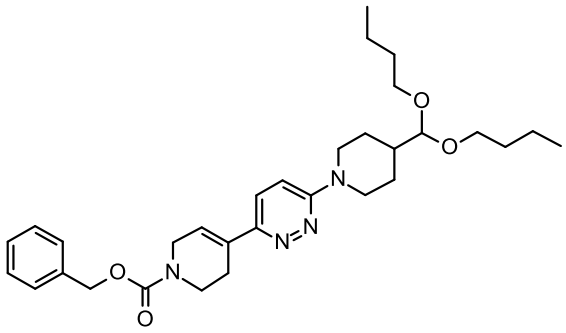


Se añadió DIPEA (2,71 ml, 15,51 mmol) a 4-(dibutoximetil)piperidina (1,258 g, 5,17 mmol) y 3-bromo-6-cloropiridazina (1,0 g, 5,17 mmol) en DMSO (20 ml) a TA y se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrío a TA, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución de NH_4Cl saturada (20 ml), agua (25 ml), solución de NaCl (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró bajo gravedad. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,8 g, 87 %)

como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, t), 1,33–1,46 (6H, m), 1,53–1,62 (4H, m), 1,84–1,98 (3H, m), 2,94 (2H, tt), 3,45 (2H, dt), 3,64 (2H, dt), 4,17 (1H, dd), 4,39 (2H, d), 6,89 (1H, dd), 7,12–7,29 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 400,0.

Intermedio 63b:

4-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo

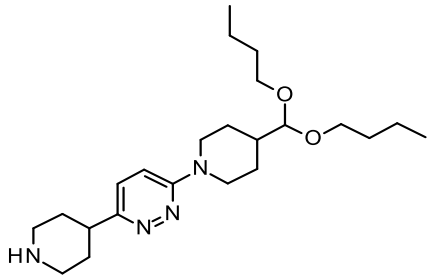


Se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (0,277 g, 0,42 mmol) a 3-bromo-6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazina (1,7 g, 4,25 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (1,60 g, 4,67 mmol) y K_2CO_3 (1,76 g, 12,74 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 20 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. La reacción se enfrío a TA, se filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto

crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 60 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,7 g, 74,6 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, t), 1,35–1,45 (6H, m), 1,52–1,62 (4H, m), 1,92 (4H, t), 2,83 (2H, s), 2,95 (2H, t), 3,44 (2H, dt), 3,64 (2H, dt), 3,74 (2H, dd), 4,17 (1H, d), 4,22 (2H, q), 4,46 (2H, d), 5,19 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,94 (1H, d), 7,35–7,45 (5H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 537,1.

Intermedio 63c:

3-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-6-(piperidin-4-il)piridazina

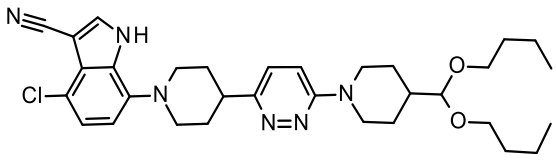


Se añadió Pd/C (10 %, 1,58 g, 1,49 mmol) a 4-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (1,6 g, 2,98 mmol) en MeOH (20 ml) a TA bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró a través Celite® y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título

(1,0 g, 83 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,92 (6H, t), 1,31–1,43 (6H, m), 1,49–1,61 (4H, m), 1,71–2 (7H, m), 2,73–3 (5H, m), 3,27 (2H, d), 3,37–3,45 (2H, m), 3,62 (2H, dt), 4,16 (1H, d), 4,36 (2H, d), 6,91 (1H, d), 7,12 (1H, d) NH no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 405,2.

Intermedio 63d:

4-cloro-7-(4-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

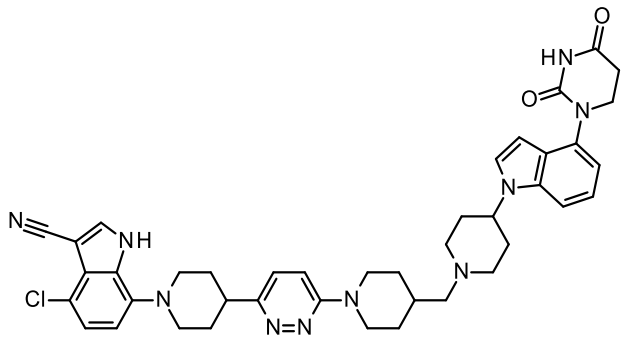


Se añadió LHMDS (1M en THF, 6,29 ml, 6,29 mmol) a 3-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-6-(piperidin-4-il)piridazina (800 mg, 1,98 mmol), intermedio 1b (459 mg, 1,80 mmol), CPhos (78 mg, 0,18 mmol) y $[Pd(cinnamil)Cl]_2$ (93 mg, 0,18 mmol) en THF (7 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrío a TA, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución NH_4Cl saturada (50 ml), agua (50 ml), solución de NaCl (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 80 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (500 mg, 48,0 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, t), 1,38–1,43 (4H, m), 1,54–1,62 (4H, m), 1,89 (3H, d), 1,99 (2H, d), 2,21–2,43 (3H, m), 2,63 (1H, d), 2,87 (5H, dt), 3,37–3,56 (4H, m), 3,64 (2H, dt), 4,19 (1H, d), 4,35 (2H, t), 6,82 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,14 (2H, dd), 7,71 (1H, d), 11,09 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 579,0.

Ejemplo 63:

4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

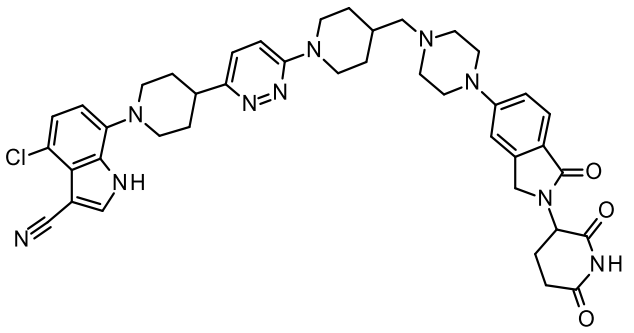


Se añadió 4-cloro-7-(4-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo (120 mg, 0,21 mmol) a ácido fórmico (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h y después se evaporó a sequedad. El intermedio 5f (100 mg,

0,21 mmol) y acetato de sodio (51,0 mg, 0,62 mmol) se añadieron al residuo en NMP (2 ml) que se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 30 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico). El MeCN se eliminó a presión reducida y la solución acuosa se basificó con solución $NaHCO_3$. La mezcla se filtró a través Celite® y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (65,0 mg, 42,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,15 (2H, d), 1,84 (3H, d), 1,9–2 (4H, m), 2–2,31 (8H, m), 2,69–2,93 (7H, m), 3,02 (2H, s), 3,44 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,34 (3H, d), 6,42 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,07–7,2 (2H, m), 7,26 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,45–7,66 (2H, m), 8,32 (1H, d), 10,33 (1H, s), 12,30 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 745,4.

Ejemplo 64:

4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

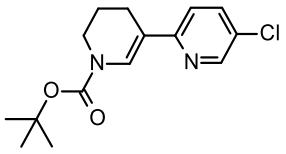


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 63 usando el intermedio 63d y el intermedio 1j para dar el compuesto del título (55 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,06–1,27 (2H, m), 1,75–1,9 (3H, m), 1,9–2,01 (3H, m), 2,01–2,14 (2H, m), 2,21 (2H, d), 2,29–2,46 (2H, m), 2,54–2,66 (2H, m), 2,72–2,99 (6H, m), 3,26–3,37 (6H, m), 3,59 (2H, d), 4,11–4,43 (4H, m), 5,05 (1H, dd), 6,76 (1H, d), 7,08 (3H, d), 7,18–7,39 (2H, m), 7,52 (1H, d), 8,21 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,25 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 761,3.

Ejemplo 65

Intermedio 65a:

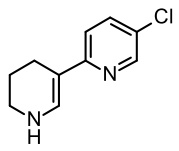
5-cloro-5',6'-dihidro[2,3'-bipiridina]-1'(4'*H*)-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63b usando 2-bromo-5-cloropiridina y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título (1,9 g, 99 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 2,30 (2H, tq), 3,47 (2H, t), 4,31 (2H, q), 6,83 (1H, dp), 7,64–7,76 (1H, m), 7,90 (1H, dd), 8,58 (1H, dd); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 295,0.

Intermedio 65b:

5-cloro-1',4',5',6'-tetrahidro-2,3'-bipiridina

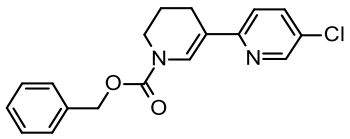


Se añadió 5-cloro-5',6'-dihidro[2,3'-bipiridina]-1'(4'*H*)-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 6,45 mmol) a HCl (4M en 1,4-dioxano, 32 ml, 128,91 mmol) a TA bajo nitrógeno y se agitó durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto

crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 60 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,2 g, 96 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,09–1,29 (1H, m), 2,34 (2H, qd), 3,42–3,61 (2H, m), 4,39 (2H, s), 6,84 (1H, td), 7,71 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,57 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 195,0.

Intermedio 65c:

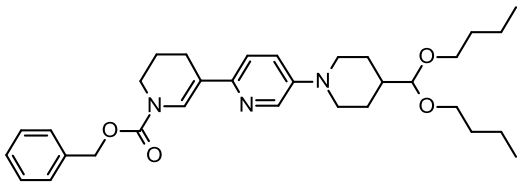
5-cloro-5',6'-dihidro[2,3'-bipiridina]-1'(4'*H*)-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60a usando 5-cloro-1',4',5',6'-tetrahidro-2,3'-bipiridina para dar el compuesto del título (1,9 g, 99 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,20 (1H, s), 1,49 (1H, d), 2,50 (1H, p), 3,17 (3H, dt), 3,97 (3H, dq), 6,92 (1H, td), 7,78 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 9,86 (3H, s), 11,50 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 329,0.

Intermedio 65d:

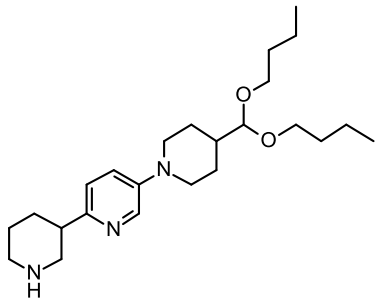
5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5',6'-dihidro[2,3'-bipiridina]-1'(4'*H*)-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 5-cloro-5',6'-dihidro[2,3'-bipiridina]-1'(4'*H*)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (1,0 g, 47 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, td), 1,19–1,41 (7H, m), 1,41–1,57 (5H, m), 1,73 (3H, d), 2,29 (2H, s), 2,6–2,72 (2H, m), 3,39 (3H, dt), 3,56 (4H, dt), 3,75–3,83 (1H, m), 4,19 (1H, d), 4,38 (1H, s), 5,13 (2H, s), 6,55 (1H, d), 7,22–7,44 (6H, m), 8,21 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 536,4.

Intermedio 65e:

5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-(piperidin-3-il)piridina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11b usando 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5',6'-dihidro[2,3'-bipiridina]-1'(4'*H*)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (610 mg, 67 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,28–1,41 (6H, m), 1,48 (6H, dq), 1,54–1,67 (3H, m), 1,66–1,75 (3H, m), 1,87 (1H, d), 2,54–2,66 (3H, m), 2,94 (1H, s), 3,02 (1H, d), 3,37–3,42 (3H, m), 3,55 (2H, dt), 3,68 (2H, d), 4,19 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,18–7,32 (1H, m), 8,17 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 404,4.

Intermedios 65f y 66a:

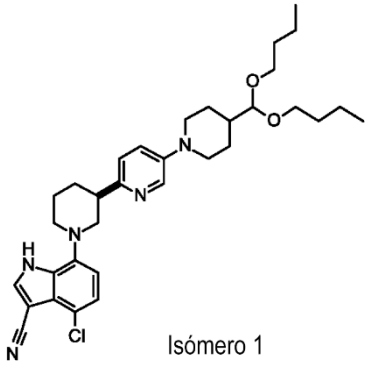
Los compuestos del título se prepararon usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-(piperidin-3-il)piridina y el intermedio 1b para dar una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6*50 mm, 3 um; tasa de flujo: 1 ml/min; Gradiente: 0 % B; Fase móvil A: Hex (0,5 % 2M NH_3-MeOH), Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 ml/min;

Gradiente: 25 % B para dar, en orden de elución, **intermedio 65f** (isómero 1, 66 mg, 8 %) y el intermedio **66a** (isómero 2, 88 mg, 10 %) como gomas amarillas.

Intermedio 65f:

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



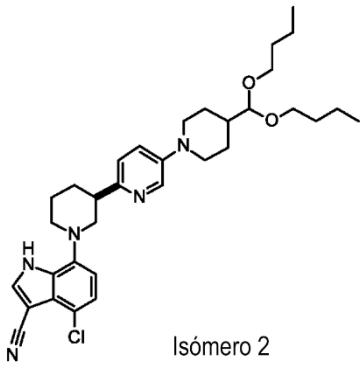
Isómero 1

^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,19–1,42 (6H, m), 1,48 (4H, dq), 1,64–1,79 (4H, m), 1,85 (2H, s), 1,98 (1H, d), 2,63 (2H, t), 2,81 (1H, d), 3,22 (4H, d), 3,39 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,74 (2H, d), 4,19 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,22–7,29 (1H, m), 7,32 (1H, dd), 8,28 (1H, d), 8,41 (1H, d), 12,94 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 578,2.

Intermedio 66a:

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

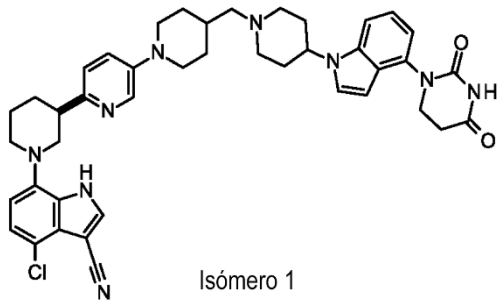


^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,19–1,4 (6H, m), 1,48 (4H, dq), 1,73 (4H, d), 1,85 (2H, s), 1,98 (1H, d), 2,62 (2H, t), 2,81 (1H, d), 3,11–3,28 (4H, m), 3,39 (2H, dt), 3,55 (2H, dt), 3,73 (2H, d), 4,19 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 8,28 (1H, d), 8,41 (1H, d), 12,93 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 578,3.

Ejemplo 65:

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



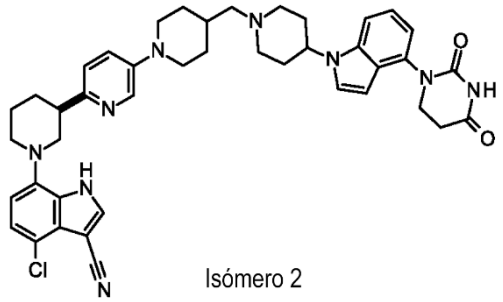
Isómero 1

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio 65f y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (36 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,18–1,28 (2H, m), 1,72 (2H, s), 1,8–1,89 (4H, m), 1,91–2,02 (5H, m), 2,17 (2H, t), 2,25 (2H, d), 2,63–2,83 (5H, m), 3,00 (2H, d), 3,09–3,3 (4H, m), 3,76 (4H, dt), 4,38 (1H, dt), 6,42 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,09–7,17 (2H, m), 7,26 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,47–7,56 (2H, m), 8,29 (1H, d), 8,39 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,93 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 744,4.

Ejemplo 66:

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-2-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



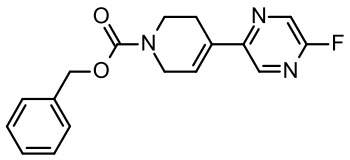
Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio 66a y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (29 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (2H, q), 1,72 (2H, s), 1,84 (4H, d), 1,91–2,07 (5H, m), 2,20 (4H, dd), 2,65–2,82 (5H, m), 3,00 (2H, d), 3,11–3,3 (4H, m), 3,76 (4H, dt), 4,29–4,43 (1H, m), 6,41 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,14 (2H, t), 7,26 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,52 (2H, dd), 8,29 (1H, d), 8,41 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,93 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 744,4.

Ejemplo 67

Intermedio 67a:

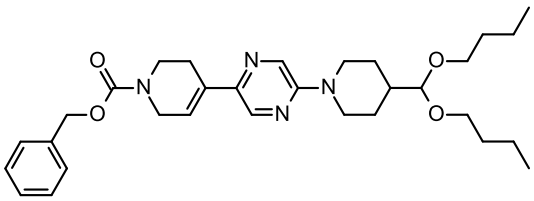
4-(5-fluoropirazin-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63b usando 2-bromo-5-fluoropirazina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (2,6 g, 95 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR δ 2,59 (2H, tt), 3,64 (2H, s), 4,16 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,27–7,42 (5H, m), 8,51 (1H, t), 8,63 (1H, dd); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 314,1.

Intermedio 67b:

4-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo

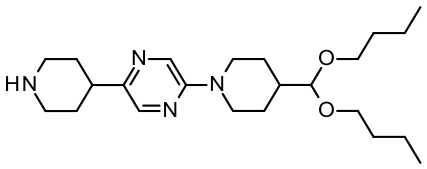


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 4-(5-fluoropirazin-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato

de bencilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (4,0 g, 93 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR δ 0,87 (6H, t), 1,08–1,29 (4H, m), 1,33 (4H, dq), 1,44–1,53 (4H, m), 1,64–1,86 (2H, m), 1,99 (1H, s), 2,51 (2H, dp), 2,82 (2H, td), 3,21–3,7 (4H, m), 3,76–4,21 (2H, m), 4,35 (3H, d), 5,11 (2H, s), 6,45 (1H, s), 7,16–7,59 (5H, m), 7,96–8,66 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 537,4.

Intermedio 67c:

2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5-(piperidin-4-il)pirazina

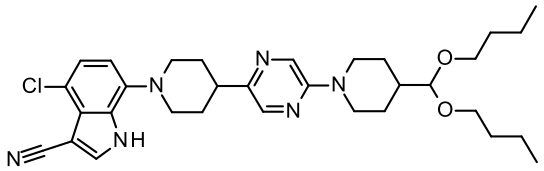


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63c usando 4-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (3,0 g, 99 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR δ 0,87 (6H, td), 1,11–1,3 (2H, m), 1,31 (2H, d), 1,31–1,4 (2H, m), 1,4–1,53 (5H, m), 1,59 (2H, td), 1,67–1,82 (4H, m), 2,41–2,62 (5H, m), 2,55–3,08 (4H, m), 3,31–

3,56 (4H, m), 4,17 (1H, d), 4,26 (1H, s), 7,14–8 (1H, m), 8,21 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 405,4.

Intermedio 67d:

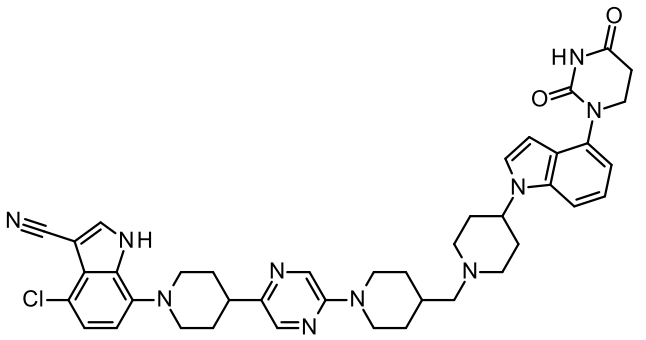
4-cloro-7-(4-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}piperidin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5-(piperidin-4-il)pirazina y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (0,219 g, 25 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,14–1,35 (4H, m), 1,32–1,4 (2H, m), 1,48 (4H, dq), 1,73 (2H, d), 1,76–1,92 (2H, m), 1,97–2,25 (2H, m), 2,68–2,87 (5H, m), 3,28–3,46 (5H, m), 3,55 (2H, dt), 4,18 (1H, d), 4,32 (2H, d), 6,86 (1H, d), 7,16 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,29 (2H, dd), 12,32 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 579,3.

Ejemplo 67:

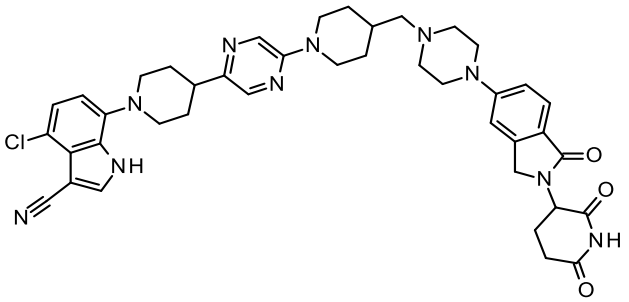
4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando 4-cloro-7-(4-{5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (71 mg, 36,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,13 (2H, d), 1,71–1,92 (8H, m), 1,99 (2H, d), 2,05–2,28 (5H, m), 2,6–2,9 (7H, m), 3,01 (2H, d), 3,42 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,35 (3H, dd), 6,42 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,1–7,2 (2H, m), 7,46–7,58 (2H, m), 8,04 (1H, d), 8,26–8,36 (2H, m), 10,35 (1H, s), 12,33 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 745,4.

Ejemplo 68:

4-cloro-7-(4-{5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirazin-2-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

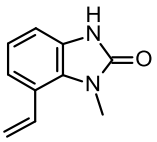


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 67d y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (112 mg, 56,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,12 (2H, d), 1,89 (6H, m), 2,09 (2H, td), 2,29 (2H, dd), 2,49 (1H, s), 2,55–2,63 (1H, m), 2,83 (6H, m), 3,29 (4H, t), 3,40 (6H, s), 4,02–4,38 (4H, m), 5,06 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 7,06 (2H, d), 7,17 (1H, d), 7,53 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,30 (2H, d), 10,97 (1H, s), 12,32 (1H, s); *m/z*: ES$^-$ [M–H]$^-$ = 759,3.

Ejemplo 69

Intermedio 69a:

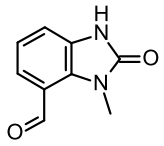
7-etenil-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona



Se añadió $Pd(dppf)_2Cl_2$-DCM (0,575 g, 0,70 mmol) a 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (2,0 g, 8,81 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2,03 g, 13,21 mmol) y K_2CO_3 (3,04 g, 22,02 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 48 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 h. La reacción se enfrío a TA y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,1 g, 71,7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 3,36 (3H, s), 5,24 (1H, dd), 5,57 (1H, dd), 6,74 – 6,94 (2H, m), 7,00 (1H, m), 7,26 (1H, dd), 10,80 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 175,2.

Intermedio 69b:

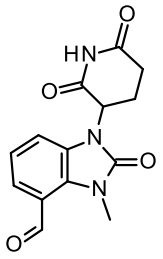
3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-carbaldehído



Se añadió osmato de potasio dihidrato (0,212 g, 0,57 mmol) a 7-etenil-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (1,0 g, 5,74 mmol), meta periodato de sodio (3,68 g, 17,22 mmol) y 2,6-lutidina (1,33 ml, 11,48 mmol) en 1,4-dioxano:agua (3:1, 40 ml) a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 4 % MeOH en DCM para dar el compuesto del título (0,95 g, 94 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR δ 3,58 (3H, s), 7,11 (1H, t), 7,19 – 7,28 (1H, m), 7,51 (1H, dd), 10,34 (1H, s), 11,30 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 177,2.

Intermedio 69c:

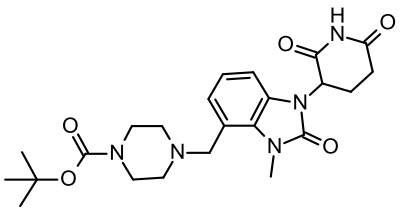
1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-carbaldehído



Se añadió LHMDS (153 ml, 153,26 mmol) a 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-carbaldehído (9,0 g, 51,09 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución de 1-bromo-1,3-diazinano-2,4-diona (19,62 g, 102,17 mmol) en THF (80 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrío hasta 10 °C, se inactivó con solución de NH_4Cl saturada (20 ml), agua (200 ml) y el sólido resultante se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). El acuoso se extrajo con EtOAc (300 ml) y el solvente se evaporó para proporcionar un sólido marrón. El sólido marrón se trituró con agua para dar un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para dar un producto crudo. Los dos lotes sólidos se combinaron, se trituraron con Et_2O, se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (10,0 g, 68,1 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR δ 2,64 (2H, d), 2,89 (2H, d), 3,54 (3H, s), 5,39 – 5,48 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,27 (1H, d), 9,27 (1H, s), 10,41 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 288,2.

Intermedio 69d:

4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

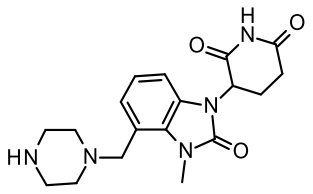


Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,69 g, 17,40 mmol) a 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-carbaldehído (2,0 g, 3,48 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,94 g, 10,44 mmol) en DCM:MeOH (1:2, 24 ml) y se agitó a TA durante 16 h. Se redujo el volumen del disolvente y se vertió en solución de NaCl (25 ml), se extrajo con EtOAc (300 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 50 a 100 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (0,800 g, 50,2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,40 (9H, s), 1,95 – 2,08 (1H, m), 2,29 – 2,41 (4H, m), 2,56 – 2,95 (3H, m), 3,24 – 3,32 (4H, m),

3,59 – 3,65 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,30 – 5,44 (1H, m), 6,86 – 6,93 (1H, m), 6,94 – 7,01 (1H, m), 7,06 – 7,12 (1H, m), 11,11 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 458,3.

Intermedio 69e:

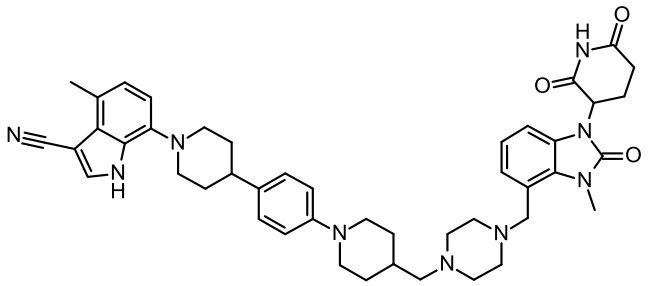
3-{3-metil-2-oxo-4-[(piperazin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona



Se añadió TFA (2,5 ml) a 4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1,64 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó a TA durante 1 h. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,1 g, 96 %) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR δ 1,92 – 2,06 (2H, m), 2,62 – 2,94 (9H, m), 3,65 (3H, s), 3,83 – 4,13 (3H, m), 5,36 – 5,45 (1H, m), 6,96 – 7,02 (2H, m), 7,15 (1H, d), 11,11 (1H, s) NH no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 358,2.

Ejemplo 69:

7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

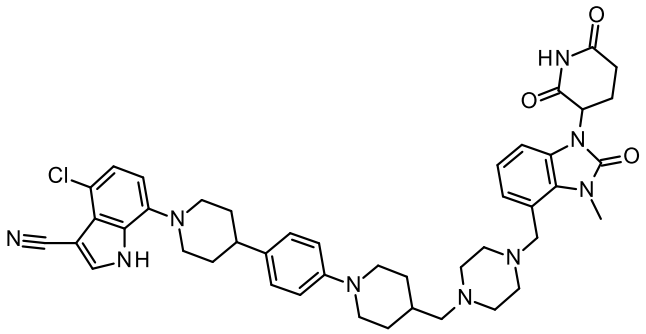


El intermedio 8b (59,3 mg, 0,13 mmol) se agitó en ácido fórmico (2 ml) a 60 °C durante 2 h y después se enfrío a TA. La mezcla se evaporó, se diluyó con NMP (2 ml) y 3-{3-metil-2-oxo-4-[(piperazin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-1-il}piperidina-2,6-diona (45 mg, 0,13 mmol) se añadió seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (66,7 mg, 0,31 mmol) después de 5 minutos. La suspensión resultante se agitó a TA durante 30 min. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente B) dio el compuesto del título (0,027 g, 27,9 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,11 – 1,3 (2H, m), 1,53 – 1,68 (1H, m), 1,7 – 1,88 (5H, m), 1,89 – 2,06 (4H, m), 2,14 (2H, d), 2,44 (6H, d), 2,53 – 2,68 (8H, m), 2,7 –

2,8 (3H, m), 2,83 – 2,96 (1H, m), 3,37 (2H, d), 3,55 – 3,65 (4H, m), 3,67 (3H, s), 5,37 (1H, dd), 6,77 (1H, d), 6,84 – 6,92 (4H, m), 6,96 (1H, t), 7,07 (1H, d), 7,12 (2H, d), 8,15 (1H, s), 11,09 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 768,4.

Ejemplo 70:

4-cloro-7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

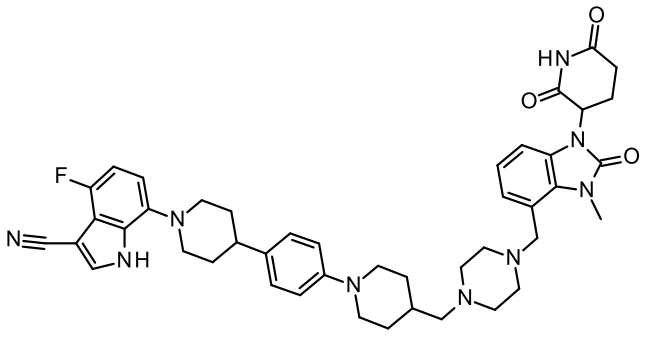


El intermedio 1f (35,6 mg, 0,06 mmol) y el intermedio 69d (31 mg, 0,07 mmol) se calentaron en ácido fórmico (1 ml, 26,51 mmol) a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con NMP (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min seguido por la adición de triacetoxihidroborato de sodio (32,6 mg, 0,15 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción

por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente B) dio fracciones que contenían el compuesto deseado que se extrajo con DCM (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (9,0 mg, 18,53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,19 (2H, t), 1,25 (2H, s), 1,61 (1H, s), 1,78 (2H, d), 1,84 (2H, d), 1,91 – 2,05 (3H, m), 2,11 – 2,2 (2H, m), 2,38 – 2,47 (4H, m), 2,54 – 2,63 (4H, m), 2,66 (1H, s), 2,66 – 2,84 (4H, m), 2,85 – 2,97 (1H, m), 3,42 (2H, d), 3,59 – 3,66 (4H, m), 3,68 (3H, s), 5,38 (1H, dd), 6,84 – 6,93 (4H, m), 6,97 (1H, t), 7,08 (1H, d), 7,15 (3H, dd), 8,32 (1H, d), 11,09 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 788,6.

Ejemplo 71:

7-[4-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

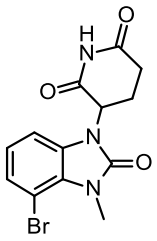


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 70 usando el intermedio 67d y el intermedio 2c para dar el compuesto del título (20 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (90 °C) δ 1,17 – 1,37 (2H, m), 1,56 – 1,73 (1H, m), 1,77 – 1,93 (4H, m), 1,93 – 2,02 (2H, m), 2,02 – 2,11 (1H, m), 2,15 – 2,25 (2H, m), 2,38 – 2,43 (4H, m), 2,44 – 2,48 (4H, m), 2,63 – 2,74 (4H, m), 2,78 – 2,99 (4H, m), 3,40 (2H, d), 3,61 (2H, d), 3,67 – 3,71 (5H, m), 5,26 – 5,37 (1H, m), 6,82 – 7,09 (7H, m), 7,14 (2H, d), 8,10 (1H, s), 8,21 (1H, s), 10,71 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 772,9.

Ejemplo 72

Intermedio 72a:

3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

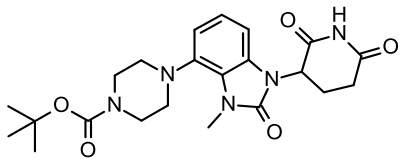


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 69c usando 7-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona y 1-bromo-1,3-

diazinano-2,4-diona para dar el compuesto del título (743 mg, 50 %) como un sólido gris. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,23 (1H, m), 2,67 – 3 (3H, m), 3,79 (3H, s), 5,19 (1H, dd), 6,73 (1H, dd), 6,92 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 8,08 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 338,0.

Intermedio 72b:

4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

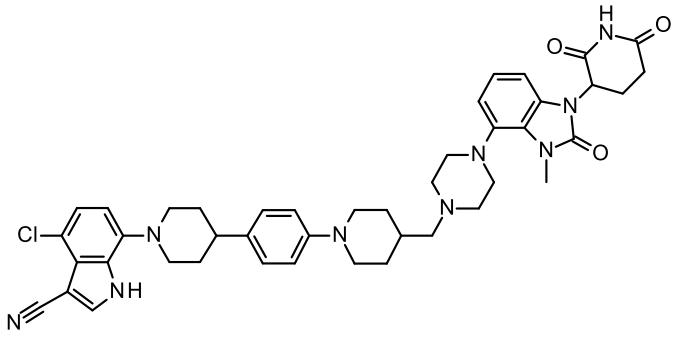


Se suspendieron 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (2,21 g, 6,55 mmol), Pd-PEPPSI-IPent (0,550 g, 0,65 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,05 g, 16,37 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (1,88 g, 19,64 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La reacción se enfrío a TA, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución de NH_4Cl (50 ml), agua (50 ml), solución de $NaHCO_3$ (50 ml) y solución de NaCl (50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar

el producto crudo. El producto crudo se trituró con Hexano:EtOAc (1:1, 100 ml) y se filtró bajo vacío. El sólido después se suspendió en EtOH (50 ml) durante 20 min. El sólido se filtró bajo vacío y después se suspendió en MeCN (50 ml). El sólido se filtró bajo vacío para dar el compuesto del título (1,48 g, 51,2 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR δ 1,42 (9H, s), 1,98 (1H, br t), 2,56 - 2,76 (4H, m), 2,79 - 2,96 (2H, m), 2,96 - 3,20 (4H, m), 3,62 (3H, s), 3,94 (1H, br s), 5,30 - 5,40 (1H, m), 6,88 - 6,94 (2H, m), 6,94 - 7,00 (1H, m), 11,09 (1H, br s); *m/z*: ES$^+$ [M+Na] = 466,1.

Ejemplo 72:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

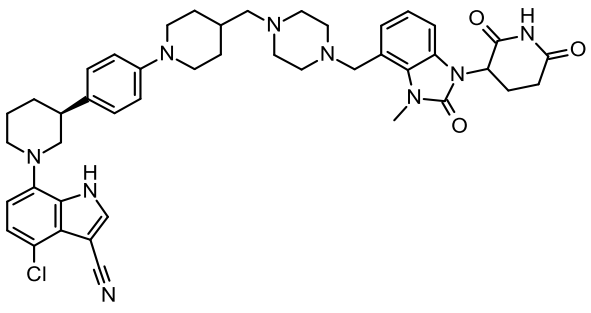


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 7 usando 4-[1-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y el intermedio 1f para dar el compuesto del título (60 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,18 – 1,31 (3H, m), 1,63 – 1,76 (1H, m), 1,76 – 1,88 (4H, m), 1,89 – 2,06 (4H, m), 2,22 – 2,35 (3H, m), 2,55 – 2,65 (4H, m), 2,68 – 2,83 (3H, m), 2,83 – 3,06 (6H, m), 3,42 (2H, d), 3,59 – 3,7 (5H, m), 5,35 (1H, dd), 6,8 – 7,05 (6H, m), 7,15 (3H, dd), 8,31 (1H, d), 11,08 (1H, s), 12,25 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 774,4.

Ejemplo 73:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

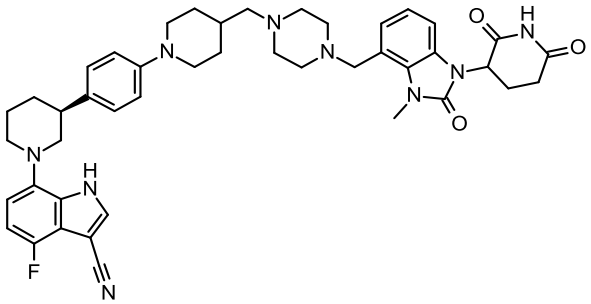


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 69 usando el intermedio 11c y el intermedio 69d para dar el compuesto del título

(6,0 mg, 5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,07–1,22 (2H, m), 1,24 (1H, s), 1,56 (2H, d), 1,76 (2H, d), 1,96 (4H, dt), 2,14 (2H, d), 2,27–2,47 (7H, m), 2,51–2,77 (7H, m), 2,79–3,09 (2H, m), 3,32 (1H, s), 3,47–3,7 (7H, m), 5,38 (1H, dd), 6,8–7,01 (5H, m), 7,03–7,2 (4H, m), 8,31 (1H, d), 11,10 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 788,4.

Ejemplo 74:

7-[(3*S*)-3-(4-{4-[(4-{[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



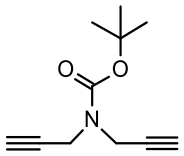
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 69 usando el intermedio 23a y el intermedio 69d para dar el compuesto del título (26 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,07–1,27 (2H, m), 1,46–1,61 (2H, m), 1,75 (2H, d), 1,8–2,05 (5H, m), 2,12 (2H, d), 2,37 (6H, d), 2,52–2,64 (5H, m), 2,64–2,77 (2H, m), 2,82–2,91 (1H, m), 2,99 (1H, t), 3,28 (2H,

d), 3,53-3,72 (7H, m), 5,37 (1H, dd), 6,75-6,98 (5H, m), 7,07 (1H, d), 7,15 (2H, d), 8,25 (1H, s), 11,10 (1H, s), 12,25 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 772,4.

Ejemplo 75

Intermedio 75a:

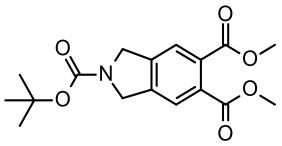
Diprop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo



A prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (5,0 g, 32,22 mmol) en DMF (150 ml) bajo nitrógeno a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 2,58 g, 64,43 mmol) y se agitó durante 20 min. Se añadió 3-bromoprop-1-ino (80 % en tolueno, 7,18 ml, 64,43 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se inactivó con hielo y se extrajo con Et_2O (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x 200 ml), solución de NaCl (100 ml) y se secó sobre un cartucho de separación de fase. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (2,71 g, 43,5 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR δ 1,42 (9H, s), 3,22 (2H, t), 4,05 (4H, d). Sin datos de iones ni masa

Intermedio 75b:

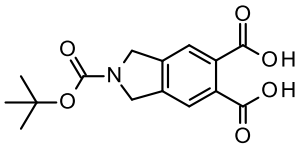
5,6-dimetil 1,3-dihidro-2H-isoindol-2,5,6-tricarboxilato de 2-terc-butilo



Se desgasificó diprop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (2,71 g, 14,02 mmol) y but-2-inodioato de dimetilo (6,90 ml, 56,09 mmol) en EtOH (30 ml) usando nitrógeno durante 10 minutos. Después se añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (0,260 g, 0,28 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 48 h. La reacción se enfrío a TA y el solvente se evaporó. Se añadió Et_2O (200 ml) y el sólido resultante se filtró bajo vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (1,10 g, 23,39 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR δ 1,47 (9H, s), 3,82 (6H, s), 4,66 (4H, d), 7,71 (2H, d); *m/z*: ES- $[M-H]^-$ = 334,0.

Intermedio 75c:

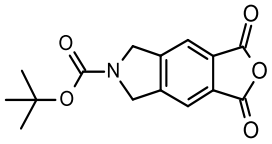
Ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5,6-dicarboxílico



A 5,6-dimetil 1,3-dihidro-2H-isoindol-2,5,6-tricarboxilato de 2-terc-butilo (1,1 g, 3,28 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hidróxido de sodio (2M, 4,92 ml, 9,84 mmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se acidificó hasta pH 4 usando HCl (2M). El producto se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con solución de NaCl (50 ml), se secó sobre un cartucho de separación de fase y se evaporó para dar el compuesto del título (0,452 g, 44,8 %) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 1,47 (9H, s), 4,64 (4H, d), 7,67 (2H, d), 13,22 (2H, s). *m/z*: ES^{-} [M-H]$^{-}$ = 306,0.

Intermedio 75d:

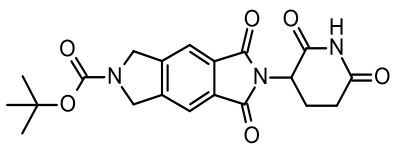
1,3-dioxo-5,7-dihidro-1*H*-furo[3,4-f]isoindol-6(3*H*)-carboxilato de terc-butilo



Ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5,6-dicarboxílico (452 mg, 1,47 mmol) se agitó a 100 °C en anhídrido acético (3 ml, 31,74 mmol) durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrío a TA, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x 50 ml) y solución de NaCl (50 ml). La capa orgánica se secó con un cartucho de separación de fase, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (0,318 g, 74,7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,48 (9H, s), 4,75 (4H, d), 8,05 (2H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 290,1.

Intermedio 75e:

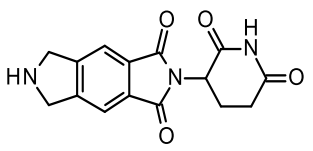
6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo



A 1,3-dioxo-5,7-dihidro-1*H*-furo[3,4-f]isoindol-6(3*H*)-carboxilato de terc-butilo (318 mg, 1,10 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (199 mg, 1,21 mmol) y trietilamina (460 µl, 3,30 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h y después se enfrío a TA, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2x 50 ml), solución de NaCl (20 ml) y se secó sobre un cartucho de separación de fase. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (0,290 g, 66,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,54 (9H, s), 2,1 – 2,18 (1H, m), 2,65 – 2,74 (2H, m), 2,88 – 3,04 (1H, m), 4,79 (4H, d), 5,13 – 5,31 (1H, m), 7,96 (2H, s), 11,17 (1H, s); *m/z*: ES$^-$ [M-H]$^-$ = 398,3.

Intermedio 75f:

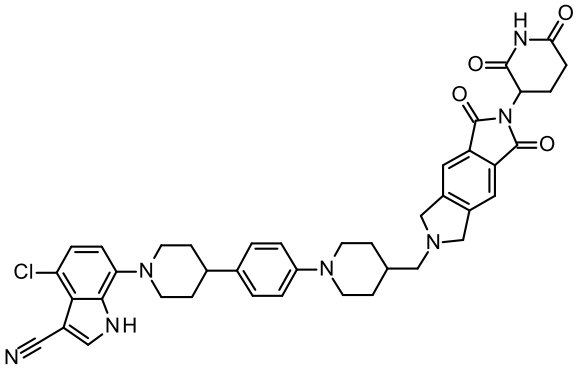
2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6,7-dihidropirrolo[3,4-f]isoindol-1,3(2*H*,5*H*)-diona



Se añadió HCl (4M en dioxano, 1 ml, 4,27 mmol) a 6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo (284 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,149 g, 62,4 %) como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 2,03 – 2,17 (2H, m), 2,83 – 2,98 (1H, m), 3,58 (1H, s), 4,66 (4H, s), 5,1 – 5,22 (1H, m), 7,98 (2H, s), 9,67 (1H, s), 11,14 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 300,3.

Ejemplo 75:

4-cloro-7-{4-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo

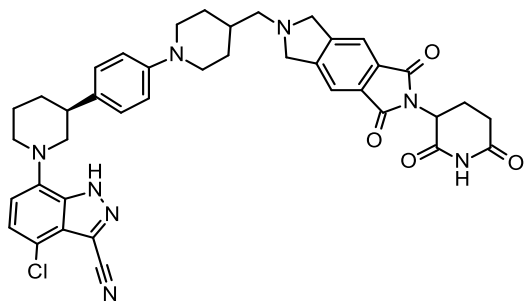


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio

1f y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6,7-dihidropirrolo[3,4-f]isoindol-1,3(2*H*,5*H*)-diona para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (44 mg, 36 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (90 °C) δ 1,24 – 1,45 (3H, m), 1,67 – 1,78 (1H, m), 1,85 – 1,93 (4H, m), 1,95 – 2,04 (2H, m), 2,07 – 2,16 (1H, m), 2,62 – 2,69 (4H, m), 2,7 – 2,79 (2H, m), 2,81 – 2,93 (4H, m), 3,45 (2H, d), 3,65 (2H, d), 4,05 (4H, s), 4,99 – 5,19 (1H, m), 6,79 – 6,96 (3H, m), 7,1 – 7,2 (3H, m), 7,76 (2H, s), 8,16 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 730,8.

Ejemplo 76:

4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

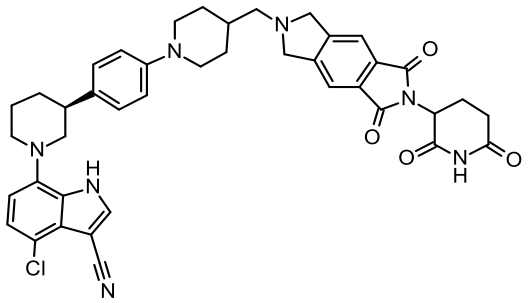


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 7 usando el intermedio 9g y el intermedio 75f para dar el compuesto del título (38 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,17–1,36

(2H, m), 1,47–1,7 (2H, m), 1,75–1,99 (5H, m), 2,01–2,14 (1H, m), 2,51–2,8 (8H, m), 2,82–3,06 (2H, m), 3,47 (2H, t), 3,64 (2H, d), 3,99 (4H, s), 5,14 (1H, dd), 6,91 (3H, dd), 7,18 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,79 (2H, s), 11,12 (1H, s), 14,69 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 731,0.

Ejemplo 77:

4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



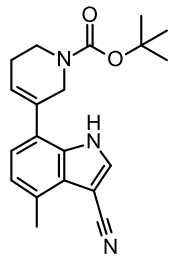
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 7 usando el intermedio 11c y el intermedio 75f para dar el compuesto del título (36 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,03–1,37 (2H, m), 1,49–1,72 (2H, m), 1,78–1,98 (5H, m), 2,01–2,14 (1H, m), 2,53–2,77 (8H, m), 2,82–3,11 (2H, m), 3,27–3,32 (1H, m), 3,37 (1H, s), 3,64 (2H, d), 3,97 (4H, s), 5–5,24 (1H, m), 6,71–

6,97 (3H, m), 7,04–7,29 (3H, m), 7,79 (2H, s), 8,32 (1H, s), 11,14 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 730,0.

Ejemplo 78

Intermedio 78a:

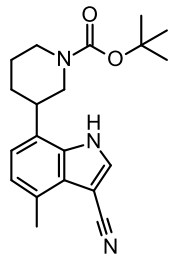
5-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63b usando el intermedio 8a y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título (1,9 g, 99 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,42 (9H, s), 2,25 – 2,35 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,54 (2H, t), 4,12 (2H, q), 6,02 – 6,11 (1H, m), 6,92 – 7,07 (2H, m), 8,23 (1H, d), 11,96 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 338,3.

Intermedio 78b:

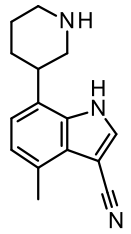
3-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63c usando 5-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título (2,8 g, 69 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR δ 1,39 (9H, s), 1,49 – 1,65 (2H, m), 1,67 – 1,76 (1H, m), 1,88 – 1,97 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,74 – 2,88 (1H, m), 2,94 – 3,16 (2H, m), 3,95 – 4,06 (2H, m), 6,93 (1H, d), 7,03 (1H, d), 8,25 (1H, d), 12,19 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 340,3.

Intermedio 78c:

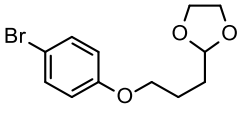
4-metil-7-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió ácido fórmico (30 ml) a 3-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g, 8,25 mmol) a TA y se agitó durante 3 h. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio de iones, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 7M NH_3:MeOH para dar el compuesto del título (1,9 g, 96 %) como una espuma blanca. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,50 – 1,69 (2H, m), 1,83 – 2,07 (3H, m), 2,76 (3H, s), 2,87 – 2,99 (1H, m), 3,11 – 3,27 (3H, m), 3,27 – 3,35 (1H, m), 6,93 (2H, d), 7,72 (1H, s) un protón intercambiado; *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 240,1.

Intermedio 78d:

2-[3-(4-bromofenoxi)propil]-1,3-dioxolano



Se añadió 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano (1,69 g, 8,67 mmol) a 4-bromofenol (1,0 g, 5,78 mmol) y K_2CO_3 (2,39 g, 17,34 mmol) en MeCN (20 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrío a TA y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % DCM en Et_2O para dar el compuesto del título (1,5 g, 90 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR δ 1,65 – 1,77 (4H, m), 3,73 – 3,87 (4H, m), 3,94 – 4,10 (2H, m), 4,78 – 4,89 (1H, m), 6,89 (2H, d), 7,43 (2H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 287,1.

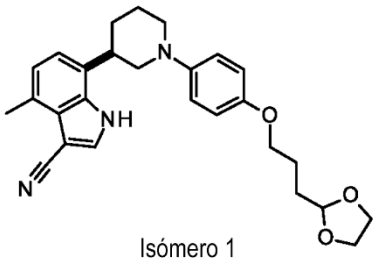
Intermedio 78e y 79a:

Los compuestos del título se prepararon usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 4-metil-7-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y 2-[3-(4-bromofenoxi)propil]-1,3-dioxolano para dar una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (0,5 % 2M NH3-MeOH), Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 25 % B en 10,5 min para dar, en orden de elución, **intermedio 78e** (isómero 1, 86 mg, 13 %) y el intermedio **79a** (isómero 2, 77 mg, 11 %) como espumas amarillas.

Intermedio 78e:

7-[(3*R**)-1-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



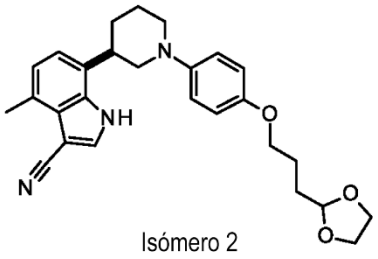
Isómero 1

^{1}H NMR δ 1,42–1,89 (8H, m), 2,51 (3H, d), 2,55–2,69 (1H, m), 3,24–3,3 (2H, m), 3,36–3,47 (2H, m), 3,58–3,68 (2H, m), 3,68–3,81 (4H, m), 4,71 (1H, d), 6,61–6,71 (2H, m), 6,73–6,86 (3H, m), 6,93–7,02 (1H, m), 8,08 (1H, t), 12,14 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 446,2; >99 % ee.

Intermedio 79a:

7-[(3*S**)-1-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



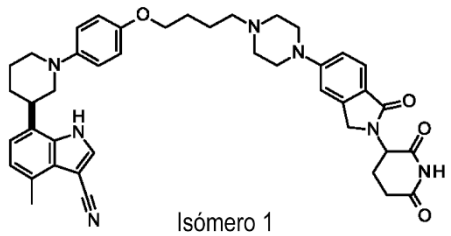
Isómero 2

^{1}H NMR δ 1,47–1,79 (8H, m), 2,51 (3H, s), 2,55–2,69 (1H, m), 3,24–3,34 (2H, m), 3,4–3,46 (2H, m), 3,58–3,68 (2H, m), 3,68–3,82 (4H, m), 4,71 (1H, t), 6,62–6,71 (2H, m), 6,74–6,86 (3H, m), 6,98 (1H, d), 8,09 (1H, d), 12,14 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 446,3; >99 % ee.

Ejemplo 78:

7-{(3*R**)-1-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-3-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 1

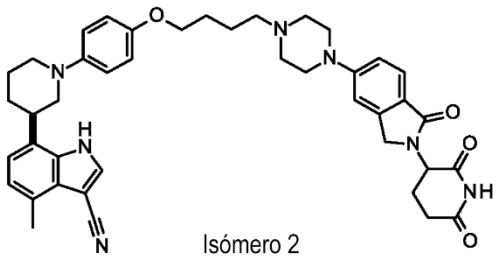
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio

78e y el intermedio 1i seguida de la purificación por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 100 % MeCN en agua modificada con 0,1 % NH_4HCO_3 seguida de la purificación por TLC preparativa DCM:MeOH (14:1) para dar el compuesto del título (32 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,52–1,74 (5H, m), 1,81–1,87 (2H, m), 1,89–1,98 (2H, m), 2,38 (3H, q), 2,49 (4H, s), 2,55 (1H, s), 2,63 (5H, s), 2,67–2,8 (1H, m), 2,81–2,93 (1H, m), 3,21–3,29 (4H, m), 3,52–3,58 (2H, m), 3,90 (2H, t), 4,12–4,38 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,75–6,85 (2H, m), 6,86–6,98 (3H, m), 7,01–7,14 (3H, m), 7,52 (1H, d), 8,22 (1H, d), 10,96 (1H, s), 12,27 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 714,4.

Ejemplo 79:

7-{(3*S**)-1-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-3-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



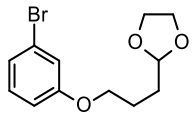
Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 79a y el intermedio 1i seguida de la purificación por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 100 % MeCN en agua modificada con 0,1 % NH_4HCO_3 seguida de la purificación por TLC preparativa DCM:MeOH (14: 1) para dar el compuesto del título (21 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,52–1,76 (5H, m), 1,79–1,99 (4H, m), 2,36 (3H, t), 2,46–2,49 (4H, m), 2,56 (1H, s), 2,59–2,66 (5H, m), 2,67–2,8 (1H, m), 2,81–2,93 (1H, m), 3,24–3,3 (4H, m), 3,5–3,6 (2H, m), 3,90 (2H, t), 4,13–4,37 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,75–6,85 (2H, m), 6,86–6,98 (3H, m), 7,01–7,14 (3H, m), 7,52 (1H, d), 8,22 (1H, d), 10,96 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 714,4.

Ejemplo 80

Intermedio 80a:

2-[3-(3-bromofenoxi)propil]-1,3-dioxolano



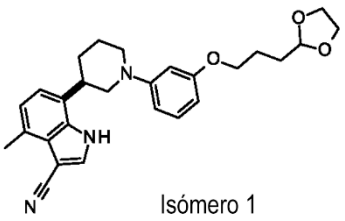
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 78d usando 3-

bromofenol para dar el compuesto del título (1,2 g, 72 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR δ 1,65–1,83 (5H, m), 1,81–1,96 (1H, m), 3,56 (1H, td), 3,79 (1H, d), 3,89 (1H, s), 4,01 (1H, td), 4,79–4,89 (1H, m), 6,94 (1H, dt), 7,07–7,15 (2H, m), 7,23 (1H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 287,0.

Intermedio 80b:

7-[(3*R**)-1-{3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



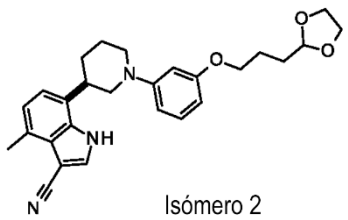
Isómero 1

Y

Intermedio 81a:

7-[(3*S**)-1-{3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 2

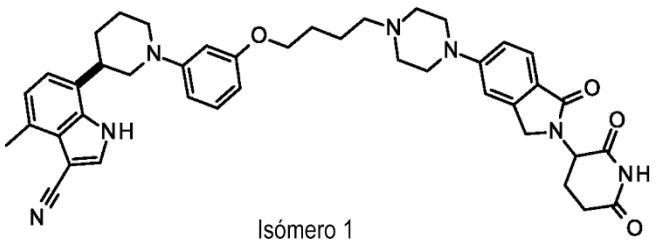
Los compuestos del título se prepararon usando la metodología descrita en el intermedio 78e y el intermedio 79a usando 4-metil-7-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y 2-[3-(3-bromofenoxi)propil]-1,3-dioxolano para dar una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (0,5 % 2M NH3-MeOH), Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 30 % B en 10,5 min para dar, en orden de elución, **intermedio 80b** (isómero 1, 138 mg, 45 %, >99 % ee) y el intermedio **81a** (isómero 2, 120 mg, 42 %, >99 % ee) como sólidos amarillos. No se recolectaron datos nmr o lcms en esta etapa.

Ejemplo 80:

7-{(3*R**)-1-[3-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-

il}butoxi)fenil]piperidin-3-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



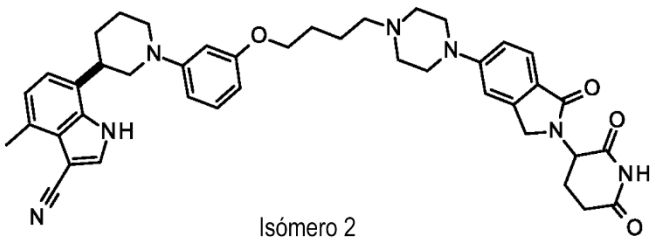
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 80b y el intermedio 1i y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 90 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (27 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,59 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,81 (2H, s), 1,96 (2H, s), 2,31–2,39 (4H, m), 2,63 (5H, s), 2,78 (2H, s), 2,88–2,93 (3H, m), 3,26 (4H, s), 3,74 (2H, t), 3,9–3,97 (2H, m), 4,16–4,25 (1H, m), 4,32 (1H, d), 5,02–5,1 (1H, m), 6,34 (1H, d), 6,46 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,95 (1H, t), 7,01–7,13 (4H, m), 7,52 (1H, t), 8,23 (1H, d), 10,96 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 714,4.

Ejemplo 81:

7-{(3*S**)-1-[3-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-

il}butoxi)fenil]piperidin-3-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

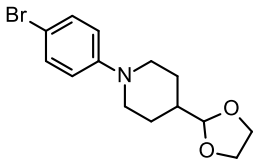


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 81a y el intermedio 1i y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 90 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (11 mg, 6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,54–1,64 (2H, m), 1,64–1,74 (2H, m), 1,80 (2H, s), 1,91–1,99 (2H, m), 2,31–2,41 (3H, m), 2,44–2,5 (4H, m), 2,53–2,65 (5H, m), 2,75–2,79 (1H, m), 2,84–2,97 (2H, m), 3,25 (4H, t), 3,74 (2H, t), 3,94 (2H, t), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,3–6,37 (1H, m), 6,45 (1H, t), 6,5–6,57 (1H, m), 6,94 (1H, d), 7–7,13 (4H, m), 7,52 (1H, d), 8,23 (1H, d), 10,96 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 714,4.

Ejemplo 82

Intermedio 82a:

1-(4-Bromofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina

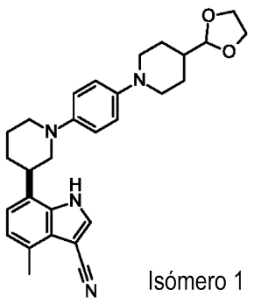


Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (175 mg, 0,19 mmol) a Xantphos (110 mg, 0,19 mmol), Cs_2CO_3 (3,1 g, 9,54 mmol), 1-bromo-4-yodobenceno (1,1 g, 4,20 mmol) y 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina (600 mg, 3,82 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y después se enfrío a TA. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 55 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (0,30 g, 25,2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,30 – 1,44 (2H, m), 1,59 – 1,76 (3H, m), 2,58 – 2,69 (2H, m), 3,66 – 3,74 (2H, m), 3,74 – 3,84 (2H, m), 3,81 – 3,93 (2H, m), 4,56 – 4,63 (1H, m), 6,84 – 6,91 (2H, m), 7,27 – 7,36 (2H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 312,1.

Intermedio 82b:

7-[(3*R**)-1-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

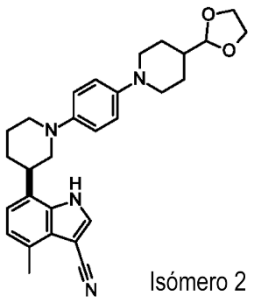


Y

Intermedio 83a:

7-[(3*S**)-1-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



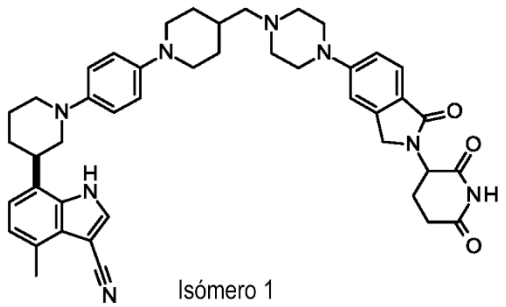
Los compuestos del título se prepararon usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 1-(4-

bromofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina y el intermedio 78c para dar una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (0,5 % 2M NH3-MeOH), Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 25 % B en 10,5 min para dar, en orden de elución, **intermedio 82b** (isómero 1, 70 mg, 15 %, >99 % ee) y el intermedio **83a** (isómero 2, 75 mg, 17 %, >99 % ee) como sólidos amarillos.

Ejemplo 82:

7-[(3*R**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



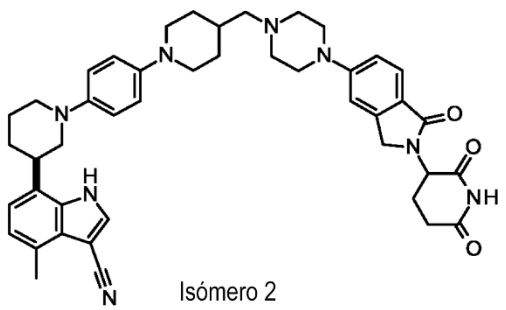
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio

82b y el intermedio 1i y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 90 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (35 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (3H, q), 1,6–1,64 (2H, m), 1,75–1,86 (4H, m), 1,9–1,98 (2H, m), 2,21 (2H, d), 2,36 (2H, dd), 2,50 (1H, s), 2,51–2,76 (8H, m), 2,83–2,96 (1H, m), 3,24–3,31 (4H, m), 3,36–3,43 (1H, m), 3,48 (2H, d), 3,55 (2H, t), 4,20 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,84 (4H, q), 6,93 (1H, d), 7,02–7,13 (3H, m), 7,52 (1H, d), 8,22 (1H, d), 10,96 (1H, s), 12,28 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 739,4.

Ejemplo 83:

7-[(3*S**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



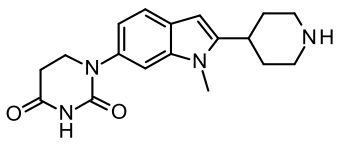
Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 83a y el intermedio 1i y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 90 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (11 mg, 9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (3H, t), 1,62 (2H, s), 1,79 (4H, d), 1,94 (2H, s), 2,20 (2H, d), 2,32–2,4 (2H, m), 2,49–2,51 (2H, m), 2,54–2,65 (5H, m), 2,73–2,78 (2H, m), 2,90 (2H, t), 3,28 (4H, s), 3,34 (1H, s), 3,47 (2H, d), 3,52–3,59 (2H, m), 4,19 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,01–5,09 (1H, m), 6,77–6,89 (4H, m), 6,9–6,97 (1H, m), 7,02–7,13 (3H, m), 7,52 (1H, dd), 8,21 (1H, t), 10,95 (1H, d), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 739,4.

Ejemplo 84

Intermedio 84a:

1-[1-metil-2-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-6-il]-1,3-diazinano-2,4-diona

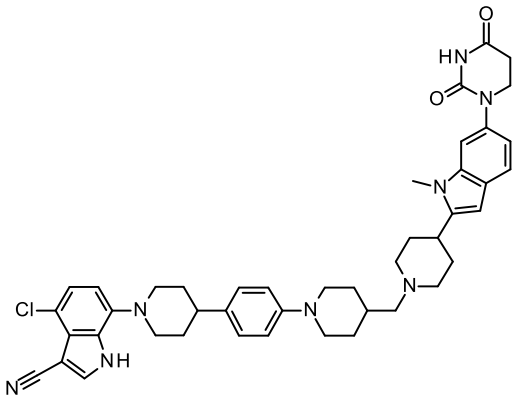


Se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (81 µl, 0,35 mmol) gota a gota a una

suspensión de 4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (intermedio 13c) (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 1 h y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido gris en rendimiento cuantitativo que se usó sin purificación adicional. *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 327,4.

Ejemplo 84:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



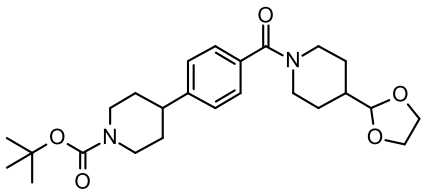
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 70 usando 1-[1-metil-2-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-6-il]-1,3-diazinano-2,4-diona y el intermedio 1f para dar el compuesto del título (6 mg, 5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,19 – 1,31 (3H, m), 1,62 – 1,74 (3H, m), 1,79 – 1,88 (4H, m), 1,89 – 2 (4H, m), 2,03 –

2,13 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,56 – 2,64 (2H, m), 2,7 – 2,85 (5H, m), 2,98 (2H, d), 3,45 (2H, d), 3,61 – 3,73 (5H, m), 3,79 (2H, t), 6,25 (1H, s), 6,85 (1H, d), 6,88 – 6,98 (3H, m), 7,1 – 7,21 (3H, m), 7,36 (1H, s), 7,43 (1H, d), 8,30 (1H, s), 10,27 (1H, s), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 757,8.

Ejemplo 85

Intermedio 85a:

4-{4-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)piperidina-1-carbonil]fenil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

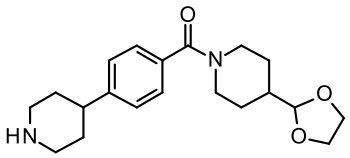


Se añadió 4-(1,3-Dioxolan-2-il)piperidina (1,23 g, 7,86 mmol), HOBt (1,605 g, 10,48 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-carbodiimida (1,88 g, 9,82 mmol) y DIPEA (3,43 ml, 19,65 mmol) a ácido 4-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]benzoico (0,51 g, 6,55 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para

dar el compuesto del título (0,51 g, 17,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (2H, d), 1,42 (9H, s), 1,44–1,58 (1H, m), 1,70 (2H, s), 1,77 (3H, d), 2,70 (2H, d), 2,77 (1H, s), 2,82 (2H, s), 3,17 (4H, d), 3,72–3,92 (3H, m), 4,10 (2H, q), 4,61 (1H, d), 7,30 (4H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 277,2.

Intermedio 85b:

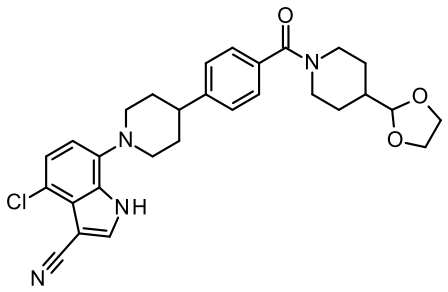
[4-(1,3-Dioxolan-2-il)piperidin-1-il][4-(piperidin-4-il)fenil]metanona



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 27b usando [4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il][4-(piperidin-4-il)fenil]metanona para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. Ningún dato analítico

Intermedio 85c:

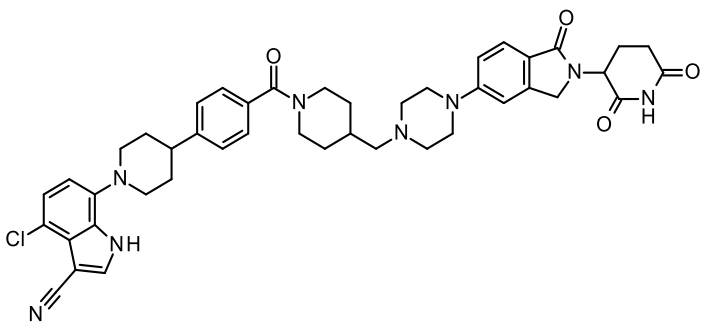
4-cloro-7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina-1-carbonil]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando [4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il][4-(piperidin-4-il)fenil]metanona y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (271 mg, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ -0,12 (8H, s), 1,03 (1H, s), 2,71 (5H, d), 3,15 (4H, s), 3,59–4,05 (4H, m), 4,50 (1H, s), 5,64 (1H, s), 6,40 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,05 (1H, d), 7,24 (2H, s), 8,22 (1H, d), 12,17 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 681,5.

Ejemplo 85:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidina-1-carbonil]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

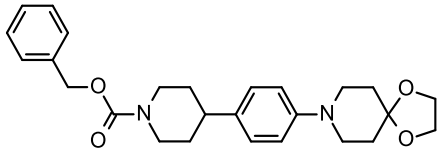


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-cloro-7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina-1-carbonil]fenil}piperidin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 1i seguida de la purificación por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 100 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) seguida de la purificación por TLC preparativa DCM:MeOH (14: 1) para dar el compuesto del título (93 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,01–1,11 (2H, m), 1,6–2,1 (8H, m), 2,18 (2H, d), 2,34 (1H, dd), 2,42–2,48 (4H, m), 2,5–2,62 (1H, m), 2,65–3,11 (6H, m), 3,21–3,29 (4H, m), 3,38–3,65 (3H, m), 4,12–4,36 (2H, m), 4,44 (1H, s), 5,03 (1H, dd), 6,84 (1H, d), 6,98–7,07 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,31–7,37 (4H, m), 7,50 (1H, d), 8,32 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 787,4.

Ejemplo 86

Intermedio 86a:

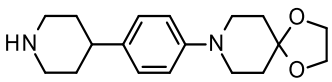
4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)fenil]piperidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 9g usando 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano y el intermedio 1c para dar el compuesto del título (5,5 g, 94 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,59 (8H, dt), 2,52–2,66 (1H, m), 3,15–3,26 (4H, m), 4,01–4,09 (8H, m), 5,10 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,22–7,46 (5H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 437,3.

Intermedio 86b:

8-[4-(piperidin-4-il)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano

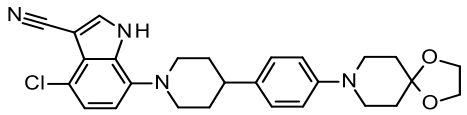


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11b usando 4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)fenil]piperidina-1-

carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (300 mg, 71 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,34 (2H, dd), 1,44–1,63 (6H, m), 2,37 (4H, s), 2,45 (1H, d), 2,88 (2H, d), 3,07 (2H, t), 3,78 (4H, s), 6,7–6,79 (2H, m), 6,92 (2H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 303,2.

Intermedio 86c:

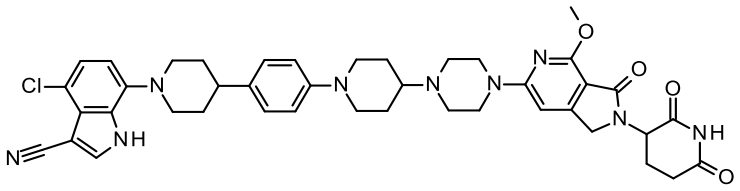
4-cloro-7-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 23a usando 8-[4-(piperidin-4-il)fenil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (211 mg, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,69 (2H, s), 1,80 (2H, s), 1,84 (2H, s), 1,91 (2H, d), 1,99 (2H, d), 3,19 (2H, s), 3,21 (2H, s), 3,23 (1H, s), 3,89 (4H, s), 6,85 (1H, s), 6,91 (2H, d), 7,10 (2H, s), 7,13 (2H, s), 7,16 (1H, s), 8,31 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 477,2.

Ejemplo 86:

4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo

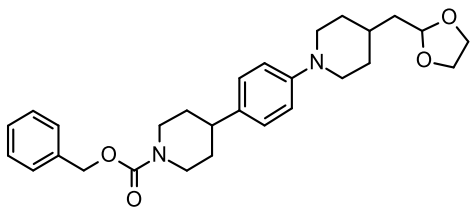


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-cloro-7-{4-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)fenil]piperidin-1-il}-1H-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 30e para dar el compuesto del título (35 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,51–1,58 (2H, m), 1,76–2,04 (7H, m), 2,26–2,4 (2H, m), 2,59–2,64 (8H, m), 2,78 (2H, t), 2,84–2,96 (1H, m), 3,38–3,45 (2H, m), 3,59–3,63 (4H, m), 3,67–3,74 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,28 (1H, d), 4,93–5,01 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,84–6,96 (3H, m), 7,11–7,2 (3H, m), 8,34 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 776,6.

Ejemplo 87

Intermedio 87a:

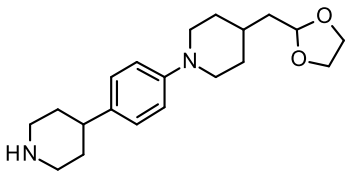
4-(4-{4-[(1,3-Dioxolan-2-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 9g usando 4-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]piperidina y el intermedio 1c para dar el compuesto del título (1,6 g, 81 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,21–1,34 (2H, m), 1,38–1,6 (5H, m), 1,66–1,82 (4H, m), 2,52–2,65 (3H, m), 2,83–2,96 (2H, m), 3,53–3,62 (2H, m), 3,69–3,82 (2H, m), 3,82–3,94 (2H, m), 4,08–4,16 (2H, m), 4,87 (1H, t), 5,09 (2H, s), 6,84 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,28–7,43 (5H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 465,3.

Intermedio 87b:

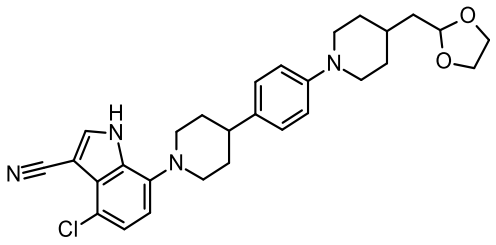
4-[(1,3-Dioxolan-2-il)metil]-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11b usando 4-(4-{4-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (410 mg, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22–1,33 (2H, m), 1,38–1,46 (1H, m), 1,42–1,55 (1H, m), 1,51–1,66 (5H, m), 1,78 (2H, d), 2,37–2,48 (1H, m), 2,52–2,6 (4H, m), 2,94–3,03 (2H, m), 3,52–3,61 (2H, m), 3,69–3,82 (2H, m), 3,82–3,94 (2H, m), 4,87 (1H, t), 6,8–6,9 (2H, m), 7–7,07 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 331,2.

Intermedio 87c:

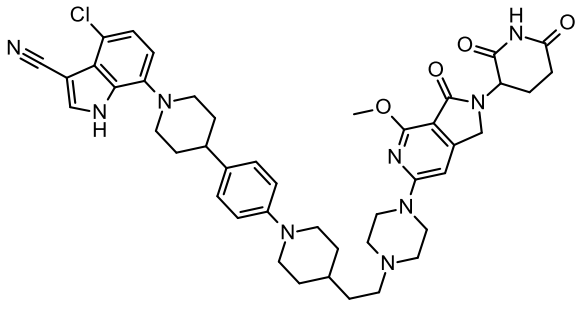
4-cloro-7-[4-(4-{4-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 23a usando 4-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (120 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24–1,36 (2H, m), 1,51–1,57 (3H, m), 1,75–1,87 (4H, m), 1,96 (2H, q), 2,56–2,63 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,17 (1H, d), 3,41 (2H, d), 3,60 (2H, d), 3,72–3,86 (2H, m), 3,86–3,91 (2H, m), 4,88 (1H, t), 6,82–6,93 (3H, m), 7,08–7,2 (3H, m), 8,33 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 505,3.

Ejemplo 87:

4-cloro-7-(4-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}etil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



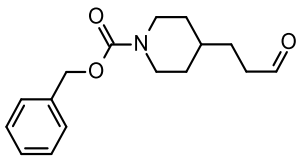
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-cloro-7-[4-(4-{4-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]piperidin-1-

il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 30e para dar el compuesto del título (51 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21–1,31 (2H, m), 1,42–1,48 (3H, m), 1,7–2,05 (7H, m), 2,25–2,47 (7H, m), 2,53–2,67 (4H, m), 2,71–3,02 (3H, m), 3,37–3,47 (2H, m), 3,58–3,64 (6H, m), 3,89 (3H, s), 4,07–4,33 (2H, m), 4,97 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,82–6,95 (3H, m), 7,09–7,21 (3H, m), 8,33 (1H, s), 10,93 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 804,4.

Ejemplo 88

Intermedio 88a:

4-(3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de bencilo

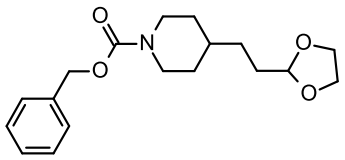


Se añadió clorocromato de piridinio (4,66 g, 21,63 mmol) a 4-(3-hidroxypropil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (4,0 g, 14,42 mmol) en DCM (75 ml) a TA durante 2 h. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (2,8 g, 70,5 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR δ 0,87–1,06 (2H,

m), 1,28–1,52 (3H, m), 1,57–1,67 (2H, m), 2,39–2,5 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,92–4,04 (2H, m), 5,04 (2H, s), 7,24–7,42 (5H, m), 9,66 (1H, t); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 276,2.

Intermedio 88b:

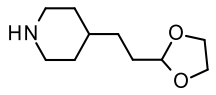
4-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se añadió Ácido *p*-toluenosulfónico (0,093 g, 0,49 mmol) a 4-(3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (2,7 g, 9,81 mmol) en glicol (50 ml) a TA bajo nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (100 ml), solución de $NaHCO_3$, solución de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,2 g, 38,3 %) como un líquido incoloro; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 276,2.

Intermedio 88c:

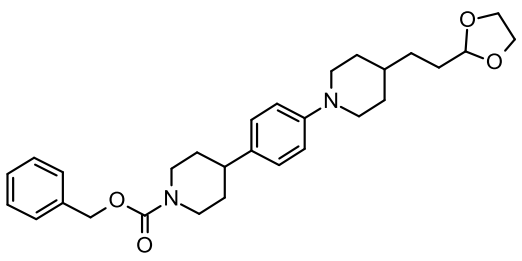
4-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]piperidina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11b usando 4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (811 mg, 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,41 (4H, s), 1,44 (5H, s), 2,26 (1H, s), 2,74 (2H, s), 2,78 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,62 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 186,3.

Intermedio 88d:

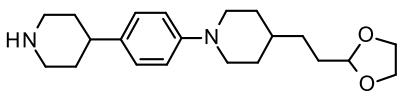
4-(4-{4-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]piperidin-1-il}fenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]piperidina y el intermedio 1c para dar el compuesto del título (547 mg, 39 %) como un sólido blanco; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 237,0.

Intermedio 88e:

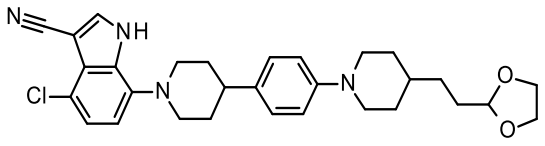
4-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11b usando 4-(4-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]piperidin-1-il}fenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (350 mg, 97 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,25 (4H, dd), 1,34 (5H, s), 1,58–1,74 (4H, m), 2,17 (1H, s), 2,55 (8H, d), 2,98 (1H, d), 3,67–3,77 (2H, m), 3,81–3,91 (2H, m), 4,73 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,84 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,03 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 324,3.

Intermedio 88f:

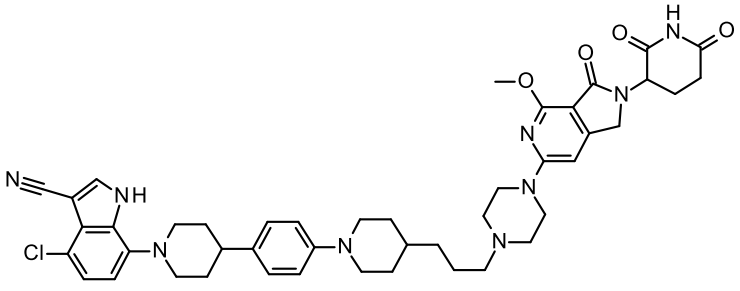
4-cloro-7-[4-(4-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 23a usando 4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (200 mg, 33 %) como un sólido blanco; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 519,4. Sin datos nmr.

Ejemplo 88:

4-cloro-7-(4-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}propil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

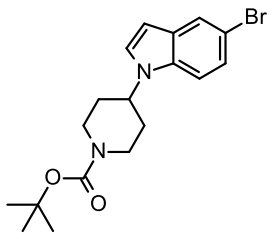


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 78 usando 4-cloro-7-[4-(4-{4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]piperidin-1-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 30e para dar el compuesto del título (49 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,18–1,29 (4H, m), 1,35 (1H, s), 1,51 (2H, s), 1,75 (2H, d), 1,83 (2H, d), 1,89–2,03 (3H, m), 2,27–2,35 (3H, m), 2,45 (4H, s), 2,56 (4H, d), 2,76 (2H, t), 2,89 (1H, t), 3,41 (2H, d), 3,62 (6H, d), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,87 (3H, dd), 7,14 (3H, dd), 8,33 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 818,5.

Ejemplo 89

Intermedio 89a:

4-(5-bromo-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

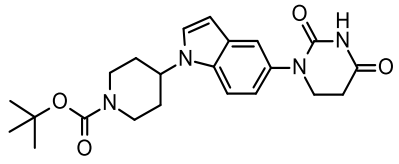


Se añadieron 4-[(metanolsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (534 g, 1912,81 mmol) y terc-

butóxido de potasio (258 g, 2295,37 mmol) en porciones a 5-bromo-1*H*-indol (150 g, 765,12 mmol) en heptano (2400 ml) y se agitaron a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrío a TA y se diluyó con MTBE. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar una espuma incolora que se cristalizó a partir de MTBE:Et_2O (1:5) para dar el compuesto del título (85 g, 29,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,36 – 1,42 (9H, s), 1,69 – 1,89 (2H, m), 1,92 – 2,02 (2H, d), 2,73 – 2,89 (2H, m), 4,14 – 4,29 (3H, m), 6,33 – 6,40 (1H, m), 7,04 – 7,12 (1H, d), 7,09 – 7,23 (2H, m), 7,60 – 7,69 (1H, m); *m/z*: ES$^+$ [M-tBu]$^+$ = 323,0.

Intermedio 89b:

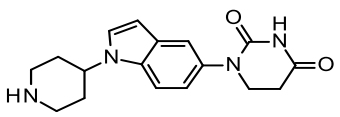
4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió $[Pd(cinnamil)Cl]_2$ (0,913 g, 1,65 mmol) a 4-(5-bromo-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 65,91 mmol), 1,3-diazinano-2,4-diona (15,04 g, 131,82 mmol), *terc*-butilBrettPhos (1,59 g, 3,30 mmol) y Cs_2CO_3 (43 g, 131,82 mmol) en 1,4-dioxano (750 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 L) y agua (2 L). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cristalización a partir de MTBE para dar el compuesto del título (44,0 g, 57,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,49 – 1,54 (9H, s), 1,85 – 2,00 (2H, qd), 2,04 – 2,13 (2H, m), 2,84 – 3,00 (4H, m), 3,88 – 3,95 (2H, m), 4,32 – 4,44 (3H, m), 6,52 – 6,58 (1H, m), 7,12 – 7,19 (1H, m), 7,22 – 7,27 (1H, d), 7,38 – 7,46 (2H, m), 7,52 – 7,57 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 413,0.

Intermedio 89c:

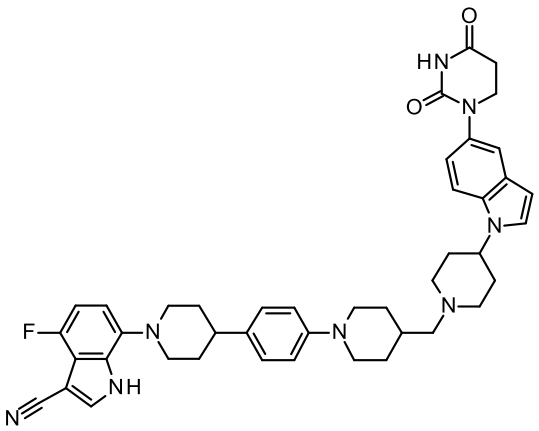
1-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-1,3-diazinano-2,4-diona



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 5f usando 4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título como una sal de tosilato (73 g, 82 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 2,05 – 2,20 (4H, m), 2,27 – 2,32 (3H, d), 2,69 – 2,77 (2H, m), 3,15 – 3,20 (2H, s), 3,44 – 3,51 (2H, d), 3,73 – 3,81 (2H, m), 4,71 – 4,75 (1H, s), 6,48 – 6,54 (1H, m), 7,08 – 7,16 (3H, m), 7,39 – 7,47 (1H, m), 7,47 – 7,53 (3H, m), 7,53 – 7,63 (1H, m), 8,37 – 8,42 (1H, s), 8,61 – 8,65 (1H, s), 10,24 – 10,29 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 313,0.

Ejemplo 89:

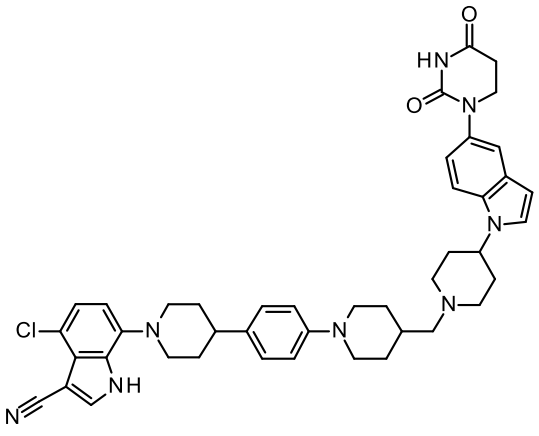
7-(4-{4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando 1-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-5-il]-1,3-diazinano-2,4-diona y el intermedio 2c para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (46 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (90 °C) δ 1,25 – 1,37 (2H, m), 1,66 – 1,77 (1H, m), 1,83 – 1,92 (4H, m), 1,94 – 2,09 (7H, m), 2,2 – 2,35 (5H, m), 2,69 – 2,76 (4H, m), 2,84 (2H, t), 3,03 (2H, d), 3,40 (2H, d), 3,64 (2H, d), 3,79 (2H, t), 4,29 – 4,43 (1H, m), 6,47 (1H, d), 6,82 – 6,89 (2H, m), 6,91 (3H, d), 7,07 – 7,13 (1H, m), 7,16 (2H, d), 7,45 – 7,55 (3H, m), 8,11 (1H, s), 9,85 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 727,8.

Ejemplo 90:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

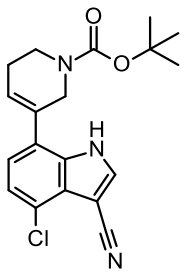


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio 89c y el intermedio 1f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (34 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,17 – 1,33 (2H, m), 1,59 – 1,74 (1H, m), 1,77 – 1,89 (4H, m), 1,89 – 2,09 (6H, m), 2,18 (2H, t), 2,26 (2H, d), 2,6 – 2,83 (7H, m), 3,01 (2H, d), 3,39 – 3,46 (2H, m), 3,61 – 3,71 (2H, m), 3,77 (2H, t), 4,31 – 4,44 (1H, m), 6,47 (1H, d), 6,79 – 6,99 (3H, m), 7,04 – 7,23 (4H, m), 7,47 (1H, d), 7,5 – 7,63 (2H, m), 8,32 (1H, s), 10,25 (1H, s), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 743,9.

Ejemplo 91

Intermedio 91a:

5-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo

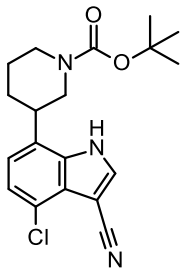


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63b usando el

intermedio 1b y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título (2,5 g, 59 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,15–1,54 (9H, m), 2,29 (2H, d), 3,57 (2H, s), 4,05 (2H, s), 6,90 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,73 (1H, s), 11,02 (1H, s); *m/z*: ES^- $[M-H]^-$ = 356,1.

Intermedio 91b:

3-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

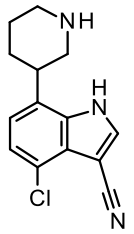


Se añadieron perlas de catalizador de rodio Royer(R) (1,26 g, 0,61 mmol) a 5-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 6,15 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. El catalizador se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 80 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,4 g, 63,3 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,41 (9H, d), 1,60 (1H, t), 1,71 (1H, s), 1,94 (1H, d), 2,85 (1H, s), 3,18 (2H, d), 3,34 (2H, s), 4,00 (2H, d), 4,07 – 4,17 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,19 – 7,31 (1H, m), 8,43 (1H, d), 12,56 – 12,63 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 360,0.

Intermedio 91c:

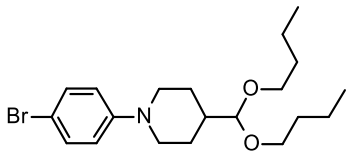
4-cloro-7-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 78c usando 3-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,65 – 1,87 (3H, m), 1,93 (1H, s), 2,70 – 2,87 (2H, m), 3,10 – 3,28 (2H, m), 7,04 – 7,17 (1H, m), 7,23 (1H, d), 8,44 (2H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 260,0.

Intermedio 91d:

1-(4-Bromofenil)-4-(dibutoximetil)piperidina

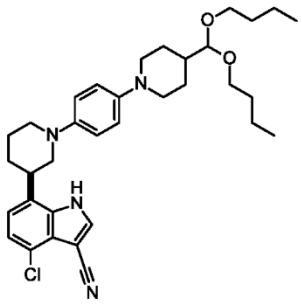


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 82a usando bromo-4-yodobenceno y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (1,4 g, 49 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,89 (3H, t), 1,20 – 1,36 (2H, m), 1,32 – 1,58 (5H, m), 1,65 – 1,76 (2H, m), 2,47 – 2,55 (1H, m), 2,56 – 2,67 (1H, m), 3,32 – 3,45 (1H, m), 3,49 – 3,62 (1H, m), 3,68 (1H, d), 4,14 – 4,23 (1H, m), 6,83 – 6,96 (1H, m), 7,25 – 7,37 (1H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 398,2.

Intermedio 91e:

4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



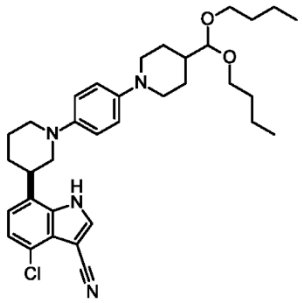
Isómero 1

y

Intermedio 92a:

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 2

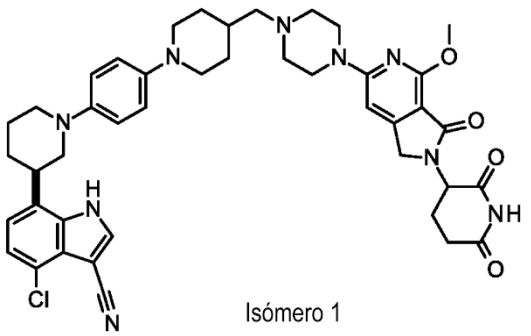
Los compuestos del título se prepararon usando la metodología descrita en el intermedio 78e y el intermedio 79a usando 4-cloro-7-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y 1-(4-bromofenil)-4-(dibutoximetil)piperidina

para dar una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRAL PAK A1-3, 4,6*250 cm, 3 µm; Fase móvil A: Hex (0,1 % DEA), Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo: 1 ml/min; Gradiente: 20 % B in 10,5 min para dar, en orden de elución, **intermedio 91e** (isómero 1, 80 mg, 4,5 %, >99 % ee, *m/z*: ES^+, $[M+H]^+$ = 577,0.) y el intermedio **92a** (isómero 2, 85 mg, 5 %, >99 % ee, *m/z*: ES^+, $[M+H]^+$ = 577,0.) como sólidos amarillos.

Ejemplo 91:

4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



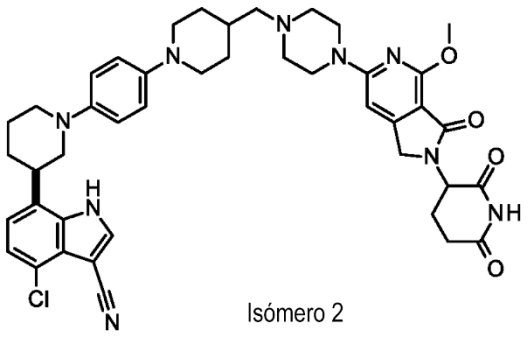
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 91e y el intermedio 30e y se purificó por cromatografía

ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 90 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (24 mg, 44 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,22 (3H, d), 1,64 (2H, s), 1,72 – 2,02 (6H, m), 2,21 (2H, d), 2,25 – 2,37 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,62 (2H, d), 2,76 – 2,95 (4H, m), 3,42 – 3,70 (9H, m), 3,89 (3H, s), 4,11 – 4,31 (2H, m), 4,91 – 5,03 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,78 – 6,93 (4H, m), 7,24 (2H, s), 8,39 (1H, s), 10,93 (1H, s), 12,67 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 790,0.

Ejemplo 92:

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



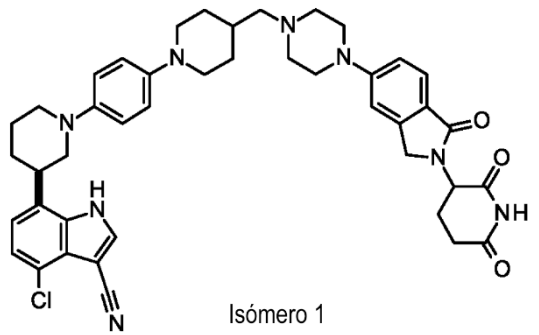
Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio

92a y el intermedio 30e y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 90 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (26 mg, 47 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,22 (3H, d), 1,64 (2H, s), 1,72 – 2,02 (6H, m), 2,21 (2H, d), 2,25 – 2,37 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,62 (2H, d), 2,76 – 2,95 (4H, m), 3,42 – 3,70 (9H, m), 3,89 (3H, s), 4,11 – 4,31 (2H, m), 4,91 – 5,03 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,78 – 6,93 (4H, m), 7,24 (2H, s), 8,39 (1H, s), 10,93 (1H, s), 12,67 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 790,4.

Ejemplo 93: 4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 1

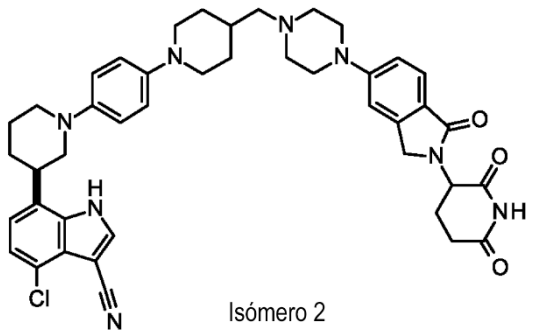
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 91e y el intermedio 1i para dar el compuesto del título

(10 mg, 19 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,22 (2H, s), 1,63 (2H, s), 1,80 (4H, d), 1,91 – 2,01 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,31 – 2,42 (1H, m), 2,47 – 2,96 (6H, m), 3,33 (7H, s), 3,44 – 3,61 (5H, m), 4,16 – 4,36 (2H, m), 4,99 – 5,11 (1H, m), 6,78 – 6,93 (4H, m), 7,06 (2H, d), 7,22 (2H, s), 7,53 (1H, d), 8,37 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,65 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 759,3.

Ejemplo 94:

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 2

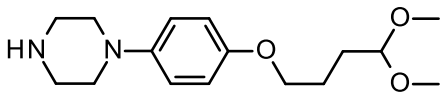
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 92a y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (14 mg, 27 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,22

(2H, s), 1,63 (2H, s), 1,80 (4H, d), 1,91 – 2,01 (2H, m), 2,22 (2H, d), 2,31 – 2,42 (1H, m), 2,47 – 2,96 (6H, m), 3,33 (7H, s), 3,44 – 3,61 (5H, m), 4,16 – 4,36 (2H, m), 4,99 – 5,11 (1H, m), 6,78 – 6,93 (4H, m), 7,06 (2H, d), 7,22 (2H, s), 7,53 (1H, d), 8,37 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,65 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 759,3.

Ejemplo 95

Intermedio 95a:

1-[4-(4,4-dimetoxibutoxi)fenil]piperazina

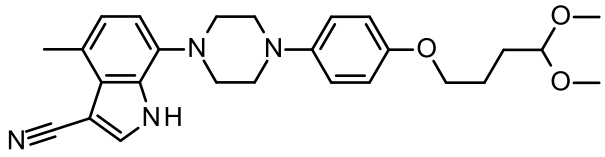


Se añadió trifenilfosfina (1,4 g, 5,61 mmol) a DIAD (818 µl, 4,21 mmol), 4-(piperazin-1-il)fenol (500 mg, 2,81 mmol) y 3-(1,3-dioxolan-2-il)propan-1-ol (556 mg, 3,37 mmol) en THF (13 ml) y se agitó a TA durante 2 h bajo nitrógeno. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 50 % MeOH en agua (0,1 % NH_4HCO_3) seguida de cromatografía de intercambio de iones, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 7M NH_3/MeOH para dar el compuesto del título (0,380 g, 46,0 %)

como un aceite amarillo. ^{1}H NMR δ 1,63 – 1,73 (4H, m), 2,81 (4H, t), 2,89 (4H, d), 3,23 (6H, s), 3,89 (2H, d), 4,39 (1H, t), 6,80 – 6,86 (4H, m) 1H no observado; m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 295,2.

Intermedio 95b:

7-{4-[4-(4,4-dimetoxibutoxi)fenil]piperazin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

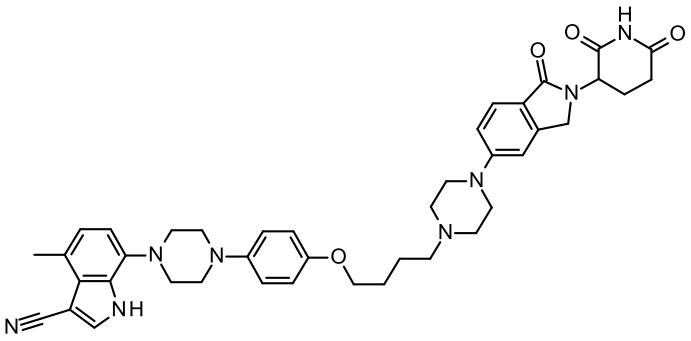


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 27c usando 1-[4-(4,4-dimetoxibutoxi)fenil]piperazina y el intermedio 8a para dar el compuesto del título (370 mg, 75 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,83 – 1,90 (4H, m), 2,77 (3H, s), 3,15 – 3,27 (4H, m), 3,31 (5H, d), 3,37 (5H, s), 3,99 (2H, d), 4,47 (1H, t), 6,89 (2H, d), 6,99 (4H, h), 7,75 (1H, d), 8,91 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 449,2.

Ejemplo 95:

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-

il}butoxi)fenil]piperazin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



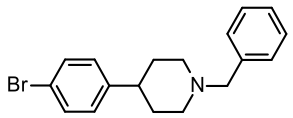
El intermedio 1i (172 mg, 0,40 mmol) se añadió a 7-{4-[4-(4,4-dimetoxibutoxi)fenil]piperazin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,33 mmol) in ácido fórmico (2,5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y se diluyó con DCM (1,7 ml). Se añadió triacetoxihidroborato de sodio (354 mg, 1,67 mmol) y la mezcla se agitó ar TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ saturada (5 ml) y el producto se extrajo con DCM (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH = 12: 1) para dar el compuesto del título (0,026 g, 10,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,56 – 1,67 (2H, m), 1,69 – 1,80 (2H, m), 1,95 (1H, d), 2,22 – 2,42 (3H, m), 2,55 (3H, s), 2,61 (4H, s), 2,69 – 3,04 (2H, m), 3,11 (4H, t), 3,28 (8H,

q), 3,95 (2H, t), 4,14 – 4,39 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,75 – 6,98 (6H, m), 7,06 (2H, d), 7,53 (1H, d), 8,19 (1H, d), 10,94 (1H, s), 11,97 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 715,4.

Ejemplo 96

Intermedio 96a:

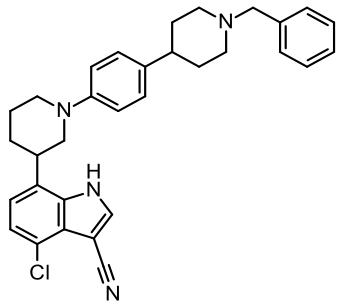
1-bencil-4-(4-bromofenil)piperidina



Se añadió trietilamina (3,48 ml, 24,99 mmol) a 4-(4-bromofenil)piperidina (2,0 g, 8,33 mmol) y (bromometil)benceno (2,85 g, 16,66 mmol) en THF (15 ml) bajo nitrógeno y se agitó a TA durante 16 h. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 60 % EtOAc in Et_2O para dar el compuesto del título (2,2 g, 80 %) como una goma amarilla. ^1H NMR δ 1,50 – 1,74 (4H, m), 1,93 – 2,07 (2H, m), 2,82 – 2,94 (2H, m), 3,47 (2H, s), 7,14 – 7,35 (7H, m), 7,39 – 7,52 (2H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 330,0.

Intermedio 96b:

7-{1-[4-(1-bencilpiperidin-4-il)fenil]piperidin-3-il}-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 1-bencil-4-(4-bromofenil)piperidina y el intermedio 91c para dar el compuesto del título (400 mg, 36 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,6–1,68 (5H, m), 1,81 (2H, s), 1,99 (4H, s), 2,21–2,47 (2H, m), 2,68–2,81 (1H, m), 2,90 (4H, d), 3,68 (2H, d), 6,45–6,52 (1H, m), 6,85–6,9 (2H, m), 7,01–7,09 (2H, m), 7,25 (4H, d), 7,33 (2H, s), 8,39 (1H, s), 12,65 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 509,3.

Intermedios 96c y 97a

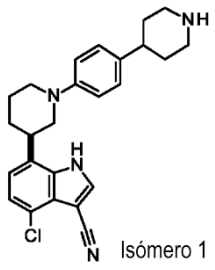
Se añadió carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (1,4 g, 9,82 mmol) a 7-{1-[4-(1-bencilpiperidin-4-il)fenil]piperidin-3-il}-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (500 mg, 0,98 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) y se agitó a 80 °C durante 16 h. El solvente se evaporó para

proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % EtOAc in Et_2O para dar la mezcla racémica (200 mg) como un sólido amarillo. Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa en una Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 micras; Fase móvil 25 % Hexano:DCM (0,1 % DEA): EtOH:MeCN 50 %; tasa de flujo: 1 ml/min. para dar, en orden de elución, **intermedio 96c** (isómero 1, 70 mg, 17 %, >99 % ee) y el intermedio **97a** (isómero 2, 72 mg, 17,5 %, >99 % ee) como gomas incoloras.

Intermedio 96c:

4-cloro-7-{(3*R**)-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidin-3-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 1

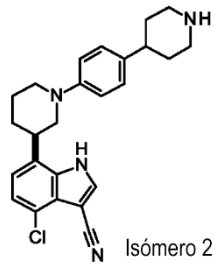
^{1}H NMR δ 1,43–1,54 (2H, m), 1,67 (3H, d), 1,81 (2H, s), 1,98 (2H, t), 2,58–2,68 (2H, m), 2,76 (1H, s), 2,89 (2H, t), 3,05 (2H, d), 3,69 (2H, d), 6,90 (2H, d), 7-

7,07 (2H, m), 7,22 (2H, s), 8,37 (1H, s) 2H no observado; *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 419,2.

Intermedio 97a:

4-cloro-7-{(3*S**)-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidin-3-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



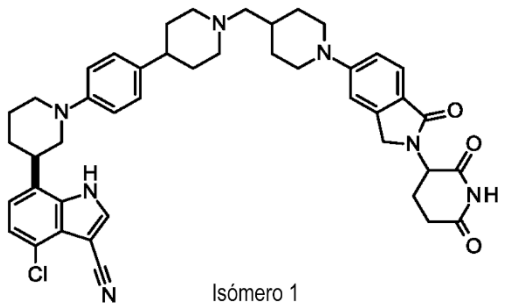
Isómero 2

^{1}H NMR δ 1,4–1,49 (2H, m), 1,64 (3H, d), 1,81 (2H, s), 1,96 (1H, d), 2,44 (1H, d), 2,53–2,62 (2H, m), 2,76 (1H, t), 2,88 (1H, t), 3,01 (2H, d), 3,41 (2H, d), 3,69 (2H, d), 6,90 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,20 (2H, s), 8,35 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 419,2.

Ejemplo 96:

4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

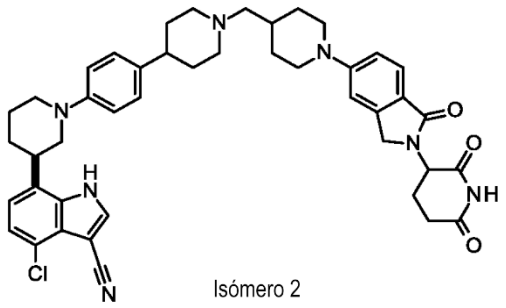


El Intermedio 22d (40,6 mg, 0,08 mmol) se agitó en ácido fórmico (2 ml) a 40 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se añadió a NMP (2 ml) con el intermedio 96c y se agitó TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con la solución de $NaHCO_3$ (10 ml) y se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 60 % MeCN en agua (0,1 %NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (20,00 mg, 30,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,12–1,25 (2H, m), 1,53–1,73 (5H, m), 1,79 (5H, d), 1,91–2,08 (4H, m), 2,21 (2H, d), 2,36 (2H, d), 2,58 (1H, d), 2,71–2,91 (5H, m), 2,96 (2H, d), 3,41 (1H, s), 3,68 (2H, d), 3,86 (2H, d), 4,19 (1H, d), 4,31 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,89 (2H, d), 6,98–7,15 (4H, m), 7,22 (2H, s), 7,50 (1H, d), 8,38 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,67 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 758,4.

Ejemplo 97:

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-il]fenil}piperidin-3-il]-1H-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



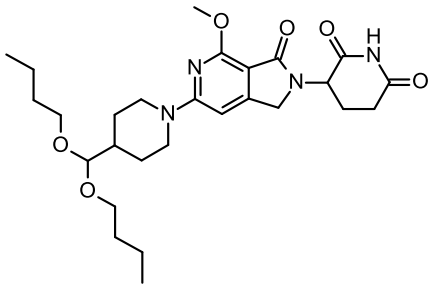
Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 96 usando el intermedio 97a y el intermedio 22d para dar el compuesto del título (20 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,11–1,25 (2H, m), 1,54–1,73 (5H, m), 1,79 (5H, d), 1,95 (4H, d), 2,18 (2H, d), 2,29–2,44 (2H, m), 2,58 (1H, d), 2,73 (2H, d), 2,81 (1H, s), 2,85 (1H, d), 2,88–2,97 (3H, m), 3,42 (1H, s), 3,68 (2H, d), 3,86 (2H, d), 4,19 (1H, d), 4,31 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,89 (2H, d), 6,98–7,12 (4H, m), 7,23 (2H, s), 7,50 (1H, d), 8,38 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,67 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 758,4.

Ejemplo 98

Intermedio 98a:

3-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-4-metoxi-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il}piperidina-2,6-diona

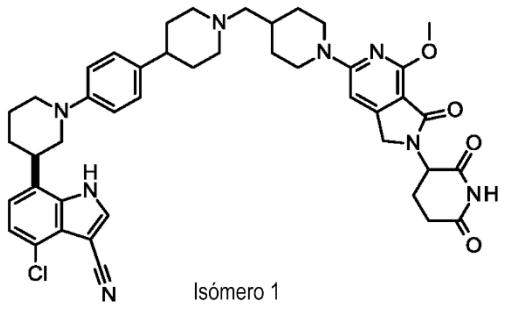


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando el intermedio 30d y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (200 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,15–1,24 (2H, m), 1,26–1,4 (4H, m), 1,48 (4H, dq), 1,72 (2H, d), 1,8–1,95 (2H, m), 2,23–2,39 (1H, m), 2,56 (1H, d), 2,87 (2H, dd), 3,34–3,44 (2H, m), 3,55 (3H, d), 3,87 (3H, s), 4,06–4,2 (2H, m), 4,25 (1H, d), 4,40 (2H, d), 4,95 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 10,91 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 517,5.

Ejemplo 98:

4-cloro-7-[(3*R**)-1-{4-[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 1

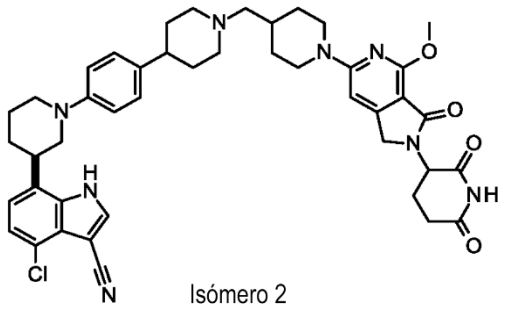
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 96 usando el intermedio 96c y 3-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-4-metoxi-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il}piperidina-2,6-diona para dar el compuesto del título (20 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,02–1,13 (2H, m), 1,51–1,72 (5H, m), 1,79 (5H, d), 1,9–2,04 (4H, m), 2,17 (2H, d), 2,26–2,41 (2H, m), 2,58 (1H, s), 2,75 (1H, s), 2,82–2,98 (6H, m), 3,43 (1H, d), 3,68 (2H, d), 3,88 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,37 (2H, s), 4,95 (1H, dd), 6,46 (1H, s), 6,89

(2H, d), 7,06 (2H, d), 7,23 (2H, s), 8,38 (1H, s), 10,91 (1H, s), 12,67 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 789,4.

Ejemplo 99:

4-cloro-7-[(3*S**)-1-{4-[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-il]fenil}piperidin-3-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

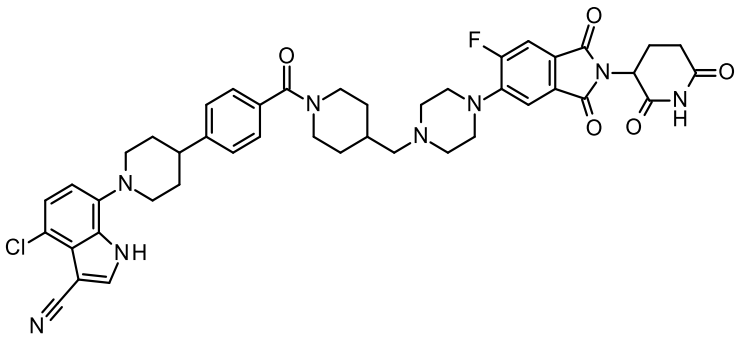


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 96 usando el intermedio 97a y el intermedio 98a para dar el compuesto del título (20 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,01–1,15 (2H, m), 1,52–1,72 (5H, m), 1,74–1,88 (5H, m), 1,88–2,02 (4H, m), 2,16 (2H, d), 2,32 (2H, dd), 2,58 (1H, s), 2,72 (1H, d), 2,90 (6H, q), 3,42 (1H, s), 3,68 (2H, d), 3,88 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,37 (2H, s), 4,95 (1H, d), 6,47 (1H,

s), 6,89 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,23 (2H, s), 8,38 (1H, s), 10,92 (1H, s), 12,68 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 789,4.

Ejemplo 100:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidina-1-carbonil]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

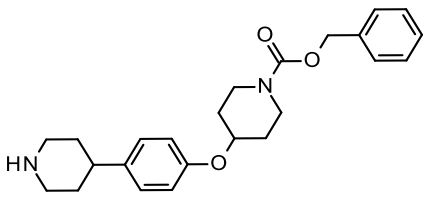


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 85c y el intermedio 50b para dar el compuesto del título (20 mg, 12 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR δ 0,83 (1H, s), 1,09 (2H, q), 1,23 (1H, s), 1,84 (3H, s), 1,91 (2H, d), 1,97–2,07 (3H, m), 2,23 (2H, d), 2,51–2,64 (4H, m), 2,7–2,95 (5H, m), 3,03 (1H, s), 3,24 (4H, t), 3,45 (2H, d), 3,64 (1H, s), 4,46 (1H, s), 5,10 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,36 (4H, d), 7,45 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,33 (1H, s), 11,11 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 819,4.

Ejemplo 101

Intermedio 101a:

4-[4-(Piperidin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo

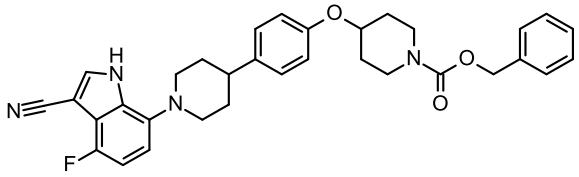


Se añadió DIAD (2,10 ml, 10,82 mmol) a trifenilfosfina (2,84 g, 10,82 mmol), 4-(4-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 7,21 mmol) y 1-bencilpiperidin-4-ol (1,65 g, 8,65 mmol) en THF (20 ml) bajo nitrógeno que se agitó a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con solución de NH_4Cl (25 ml), agua (25 ml), solución de NaCl (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido crudo. El sólido crudo se agitó en ácido fórmico (20 ml) a TA durante 2 h y después se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 30 % MeOH en agua (0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contienen el producto se

purificaron mediante cromatografía de intercambio de iones, usando una columna SCX. El producto se eluyó de la columna usando 7M NH_3/MeOH para dar el compuesto del título (300 mg, 11,8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,15–1,23 (2H, m), 1,4–1,47 (2H, m), 1,54–1,69 (4H, m), 1,91 (2H, t), 2,21 (2H, t), 2,61–2,7 (2H, m), 2,99 (2H, d), 3,45 (2H, d), 4,2–4,38 (1H, m), 4,77 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,09 (2H, d), 7,21–7,36 (5H, m) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 351,3.

Intermedio 101b:

4-{4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]fenoxi}piperidina-1-carboxilato de bencilo

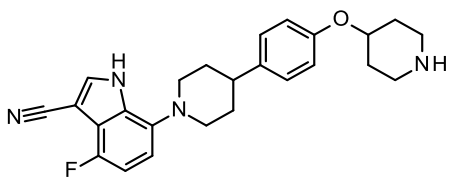


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 4-[4-(piperidin-4-il)fenoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo y el intermedio 2b para dar el compuesto del título (150 mg, 41 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,55–1,69 (2H, m), 1,79–1,88 (2H, m), 1,89–2 (4H, m), 2,23 (2H, t), 2,55–2,71 (3H, m), 2,71–2,81 (2H, m), 3,37 (2H, d), 3,49 (2H, s), 4,29–4,4 (1H, m), 6,82 (1H, dd), 6,88–6,96 (3H,

m), 7,15–7,21 (2H, m), 7,21–7,28 (1H, m), 7,32 (4H, d), 8,27 (1H, d), 12,25 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 509,3.

Intermedio 101c:

4-fluoro-7-(4-{4-[(piperidin-4-il)oxi]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

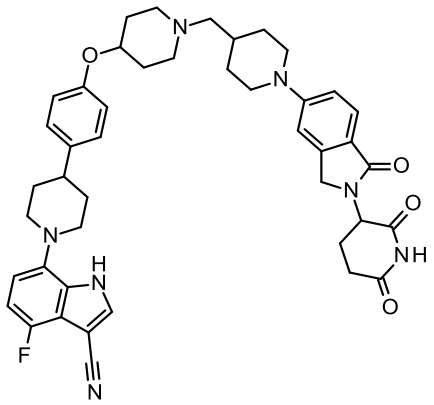


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 41c usando 4-{4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]fenoxi}piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (150 mg, 41 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,84 (1H, d), 1,22 (4H, d), 1,85 (3H, d), 1,98 (2H, d), 2,09 (1H, s), 2,61 (1H, d), 2,76 (2H, t), 3,03 (1H, s), 3,17 (2H, d), 4,61 (1H, s), 6,82 (1H, dd), 6,88–7,04 (3H, m), 7,22 (2H, d), 8,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 419,3.

Ejemplo 101:

7-[4-(4-{[1-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperidin-4-

il]oxi}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

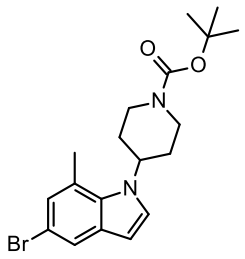


El intermedio 22d (69,6 mg, 0,14 mmol) se agitó en ácido fórmico (1,5 ml) a 40 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se añadió a 4-fluoro-7-(4-{4-[(piperidin-4-il)oxi]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo (60 mg, 0,14 mmol) en NMP (1,5 ml) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 40 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico). Las fracciones se combinaron y MeCN se eliminó a presión reducida. El acuoso se basificó con solución de $NaHCO_3$ hasta pH 7 y se extrajo con DCM (6 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el sólido amarillo. El sólido amarillo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (7 mg, 6,4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,09–

1,26 (3H, m), 1,61 (2H, d), 1,69–1,87 (5H, m), 1,87–2,03 (5H, m), 2,16 (4H, d), 2,3–2,42 (1H, m), 2,58 (2H, d), 2,64–2,98 (7H, m), 3,40 (2H, s), 3,87 (2H, d), 4,19 (1H, d), 4,32 (2H, d), 5,05 (1H, dd), 6,78 (1H, dd), 6,86–6,97 (3H, m), 7,04 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,50 (1H, d), 8,24 (1H, s), 10,95 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 758,3.

Intermedio 102a:

4-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

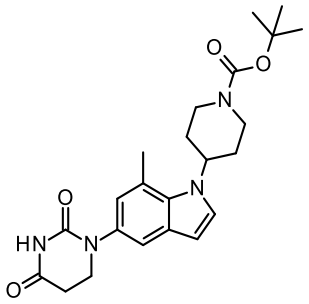


4-[(metanolsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (11,9 g, 42,84 mmol), 5-bromo-7-metil-1*H*-indol (3,0 g, 14,28 mmol) y Cs_2CO_3 (13,96 g, 42,84 mmol) en DMF (57 ml) se agitaron a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrío a TA y se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml), solución de NaCl (200 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 25 % EtOAc

en heptano para dar el compuesto del título (1,05 g, 18,69 %) como una goma amarilla pálida. ^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 1,82 (2H, qd), 1,96 (2H, d), 2,69 (3H, s), 2,94 (2H, s), 4,03 – 4,18 (2H, m), 4,82 (1H, m), 6,43 (1H, d), 7,01 (1H, s), 7,51 – 7,58 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ [M-tBu]$^+$ = 337,0.

Intermedio 102b:

4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-7-metil-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

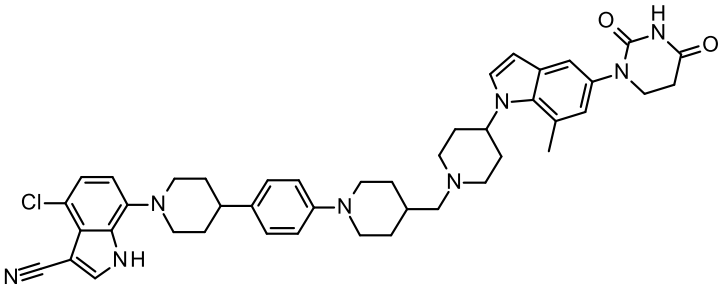


Se agitaron Ephos (0,143 g, 0,27 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,122 g, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (26 ml) y se calentaron hasta 50 °C durante 5 minutos bajo nitrógeno. Esta solución se añadió a 4-(5-bromo-7-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 2,67 mmol), 1,3-diazinano-2,4-diona (0,457 g, 4,00 mmol) y Cs_2CO_3 (2,61 g, 8,01 mmol) bajo nitrógeno en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrío a TA, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución de NaCl (100 ml),

se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (0,55 g, 48,3 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 1,83 (2H, qd), 1,97 (2H, s), 2,66 – 2,75 (5H, m), 2,96 (2H, s), 3,74 (2H, t), 4,11 (2H, d), 4,85 (1H, m), 6,45 (1H, d), 6,77 – 6,87 (1H, m), 7,28 (1H, d), 7,53 (1H, d), 10,23 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M-tBu]$^+$ = 371,0.

Ejemplo 102:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-7-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



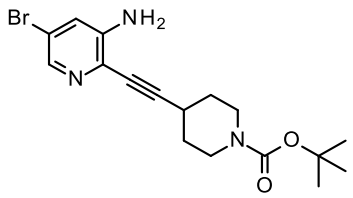
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-7-metil-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y el intermedio 1f para dar el compuesto del título (19 mg, 12 %) como un

sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (2H, m), 1,66 (1H, d), 1,82 (4H, dd), 1,89–2,07 (6H, m), 2,12 (2H, td), 2,24 (2H, d), 2,56–2,66 (3H, m), 2,62–2,74 (5H, m), 2,78 (2H, dd), 3,01 (2H, d), 3,38–3,45 (2H, m), 3,65 (2H, dq), 3,73 (2H, t), 4,66 (1H, td), 6,45 (1H, d), 6,79–6,95 (4H, m), 7,15 (3H, dd), 7,29 (1H, d), 7,55 (1H, d), 8,33 (1H, s), 10,26 (1H, s), 12,16 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 757,4.

Ejemplo 103

Intermedio 103a:

4-[(3-Amino-5-bromopiridin-2-il)etinil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

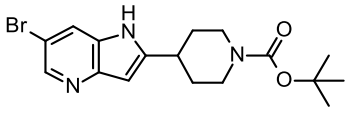


Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,39 g, 1,20 mmol) a 5-bromo-2-yodopiridin-3-amine (3,0 g, 10,04 mmol), 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 10,04 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,229 g, 1,20 mmol) en trietilamina (17 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h, se enfrío a TA. y el solvente se evaporó para proporcionar el

producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 20 % EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (3,0 g, 79 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,46 (9H, s), 1,70 (2H, dtd), 1,90 (2H, ddt), 2,86 (1H, tt), 3,19 (2H, m), 3,72–3,85 (2H, m), 4,33 (2H, s), 7,17 (1H, d), 7,98 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 380,0.

Intermedio 103b:

4-(6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

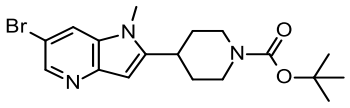


Se añadió diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) (0,409 g, 1,58 mmol) a 4-[(3-amino-5-bromopiridin-2-il)etinil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 7,89 mmol) en DMF (30 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 h y después se enfrío a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con solución de $NaHCO_3$ (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de

alúmina ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,5 g, 50,0 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR δ 1,42 (9H, s), 1,96 (2H, d), 2,73 (2H, s), 2,89 (2H, s), 4,02–4,1 (3H, m), 6,35 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,30 (1H, s), 11,41 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 380,0.

Intermedio 103c:

4-(6-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

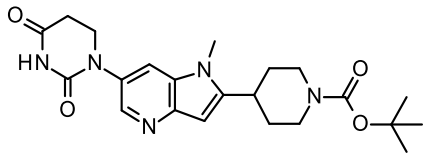


Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,22 g, 5,52 mmol) a 4-(6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 3,68 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió yodometano (0,229 ml, 3,68 mmol) después de 15 min. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 20 % EtOAc

en DCM para dar el compuesto del título (0,62 g, 42,7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,50 (9H, d), 1,64–1,78 (2H, m), 1,99 (2H, d), 2,84–2,94 (3H, m), 3,72 (3H, d), 4,30 (2H, s), 6,46 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,45 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 394,0.

Intermedio 103d:

4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

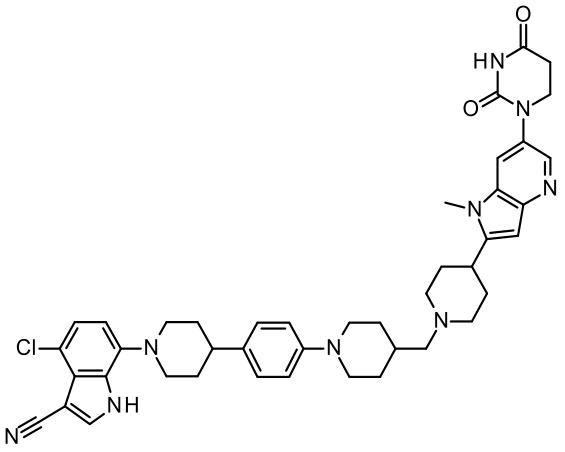


Se añadió Ephos Pd G4 (280 mg, 0,30 mmol) a 4-(6-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,52 mmol), Cs_2CO_3 (992 mg, 3,04 mmol), EPhos (163 mg, 0,30 mmol) y 1,3-diazinano-2,4-diona (521 mg, 4,56 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h, se enfrío a TA y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 4 % MeOH en DCM para dar el compuesto del título (400 mg, 61,5 %) como un sólido rojo.

^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 1,96 (2H, d), 2,77 (2H, t), 3,33 (5H, s), 3,83 (2H, t), 5,76 (1H, s), 6,40 (1H, s), 8,25 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 428,3.

Ejemplo 103:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



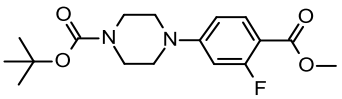
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y el intermedio 1f para dar el compuesto del título (20 mg, 11 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24 (2H, t), 1,68 (3H, q), 1,81 (4H, d), 1,92 (3H, t), 2,07 (5H, s), 2,22 (2H, d), 2,60 (3H, q), 2,67–2,78 (4H, m), 2,83 (1H, s), 2,97 (2H, d), 3,63 (2H, d),

3,73 (3H, s), 3,82 (2H, t), 6,39 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,89 (2H, d), 7,00 (1H, d), 7,11 (2H, d), 7,82 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,24 (1H, d), 10,42 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 758,0.

Ejemplo 104

Intermedio 104a:

4-[3-Fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

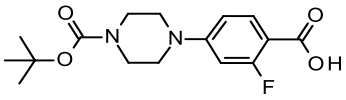


Se añadió acetato de paladio (II) (0,241 g, 1,07 mmol) a 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (5,0 g, 21,46 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 23,60 mmol), rac-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (1,33 g, 2,15 mmol) y Cs_2CO_3 (15,3 g, 47,20 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h, se enfrío a TA y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (6,0 g, 83 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR δ 1,42 (9H, d), 3,35 (4H, d), 3,42

(4H, s), 3,77 (3H, d), 6,67–6,84 (2H, m), 7,71 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 339,0.

Intermedio 104b:

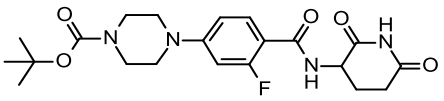
Ácido 4-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-fluorobenzoico



Se añadió LiOH (1,20 g, 50,18 mmol) a 4-[3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 17,73 mmol) en THF:agua (1:1, 100 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se acidificó con HCl (2M, 25 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (5,0 g, 87 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,4 (9H, s), 3,24–3,56 (8H, m), 6,7–6,88 (2H, m), 7,62–7,8 (1H, m) COOH no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 325,2.

Intermedio 104c:

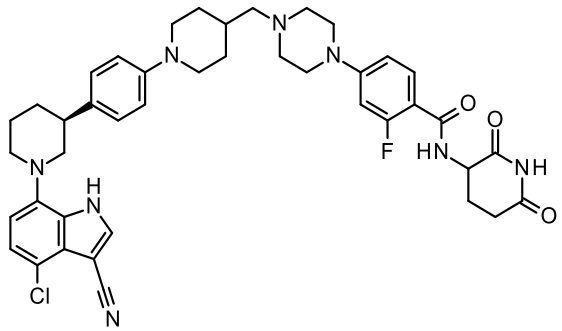
4-{4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]-3-fluorofenil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió anhídrido de ácido propano fosfónico (50 % en EtOAc, 14,7 g, 23,12 mmol) a ácido 4-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-fluorobenzoico (5,0 g, 15,42 mmol), 3-aminopiperidina-2,6-diona 2HCl (4,65 g, 23,12 mmol) y DIPEA (10,7 ml, 61,66 mmol) en DCM (100 ml) a TA. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 minuto. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 10 % MeOH en DCM para dar el compuesto del título (6,0 g, 90 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR δ 1,42 (9H, s), 1,92–2,22 (2H, m), 2,54 (1H, d), 2,78 (1H, m), 3,30 (4H, m), 3,44 (4H, m), 4,73 (1H, t), 6,82 (1H, s), 7,65 (1H, t), 8,10 (1H, dd), 9,86 (1H, s), 10,85 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 435,0.

Ejemplo 104:

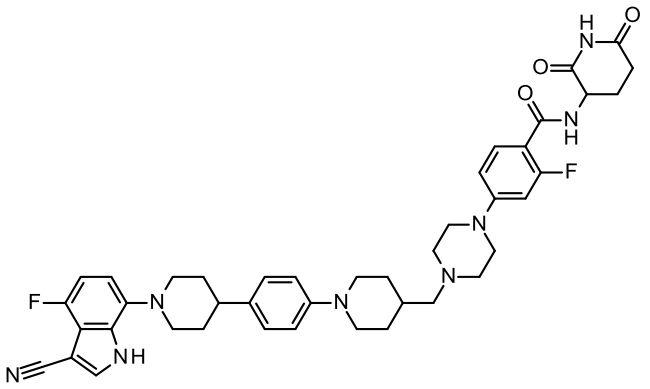
4-{4-[(1-{4-[(3*S*)-1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-3-il]fenil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-{4-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil]-3-fluorofenil}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y el intermedio 11c para dar el compuesto del título (80 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (2H, d), 1,55 (1H, d), 1,67 (1H, s), 1,75–2,04 (6H, m), 2,06–2,16 (1H, m), 2,20 (2H, d), 2,46 (4H, s), 2,53–2,85 (6H, m), 2,97 (1H, d), 3,29 (4H, s), 3,36 (2H, s), 3,62 (2H, d), 4,73 (1H, s), 6,7–6,95 (5H, m), 7,14 (3H, dd), 7,63 (1H, t), 8,05 (1H, t), 8,29 (1H, s), 10,85 (1H, s), 12,30 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 765,2.

Ejemplo 105:

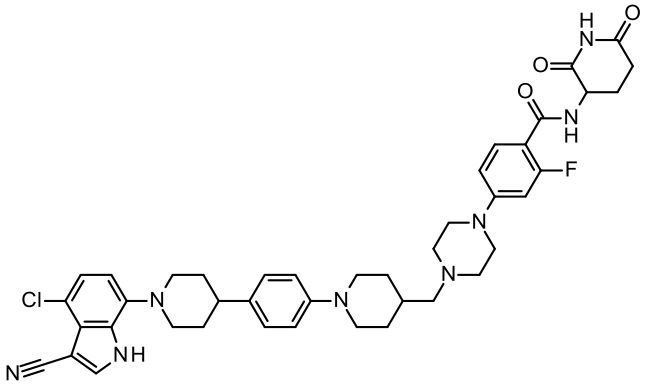
4-{4-[(1-{4-[1-(3-ciano-4-fluoro-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]fenil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 104c y el intermedio 2c para dar el compuesto del título (82 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (2H, d), 1,68 (1H, s), 1,82 (4H, t), 1,89–2,05 (3H, m), 2,07–2,18 (1H, m), 2,21 (2H, d), 2,46 (4H, d), 2,60 (4H, q), 2,74 (3H, t),3,23–3,31 (4H, m), 3,40 (2H, d), 3,63 (2H, d), 4,64–4,82 (1H, m), 6,74–6,85 (3H, m), 6,90 (3H, d), 7,12 (2H, d), 7,64 (1H, t), 8,04 (1H, t), 8,25 (1H, s), 10,85 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 749,2.

Ejemplo 106:

4-{4-[(1-{4-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]fenil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida

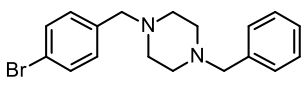


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 104c y el intermedio 1f para dar el compuesto del título (55 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (2H, d), 1,68 (1H, s), 1,77–1,88 (4H, m), 1,89–2,05 (3H, m), 2,07–2,17 (1H, m), 2,21 (2H, d), 2,47 (4H, d), 2,54–2,7 (4H, m), 2,77 (3H, t), 3,27–3,31 (4H, m), 3,42 (2H, d), 3,64 (2H, d), 4,74 (1H, d), 6,73–6,94 (5H, m), 7,06–7,21 (3H, m), 7,63 (1H, t), 8,04 (1H, t), 8,32 (1H, s), 10,84 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 765,3.

Ejemplo 107

Intermedio 107a:

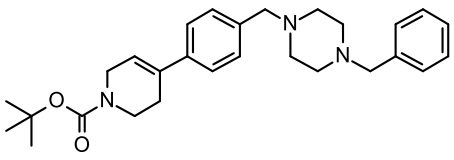
1-bencil-4-[(4-bromofenil)metil]piperazina



Se añadió K_2CO_3 (2,84 g, 20,57 mmol) a 1-[(4-bromofenil)metil]piperazina (2,0 g, 6,86 mmol) y (bromometil)benceno (1,17 g, 6,86 mmol) en acetona (25 ml) a TA. La solución se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución de NH_4Cl (50 ml), solución de NaCl (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,5 g, 63,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 2,36 (8H, s), 3,43 (4H, d), 7,17–7,36 (7H, m), 7,44–7,55 (2H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 344,9.

Intermedio 107b:

4-{4-[(4-benzilpiperazin-*1*-il)metil]fenil}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo

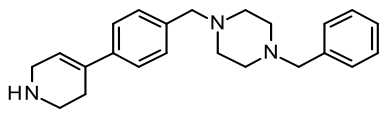


Se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (0,264 g, 0,41 mmol) a K_2CO_3 (1,68 g, 12,16 mmol), 1-bencil-4-[(4-bromofenil)metil]piperazina (1,4 g, 4,05 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-

dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (1,37 g, 4,46 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 20 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, se enfrío a TA, se filtró a través de Celite® y el solvente se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 60 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,5 g, 83 %) como un sólido marrón; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 448,1. Sin datos nmr.

Intermedio 107c:

1-bencil-4-{[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]metil}piperazina

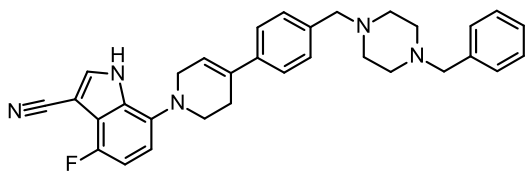


Se añadió 4-{4-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 3,02 mmol) a DCM (10 ml) y TFA (10 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna

SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 7M NH_3/MeOH para dar el compuesto del título (0,95 g, 91 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,24 (1H, s), 2,00 (1H, s), 2,36 (9H, s), 2,96 (2H, t), 3,42 (6H, d), 6,17 (1H, s), 7,1–7,48 (9H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 348,1.

Intermedio 107d:

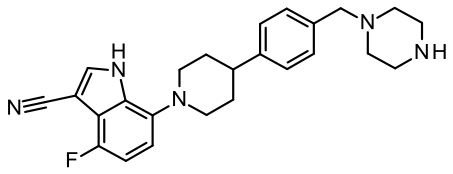
7-[4-{4-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63d usando 1-bencil-4-{[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]metil}piperazina y el intermedio 2b para dar el compuesto del título (850 mg, 65 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,73–0,91 (2H, m), 2,38 (8H, s), 2,70 (2H, s), 3,29 (2H, t), 3,74 (2H, q), 6,33 (1H, d), 6,83–7,02 (2H, m), 7,19–7,37 (9H, m), 7,45 (2H, d), 8,26 (1H, s), 12,35 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 506,0.

Intermedio 107e:

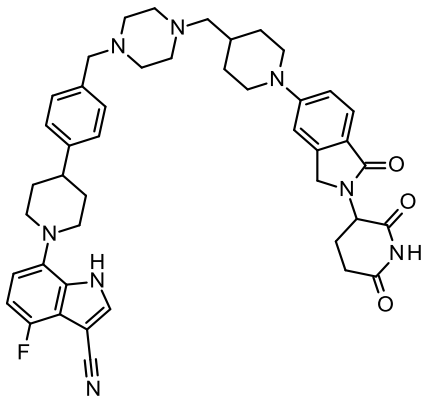
4-fluoro-7-(4-{4-[(piperazin-1-il)metil]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 41c usando 7-[4-{4-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (250 mg, 36 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,81 (2H, q), 1,79–2,08 (4H, m), 2,29 (2H, s), 2,44 (2H, s), 2,77 (2H, t), 2,86 (4H, s), 3,3–3,53 (4H, m), 6,82 (1H, dd), 6,93 (1H, dd), 7,17 (2H, q), 7,22–7,37 (3H, m), 8,27 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 418,1.

Ejemplo 107:

7-[4-(4-{[4-({1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]metil}fenil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

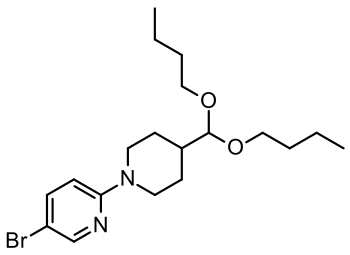


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-fluoro-7-(4-{4-[(piperazin-1-il)metil]fenil}piperidin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 22d para dar el compuesto del título (20 mg, 9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,1–1,23 (2H, m), 1,66–1,81 (3H, m), 1,81–2 (5H, m), 2,13 (2H, d), 2,36 (8H, s), 2,53–2,74 (5H, m), 2,75–2,95 (3H, m), 3,42 (2H, s), 3,85 (4H, d), 4,19 (1H, d), 4,31 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,46 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,03 (2H, d), 7,24 (4H, s), 7,49 (1H, d), 7,92 (1H, s), 10,93 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 757,5.

Ejemplo 108

Intermedio 108a:

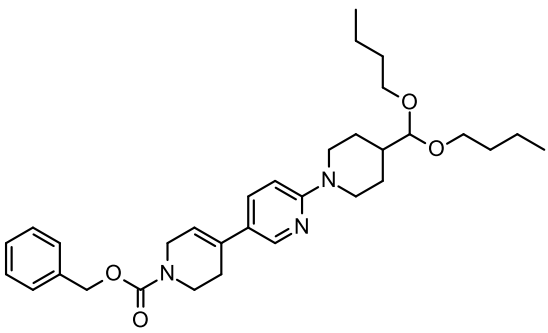
5-Bromo-2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 5-bromo-2-fluoropiridina y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (1,9 g, 84 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR δ 0,93 (6H, t), 1,37–1,43 (4H, m), 1,53–1,6 (4H, m), 1,84 (4H, t), 2,72–2,79 (3H, m), 3,39–3,47 (2H, m), 3,63 (2H, dt), 4,17 (1H, d), 4,26 (2H, d), 6,63 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 8,05 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 399,1.

Intermedio 108b:

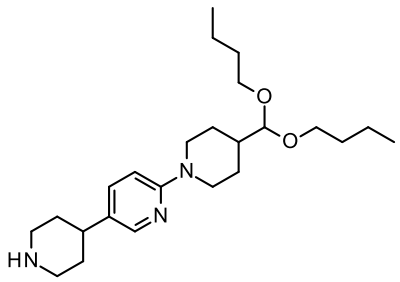
6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-3',6'-dihidro[3,4'-bipiridina]-1'(2'*H*)-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63b usando 5-bromo-2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (1,7 g, 75 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 0,94 (6H, t), 1,31–1,46 (7H, m), 1,53–1,62 (4H, m), 1,82–1,94 (3H, m), 2,50 (2H, s), 2,83 (2H, t), 3,45 (2H, dt), 3,64 (2H, dt), 3,72 (2H, dd), 4,15–4,19 (2H, m), 4,34 (2H, d), 5,19 (2H, s), 5,92 (1H, d), 6,65 (1H, d), 7,3–7,42 (5H, m), 7,51 (1H, dd), 8,11–8,29 (1H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 536,1.

Intermedio 108c:

2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5-(piperidin-4-il)piridina

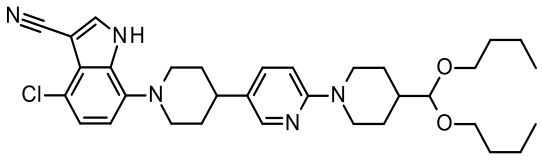


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63c usando 6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-3',6'-dihidro[3,4'-

bipiridina]-1'(2'*H*)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (1,0 g, 83 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) δ 0,93 (6H, t), 1,23–1,48 (7H, m), 1,5–1,71 (6H, m), 1,74–1,9 (5H, m), 2,45–2,57 (1H, m), 2,69–2,81 (4H, m), 3,23 (2H, s), 3,44 (2H, dt), 3,63 (2H, dt), 4,17 (1H, d), 4,26 (2H, d), 6,63 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 8,05 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 404,2.

Intermedio 108d:

4-cloro-7-(4-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

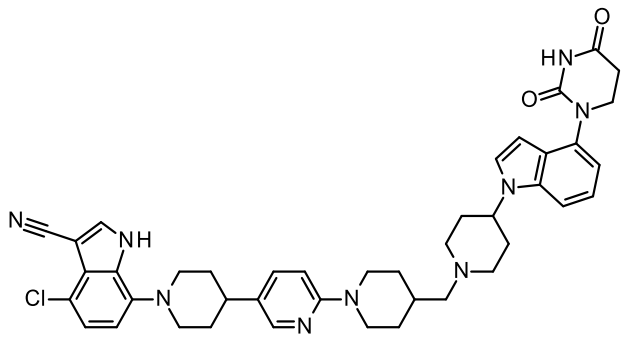


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63d usando 2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5-(piperidin-4-il)piridina y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (0,6 g, 51 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, t), 1,32–1,46 (6H, m), 1,53–1,63 (4H, m), 1,8–2,01 (7H, m), 2,55–2,69 (1H, m), 2,74–2,83 (2H, m), 2,83–2,95 (2H, m), 3,34–3,53 (4H, m), 3,55–3,7 (2H, m), 4,18 (1H, d), 4,28 (2H, d), 6,67 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,17 (1H, d),

7,34–7,44 (1H, m), 7,78 (1H, d), 8,11 (1H, d), 9,59 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 578,3.

Ejemplo 108:

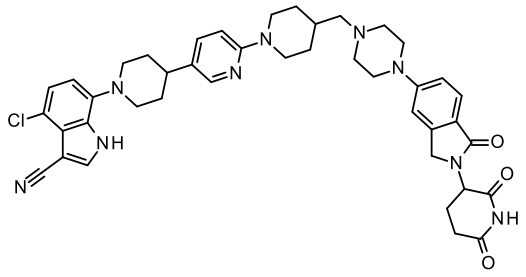
4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando 4-cloro-7-(4-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (92 mg, 48 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,11 (2H, d), 1,68–1,88 (5H, m), 1,88–2,08 (6H, m), 2,1–2,33 (4H, m), 2,53–2,63 (1H, m), 2,66–2,87 (6H, m), 3,00 (2H, d), 3,43 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,13–4,48 (3H, m), 6,42 (1H, d), 6,82 (2H, dd), 6,96 (1H, d), 7,14 (2H, t), 7,38–7,61 (3H, m), 8,04 (1H, d), 8,31 (1H, s), 10,33 (1H, s), 12,31 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 744,8.

Ejemplo 109:

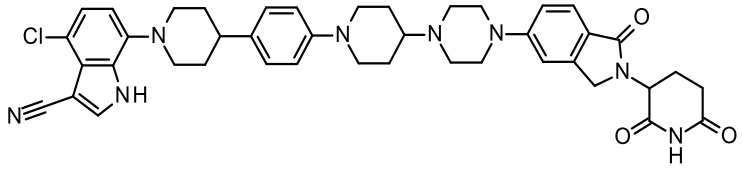
4-cloro-7-(4-{6-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 108d y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (74 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,10 (2H, d), 1,80 (5H, t), 1,85–2,02 (3H, m), 2,20 (2H, d), 2,36 (2H, dd), 2,58 (4H, d), 2,64–2,82 (4H, m), 2,90 (1H, t), 3,29 (5H, s), 3,51 (2H, d), 4,06–4,4 (4H, m), 5,05 (1H, dd), 6,69–6,9 (2H, m), 7,08 (3H, q), 7,43 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,25 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,31 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 760,4.

Ejemplo 110:

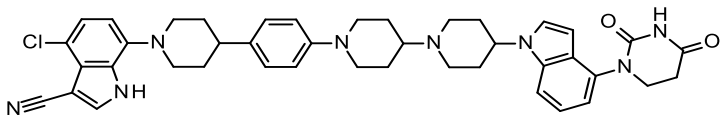
4-cloro-7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}piperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El intermedio 86c (130 mg, 0,30 mmol) y el intermedio 1i (129 mg, 0,30 mmol) se agitó en ácido fórmico (1,0 ml) a 40 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con DMF (4 ml). Se añadió isopropóxido de titanio (85 mg, 0,30 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (764 mg, 3,60 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en la forma de una sal de formato (8,9 mg, 4 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 0,73–0,9 (2H, m), 1,22 (3H, s), 1,53 (2H, d), 1,82 (3H, s), 1,87 (4H, s), 2,57 (1H, d), 2,65 (5H, s), 2,72 (2H, t), 2,83 (0H, d), 3,26 (4H, s), 3,53–3,8 (4H, m), 4,13–4,39 (2H, m), 4,98 (1H, dd), 6,58 (1H, d), 6,89 (3H, dd), 7,01 (2H, d), 7,10 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,98 (1H, s), 10,76 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 745,3.

Ejemplo 111:

4-cloro-7-[4-(4-{4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il][1,4'-bipiperidin]-1'-il}fenil)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

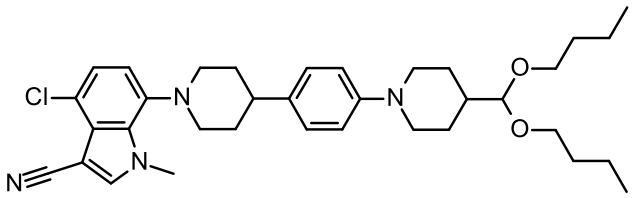


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 110 usando el intermedio 86c y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (17 mg, 5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,84 (1H, s), 1,24 (1H, s), 1,85 (3H, d), 1,91–2,04 (2H, m), 2,07 (1H, s), 2,19 (3H, s), 2,51 (5H, s), 2,67–2,84 (5H, m), 3,43 (3H, d), 3,67 (2H, s), 3,74–3,89 (4H, m), 4,79 (1H, s), 6,45–6,54 (1H, m), 6,87 (1H, d), 6,99 (3H, dd), 7,14–7,24 (4H, m), 7,42 (1H, s), 7,58 (1H, d), 8,33 (1H, d), 10,34 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 729,3.

Ejemplo 112

Intermedio 112a:

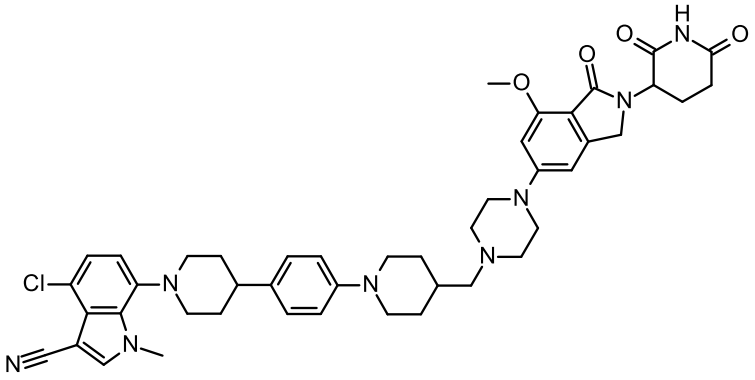
4-cloro-7-(4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 57b usando el intermedio 143b y 7-Bromo-4-cloro-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (90 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,96 (7H, t), 1,28 (1H, d), 1,34–1,52 (4H, m), 1,5–1,85 (5H, m), 1,96 (6H, dt), 2,58–2,75 (3H, m), 2,91 (2H, td), 3,27 (2H, d), 3,47 (2H, dt), 3,67 (4H, dq), 4,25 (4H, d), 6,99 (3H, dd), 7,18 (3H, t), 7,54 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 591,5.

Ejemplo 112:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo

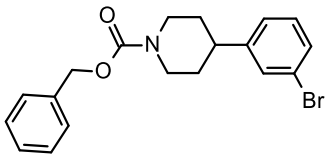


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-cloro-7-(4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 7c para dar el compuesto del título (55 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (3H, d), 1,69 (1H, s), 1,77–1,99 (8H, m), 2,19–2,38 (3H, m), 2,62 (4H, t), 2,79–2,93 (3H, m), 3,21 (2H, d), 3,31 (5H, s), 3,63 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,21 (4H, s), 4,27 (1H, s), 4,97 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,89 (2H, d), 7,07–7,19 (3H, m), 7,22 (1H, d), 8,30 (1H, s), 10,92 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 803,3.

Ejemplo 113

Intermedio 113a:

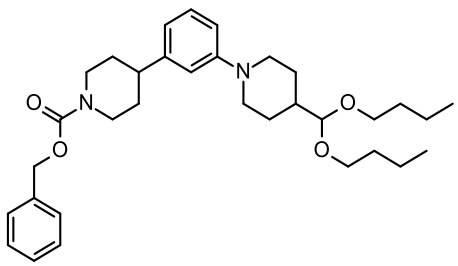
4-(3-Bromofenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se añadió carbonoclorhidrato de bencilo (1,13 ml, 7,95 mmol) a 4-(3-bromofenil)piperidina, HCl (2,0 g, 7,23 mmol) y Na_2CO_3 (2,29 g, 21,69 mmol) en agua:THF (1:1, 40 ml) y se agitó a TA durante 16 h. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 40 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,5 g, 55,4 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,65 (3H, tt), 1,86 (2H, d), 2,67 (1H, tt), 2,90 (2H, t), 4,36 (2H, d), 5,18 (2H, s), 7,1–7,24 (2H, m), 7,37 (2H, dt), 7,38–7,43 (4H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 373,7.

Intermedio 113b:

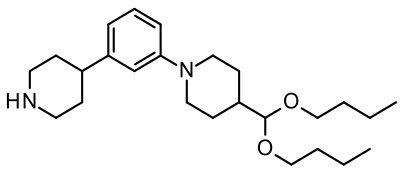
4-{3-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 4-(3-bromofenil)piperidina-1-carboxilato de bencilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (1,1 g, 55 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,95 (6H, t), 1,23–1,33 (1H, m), 1,33–1,53 (5H, m), 1,55–1,72 (6H, m), 1,87 (5H, t), 2,54–2,76 (3H, m), 2,89 (2H, s), 3,47 (2H, dt), 3,55–3,82 (4H, m), 4,22 (1H, d), 4,35 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,63–6,85 (2H, m), 7,16–7,25 (1H, m), 7,31–7,43 (6H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 537,2.

Intermedio 113c:

4-(dibutoximetil)-1-[3-(piperidin-4-il)fenil]piperidina

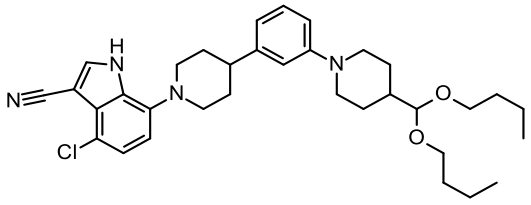


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11b usando 4-{3-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (0,5 g, 66 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,95 (6H, t), 1,35–1,54 (6H, m), 1,54–1,63 (4H, m), 1,69–1,85

(1H, m), 1,90 (2H, d), 2,07 (4H, d), 2,64–2,76 (3H, m), 3,02 (2H, s), 3,41–3,61 (4H, m), 3,61–3,75 (4H, m), 4,21 (1H, d), 6,72 (1H, d), 6,79–6,88 (2H, m), 7,22 (1H, t); *m/z*: ES^+ $[M+Na]^+$ = 403,1.

Intermedio 113d:

4-cloro-7-(4-{3-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



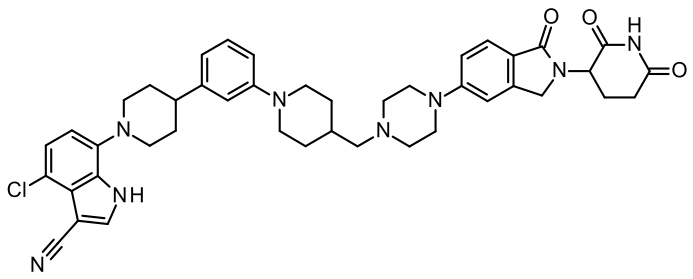
Se añadió LHMDS (1M en THF, 3,48 ml, 3,48 mmol) a 4-(dibutoximetil)-1-[3-(piperidin-4-il)fenil]piperidina (400 mg, 0,99 mmol), intermedio 1b (254 mg, 0,99 mmol) y Pd-PEPPSI-$IHept^{Cl}$ (97 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrío a TA

Y se inactivó con solución de NH_4Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 100 % MeOH en agua

(0,1 % ácido fórmico) para dar el compuesto del título (120 mg, 20,93 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,96 (6H, t), 1,25–1,32 (3H, m), 1,41 (5H, dt), 1,55–1,68 (6H, m), 1,82 (2H, s), 1,94 (2H, s), 2,77 (3H, d), 2,96 (2H, s), 3,39–3,53 (4H, m), 3,6–3,81 (4H, m), 4,25 (1H, d), 6,95 (3H, d), 7,20 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,80 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 577,1.

Ejemplo 113:

4-cloro-7-(4-{3-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



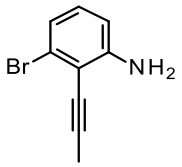
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 4-cloro-7-(4-{3-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (42 mg,

32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (3H, d), 1,71 (1H, s), 1,83 (4H, t), 1,97 (3H, t), 2,23 (2H, d), 2,37 (1H, d), 2,54–2,8 (8H, m), 2,85–2,97 (1H, m), 3,29 (4H, s), 3,61 (2H, s), 3,69 (3H, d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,66–6,83 (3H, m), 6,85 (1H, s), 6,97–7,13 (3H, m), 7,16 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,19 (1H, s), 10,95 (1H, s),12,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 759,9.

Ejemplo 114

Intermedio 114a:

3-bromo-2-(prop-1-in-1-il)anilina

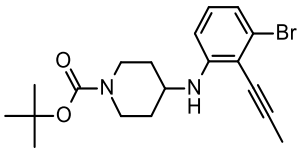


Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (4,72 g, 6,73 mmol) a una mezcla desgasificada de 3-bromo-2-yodoanilina (20,05 g, 67,30 mmol), ácido but-2-inoico (16,97 g, 201,90 mmol) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (27,7 ml, 201,90 mmol) en DMSO (200 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrío a TA y se diluyó con agua (500 ml). El producto se extrajo con DCM (1 L), se lavó con solución de NaCl (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (6,72 g, 47,5 %) como una goma marrón pálida. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,30 (2H, s), 6,61 (1H, dd), 6,86 – 6,94 (2H, m). Sin especificación de masa

Intermedio 114b:

4-[3-bromo-2-(prop-1-in-1-il)anilino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

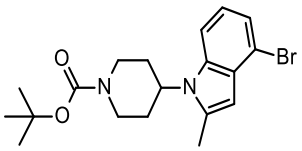


Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13,56 g, 63,98 mmol) a una solución de 3-bromo-2-(prop-1-in-1-il)anilina (6,72 g, 31,99 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,56 g, 47,98 mmol) en DCM (100 ml). Se añadió AcOH (3,66 ml, 63,98 mmol) y la solución se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml) y NaOH (2M, 250 ml) y la capa orgánica se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (7,09 g, 56,4 %) como un aceite que

se cristalizó al asentarse. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,47 (9H, s), 1,95 – 2,07 (2H, m), 2,19 (4H, s), 2,98 (2H, t), 3,37 – 3,55 (1H, m), 3,99 (2H, s), 4,65 (1H, d), 6,51 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 6,96 (1H, t) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ [M-Boc]$^+$ = 339,0.

Intermedio 114c:

4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

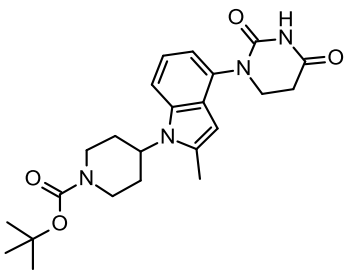


Se añadió tetracloroaurato(III) de sodio dihidrato (0,359 g, 0,90 mmol) a una solución de 4-[3-bromo-2-(prop-1-in-1-il)anilino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,09 g, 18,03 mmol) en EtOH (100 ml) y se agitó a 60 °C durante 30 min. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre agua (250 ml) y DCM (250 ml). La capa orgánica se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (3,8 g, 54 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,54 (9H, s), 1,83 (2H, d), 2,31 – 2,55 (5H, m), 2,86 (2H, t),

4,19 – 4,49 (3H, m), 6,31 (1H, d), 6,9 – 6,98 (1H, m), 7,22 (1H, dd), 7,35 (1H, t); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 395,0.

Intermedio 114d:

4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

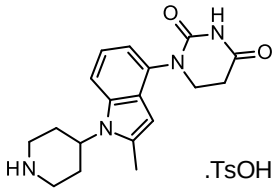


Una suspensión de 4-(4-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,18 g, 3,01 mmol), dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,68 g, 6,03 mmol), *terc*-butilBrettPhos (0,073 g, 0,15 mmol) y Cs_2CO_3 (1,96 g, 6,03 mmol) se desgasificó con nitrógeno. Después se añadió $[Pd(cinnamil)Cl]_2$ (0,039 g, 0,08 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrío a TA y se dividió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (10 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con solución de NaCl (15 ml), se secaron y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % EtOAc en heptano para dar el compuesto del título (0,409 g, 31,8 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,46 (9H, s), 1,80 (2H, d), 2,12 – 2,31 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,74 (2H, t), 2,96 (2H, s), 3,73 (2H, t), 4,05 – 4,26 (2H, m), 4,49 (1H, s), 6,16 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,98 – 7,09 (1H, m), 7,40 (1H, d), 10,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 427,3.

Intermedio 114e:

Tosilato de 1-[2-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-indol-4-il]-1,3-diazinano-2,4-diona

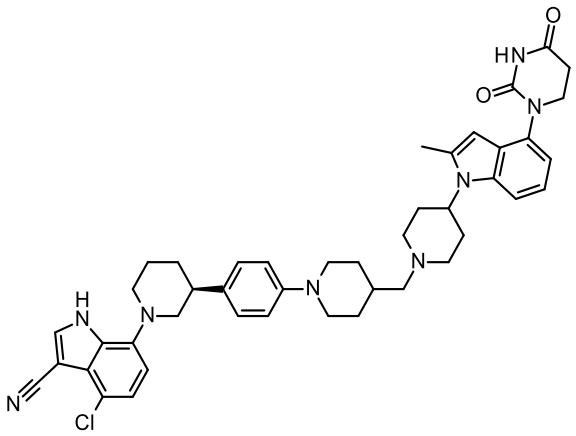


A una suspensión de 4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g, 3,99 mmol) in MeCN (25 ml) se añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (0,910 g, 4,78 mmol) y se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrío a TA, se añadió MTBE (25,00 ml) y la suspensión se filtró y se secó para dar el compuesto del título (1,86 g, 94 %) como un sólido gris (sal TsOH). ^{1}H

NMR δ 1,95 (2H, d), 2,29 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,57 – 2,72 (2H, m), 2,74 (2H, t), 3,15 (2H, q), 3,49 (2H, d), 3,73 (2H, t), 4,61 (1H, t), 6,18 (1H, s), 6,93 (1H, d), 7,02 – 7,19 (3H, m), 7,43 – 7,53 (2H, m), 7,64 (1H, d), 8,24 – 8,65 (2H, m), 10,30 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 327,4.

Ejemplo 114:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



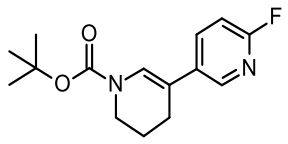
El intermedio 11c (100 mg, 0,18 mmol) se agitó en ácido fórmico (2 ml) a 60 °C durante 2 h. El solvente se evaporó y se diluyó con NMP (2 ml). Se añadió 1-[2-metil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-4-il]-1,3-diazinano-2,4-diona (69,8 mg, 0,21 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a

60 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico). El producto se basificó con solución de $NaHCO_3$, el MeCN se evaporó y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (47,5 mg, 35,2 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,83 (1H, s), 1,21–1,26 (3H, m), 1,59–1,71 (2H, m), 1,73–1,98 (7H, m), 2,14 (2H, t), 2,24 (2H, d), 2,44 (4H, s), 2,57–2,71 (4H, m), 2,74 (2H, t), 3,02 (3H, d), 3,33–3,4 (1H, m), 3,64 (2H, d), 3,74 (2H, t), 4,24 (1H, t), 6,16 (1H, s), 6,8–6,98 (4H, m), 7,05 (1H, t), 7,1–7,2 (3H, m), 7,47 (1H, d), 8,31 (1H, s), 10,30 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES+ $[M+H]^+$ = 757,4.

Ejemplo 115

Intermedio 115a:

6'-fluoro-5,6-dihidro[3,3'-bipiridina]-1(4*H*)-carboxilato de terc-butilo

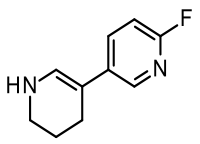


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 107b usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo y 5-bromo-2-fluoropiridina

para dar el compuesto del título (1,1 g, 87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,51 (9H, s), 2,34 (2H, q), 3,57 (2H, t), 4,24 (2H, q), 6,21 (1H, tt), 6,92 (1H, dd), 7,7–7,87 (1H, m), 8,16–8,31 (1H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 279,1.

Intermedio 115b:

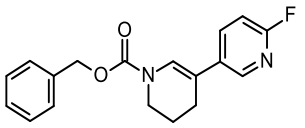
6'-fluoro-1,4,5,6-tetrahidro-3,3'-bipiridina



Se añadió 6'-fluoro-5,6-dihidro[3,3'-bipiridina]-1(4*H*)-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 3,95 mmol) a HCl (4M en 1,4-dioxano, 19,76 ml, 79,04 mmol) bajo nitrógeno y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título en la forma de una sal HCl (1,0 g, 118 %) como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 2,48 (2H, d), 3,17 (2H, dt), 3,97 (2H, s), 6,34–6,56 (1H, m), 7,21 (1H, dd), 8,10 (1H, td), 8,32 (1H, d), 9,89 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 178,8.

Intermedio 115c:

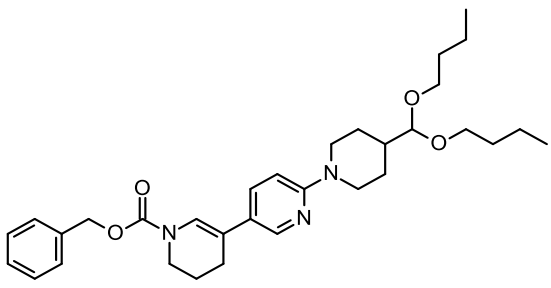
6'-fluoro-5,6-dihidro[3,3'-bipiridina]-1(4*H*)-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 32a usando 6'-fluoro-1,4,5,6-tetrahidro-3,3'-bipiridina y carbonocloridato de bencilo para dar el compuesto del título (1,0 g, 86 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,37 (2H, s), 3,67 (2H, t), 4,33 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,15–6,27 (1H, m), 6,93 (1H, dd), 7,3–7,43 (5H, m), 7,77 (1H, s), 8,23 (1H, s); *m/z*; ES$^+$ $[M+H]^+$ = 313,1.

Intermedio 115d:

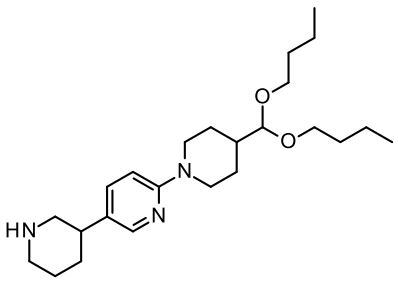
6'-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5,6-dihidro[3,3'-bipiridina]-1(4*H*)-carboxilato de bencilo



DIPEA (1,51 ml, 8,64 mmol) se añadió a 6'-fluoro-5,6-dihidro[3,3'-bipiridina]-1(4*H*)-carboxilato de bencilo (0,9 g, 2,88 mmol) y 4-(dibutoximetil)piperidina (0,84 g, 3,46 mmol) en NMP (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La reacción se enfrío a TA y se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (25 ml), solución de NaCl (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (0,7 g, 45,3 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, t), 1,33–1,46 (6H, m), 1,53–1,63 (4H, m), 1,89 (3H, d), 2,33 (2H, s), 2,86 (2H, s), 3,45 (2H, dt), 3,59–3,68 (4H, m), 4,18 (1H, d), 4,33 (4H, d), 5,20 (2H, s), 6,09 (1H, s), 6,67 (1H, d), 7,3–7,44 (5H, m), 7,51 (1H, s), 8,20 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 536,2.

Intermedio 115e:

2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5-(piperidin-3-il)piridina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63c usando 6'-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5,6-dihidro[3,3'-bipiridina]-1(4*H*)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (0,4 g, 82 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, t), 1,25–1,48 (7H, m), 1,53–1,62 (5H, m), 1,67–1,83 (2H, m), 1,84–1,9 (3H, m), 1,96 (2H, d), 2,54–2,71 (2H, m), 2,76 (2H, td), 2,85–3,05 (1H, m), 3,11 (1H, t), 3,45 (2H, dt), 3,63 (2H, dt), 4,17 (1H, d), 4,27 (2H, d), 6,62 (1H, dd), 7,3–7,39 (1H, m), 8,07 (1H, dd); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 404,2.

Intermedios 115f y 116a

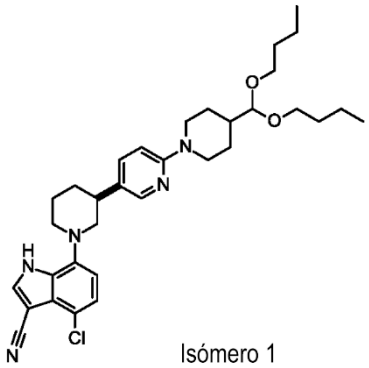
Los compuestos del título se prepararon usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5-(piperidin-3-il)piridina y el intermedio 1b para dar una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm 3um; Fase móvil A: Hex:DCM, 3:1)(0,1 %DEA), Fase móvil B: EtOH; tasa de flujo:

1 ml/min; Gradiente: 30 – 70 % B en 10,5 min para dar, en orden de elución, **intermedio 115f** (isómero 1, 45 mg, 9 %, >99 % ee) y el intermedio **116a** (isómero 2, 45 mg, 9 %, >99 % ee) como sólidos blancos.

Intermedio 115f:

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



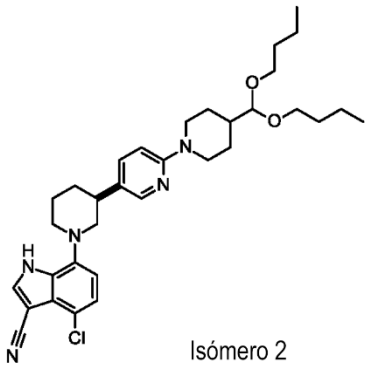
Isómero 1

m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 578,3

Intermedio 116a:

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



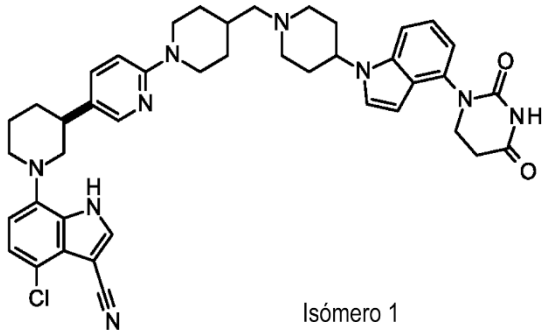
Isómero 2

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,39 (7H, dq), 1,58 (7H, d), 2,02 (6H, d), 3,14 (4H, d), 3,34–3,55 (4H, m), 3,58–3,69 (2H, m), 3,75 (5H, d), 4,20 (1H, d), 4,35 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,14 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,91 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 578,2

Ejemplo 115:

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



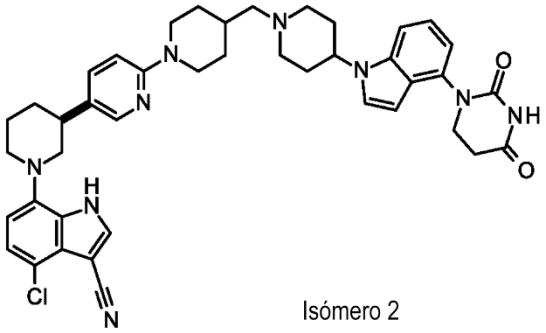
Isómero 1

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio 115f y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (10 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,99–1,16 (2H, m), 1,51–1,63 (1H, m), 1,7–1,83 (3H, m), 1,84–2,1 (7H, m), 2,1–2,27 (4H, m), 2,59–2,82 (6H, m), 2,99 (3H, d), 3,35–3,44 (2H, m), 3,78 (2H, t), 4,23 (2H, d), 4,3–4,42 (1H, m), 6,41 (1H, d), 6,79 (2H, dd), 6,96 (1H, d), 7,05–7,23 (2H, m), 7,43–7,59 (3H, m), 8,08 (1H, s), 8,28 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 744,8.

Ejemplo 116:

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



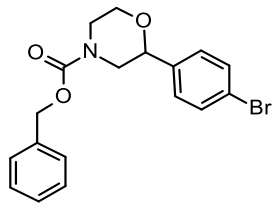
Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio 116a y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (10 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,01–1,17 (2H, m), 1,56 (1H, s), 1,67–2,1 (10H, m), 2,1–2,35 (4H, m), 2,56–2,69 (2H, m), 2,69–2,84 (4H, m), 2,86–3,07 (3H, m), 3,78 (4H, t), 4,24 (2H, d), 4,38 (1H, d), 6,41 (1H, d), 6,56 (1H, s), 6,76 (1H, d), 6,93 (2H, dd), 7,14 (1H, t), 7,4–7,6 (3H, m), 7,97–8,13 (2H, m), 10,32 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 744,3.

Ejemplo 117

Intermedio 117a:

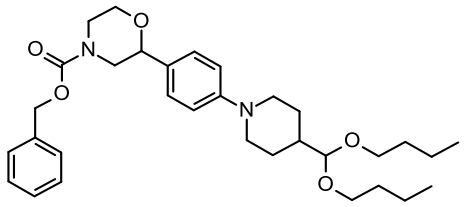
2-(4-bromofenil)morfolina-4-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 32a usando 2-(4-bromofenil)morfolina y carbonoclorhidato de bencilo para dar el compuesto del título (5,0 g, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CDCl3) δ 1,86 (2H, d), 2,67 (1H, tt), 2,90 (2H, t), 4,36 (2H, d), 5,18 (2H, s), 7,1–7,25 (2H, m), 7,32–7,44 (7H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 376,1.

Intermedio 117b:

2-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}morfolina-4-carboxilato de bencilo

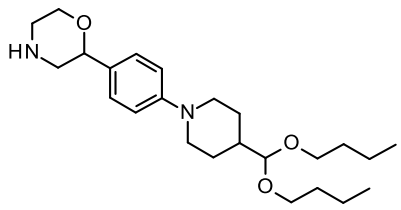


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 2-(4-bromofenil)morfolina-4-carboxilato de bencilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (1,8 g, 25 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,95 (6H, t), 1,36–1,52 (5H, m), 1,53–1,73 (6H, m), 1,87 (5H, t), 2,56–2,77 (3H, m), 2,89 (2H, s), 3,47 (2H, dt), 3,59–3,79

(3H, m), 4,16–4,49 (3H, m), 5,18 (2H, s), 6,61–6,87 (2H, m), 7,12–7,25 (1H, m), 7,29–7,51 (6H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 539,1.

Intermedio 117c:

2-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}morfolina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63c usando 2-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}morfolina-4-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (1,2 g, 89 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, td), 1,36–1,48 (5H, m), 1,53–1,64 (4H, m), 1,67–1,92 (3H, m), 2,66 (2H, tt), 2,75–3,16 (4H, m), 3,37–3,53 (4H, m), 3,55–3,87 (5H, m), 3,92–4,05 (1H, m), 4,19 (1H, dd), 4,42 (1H, dt), 6,92 (2H, dd), 7,24 (2H, dd); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 405,2.

Intermedio 117d y 118a

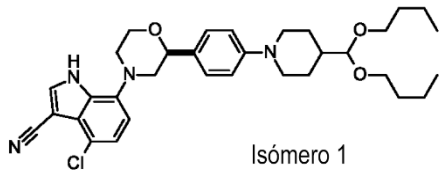
Los compuestos del título se prepararon usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 2-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}morfolina y el

intermedio 1b para dar una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 mm, 3um; tasa de flujo: 1 ml/min; Gradiente: 0 % B; Fase móvil A: Hex:DCM (3:1, 0,1 % DEA), Fase móvil B: MeCN; para dar el **intermedio 117d** (isómero 1, 120 mg, 14 %, >99 % ee) y el intermedio **118a** (isómero 2, 140 mg, 16 %, >99 % ee) como sólidos blancos.

Intermedio 117d:

4-cloro-7-[(2*S**)-2-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



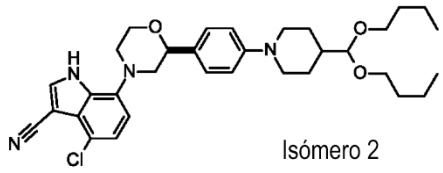
Isómero 1

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) δ 0,95 (6H, t), 1,16–1,31 (2H, m), 1,41 (4H, h), 1,58 (6H, q), 2,88 (3H, s), 3,15 (2H, s), 3,33 (1H, s), 3,4–3,57 (2H, m), 3,57–3,85 (5H, m), 4,08 (1H, t), 4,21 (2H, d), 4,82 (1H, s), 6,89 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,40 (2H, s), 7,78 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 579,0.

Intermedio 118a:

4-cloro-7-[(2*R**)-2-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



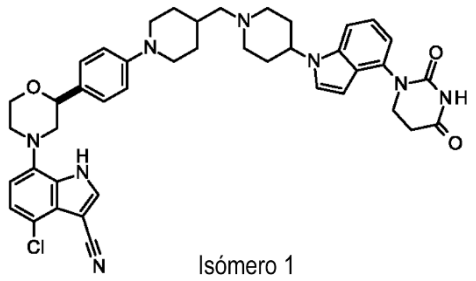
Isómero 2

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,95 (6H, t), 1,2–1,49 (8H, m), 1,59 (7H, t), 2,89 (4H, s), 3,15 (2H, s), 3,46 (3H, q), 3,69 (4H, dd), 4,08 (1H, s), 4,21 (2H, d), 6,89 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,78 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 579,0.

Ejemplo 117:

4-cloro-7-[(2*S**)-2-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



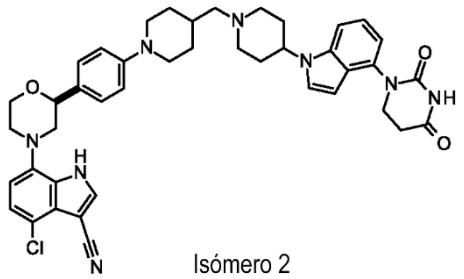
Isómero 1

El intermedio 117d (100 mg, 0,17 mmol) se agitó en ácido fórmico (2 ml) a 40 °C durante 1 h. La mezcla después se enfrío a TA y se evaporó a sequedad. El residuo se añadió al intermedio 5f (84 mg, 0,17 mmol) y acetato de sodio (170 mg, 0,21 mmol) en NMP (1 ml) que se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 60 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se ajustaron a una solución de $NaHCO_3$ a pH 8. El sólido se filtró y se secó en un horno al vacío para dar el compuesto del título (20 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (3H, d), 1,68 (1H, s), 1,82 (2H, d), 1,88–2,09 (4H, m), 2,1–2,32 (4H, m), 2,57–2,7 (3H, m), 2,76 (2H, t), 2,88 (1H, t), 2,99 (2H, d), 3,26 (1H, s), 3,68 (2H, d), 3,78 (2H, t), 3,9–4,16 (2H, m), 4,37 (1H, s), 4,71 (1H, d), 6,41 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,93 (3H, dd), 7,14 (2H, t), 7,27 (2H, d), 7,43–7,57 (2H, m), 8,34 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,45 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 745,3.

Ejemplo 118:

4-cloro-7-[(2*R**)-2-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 117 usando el intermedio 118a para dar el compuesto del título (20 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (2H, q), 1,68 (1H, s), 1,77–1,88 (2H, m), 1,89–2,06 (4H, m), 2,16 (2H, t), 2,22–2,3 (2H, m), 2,58–2,71 (3H, m), 2,76 (2H, t), 2,84 (1H, t), 2,99 (2H, d), 3,53 (1H, s), 3,68 (3H, d), 3,78 (2H, t), 3,93 (1H, t), 4–4,09 (1H, m), 4,29–4,46 (1H, m), 4,6–4,73 (1H, m), 6,41 (1H, d), 6,63 (1H, d), 6,87–7,02 (4H, m), 7,13 (1H, q), 7,25 (2H, d), 7,45–7,6 (2H, m), 8,14 (1H, d), 10,32 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 745,3.

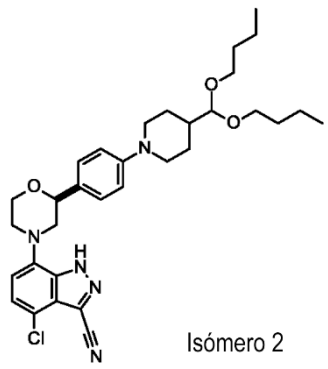
Intermedio 119a y 120a

Los compuestos del título se prepararon usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando el intermedio 117c y el intermedio 9c para dar una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; tasa de flujo: 20 ml/min; Gradiente: 20 % B; Fase móvil A: Hex (0,5 % 2M NH_3-MeOH), Fase móvil B: EtOH; para dar, en orden de elución, **intermedio 119a** (isómero 1, 110 mg, 12 %, >99 % ee) y el intermedio **120a** (isómero 2, 120 mg, 14 %, >99 % ee) como sólidos amarillos.

Intermedio 119a:

4-cloro-7-[(2*S**)-2-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



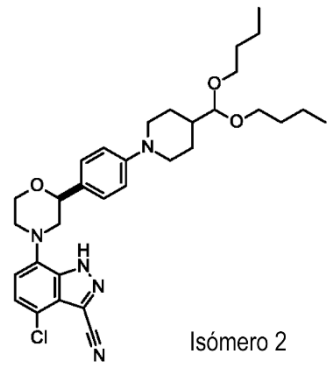
Isómero 2

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, t), 1,42 (6H, p), 1,58 (5H, t), 1,85 (4H, d), 2,70 (2H, d), 2,96 (1H, s), 3,14 (1H, d), 3,26 (1H, s), 3,45 (2H, td), 3,65 (2H, q), 3,73 (2H, d), 4,10 (1H, t), 4,23 (2H, d), 4,75 (1H, s), 6,93 (3H, s), 7,21 (1H, d), 7,28 (2H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 580,2.

Intermedio 120a:

4-cloro-7-[(2*R**)-2-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 2

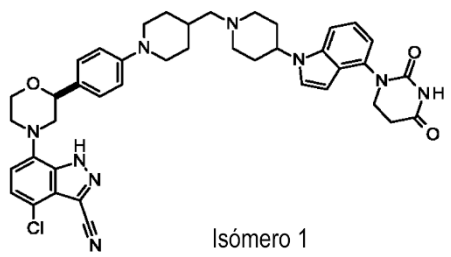
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,94 (6H, t), 1,35–1,49 (5H, m), 1,53–1,63 (5H, m), 1,83 (3H, d), 2,70 (2H, d), 2,96 (1H, s), 3,12 (1H, t), 3,27 (1H, d), 3,35 (1H, s), 3,46 (2H, dt), 3,64 (2H, dt), 3,73 (2H, d), 4,09 (1H, t), 4,22 (2H,

d), 4,74 (1H, s), 6,91 (3H, d), 7,22 (1H, d), 7,28 (2H, s), 11,02 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 579,4.

Ejemplo 119:

4-cloro-7-[(2*S**)-2-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

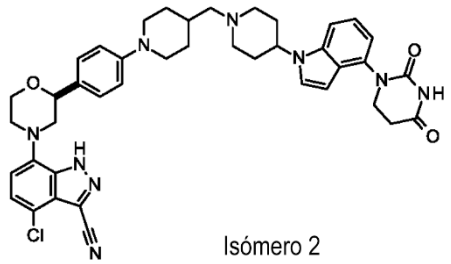


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 117 usando el intermedio 119a y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (6 mg, 5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,16–1,32 (2H, m), 1,70 (1H, s), 1,83 (2H, d), 1,91–2,11 (4H, m), 2,11–2,4 (4H, m), 2,59–2,73 (3H, m), 2,76 (2H, t), 2,85–2,98 (1H, m), 3,03 (2H, d), 3,41 (1H, d), 3,49 (1H, d), 3,69 (2H, d), 3,78 (2H, t), 3,91–4,04 (1H, m), 4,08 (1H, d), 4,39 (1H, s), 4,6–4,84 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,8–7,06 (4H, m), 7,15 (1H, t), 7,28 (3H, dd), 7,45–7,62 (2H, m), 10,32 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 746,3.

Ejemplo 120:

4-cloro-7-[(2*R**)-2-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}morfolin-4-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

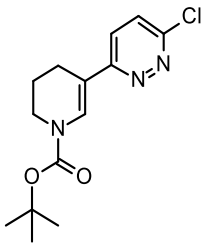


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 117 usando el intermedio 120a y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (49 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,13–1,29 (2H, m), 1,69 (1H, s), 1,82 (2H, d), 1,88–2,11 (4H, m), 2,13–2,32 (4H, m), 2,56–2,72 (3H, m), 2,76 (2H, t), 2,87–2,97 (1H, m), 3,01 (2H, d), 3,52 (2H, d), 3,69 (2H, d), 3,78 (2H, t), 3,9–4,03 (1H, m), 4,08 (1H, d), 4,39 (1H, s), 4,70 (1H, d), 6,42 (1H, d), 6,79–7,02 (4H, m), 7,14 (1H, t), 7,26 (3H, dd), 7,45–7,62 (2H, m), 10,34 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 746,3.

Ejemplo 121

Intermedio 121a:

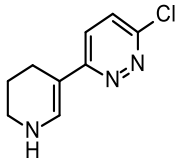
5-(6-cloropiridazin-3-il)-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 107b usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo y 3-bromo-6-cloropiridazina para dar el compuesto del título (1,2 g, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 2,47–2,58 (4H, m), 3,18 (5H, s), 3,34 (2H, s), 4,09 (2H, s), 5,81 (2H, s), 7,96–8,58 (2H, m), 8,53 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 296,2.

Intermedio 121b:

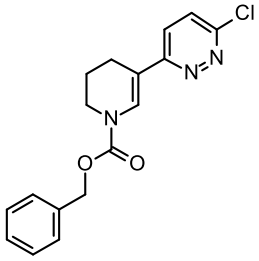
3-cloro-6-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)piridazina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 75f usando 5-(6-cloropiridazin-3-il)-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título (650 mg, 82 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,36 (3H, s), 2,52 (2H, s), 3,58 (2H, s), 6,98 (1H, d), 7,93–8,04 (1H, m), 8,22 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 196,0.

Intermedio 121c:

5-(6-cloropiridazin-3-il)-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo

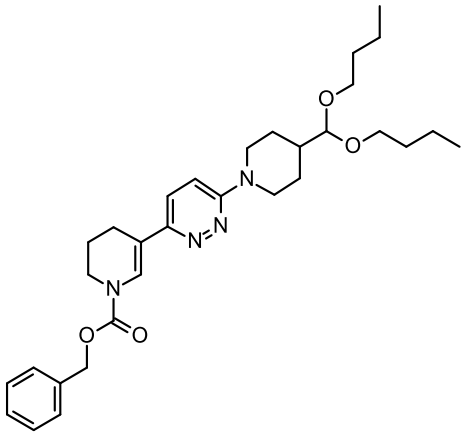


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 32a usando 3-cloro-6-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)piridazina y

carbonoclorhidato de bencilo para dar el compuesto del título (610 mg, 66 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 2,38 (2H, dp), 3,59 (2H, s), 4,51 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,95–7,02 (1H, m), 7,25–7,45 (5H, m), 7,88 (1H, d), 8,12 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 330,1.

Intermedio 121d:

5-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo

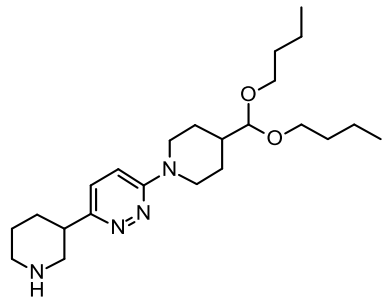


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 5-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (690 mg, 71 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,17 (1H, t), 1,23 (2H, s), 1,33 (4H, dp), 1,48 (4H,

dq), 1,72 (2H, d), 1,86 (1H, s), 1,99 (1H, s), 2,78–2,9 (2H, m), 3,38 (2H, dt), 3,55 (3H, dt), 4,03 (1H, q), 4,17 (1H, d), 4,39 (2H, d), 4,47 (2H, d), 5,13 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,28–7,42 (5H, m), 7,69 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 537,2.

Intermedio 121e:

3-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-6-(piperidin-3-il)piridazina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63c usando 5-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (500 mg, 96 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 1,17 (4H, t), 1,23 (2H, s), 1,34 (4H, m), 1,48 (4H, dq), 1,59–1,81 (3H, m), 1,99 (4H, s), 2,06–2,35 (0H, m), 2,53 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,64–2,93 (3H, m), 3,55 (1H, d),

4,03 (3H, q), 4,17 (1H, d), 4,32 (2H, d), 5,11 (0H, d), 7,20 (1H, d), 7,33 (2H, dd); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 405,2.

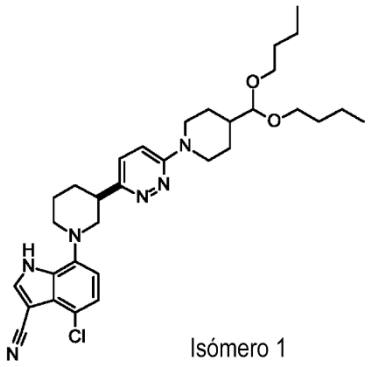
Intermedios 121f y el intermedio 122a

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 3-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-6-(piperidin-3-il)piridazina y el intermedio 1b para dar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 mm, 3 µm; tasa de flujo: 1 ml/min; Fase móvil A: Hex:DCM (3:1, 0,1 % DEA), Fase móvil B: EtOH; para dar, en orden de elución, **intermedio 121f** (isómero 1, 70 mg, 9 %, >99 % ee) y el intermedio **122a** (isómero 2, 70 mg, 9 %, >99 % ee) como sólidos amarillos.

Intermedio 121f:

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



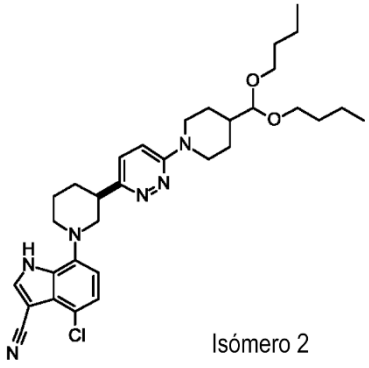
Isómero 1

^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,24 (4H, s), 1,27–1,42 (3H, m), 1,49 (4H, p), 1,74 (3H, d), 1,86 (4H, s), 2,03 (1H, s), 2,83 (3H, t), 3,27 (2H, s), 3,30 (1H, s), 3,34–3,46 (1H, m), 3,56 (2H, dt), 4,18 (1H, d), 4,38 (2H, d), 6,83 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,47 (1H, d), 8,35 (1H, d), 12,94 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 579,2.

Intermedio 122a:

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



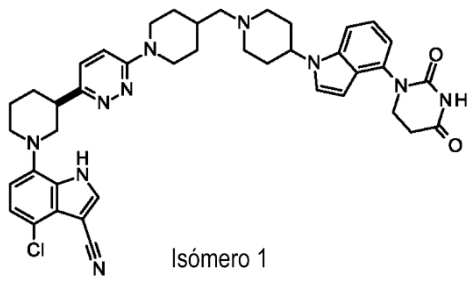
Isómero 2

^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,19–1,32 (4H, m), 1,33 (1H, d), 1,35 (1H, s), 1,33–1,42 (1H, m), 1,42–1,56 (4H, m), 1,72 (2H, s), 1,86 (4H, s), 2,82 (1H, s), 3,16–3,69 (12H, m), 4,18 (1H, d), 6,82 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,47 (1H, d), 8,34 (1H, s), 12,93 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 579,2.

Ejemplo 121:

4-cloro-7-[(3*R**)-3-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



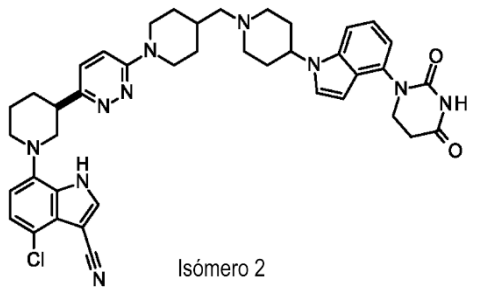
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio 121f y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (33 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,18 (3H, t), 1,73 (1H, s), 1,86 (5H, s), 2,02 (5H, d), 2,28 (4H, s), 2,3–2,36 (2H, m), 2,76 (3H, t),

2,81–2,95 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,27 (1H, s), 3,78 (2H, t), 4,37 (3H, d), 6,43 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,15 (2H, t), 7,30 (1H, d), 7,39–7,57 (3H, m), 8,35 (1H, d), 10,32 (1H, s), 12,93 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 745,4.

Ejemplo 122:

4-cloro-7-[(3*S**)-3-{6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazin-3-il}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



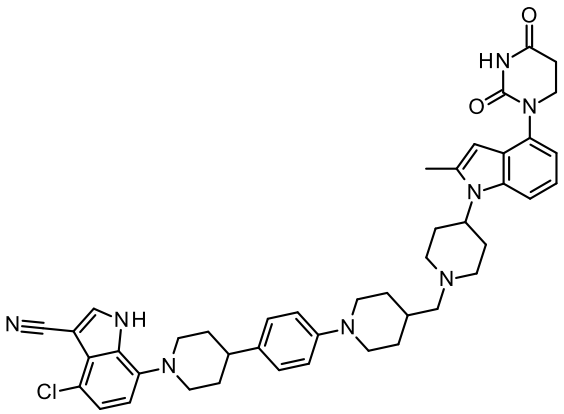
Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando el intermedio 122a y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (24 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,06–1,2 (2H, m), 1,82 (1H, s), 1,85 (5H, s), 1,9–2,07 (5H, m), 2,12–2,21 (4H, m), 2,23 (2H, d), 2,87 (3H, q), 3,00 (2H, d),3,28 (3H, s), 3,35 (1H, s), 3,78 (2H, t), 4,37 (3H, dd), 6,42 (1H, d), 6,81 (1H, d), 6,96 (1H, d),

7,09–7,19 (2H, m), 7,29 (1H, d), 7,42–7,61 (3H, m), 8,33 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,97 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 745,4.

Ejemplo 123:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



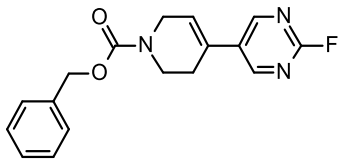
El intermedio 87c (103 mg, 0,18 mmol) se añadió a ácido fórmico (2 ml) y se agitó a 60 °C durante 2 h. El solvente se evaporó y se disolvió en NMP (2 ml). El Intermedio 114e se añadió después de que la reacción se agitó durante 16 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en la forma de una sal de formato (16 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22–1,3 (3H, m), 1,73–2,01 (9H, m), 2,14 (2H, t), 2,26 (2H, d), 2,45 (4H, s), 2,6–2,65 (3H, m), 2,71–2,82 (4H, m), 3,03 (2H, d), 3,46 (2H, d), 3,67 (2H,

d), 3,74 (2H, t), 4,25 (1H, t), 6,16 (1H, s), 6,79–7 (4H, m), 7,03–7,21 (4H, m), 7,48 (1H, d), 8,29 (1H, s), 10,30 (1H, s), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 757,3.

Ejemplo 124

Intermedio 124a:

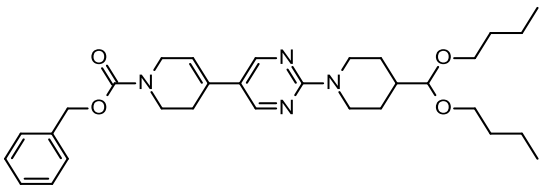
4-(2-fluoropirimidin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63b usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato y 5-bromo-2-fluoropirimidina para dar el compuesto del título (2,5 g, 91 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 2,55 (2H, s), 3,32 (1H, s), 4,12 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7,27–7,43 (5H, m), 8,88 (2H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 314,0.

Intermedio 124b:

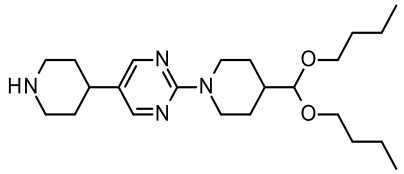
4-{2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 4-(2-fluoropirimidin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (3,5 g, 85 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,08–1,23 (2H, m), 1,24–1,41 (4H, m), 1,41–1,55 (4H, m), 1,71 (2H, d), 1,83 (1H, s), 2,44 (2H, s), 2,82 (2H, t), 3,29–3,45 (3H, m), 3,58 (3H, dd), 4,06 (2H, s), 4,16 (1H, d), 4,67 (2H, d), 5,12 (2H, s), 6,07 (1H, s), 7,26–7,42 (5H, m), 8,44 (2H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 537,2.

Intermedio 124c:

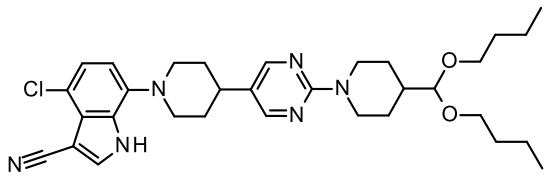
2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5-(piperidin-4-il)pirimidina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63c usando 4-{2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (2,5 g, 95 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,25–1,41 (4H, m), 1,48 (6H, p), 1,62 (1H, s), 1,69 (3H, d), 2,77 (2H, t), 3,01 (2H, d), 3,25–3,39 (5H, m), 3,55 (2H, dt), 4,10 (2H, s), 4,16 (1H, d), 4,35 (2H, s), 4,63 (2H, d), 8,22 (2H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 405,2.

Intermedio 124d:

4-cloro-7-(4-{2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

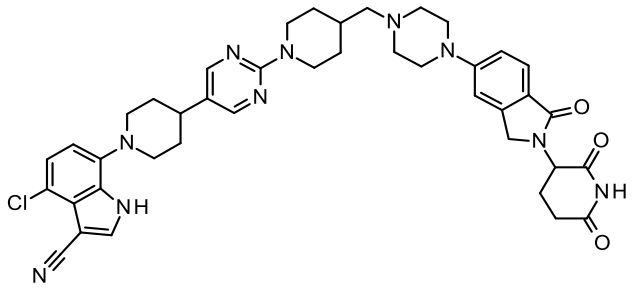


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63d usando 2-[4-

(dibutoximetil)piperidin-1-il]-5-(piperidin-4-il)pirimidina y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (600 mg, 42 %) como una goma amarilla pálida. ^{1}H NMR δ (84 °C) δ 0,88 (6H, t), 1,07–1,25 (2H, m), 1,33 (4H, dp), 1,48 (4H, dq), 1,71 (2H, d), 1,76–2,02 (4H, m), 2,54 (1H, d), 2,71–2,84 (4H, m), 3,32 (1H, s), 3,35–3,46 (4H, m), 3,55 (2H, dt), 4,17 (1H, d), 4,65 (2H, d), 6,86 (1H, d), 7,16 (1H, d), 8,31 (3H, d), 12,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 579,4.

Ejemplo 124:

4-cloro-7-(4-{2-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

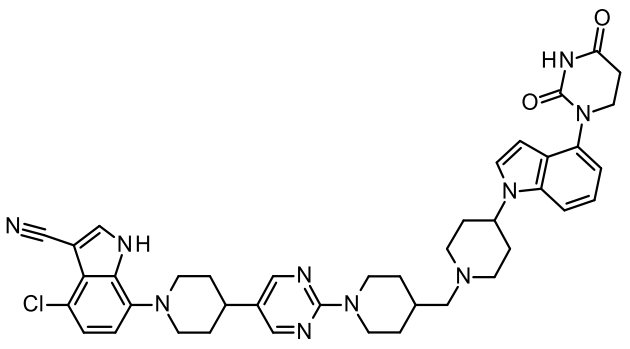


El intermedio 1i (144 mg, 0,34 mmol) se agitó en ácido fórmico (1 ml) a 40 °C durante 1 h. 4-cloro-7-(4-{2-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,26 mmol) también se agitó en ácido fórmico (1 ml) y se agitó a 60 °C durante

2 h. La dos mezclas se evaporaron a sequedad, se combinaron con NMP (2 ml) y se agitaron a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 40 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se basificaron con la solución de $NaHCO_3$. El sólido resultante se filtró al vacío y se secó para dar el compuesto del título (30 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,05 (2H, q), 1,84 (5H, dt), 1,91–2,03 (3H, m), 2,20 (2H, d), 2,36 (1H, tt), 2,51–2,63 (3H, m), 2,72–2,98 (5H, m), 3,29 (4H, t), 3,35 (3H, s), 3,42 (2H, d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,64 (2H, d), 5,06 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,99–7,29 (3H, m), 7,53 (1H, d), 8,32 (3H, d), 10,97 (1H, s), 12,31 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 761,4.

Ejemplo 125:

4-cloro-7-(4-{2-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidin-5-il}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

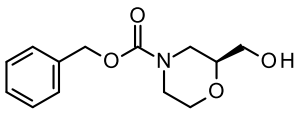


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 63 usando el intermedio 124d y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (30 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,05 (2H, d), 1,83 (5H, t), 1,97 (6H, q), 2,17 (2H, s), 2,22 (2H, d), 2,55 (1H, d), 2,77 (4H, q), 2,86 (2H, t), 3,00 (2H, d), 3,42 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,37 (1H, s), 4,65 (2H, d), 6,42 (1H, d), 6,91 (2H, dd), 7,15 (2H, dd), 7,47–7,57 (2H, m), 8,31 (3H, d), 10,33 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 745,5.

Ejemplo 126

Intermedio 126a:

(2*S*)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de bencilo

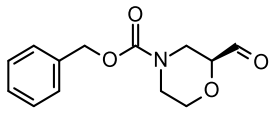


Se añadió HCl (1,25M en MeOH, 200 ml, 800,0 mmol) a (2*S*)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (15 g, 69,04 mmol) en MeOH (50 ml) a TA durante 2 h. El solvente se evaporó para proporcionar una goma incolora y se diluyó en THF:agua (1:1, 300 ml). Se añadió carbonoclorhidrato de bencilo (11,8 ml, 82,85 mmol) seguido de Na_2CO_3 (21,95 g, 207,12 mmol) y la solución se agitó a TA

durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml), solución de NaCl (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (15,4 g, 89 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,86 (1H, t), 3,03 (1H, t), 3,46–3,73 (4H, m), 3,84–4,09 (3H, m), 5,17 (2H, d), 7,3–7,44 (5H, m) 1H no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 252,2.

Intermedio 126b:

(2*S*)-2-formilmorfolina-4-carboxilato de bencilo

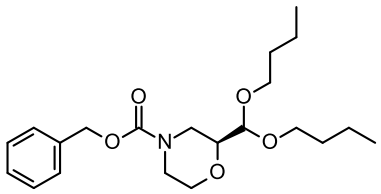


Se añadió cloruro de oxalilo (5,30 ml, 62,08 mmol) a DMSO (9,0 ml) y DCM (150 ml) a -78 °C bajo nitrógeno. Se añadió (2*S*)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de bencilo (13,0 g, 51,73 mmol) a la mezcla seguido de trietilamina (36,1 ml, 258,67 mmol). La solución se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con agua (125 ml), solución de NaCl (125 ml), se secó sobre Na-$_2SO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 60 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (10,4 g, 81 %) como una goma incolora. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,72–3,24 (2H, m), 3,32–3,68 (2H, m), 3,89 (3H, dq), 5,06–5,18 (2H, m), 7,18–7,41 (5H, m), 9,59 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 249,8.

Intermedio 126c:

(2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolina-4-carboxilato de bencilo

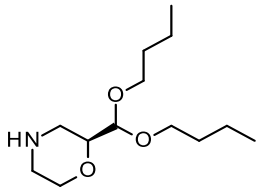


Se añadió ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (1,52 g, 8,02 mmol) a (2*S*)-2-formilmorfolina-4-carboxilato de bencilo (10,0 g, 40,12 mmol) en 1-butanol (100 ml) a TA y se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrío a TA y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (10,5 g, 69,0 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,93 (6H, td), 1,31–1,5 (4H, m), 1,5–1,67 (4H, m), 2,86 (1H, s), 2,95–3,11 (1H, m), 3,37–3,76 (6H, m), 3,78–4,02

(2H, m), 4,13 (1H, dd), 4,41 (1H, d), 5,17 (2H, s), 7,29–7,43 (5H, m); *m/z*: ES^+ $[M+Na]^+$ = 402,3.

Intermedio 126d:

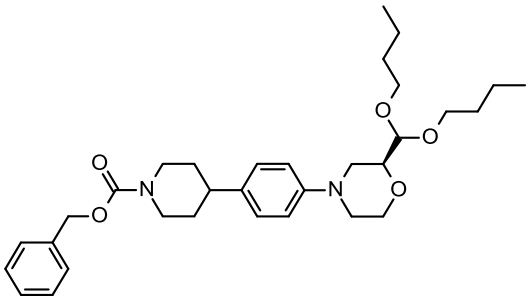
(2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 41c usando (2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolina-4-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (3,0 g, 93 %) como un aceite incoloro y se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,24–1,4 (4H, m), 1,41–1,55 (4H, m), 2,34–2,46 (1H, m), 2,56–2,68 (2H, m), 2,73–2,81 (1H, m), 3,25–3,49 (5H, m), 3,51–3,62 (2H, m), 3,69–3,75 (1H, m), 4,27 (1H, d). Sin iones de masa

Intermedio 126e:

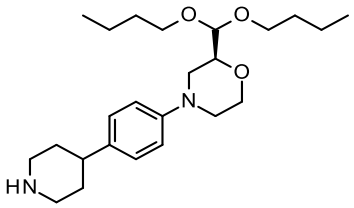
4-{4-[(2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolin-4-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando (2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolina y el intermedio 1c para dar el compuesto del título (2,8 g, 44 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, m), 1,18 (1H, t), 1,33–1,52 (8H, m), 1,75 (1H, d), 1,99 (1H, s), 2,35–2,7 (4H, m), 3,26–3,72 (9H, m), 3,85–4,21 (4H, m), 4,44 (1H, d), 5,10 (2H, s), 6,72–6,91 (2H, m), 6,97–7,18 (2H, m), 7,27–7,5 (5H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 539,1.

Intermedio 126f:

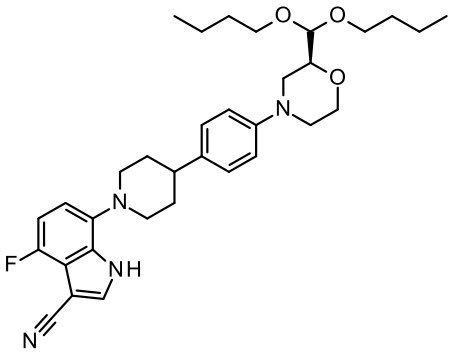
(2*S*)-2-(dibutoximetil)-4-[4-(piperidin-4-il)fenil]morfolina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11b usando 4-{4-[(2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolin-4-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (1,9 g, 90 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR δ 0,8–1,01 (6H, m), 1,18 (1H, t), 1,31–1,44 (5H, m), 1,45–1,54 (4H, m), 1,58–1,71 (2H, m), 1,99 (1H, s), 2,45–2,65 (5H, m), 3,00 (2H, d), 3,16–3,7 (8H, m), 3,75–4,23 (1H, m), 4,44 (1H, d), 6,71–6,92 (2H, m), 6,99–7,17 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 405,1.

Intermedio 126g:

7-(4-{4-[(2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

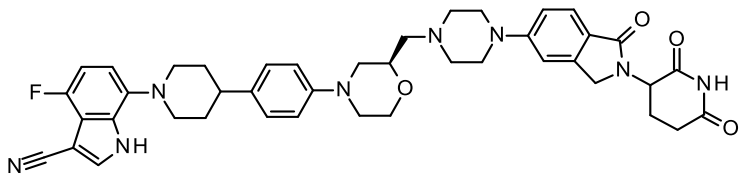


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63d usando (2*S*)-2-(dibutoximetil)-4-[4-(piperidin-4-il)fenil]morfolina y el intermedio 2b para dar el compuesto del título (280 mg, 67 %)

como una espuma marrón. ^{1}H NMR δ 0,86–0,95 (6H, m), 1,29–1,41 (4H, m), 1,45–1,57 (4H, m), 1,78–1,88 (2H, m), 1,9–2,04 (2H, m), 2,51–2,71 (3H, m), 2,71–2,83 (2H, m), 3,34–3,42 (2H, m), 3,42–3,55 (4H, m), 3,55–3,69 (4H, m), 3,9–4 (1H, m), 4,45 (1H, d), 6,82 (1H, dd), 6,86–6,98 (3H, m), 7,17 (2H, d), 8,26 (1H, s), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 563,3.

Ejemplo 126:

7-(4-{4-[(2*R*)-2-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)morfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



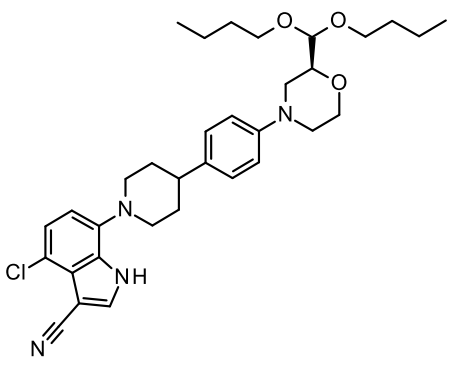
Se añadió HCl (2M ac, 2 ml, 4,00 mmol) a 7-(4-{4-[(2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (100 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h y después se basificó usando NaOH (2M, 2 ml). La suspensión se extrajo con EtOAc (4 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo. Por separado, intermedio 1i (76 mg, 0,18 mmol) se agitó en ácido fórmico (2 ml) a 40 °C durante 1 h. El solvente se evaporó para

proporcionar un residuo. Los dos residuos se combinaron en NMP (2 ml) y se agitaron a 40 °C durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en la forma de una sal de formato (28 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,84 (2H, d), 1,89–2,04 (3H, m), 2,29–2,46 (2H, m), 2,49 (2H, s), 2,51 (1H, s), 2,53–2,7 (7H, m), 2,71–2,81 (2H, m), 2,83–2,97 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,37 (2H, d), 3,46 (1H, d), 3,53–3,61 (1H, m), 3,61–3,72 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,9–3,98 (1H, m), 4,13–4,38 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,82 (1H, dd), 6,89–6,98 (3H, m), 7,06 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,52 (1H, d), 8,26 (1H, s), 10,94 (1H, s), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 745,3.

Ejemplo 127

Intermedio 127a:

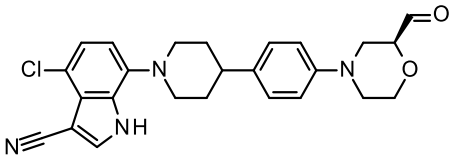
4-cloro-7-(4-{4-[(2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63d usando el intermedio 126f y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (230 mg, 53 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR δ 0,86–0,91 (6H, m), 1,16 (1H, t), 1,23 (1H, s), 1,3–1,39 (4H, m), 1,50 (4H, q), 1,85 (2H, s), 2,77 (1H, s), 3,31–3,76 (14H, m), 3,92–4,02 (1H, m), 4,44 (1H, d), 6,8–6,9 (3H, m), 7,12–7,19 (3H, m), 8,31 (1H, d), 12,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 579,0.

Intermedio 127b:

4-cloro-7-(4-{4-[(2*S*)-2-formilmorfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

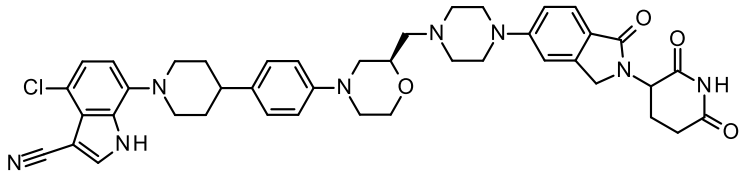


Se añadió HCl (2M ac, 5,18 ml, 10,36 mmol) a 4-cloro-7-(4-{4-[(2*S*)-2-(dibutoximetil)morfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo (200 mg, 0,35 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h y después se enfrío a TA. La solución se basificó usando NaOH (2M, 2 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc

(100 ml). La capa orgánica se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (120 mg, 77 %) como un sólido marrón y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 0,85 (1H, d), 1,06 (1H, t), 1,25 (5H, s), 1,58 (2H, d), 1,77 (1H, s), 1,90 (3H, s), 2,76 (3H, d), 5,33 (1H, s), 6,85–6,98 (2H, m), 7,19 (1H, d), 7,27 (1H, d), 8,15 (3H, s), 9,64 (1H, s). Sin ion de masa

Ejemplo 127:

4-cloro-7-(4-{4-[(2*R*)-2-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)morfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



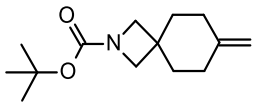
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 23 usando 4-cloro-7-(4-{4-[(2*S*)-2-formilmorfolin-4-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 1i para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (16 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,84 (2H, d), 1,9–2,04 (3H, m), 2,28–2,47 (2H, m), 2,50 (2H, s), 2,52 (1H,

s), 2,54–2,71 (7H, m), 2,71–2,83 (2H, m), 2,84–2,97 (1H, m), 3,29 (1H, s), 3,32 (1H, s), 3,37–3,52 (4H, m), 3,58 (1H, d), 3,62–3,71 (1H, m), 3,77 (1H, s), 3,9–3,99 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,34 (1H, d), 4,98–5,1 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,93 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,14–7,2 (3H, m), 7,53 (1H, d), 8,33 (1H, s), 10,96 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 761,4.

Ejemplo 128

Intermedio 128a:

7-metilideno-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo

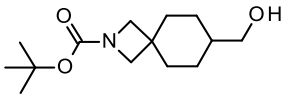


Se añadió terc-butóxido de potasio (3,4 g, 30,29 mmol) a bromuro de metiltrifenilfosfonio (10,8 g, 30,29 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1 h seguido por la adición de 7-oxo-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 12,12 mmol) y se agitó a 35 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (125 ml), se lavó con solución de NH_4Cl (2x 75 ml), solución de NaCl (75 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 4 % EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (2,7 g, 94 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,46 (9H, s), 1,67 – 1,79 (4H, m), 2,06 – 2,19 (4H, m), 3,64 (4H, s), 4,61 – 4,69 (2H, m); *m/z*: ES^+ $[M-tBu]^+$ = 181,9.

Intermedio 128b:

7-(hidroximetil)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo

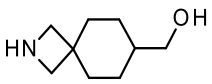


El complejo borano-tetrahidrofurano (28,4 ml, 28,44 mmol) se añadió a 7-metilideno-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato (2,7 g, 11,38 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C bajo nitrógeno y se agitó durante 48 h. H_2O_2 (5,81 ml, 56,88 mmol) y se añadió NaOH (2M, 17,06 ml, 34,13 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. El solvente se evaporó y se diluyó con DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de NaCl (3x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 4 % THF en DCM para dar el compuesto del título (2,3 g,

79 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,89 – 1,04 (2H, m), 1,38 – 1,50 (12H, m), 1,70 – 1,77 (2H, m), 1,85 – 1,98 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,56 (2H, s), 3,60 (2H, s), 5,27 – 5,34 (1H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 256,1.

Intermedio 128c:

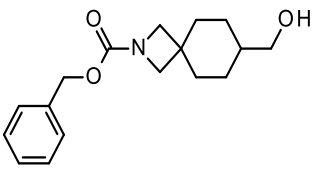
2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metanol



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 75f usando 7-(hidroximetil)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título (540 mg, 76 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,85 (2H, tdd), 1,19–1,43 (3H, m), 1,53–1,67 (2H, m), 1,91–2,07 (2H, m), 3,17 (2H, d), 3,47–3,67 (4H, m), 4,52 (1H, s), 9,39 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 155,9.

Intermedio 128d:

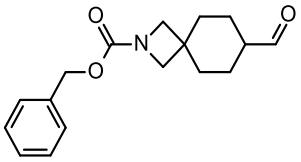
7-(Hidroximetil)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 113a usando (2-azaespiro[3.5]nonan-7-il)metanol y carbonoclorhidato de bencilo para dar el compuesto del título (500 mg, 66 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,89–1,05 (2H, m), 1,46 (3H, td), 1,61 (1H, s), 1,66–1,81 (2H, m), 1,86–1,98 (2H, m), 3,45 (2H, d), 3,67 (4H, d), 5,11 (2H, s), 7,28–7,43 (5H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 290,2.

Intermedio 128e:

7-formil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo

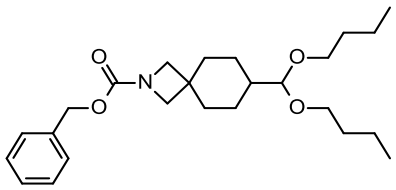


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 126b usando 7-(hidroximetil)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (350 mg, 88 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,32–1,64 (4H, m),

1,8–1,96 (4H, m), 2,22 (1H, tdt), 3,66 (4H, d), 5,09 (2H, s), 7,27–7,43 (5H, m), 9,62 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 288,1.

Intermedio 128f:

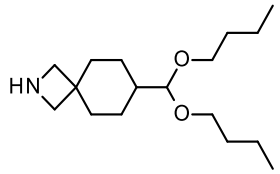
7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 126c usando 7-formil-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (5,5 g, 55 %) como una goma incolora. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,84–1,09 (8H, m), 1,32–1,46 (6H, m), 1,48–1,64 (5H, m), 1,76 (2H, dd), 1,90 (2H, d), 3,39 (2H, dt), 3,51–3,71 (6H, m), 4,07 (1H, d), 5,09 (2H, s), 7,26–7,42 (5H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 418,4.

Intermedio 128g:

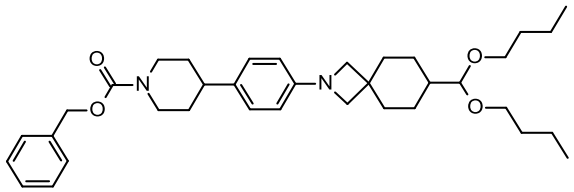
7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonano



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60c usando 7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (3,5 g, 99 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 0,94–1,02 (1H, m), 1,06 (1H, t), 1,19–1,54 (10H, m), 1,54–1,65 (2H, m), 1,94 (2H, d), 3,15–3,41 (5H, m), 3,39–3,57 (3H, m), 4,06 (1H, d), 4,87 (2H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 284,3.

Intermedio 128h:

4-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo

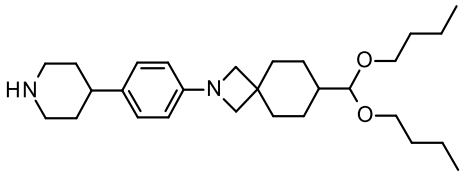


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonano y el intermedio 1c

para dar el compuesto del título (1,5 g, 67 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,18 (1H, t), 1,43-1,59 (15H, m), 2,51 (5H, q), 3,29-3,61 (7H, m), 4,14 (5H, dd), 5,10 (4H, d), 7,25 (2H, d), 7,38 (5H, d), 7,39 (2H, t); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 577,3.

Intermedio 128i:

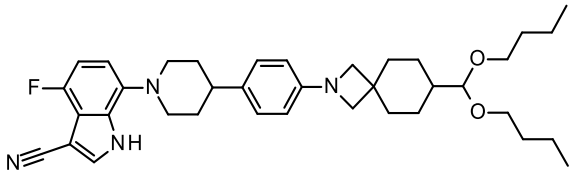
7-(dibutoximetil)-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-2-azaespiro[3.5]nonano



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60c usando 4-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (500 mg, 59 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 0,95-1,14 (2H, m), 1,21-1,57 (12H, m), 1,55-1,72 (5H, m), 1,87 (2H, d), 2,32-2,5 (1H, m), 2,5-2,65 (3H, m), 2,98 (2H, d), 3,28-3,59 (7H, m), 4,11 (1H, d), 6,23-6,44 (2H, m), 6,96-7,04 (2H, m) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 443,4.

Intermedio 128j:

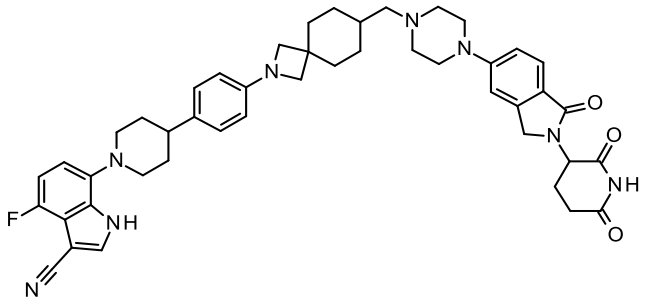
7-(4-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60d usando 7-(dibutoximetil)-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-2-azaespiro[3.5]nonano y el intermedio 2b para dar el compuesto del título (210 mg, 62 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,90 (6H, d), 1,07 (2H, t), 1,18 (1H, t), 1,24 (1H, s), 1,28–1,39 (5H, m), 1,37–1,54 (7H, m), 1,78–1,93 (5H, m), 2,54 (1H, s), 2,75 (2H, t), 3,34–3,41 (3H, m), 3,43 (2H, s), 3,45–3,58 (4H, m), 4,04 (1H, q), 4,12 (1H, d), 6,37 (2H, dd), 6,84 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,07 (2H, dd), 8,27 (1H, s), 12,25 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 599,5.

Ejemplo 128:

7-(4-{4-[7-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



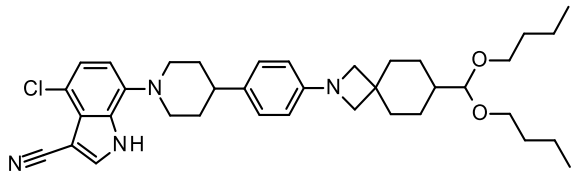
Se agitó 7-(4-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (100 mg, 0,17 mmol) en ácido fórmico (1 ml) a 60 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo. El intermedio 1i (86 mg, 0,20 mmol) se agitó en ácido fórmico (1 ml) a 40 °C durante 1 h. La mezcla después se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo. Los dos residuos se disolvieron en NMP (3 ml) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 40 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico) para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (18 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,96 (2H, q), 1,39–1,6 (3H, m), 1,73 (2H, d), 1,78–2,02 (7H, m), 2,15 (2H, d), 2,3–2,44 (1H, m), 2,48 (4H, s), 2,52–2,63 (2H, m), 2,74 (2H, q), 2,91 (1H, m), 3,28 (4H, s), 3,37 (2H, d), 3,48 (4H, d), 4,13–4,38 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,39 (2H, d), 6,82 (1H, dd), 6,93

(1H, dd), 7,03–7,13 (4H, m), 7,53 (1H, d), 8,27 (1H, d), 10,95 (1H, s), 12,25 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 783,7.

Ejemplo 129

Intermedio 129a:

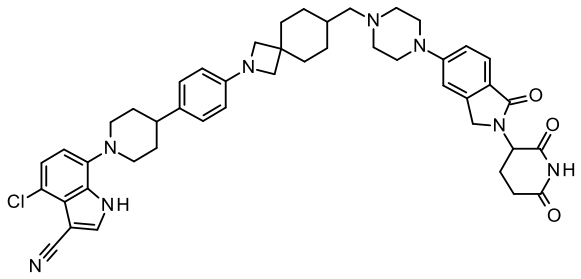
4-cloro-7-(4-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60d usando el intermedio 128i y el intermedio 1b para dar el compuesto del título (500 mg, 44 %) como una goma marrón. ^1H NMR δ 0,78–0,93 (6H, m), 0,95–1,27 (2H, m), 1,34 (3H, h), 1,48 (4H, dt), 1,66 (2H, d), 1,79–1,89 (3H, m), 1,92 (2H, d), 1,98 (1H, d), 2,72–2,86 (2H, m), 3,33 (10H, s), 3,34–3,42 (2H, m), 3,53 (2H, dt), 4,12 (1H, d), 6,39 (2H, d), 6,87 (1H, t), 7,09 (2H, d), 7,14–7,27 (1H, m), 7,28–7,4 (1H, m), 8,3–8,37 (1H, m), 12,27 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 617,0.

Ejemplo 129:

4-cloro-7-(4-{4-[7-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

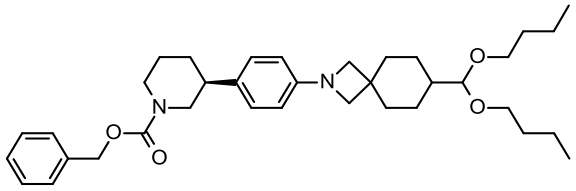


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 128 usando 4-cloro-7-(4-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 1i para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (9,5 mg, 9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,09 (2H, d), 1,54 (2H, t), 1,83 (5H, d), 1,89–2,11 (5H, m), 2,3–2,47 (1H, m), 2,60 (2H, d), 2,79 (2H, t), 2,85–2,99 (1H, m), 3,02 (2H, s), 3,13 (2H, d), 3,40 (4H, t), 3,56 (6H, d), 3,98 (2H, d), 4,24 (1H, d), 4,37 (1H, d), 5,07 (1H, dd), 6,51 (2H, s), 6,88 (1H, d), 7,1–7,21 (5H, m), 7,60 (1H, d), 8,34 (1H, d), 10,97 (1H, s), 12,33 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 799,3.

Ejemplo 130

Intermedio 130a:

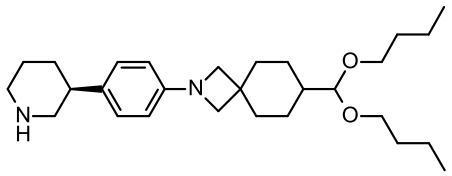
(3*S*)-3-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando el intermedio 128g y el intermedio 9d para dar el compuesto del título (2,5 g, 90 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,88 (5H, t), 1,03 (1H, q), 1,17 (2H, t), 1,32 (3H, qd), 1,36–1,46 (1H, m), 1,43–1,65 (5H, m), 1,68 (3H, dd), 1,85 (3H, t), 1,99 (2H, s), 2,42–2,84 (6H, m), 3,28–3,41 (4H, m), 3,46 (2H, s), 3,86–4,11 (2H, m), 5,09 (2H, d), 6,34 (2H, d), 7,02 (2H, d), 7,36 (5H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 577,4.

Intermedio 130b:

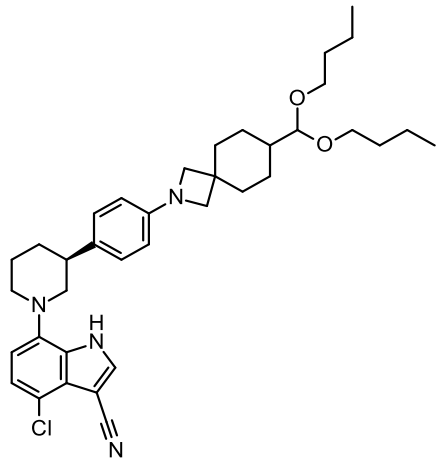
7-(dibutoximetil)-2-{4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil}-2-azaespiro[3.5]nonano



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60c usando (3*S*)-3-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (800 mg, 69 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,04 (2H, q), 1,13–1,55 (10H, m), 1,64 (3H, m), 1,73–1,94 (4H, m), 2,51 (3H, p), 2,66–2,99 (3H, m), 3,13–3,26 (2H, m), 3,28–3,92 (8H, m), 3,95–4,28 (1H, m), 6,37 (2H, d), 7–7,1 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 443,2.

Intermedio 130c:

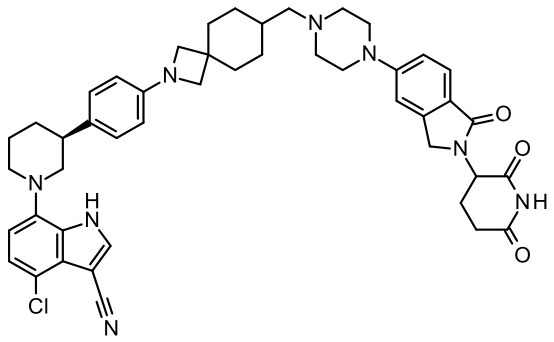
4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60d usando 7-(dibutoximetil)-2-{4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil}-2-azaespiro[3.5]nonano y el intermedio 1b para dar el compuesto del título 150 mg, 43 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,77 (1H, s), 0,88 (4H, t), 1,07 (1H, dd), 1,27–1,4 (2H, m), 1,4–1,53 (3H, m), 1,57 (2H, d), 1,65 (1H, d), 1,85–1,97 (7H, m), 2,18 (6H, t), 2,70 (8H, s), 3,36–3,6 (5H, m), 6,35 (1H, d), 6,83 (1H, dd), 6,96–7,26 (2H, m), 8,17 (3H, s), 8,40 (1H, d) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 617,3.

Ejemplo 130:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[7-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

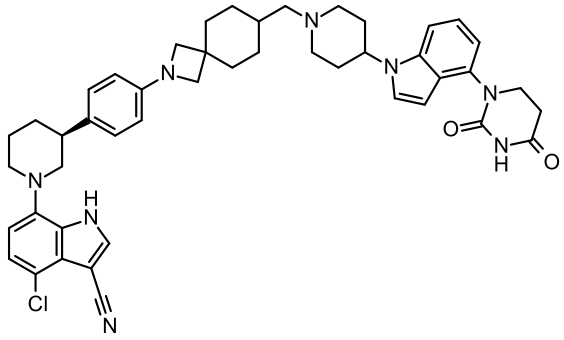


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 128 usando 4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[7-(dibutoximetil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 1i para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (18 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,04 (2H, s), 1,39 (1H, dd), 1,50 (4H, dt), 1,77 (3H, s), 1,88 (6H, d), 1,93–2,02 (1H, m), 2,31–2,49 (2H, m), 2,53–2,61 (3H, m), 2,62–2,74 (3H, m), 2,86–2,96 (2H, m), 2,99 (2H, d), 3,13 (1H, s), 3,37 (1H, s),3,46 (4H, d), 3,58 (1H, s), 3,87–4,07 (1H, m), 4,23 (1H, d), 4,35 (1H, d), 5,07 (1H, dd), 5,76 (1H, s), 6,36 (2H, d), 6,83 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,14 (2H, d), 7,57 (1H, s), 8,32 (1H, d), 10,97 (1H, s), 12,31 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 799,3.

Ejemplo 131:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[7-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)-2-

azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

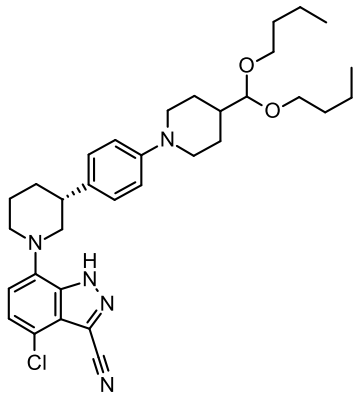


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 63 usando el intermedio 130c y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (19 mg, 20 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,09 (2H, s), 1,12–1,25 (1H, m), 1,54 (4H, d), 1,85 (4H, s), 1,9–1,95 (4H, m), 2,14 (2H, s), 2,51 (2H, d), 2,54–2,76 (3H, m), 2,77 (2H, t), 2,97 (3H, d), 3,30 (1H, d), 3,37 (1H, s), 3,47 (4H, d), 3,67 (1H, s), 3,78 (2H, t), 4,75 (1H, s), 6,37 (2H, d), 6,48 (1H, s), 6,91 (2H, dd), 7,08–7,21 (4H, m), 7,51 (2H, d), 8,32 (1H, d), 10,36 (1H, s), 12,32 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 783,2.

Ejemplo 132

Intermedio 132a:

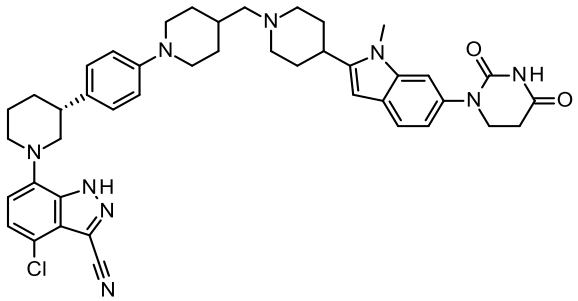
4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 60d usando el intermedio 21c y el intermedio 9c para dar el compuesto del título (180 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,22–1,42 (7H, m), 1,43–1,58 (5H, m), 1,59–1,79 (4H, m), 1,94 (3H, d), 2,56 (1H, d), 2,62–2,84 (2H, m), 3,00 (1H, t), 3,37–3,66 (7H, m), 4,18 (1H, d), 6,83–6,91 (2H, m), 6,94 (1H, d), 7,17 (2H, d), 7,28 (1H, d), 14,70 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 578,0.

Ejemplo 132:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

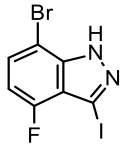


4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (180 mg, 0,31 mmol) y el intermedio 13c (133 mg, 0,31 mmol) se agitaron en ácido fórmico (2 ml) a 40 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con NMP (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en la forma de una sal de formato (40 mg, 16 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 1,22 (2H, d), 1,63 (4H, d), 1,74–2 (7H, m), 2,06 (2H, d), 2,22 (2H, d), 2,56–2,84 (7H, m), 2,96 (3H, s), 3,53–3,88 (9H, m), 6,24 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,83–6,98 (3H, m), 7,17 (3H, d), 7,32–7,48 (2H, m), 10,29 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 758,6.

Ejemplo 133

Intermedio 133a:

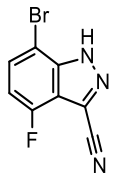
7-bromo-4-fluoro-3-yodo-1*H*-indazol



La solución de yodo (23,6 g, 93,01 mmol) se añadió a 7-bromo-4-fluoro-1*H*-indazol (10,0 g, 46,51 mmol) y KOH (10,4 g, 186,02 mmol) en DMF (180 ml) a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución $Na_2S_2O_3$ saturada (200 ml), se extrajo con EtOAc (400 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (8,0 g, 48,1 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 2,89 (2H, s), 7,96 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 340,7.

Intermedio 133b:

7-bromo-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

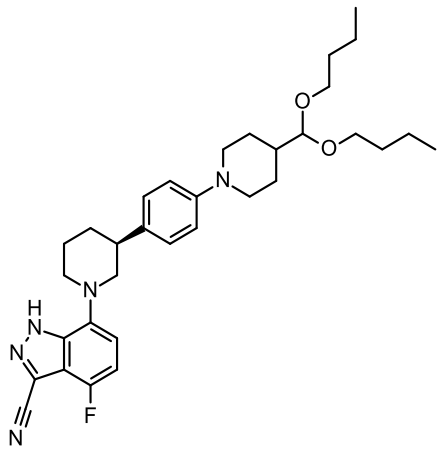


Se añadieron Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,814 g, 0,70 mmol), 7-bromo-4-fluoro-3-yodo-1*H*-indazol

(4,8 g, 14,08 mmol) y zinc(II) cianuro (1,98 g, 16,90 mmol) a DMF (50 ml) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en el reactor de microondas y después se enfrío a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con solución de $NaHCO_3$ (100 ml), solución de NaCl (50 ml), se secó sobre $Na2_SO4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 20 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (800 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 7,18 (1H, m), 7,46–7,63 (1H, m), 15,15 (1H, s); *m/z* ES^- $[M-H]^-$ = 237,9.

Intermedio 133c:

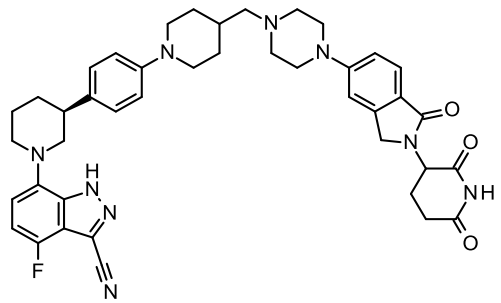
7-[(3*S*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60d usando 7-bromo-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo y el intermedio 11b para dar el compuesto del título (472 mg, 50 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,2–1,41 (7H, m), 1,42–1,56 (5H, m), 1,71 (3H, d), 1,79–2 (3H, m), 2,57–2,73 (2H, m), 3,00 (1H, t), 3,27–3,46 (5H, m), 3,51–3,7 (4H, m), 4,17 (1H, d), 6,85 (2H, d), 6,96–7,34 (4H, m), 14,69 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 562,1.

Ejemplo 133:

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

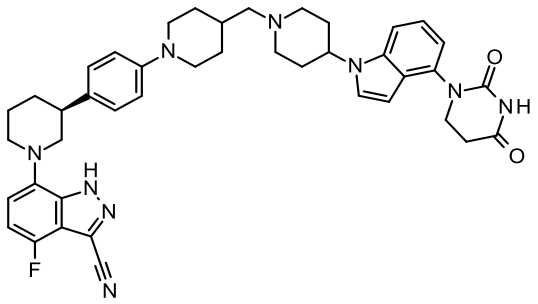


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 123 usando 7-[(3*S*)-3-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo y el intermedio 1i para dar el compuesto del título en la forma de una sal de

formato (98 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (2H, tt), 1,51–1,72 (2H, m), 1,75–2,01 (6H, m), 2,21 (2H, d), 2,36 (1H, tt), 2,51 (3H, s), 2,56–2,77 (5H, m), 2,83–3,03 (2H, m), 3,30 (4H, s), 3,45 (3H, d), 3,62 (2H, d), 4,16–4,38 (2H, m), 5,06 (1H, dd), 6,87 (3H, d), 6,97–7,1 (3H, m), 7,17 (2H, d), 7,53 (1H, d), 10,95 (1H, s), 14,67 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 744,4.

Ejemplo 134:

7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

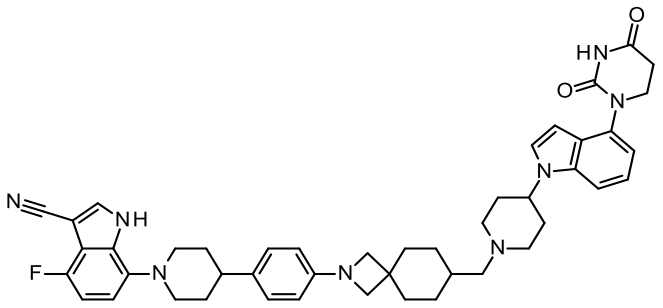


El intermedio 133c (235 mg, 0,42 mmol) se agitó en ácido fórmico (1 ml) a 60 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con NMP (2 ml). Se añadió el intermedio 5f (203 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en la forma de una sal de formato

(138 mg, 45,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (2H, q), 1,57 (2H, dd), 1,81 (2H, d), 1,97 (7H, h), 2,09–2,28 (4H, m), 2,55–2,85 (6H, m), 2,99 (3H, d), 3,45 (2H, t), 3,62 (2H, d), 3,78 (2H, t), 4,38 (1H, dq), 6,42 (1H, d), 6,87 (3H, d), 6,93–7,08 (2H, m), 7,16 (3H, d), 7,52 (2H, dd), 10,35 (1H, s), 14,63 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 728,4.

Ejemplo 135:

7-(4-{4-[7-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



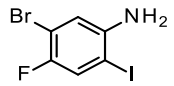
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 134 usando el intermedio 128j y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (7 mg, 5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,97 (2H, d), 1,44–1,55 (3H, m), 1,73 (4H, s), 1,75–1,86 (6 m), 1,90 (4H, d), 1,95 (4H, s), 2,16 (2H, dd), 2,7–2,8 (3H, m), 2,98 (2H, d), 3,39 (2H, d), 3,78 (3H, t), 4,37 (1H, s), 6,37–6,44 (3H, m), 6,81

(1H, d), 6,96 (2H, d), 7,06–7,17 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,46 (1H, s), 10,34 (1H, s) 1H no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 767,7.

Ejemplo 136

Intermedio 136a:

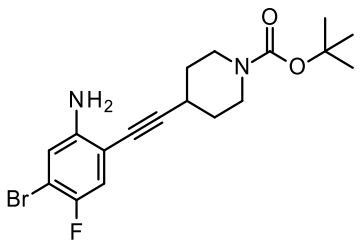
5-Bromo-4-fluoro-2-yodoanilina



Se añadió 1-bromo-2-fluoro-4-yodo-5-nitrobenceno (10,0 g, 28,91 mmol) a cloruro de amonio (7,7 g, 144,55 mmol) y hierro (8,0 g, 144,55 mmol) en MeOH (100 ml) y agua (25,00 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 30 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (5,2 g, 56,9 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 5,30 (2H, s), 7,00 (1H, d), 7,57 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 315,7.

Intermedio 136b:

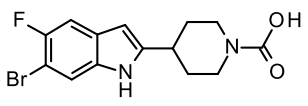
4-[(2-Amino-4-bromo-5-fluorofenil)etinil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 103a usando 5-bromo-4-fluoro-2-yodoanilina y 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título (5,0 g, 76 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,41 (9H, s), 1,49–1,63 (2H, m), 1,75–1,9 (2H, m), 2,87 (1H, dd), 3,10 (2H, t), 3,6–3,74 (2H, m), 5,36 (2H, s), 6,96 (1H, d), 7,11 (1H, d); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 396,9.

Intermedio 136c:

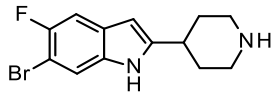
Ácido 4-(6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)piperidina-1-carboxílico



Se añadió cloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) (0,653 g, 2,52 mmol) a 4-[(2-amino-4-bromo-5-fluorofenil)etinil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 12,59 mmol) en DMF (80 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h, se enfrío a TA y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 50 % MeOH en agua (0,1 % ácido fórmico) para dar el compuesto del título (700 mg, 16,3 %) como una espuma marrón. ^{1}H NMR δ 1,79 (2H, q), 2,11 (2H, d), 2,86–3,05 (3H, m), 3,28 (2H, d), 6,14–6,29 (1H, m), 7,40 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 11,39 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 341,0.

Intermedio 136d:

6-bromo-5-fluoro-2-(piperidin-4-il)-1*H*-indol

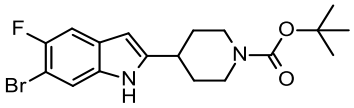


Se añadió HCl (1,25M en MeOH, 3 ml, 12,00 mmol) a ácido 4-(6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)piperidina-1-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. El solvente se evaporó para proporcionar el producto

crudo que se usó sin purificación adicional. *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 297,0.

Intermedio 136e:

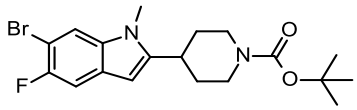
4-(6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió DMAP (103 mg, 0,84 mmol) a 6-bromo-5-fluoro-2-(piperidin-4-il)-1*H*-indol (500 mg, 1,68 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,586 ml, 2,52 mmol) y DIPEA (0,882 ml, 5,05 mmol) en MeOH (5 ml) a TA durante 16 h. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (300 mg, 44,9 %) como un sólido marrón. ^1H NMR δ 1,42 (9H, s), 1,47–1,64 (2H, m), 1,9–2,03 (2H, m), 2,78–2,96 (3H, m), 4,04 (2H, d), 6,20 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 11,20 (1H, s).

Intermedio 136f:

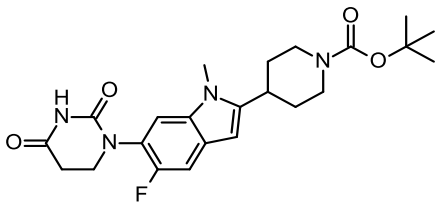
4-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 103c usando 4-(6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para dar el compuesto del título (1,4 g, 67 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,43 (9H, s), 1,93 (2H, d), 2,74 (1H, t), 2,86–3,05 (2H, m), 3,72 (3H, d), 4,07 (2H, d), 5,76 (1H, s), 6,26 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,50 (1H, d), 10,43 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 412,0.

Intermedio 136g:

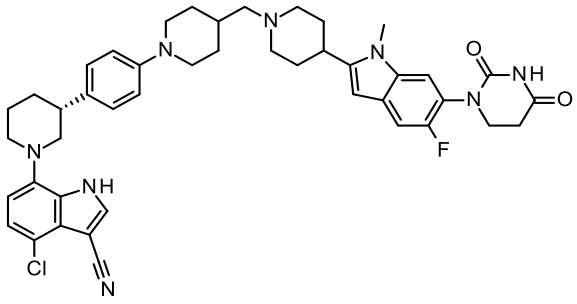
4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 102b usando 4-(6-bromo-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 1,3-diazinano-2,4-diona para dar el compuesto del título (750 mg, 35 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,16 (9H, s), 6,59–6,81 (2H, m), 7,24 (5H, p), 7,55–7,8 (3H, m), 8,45 (4H, d), 8,79 (2H, dd), 10,99 (1H, s), 12,04 (1H, d), 12,19–12,31 (1H, m), 15,16 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M-terc-Bu+H]^+$ = 389,0.

Ejemplo 136:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



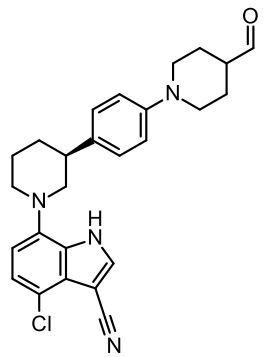
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 123 usando 4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y el intermedio

21d para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (35 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,14–1,29 (2H, m), 1,56 (1H, t), 1,62–1,71 (3H, m), 1,75–1,84 (3H, m), 1,91 (4H, s), 2,06 (2H, t), 2,20 (2H, d), 2,63 (4H, dt), 2,75 (3H, q), 2,95 (3H, d), 3,41 (2H, d), 3,62 (2H, d), 3,71 (5H, d), 6,25 (1H, s), 6,79 (1H, d), 6,87 (2H, d), 7,09 (1H, d), 7,16 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,49 (1H, d), 8,26 (1H, s), 10,42 (1H, s),12,38 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 775,4.

Ejemplo 137

Intermedio 137a:

4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo

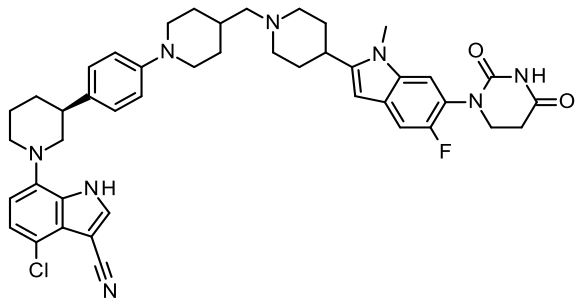


El intermedio 11c (200 mg, 0,35 mmol) se agitó en ácido fórmico (0,5 ml) a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrío a TA y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido crudo que se usó sin purificación

adicional. ^{1}H NMR δ 1,08–1,31 (1H, m), 1,46–1,68 (2H, m), 1,77–2,03 (4H, m), 2,42–2,55 (4H, m), 2,6–2,85 (3H, m), 3,00 (1H, t), 3,34 (2H, t), 3,46–3,59 (2H, m), 6,72–6,96 (2H, m), 7,15 (2H, dd), 8,31 (1H, d), 9,63 (1H, d), 12,75 (2H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 447,0.

Ejemplo 137:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

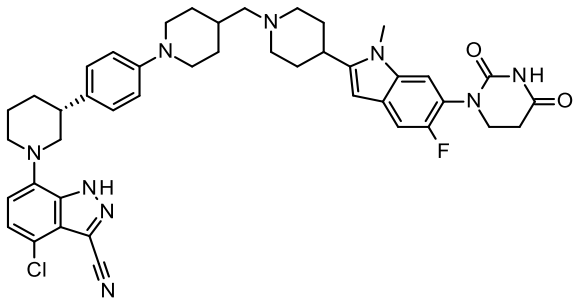


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 123 usando 4-cloro-7-{(3*S*)-3-[4-(4-formilpiperidin-1-il)fenil]piperidin-1-il}-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 136g para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (75 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (2H, t), 1,51–1,71 (4H, m), 1,79 (2H, d), 1,91 (5H, q), 2,05 (2H, t), 2,19 (2H, d), 2,52 (1H, s), 2,55–2,7 (4H, m),

2,74 (3H, t), 2,96 (3H, t), 3,26–3,4 (3H, m), 3,62 (2H, d), 3,70 (1H, s), 3,73 (2H, d), 6,25 (1H, s), 6,85 (3H, dd), 7,15 (3H, dd), 7,30 (1H, d), 7,49 (1H, d), 8,32 (1H, s), 10,43 (1H, s), 12,29 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 775,4.

Ejemplo 138:

4-cloro-7-[(3*R*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

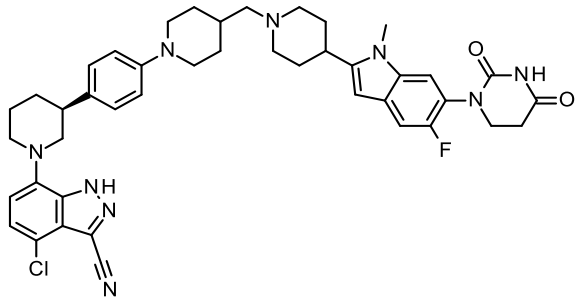


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 123 usando el intermedio 132a y el intermedio 136g para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (153 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (2H, q), 1,64 (4H, dt), 1,80 (2H, d), 1,91 (5H, t), 2,11 (2H, t), 2,24 (2H, d), 2,57–2,82 (7H, m), 2,98 (3H, d), 3,53 (2H, t), 3,63 (2H, d), 3,72 (5H, t), 6,26 (1H, s), 6,89 (3H, dd), 7,18 (2H, d),

7,25 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,49 (1H, d), 10,42 (1H, s), 14,44 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 776,5.

Ejemplo 139:

4-cloro-7-[(3*S*)-3-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il]-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

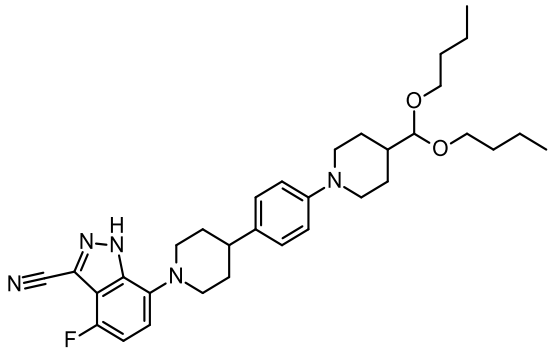


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 123 usando el intermedio 9g y el intermedio 136g para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (94 mg, 24 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (2H, t), 1,56–1,72 (4H, m), 1,80 (2H, d), 1,91 (5H, t), 2,10 (2H, t), 2,24 (2H, d), 2,58–2,83 (7H, m), 2,98 (3H, d), 3,49–3,57 (2H, m), 3,63 (2H, d), 3,71 (5H, d), 6,26 (1H, s), 6,88 (3H, dd), 7,18 (2H, d), 7,24 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,49 (1H, d), 10,43 (1H, s), 14,45 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 776,4.

Ejemplo 140

Intermedio 140a:

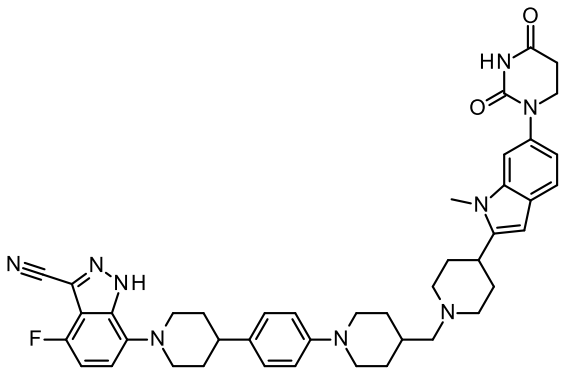
7-(4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60d usando el intermedio 133b y el intermedio 1e para dar el compuesto del título (210 mg, 33 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,96 (8H, t), 1,28 (1H, s), 1,39–1,47 (4H, m), 1,56–1,62 (4H, m), 1,78 (1H, dtd), 1,91 (2H, d), 2,01 (3H, s), 2,67 (3H, dt), 2,91 (2H, td), 3,42–3,54 (5H, m), 3,61–3,74 (4H, m), 4,23 (1H, d), 6,87–6,99 (4H, m), 7,14–7,21 (2H, m); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 562,4.

Ejemplo 140:

7-(4-{4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

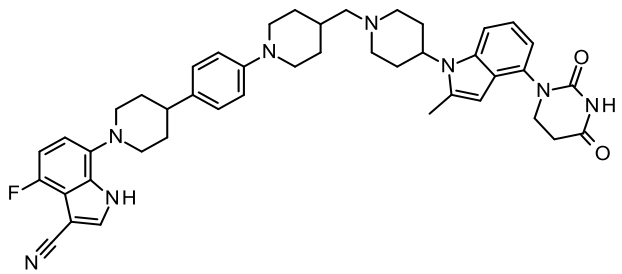


Se agitó 7-(4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (100 mg, 0,18 mmol) en ácido fórmico (0,5 ml) a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrío a TA y se evaporó a sequedad. El Intermedio 13c (200 mg, 0,47 mmol) se agitó en ácido fórmico (2 ml) a 40 °C durante 1 h. El solvente se preparó a sequedad. Los dos residuos se disolvieron en NMP (1,5 ml) y se añadió acetato de sodio (19,01 mg, 0,23 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 16 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A) dio el compuesto del título en la forma de una sal de formato (41 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24 (2H, s), 1,67 (3H, s), 1,84

(4H, t), 1,94 (4H, s), 2,11 (2H, s), 2,25 (2H, s), 2,57–2,68 (4H, m), 2,69–2,85 (5H, m), 2,95–3,03 (2H, m), 3,56 (2H, s), 3,66 (5H, d), 3,79 (2H, s), 6,24 (1H, s), 6,91 (4H, d), 7,03 (1H, s), 7,14 (2H, d), 7,36 (1H, s), 7,43 (1H, d), 10,26–10,31 (1H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 742,4.

Ejemplo 141:

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carbonitrilo

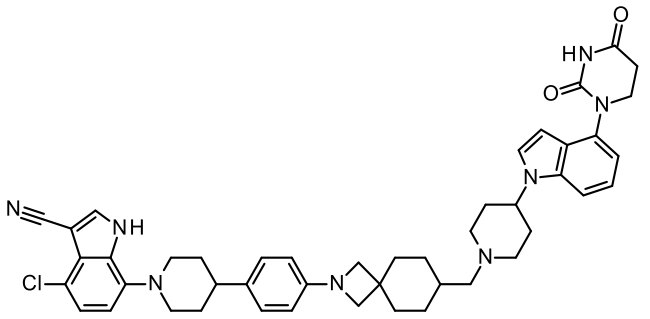


Una suspensión de intermedio 2d (82 mg, 0,19 mmol) y el intermedio 114e (100 mg, 0,20 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a TA durante 5 mins seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,23 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se añadió gota a gota a una solución agitada de $NaHCO_3$ sat.:agua (1:2, 5 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y después se secó bajo vacío a 45 °C para proporcionar el producto crudo. La purificación por HPLC preparativa (Columna A, Eluyente A)

dio el compuesto del título en la forma de una sal de formato (83 mg, 58,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,19 – 1,32 (3H, m), 1,62 – 1,73 (1H, m), 1,73 – 1,81 (2H, m), 1,86 (4H, s), 1,9 – 2,04 (2H, m), 2,14 (2H, t), 2,26 (2H, d), 2,38 – 2,47 (4H, m), 2,53 – 2,69 (3H, m), 2,7 – 2,83 (4H, m), 3,03 (2H, d), 3,38 (2H, d), 3,67 (2H, d), 3,74 (2H, t), 4,24 (1H, s), 6,16 (1H, s), 6,83 (1H, dd), 6,87 – 6,96 (4H, m), 7,03 – 7,09 (1H, m), 7,14 (2H, d), 7,48 (1H, d), 8,26 (1H, s), 10,29 (1H, s), 12,24 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 741,5.

Ejemplo 142:

4-cloro-7-(4-{4-[7-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



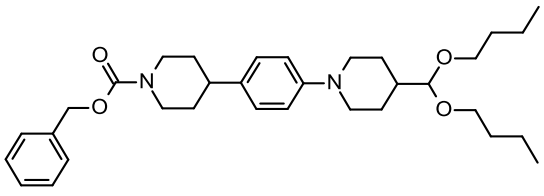
El intermedio 129a (80 mg, 0,13 mmol) se agitó en ácido fórmico (1 ml) a 60 °C durante 2 h. El solvente se evaporó y se diluyó con NMP (3 ml). El intermedio 5f (75 mg, 0,16 mmol) y acetato de sodio (10,63 mg, 0,13 mmol) se añadieron y se agitaron a TA durante 16 h. La mezcla de

reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 50 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (8,5 mg, 8,37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,11 (2H, d), 1,55 (2H, t), 1,85 (5H, s), 1,88 (0H, s), 1,97 (5H, d), 2,15 (2H, d), 2,34 (1H, d), 2,56 (1H, d), 2,64 (2H, d), 2,73–2,84 (4H, m), 2,99 (2H, d), 3,18 (2H, d), 3,43 (3H, d), 3,55 (4H, d), 3,79 (2H, t), 4,74 (1H, d), 6,50 (2H, dd), 6,88 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 7,05–7,23 (4H, m), 7,40 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,33 (1H, d), 10,36 (1H, s), 12,32 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 783,3.

Ejemplo 143

Intermedio 143a:

4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo

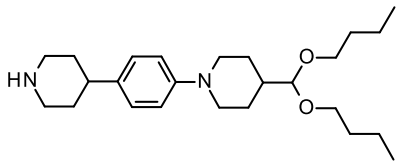


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 4-

(dibutoximetil)piperidina y el intermedio 1c para dar el compuesto del título (1,6 g, 37 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,33 (6H, m), 1,46–1,52 (5H, m), 1,72 (4H, d), 2,57 (2H, dd), 2,88 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,39 (2H, dt), 3,55 (2H, dt), 3,62 (2H, d), 4,12 (2H, d), 4,18 (1H, d), 5,09 (2H, s), 6,84 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,33–7,43 (5H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 537,5.

Intermedio 143b:

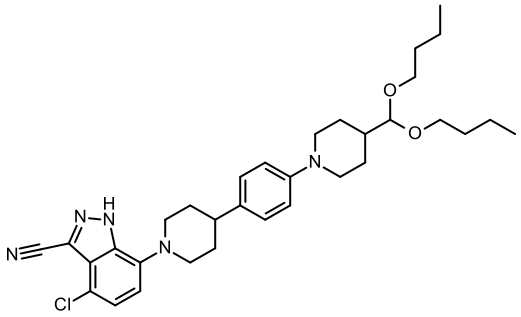
4-(dibutoximetil)-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 41c usando 4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidina-1-carboxilato de bencilo para dar el compuesto del título (950 mg, 84 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR δ 0,87 (6H, t), 0,99–1,55 (13H, m), 1,55–1,75 (5H, m), 2,39 (1H, d), 2,54 (3H, d), 2,97 (2H, d), 3,37 (2H, dt), 3,47–3,59 (3H, m), 3,61 (1H, s), 4,17 (1H, d), 6,77–6,88 (2H, m), 6,97–7,06 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 403,3.

Intermedio 143c:

4-cloro-7-(4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

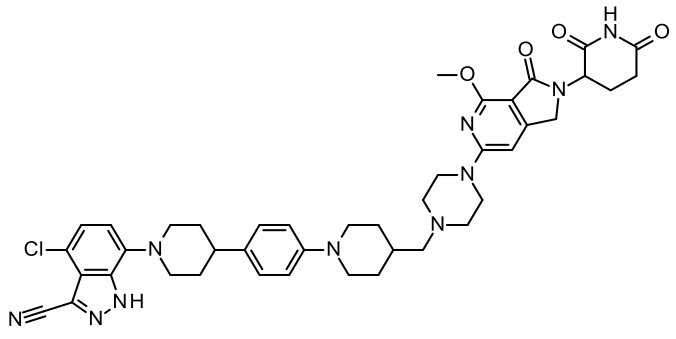


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 57b usando 4-(dibutoximetil)-1-[4-(piperidin-4-il)fenil]piperidina y el intermedio 9c para dar el compuesto del título (220 mg, 39 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,21–1,44 (8H, m), 1,43–1,57 (4H, m), 1,69–1,78 (1H, m), 1,86–2,03 (4H, m), 2,53–2,63 (3H, m), 2,82 (2H, t), 3,33–3,45 (4H, m), 3,5–3,62 (2H, m), 3,65 (2H, d), 4,20 (1H, d), 6,89 (1H, s), 6,88–7 (2H, m), 7,13 (2H, d), 7,32 (1H, d), 14,67 (1H, s). Sin datos de masa

Ejemplo 143:

4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-

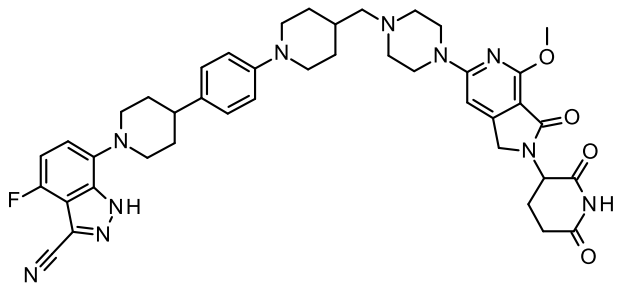
il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando 4-cloro-7-(4-{4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo y el intermedio 30e para dar el compuesto del título (16 mg, 9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,23 (2H, q), 1,69 (1H, s), 1,77–2,01 (7H, m), 2,22 (2H, d), 2,31 (1H, dd), 2,42–2,48 (4H, m), 2,57–2,67 (4H, m), 2,76–2,94 (3H, m), 3,62 (8H, d), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,91 (3H, dd), 7,13 (2H, d), 7,29 (1H, d), 10,92 (1H, s) un protón intercambiado; *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 791,4.

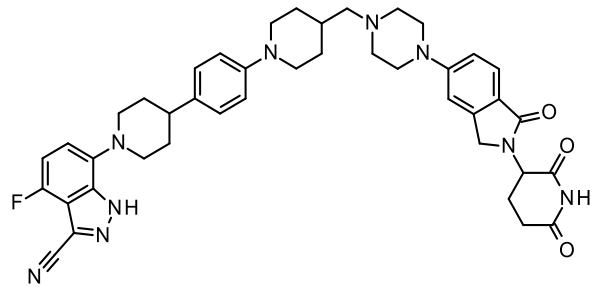
Ejemplo 144:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando el intermedio 140a y el intermedio 30e para dar el compuesto del título (18 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,25 (2H, q), 1,69 (1H, s), 1,82–1,96 (7H, m), 2,22 (2H, d), 2,24–2,38 (1H, m), 2,45 (4H, t), 2,54–2,69 (5H, m), 2,78 (2H, t), 2,83–2,96 (1H, m), 3,58–3,68 (7H, m), 3,89 (3H, s), 4,13 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,8–6,95 (3H, m), 7,01 (1H, t), 7,13 (2H, d), 10,92 (1H, s), 14,53 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 775,4.

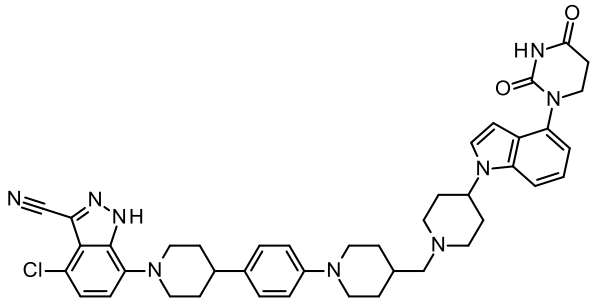
Ejemplo 145: 7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando el intermedio 140a y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (20 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24 (3H, tq), 1,69 (1H, d), 1,78–2 (7H, m), 2,23 (2H, d), 2,29–2,45 (1H, m), 2,53 (1H, s), 2,62 (4H, td), 2,79 (2H, dd), 2,91 (1H, ddd), 3,30 (6H, d), 3,55 (2H, d), 3,65 (2H, d), 4,15–4,41 (2H, m), 5,06 (1H, dd), 6,90 (3H, td), 6,98–7,18 (5H, m), 7,53 (1H, d), 10,96 (1H, s), 14,51 (1H, s); *m/z*: ES$^-$ $[M-H]^-$ = 742,2.

Ejemplo 146:

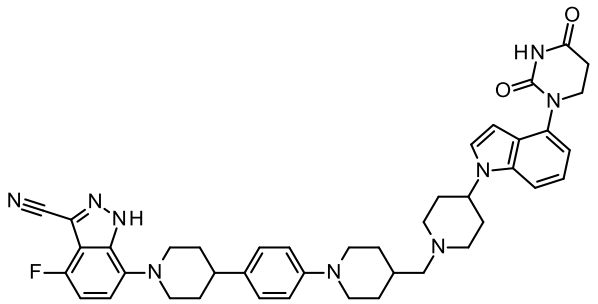
4-cloro-7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 62 usando el intermedio 143c y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (15 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24 (2H, d), 1,68 (1H, s), 1,81–2,07 (10H, m), 2,23 (4H, dd), 2,6–2,69 (3H, m), 2,72–2,87 (4H, m), 3,02 (2H, d), 3,62 (4H, dd), 3,78 (2H, t), 4,37–4,41 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,88–7 (4H, m), 7,1–7,19 (3H, m), 7,29 (1H, d), 7,48–7,57 (2H, m), 10,34 (1H, s), 14,55 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 744,4.

Ejemplo 147:

7-(4-{4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

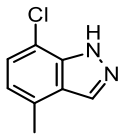


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 62 usando el intermedio 140a y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (15 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,25 (2H, q), 1,69 (1H, s), 1,82–1,88 (4H, m), 1,91–2,09 (6H, m), 2,20 (2H, t), 2,28 (2H, d), 2,55–2,69 (3H, m), 2,74–2,85 (4H, m), 3,03 (2H, d), 3,53 (2H, d), 3,66 (2H, d), 3,79 (2H, t), 4,37–4,42 (1H, m), 6,43 (1H, d), 6,87–7,01 (4H, m), 7,06 (1H, t), 7,11–7,2 (3H, m), 7,49–7,58 (2H, m), 10,34 (1H, s), 14,55 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 728,4.

Ejemplo 148

Intermedio 148a:

7-cloro-4-metil-1*H*-indazol

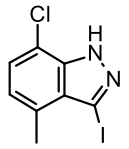


Se añadió Pd(dppf)Cl_2 (0,632 g, 0,86 mmol) a K_2CO_3 (2,388 g, 17,28 mmol), 4-bromo-7-cloro-1*H*-indazol (2,0 g, 8,64 mmol) y trimetilboroxina (1,62 g, 12,96 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 30 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h y después se enfrío a TA. La mezcla de

reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), solución de NaCl, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 20 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,3 g, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 2,54 (3H, s), 6,89 (1H, d), 7,31 (1H, d), 8,23 (1H, d), 13,53 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 167,1.

Intermedio 148b:

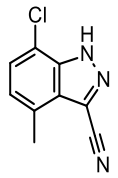
7-cloro-3-yodo-4-metil-1*H*-indazol



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 113a usando 7-cloro-4-metil-1*H*-indazol para dar el compuesto del título (1,9 g, 87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 2,72 (3H, s), 6,83 (1H, dd), 7,31 (1H, d) 1H no observado; *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 292,9.

Intermedio 148c:

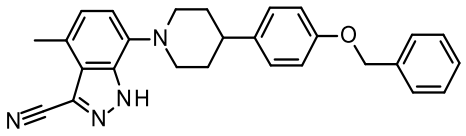
7-cloro-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 113b usando 7-cloro-3-yodo-4-metil-1*H*-indazol para dar el compuesto del título (590 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 2,67 (3H, d), 7,12 (1H, d), 7,51 (1H, d), 14,85 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 192,0.

Intermedio 148d:

7-{4-[4-(benziloxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

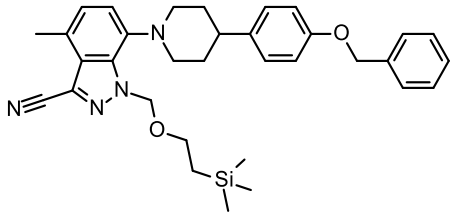


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 23a usando 7-cloro-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo y el intermedio 27b para dar el compuesto del título (380 mg, 45 %) como un sólido

blanco. ^{1}H NMR δ 1,80 – 2,00 (4H, m), 2,60 (3H, s), 2,59 – 2,66 (1H, m), 2,67 – 2,83 (2H, m), 3,44 – 3,54 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,82 – 6,91 (1H, m), 6,92 – 7,03 (3H, m), 7,16 – 7,25 (2H, m), 7,28 – 7,48 (5H, m), 14,26 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 423,2.

Intermedio 148e:

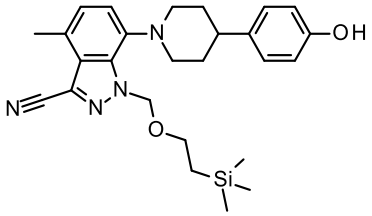
7-{4-[4-(benziloxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 27d usando 7-cloro-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (400 mg, 87 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ -0,12 (9H, s), 0,83 (2H, dt), 1,84 (4H, s), 2,48 – 2,54 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,82 (2H, s), 3,24 (2H, d), 3,66 (2H, t), 5,06 (2H, d), 6,09 (2H, s), 6,88 – 6,99 (2H, m), 7,10 (1H, d), 7,16 – 7,26 (3H, m), 7,28 – 7,38 (3H, m), 7,39 – 7,48 (2H, m); *m/z*: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 553,3.

Intermedio 148f:

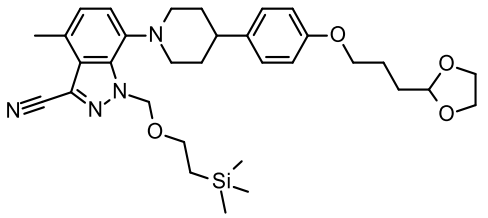
7-[4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il]-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 27e usando 7-{4-[4-(benziloxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (280 mg, 96 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ -0,08 (9H, s), 0,82 (2H, t), 1,79 – 1,89 (4H, m), 2,55 – 2,61 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,79 – 2,89 (2H, m), 3,25 (2H, d), 3,68 (2H, t), 6,10 (2H, s), 6,67 – 6,76 (2H, m), 7,06 – 7,15 (3H, m), 7,26 (1H, d), 9,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 463,2.

Intermedio 148g:

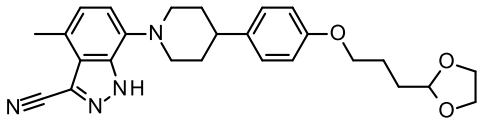
7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



Se añadió K_2CO_3 (233 mg, 1,69 mmol) a 7-[4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il]-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (260 mg, 0,56 mmol) y 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano (219 mg, 1,12 mmol) in MeCN (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h y después se enfrío a TA. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (0,26 g, 80 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ -0,22 (9H, s), 0,64 – 0,83 (2H, m), 1,55 – 1,80 (8H, m), 2,50 – 2,57 (3H, m), 2,70 – 2,77 (3H, m), 3,10 – 3,20 (2H, m), 3,51 – 3,61 (2H, m), 3,63 – 3,72 (2H, m), 3,75 – 3,81 (2H, m), 3,82 – 3,89 (2H, m), 4,73 (1H, t), 5,99 (2H, s), 6,69 – 6,87 (2H, m), 6,94 – 7,05 (1H, m), 7,03 – 7,16 (2H, m), 7,16 (1H, d); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 577,4.

Intermedio 148h:

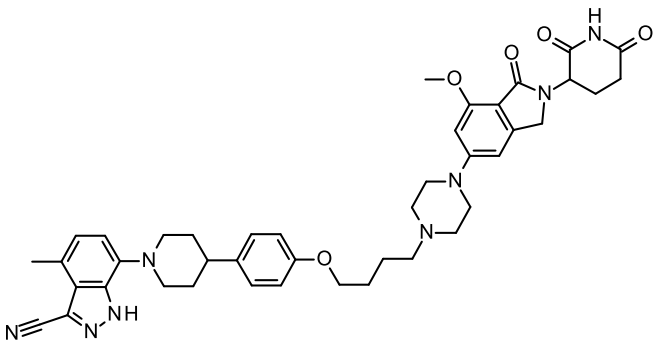
7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 27g usando 7-(4-{4-[3-(1,3-fioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-indazol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (120 mg, 67 %) como un sólido blanco. *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 447,2.

Ejemplo 148:

7-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]piperidin-1-il}-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

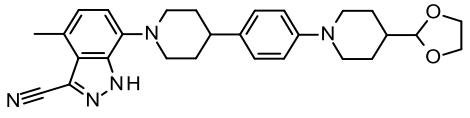


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando 7-(4-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo y el intermedio 7c para dar el compuesto del título (16 mg, 9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,63 (2H, q), 1,76 (2H, t), 1,82 – 2,01 (5H, m), 2,40 (2H, t), 2,58 (1H, s), 2,63 (3H, t), 2,80 (2H, q), 2,83 – 2,96 (2H, m), 3,29 (4H, d), 3,34 (5H, s), 3,51 (2H, d), 3,84 (3H, d), 4,00 (2H, dt), 4,10 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,92 – 5,01 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,85 – 7,03 (4H, m), 7,21 (2H, dd), 10,91 (1H, s), 14,28 (1H, s); *m/z*: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 745,4.

Ejemplo 149

Intermedio 149a:

7-(4-{4-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo

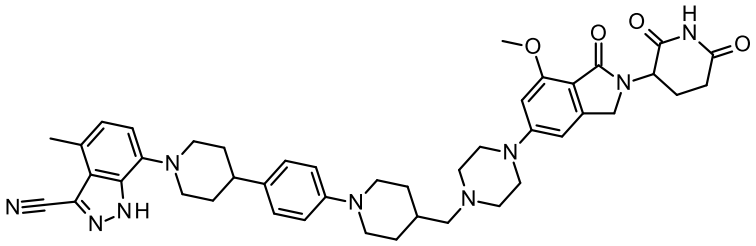


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 23a usando el intermedio 148c y el intermedio 1e para dar el compuesto del título (90 mg, 28 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ

1,30 – 1,48 (2H, m), 1,54 – 1,65 (1H, m), 1,67 – 1,77 (2H, m), 1,83 – 1,89 (2H, m), 1,90 – 2,00 (2H, m), 2,49 – 2,63 (7H, m), 2,73 – 2,82 (1H, m), 3,43 – 3,53 (2H, m), 3,61 – 3,71 (2H, m), 3,71 – 3,92 (4H, m), 4,60 (1H, d), 6,82 – 6,93 (3H, m), 6,99 (1H, d), 7,11 (2H, d), 14,25 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 472,3.

Ejemplo 149:

7-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



Se agitó 7-(4-{4-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)piperidin-1-il]fenil}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (80 mg, 0,17 mmol) en ácido fórmico (2 ml) a 60 °C durante 3 h. El solvente se evaporó para dar un residuo.

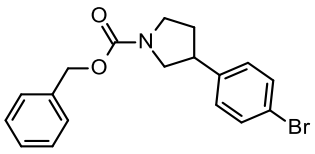
El intermedio 7c (70,7 mg, 0,15 mmol) también se agitó en ácido fórmico (2 ml) a 40 °C durante 1 h. El solvente se evaporó para dar un residuo. Los dos residuos se combinaron en NMP (2 ml) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de

reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de $NaHCO_3$. La capa orgánica se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 10 % MeOH en DCM para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 100 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (9,3 mg, 3,5 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,16 – 1,27 (2H, m), 1,67 – 1,71 (1H, m), 1,77 – 2,02 (7H, m), 2,20 – 2,38 (3H, m), 2,54 (4H, s), 2,56 – 2,68 (6H, m), 2,72 – 2,82 (2H, m), 2,82 – 2,95 (2H, m), 3,27 – 3,32 (4H, m), 3,47 – 3,54 (2H, m), 3,61 – 3,68 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,10 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,49 (1H, d), 6,61 (1H, s), 6,85 – 6,94 (3H, m), 7,00 (1H, d), 7,10 – 7,17 (2H, m), 10,91 (1H, s), 14,15 (1H, s); *m/z*: ES^+ $[M+H]^+$ = 770,5.

Ejemplo 150

Intermedio 150a:

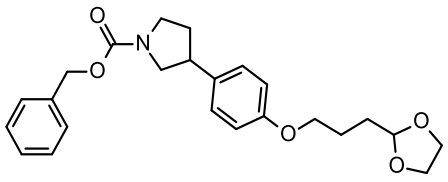
3-(4-bromofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60a usando 3-(4-bromofenil)pirrolidina y carbonoclorhidato de bencilo para dar el compuesto del título (4,4 g, 92 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,94 – 2,09 (1H, m), 2,27 – 2,35 (1H, m), 3,31 – 3,41 (2H, m), 3,45 – 3,56 (1H, m), 3,68 – 3,72 (1H, m), 3,88 – 3,93 (1H, m), 5,19 (2H, s), 7,08 – 7,16 (2H, m), 7,29 – 7,47 (5H, m), 7,43 – 7,50 (2H, m); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 360,1.

Intermedio 150b:

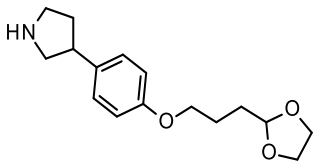
3-{4-[3-(1,3-Dioxolan-2-il)propoxi]fenil}pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



Se añadió RockPhos Pd G3 (0,465 g, 0,56 mmol) a 3-(4-bromofenil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (2,0 g, 5,55 mmol), 1,3-dioxolano-2-propanol (1,29 g, 8,33 mmol), Cs_2CO_3 (3,62 g, 11,10 mmol) y RockPhos (0,260 g, 0,56 mmol) en tolueno (30 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrío a TA y el

solvente se evaporó a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 40 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,0 g, 43,8 %) como una goma incolora. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,82 – 1,93 (3H, m), 1,92 – 2,09 (3H, m), 2,25 – 2,29 (1H, m), 3,31 – 3,44 (2H, m), 3,44 – 3,53 (1H, m), 3,63 – 3,79 (1H, m), 3,82 – 4,07 (6H, m), 4,96 (1H, t), 5,19 (2H, d), 6,87 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,30 – 7,43 (5H, m); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 412,2.

Intermedio 150c: 3-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}pirrolidina



Se añadió Pd/C (10 %, 0,517 g, 0,49 mmol) a 3-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 2,43 mmol) en MeOH (10 ml) bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con DCM (50 ml) y se secó en horno de vacío para dar el compuesto del título (0,630 g, 93 %) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,19–1,31 (1H, m), 1,74–1,89 (2H, m), 1,84–1,98 (3H, m), 2,02 (1H, d),

2,14–2,31 (1H, m), 2,84 (1H, t), 3,06–3,28 (1H, m), 3,29–3,44 (1H, m), 3,66–4,05 (7H, m), 4,94 (1H, t), 6,78–6,89 (2H, m), 7,1–7,18 (2H, m); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 278,0.

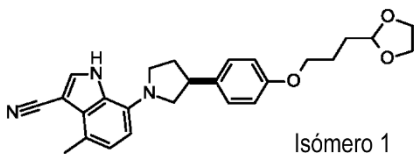
Intermedios 150d y el intermedio 151a

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando 3-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}pirrolidina y el intermedio 8a para dar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una Columna: CHIRALPAKIA-3 4,6*50 mm 3 µm; tasa de flujo: 1 ml/min; Fase móvil A: Hex(0,1 % DEA), Fase móvil B: EtOH (1:1); para dar, en orden de elución, **intermedio 150d** (isómero 1, 95 mg, 50 %, >99 % ee) y el intermedio **151a** (isómero 2, 90 mg, 47 %, >99 % ee).

Intermedio 150d:

7-[(3*S**)-3-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}pirrolidin-1-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

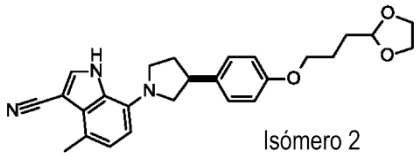


Isómero 1

Intermedio 151a:

7-[(3*R**)-3-{4-[3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi]fenil}pirrolidin-1-il]-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



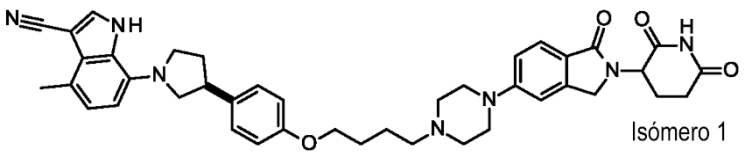
Isómero 2

^{1}H NMR δ 1,74–1,8 (9H, m), 2,36 (1H, s), 2,55 (3H, s), 3,56–3,63 (1H, m), 3,69–3,8 (3H, m), 3,87–3,91 (1H, m), 3,93–4,01 (2H, m), 4,85 (1H, t), 6,43 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,89 (2H, d), 7,28 (2H, d), 8,07 (1H, d), 11,59 (1H, s).

Ejemplo 150:

7-{(3*S**)-3-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]pirrolidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

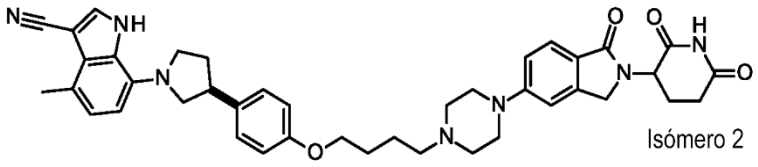


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 150d y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (6 mg, 4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,59–1,64 (2H, m), 1,7–1,79 (2H, m), 1,9–2,05 (2H, m), 2,31–2,43 (5H, m), 2,55 (4H, s), 2,59 (1H, s), 2,69 (1H, d), 2,88 (1H, d), 3,27 (5H, d), 3,45 (3H, s), 3,60 (1H, d), 3,71 (1H, s), 3,98 (2H, t), 4,19 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,90 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,52 (1H, d), 8,08 (1H, d), 10,95 (1H, s), 11,60 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 700,4.

Ejemplo 151:

7-{(3*R**)-3-[4-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}butoxi)fenil]pirrolidin-1-il}-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]

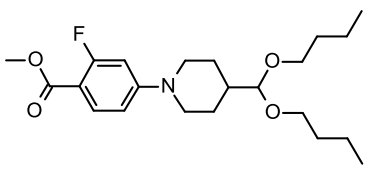


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 151a y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (12 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,59–1,64 (2H, m), 1,7–1,79 (2H, m), 1,9–2,05 (2H, m), 2,31–2,43 (5H, m), 2,55 (4H, s), 2,59 (1H, s), 2,69 (1H, d), 2,88 (1H, d), 3,27 (5H, d), 3,45 (3H, s), 3,60 (1H, d), 3,71 (1H, s), 3,98 (2H, t), 4,19 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,90 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,52 (1H, d), 8,08 (1H, d), 10,95 (1H, s), 11,60 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 700,4.

Ejemplo 152

Intermedio 152a:

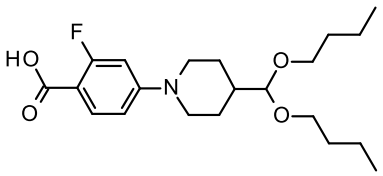
4-[4-(Dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (3,0 g, 35 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,21–1,38 (6H, m), 1,48 (4H, m), 1,70 (2H, d), 1,81 (1H, m), 2,77–2,88 (2H, m), 3,38 (2H, dt), 3,55 (2H, dt), 3,79 (3H, s), 3,94 (2H, d), 4,17 (1H, d), 6,67–6,79 (2H, m), 7,68 (1H, t); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 396,1.

Intermedio 152b:

Ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzoico

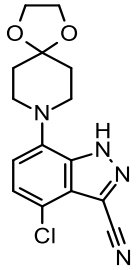


Se añadió 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzoato de metilo (900 mg, 2,28 mmol) a hidróxido de sodio (546 mg, 13,65 mmol) en agua (5 ml) y MeOH (5 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrío a TA y se acidificó con HCl (2M), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (570 mg, 63,3 %) como un sólido blanco que se usó sin purificación

adicional. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, d), 1,23–1,39 (7H, m), 1,48 (5H, dq), 1,66–1,74 (2H, m), 1,81 (1H, dtd), 2,81 (2H, td), 3,52–3,56 (2H, m), 3,92 (2H, d), 4,17 (1H, d), 6,61–6,79 (2H, m), 7,67 (1H, t), 12,36 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 382,2.

Intermedio 152c:

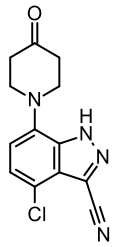
4-cloro-7-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando el intermedio 9c y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano para dar el compuesto del título (1,0 g, 53 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,82–2,03 (4H, m), 3,15 (4H, t), 4,02 (4H, d), 6,95 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 14,67 (1H, s); m/z: ES$^-$ $[M-H]^-$ = 317,1.

Intermedio 152d:

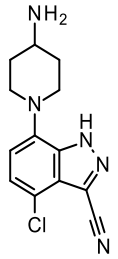
4-cloro-7-(4-oxopiperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



Se añadió 4-cloro-7-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 3,14 mmol) a ácido fórmico (13 ml) y se agitó a 40 °C durante 16 h. La reacción se enfrío a TA y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (0,580 g, 67,5 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 2,64 (4H, t), 3,43 (4H, t), 7,01 (1H, d), 7,33 (1H, d), 14,80 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 275,1.

Intermedio 152e:

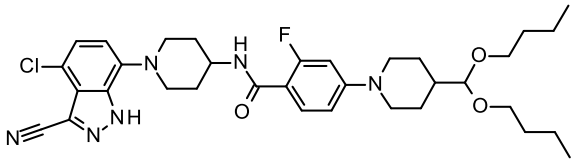
7-(4-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



Se añadió cianoborohidruro de sodio (320 mg, 5,10 mmol) a acetato de amonio (1,5 g, 20,39 mmol) y 4-cloro-7-(4-oxopiperidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (700 mg, 2,55 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 30 % MeOH en agua (0,2 % HCl) para dar el compuesto del título (400 mg, 56,9 %) como un sólido amarillo pálido. 1H NMR δ 1,75–2,1 (3H, m), 2,79 (1H, td), 3,50 (1H, d), 4,27 (6H, s), 6,93 (1H, d), 7,31 (1H, d), 14,82 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 276,2.

Intermedio 152f:

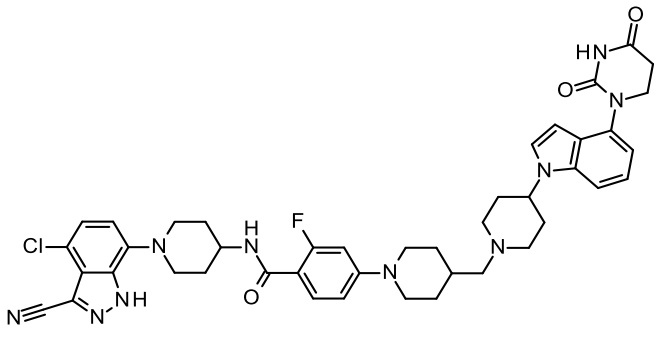
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



Se añadieron DIPEA (0,190 ml, 1,09 mmol) y HATU (138 mg, 0,36 mmol) a ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzoico (166 mg, 0,44 mmol) y 7-(4-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1*H*-indazol-3-carbonitrilo (100 mg, 0,36 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se enfrío a TA y se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (15 ml), salmuera saturada (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (110 mg, 47,5 %) como una goma amarilla; ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,33 (6H, dt), 1,43–1,59 (5H, m), 1,71 (3H, d), 1,81–2,04 (5H, m), 2,85 (3H, dd), 3,45–3,61 (4H, m), 3,8–3,95 (3H, m), 4,14–4,22 (1H, m), 5,77 (1H, s), 6,63–6,84 (2H, m), 6,95 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,69–7,9 (1H, m), 14,70 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 639,1.

Ejemplo 152:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida

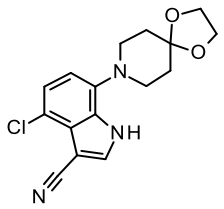


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (28 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,86 (1H, d), 1,17 (2H, d), 1,84 (5H, t), 1,99 (6H, d), 2,09–2,29 (4H, m), 2,73–2,89 (5H, m), 3,01 (2H, d), 3,52 (2H, s), 3,78 (2H, t), 3,83–3,99 (3H, m), 4,39 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,77 (2H, dd), 6,90 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,28 (1H, d), 7,45–7,63 (3H, m), 7,72–7,92 (1H, m), 10,36 (1H, s)1H no observado; m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 805,3.

Ejemplo 153

Intermedio 153a:

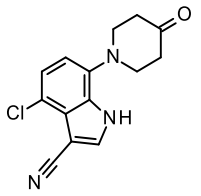
4-cloro-7-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando el intermedio 1b y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano para dar el compuesto del título (1,9 g, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,88 (4H, t), 3,05 (4H, dd), 3,93 (4H, s), 6,84 (1H, d), 7,14 (1H, d), 8,33 (1H, d), 12,28 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 318,2.

Intermedio 153b:

4-cloro-7-(4-oxopiperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

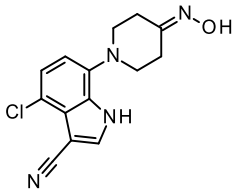


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 152d usando 4-cloro-7-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (1,6 g, 98 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,72 (4H, t), 3,41

(4H, t), 6,95 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,84 (1H, d), 9,24 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 274,2.

Intermedio 153c:

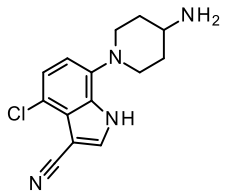
4-cloro-7-[4-(hidroxiimino)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió acetato de sodio (1,34 g, 16,37 mmol) a 4-cloro-7-(4-oxopiperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo (1,6 g, 5,85 mmol) y la solución de cloruro de hidroxilamonio (1,54 g, 22,21 mmol) en MeOH (25 ml) y se agitó a 25 °C durante 16 h. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 50 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (1,6 g, 95 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR δ 2,48 (1H, d), 2,75 (2H, t), 3,03 (2H, t), 3,10 (2H, t), 3,37 (1H, s), 6,84 (1H, d), 7,15 (1H, d), 8,36 (1H, s), 10,44 (1H, s), 12,36 (1H, s); m/z: ES^- $[M-H]^-$ = 287,1.

Intermedio 153d:

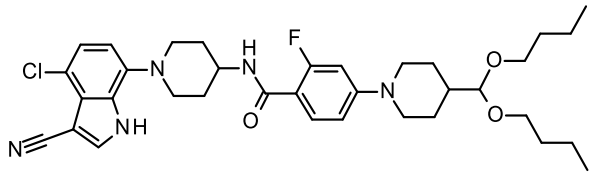
7-(4-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se añadió $LiAlH_4$ (7,18 ml, 17,94 mmol) a 4-cloro-7-[4-(hidroxiimino)piperidin-1-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo (1,4 g, 4,85 mmol) en THF (35 ml) y se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con tartrato de sodio potásico (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 30 % MeOH en agua (0,1 %NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 7-(4-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-indol-3-carbonitrilo (0,900 g, 67,6 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,54 (1H, d), 1,61 (1H, d), 1,82 (2H, t), 2,6–2,82 (3H, m), 3,34 (2H, d), 6,76 (1H, d), 7,09 (1H, d), 8,25 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 273,1.

Intermedio 153e:

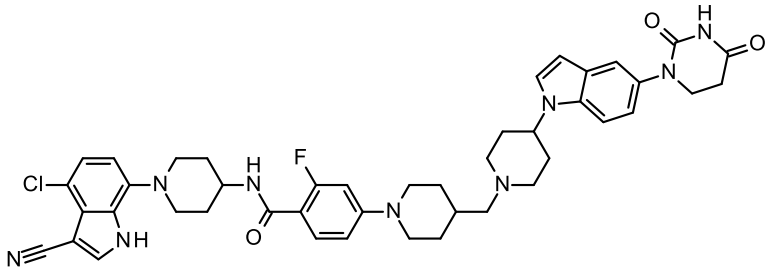
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



Se añadió HATU (120 mg, 0,31 mmol) al intermedio 152b (80 mg, 0,21 mmol), 7-(4-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (86 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) en THF (2 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera saturada (10 ml) se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 60 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (100 mg, 74,7 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,89 (7H, t), 1,19 – 1,36 (20H, m), 1,37 (2H, d), 1,48 (4H, q), 1,71 (2H, d), 1,93 (4H, s), 2,78 (4H, d), 3,15 (1H, dd), 3,41 (1H, s), 3,49 – 3,68 (3H, m), 3,87 (3H, d), 4,18 (1H, d), 6,67 – 6,90 (3H, m), 7,16 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,80 (1H, s), 8,32 (1H, d), 12,30 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 638,0.

Ejemplo 153:

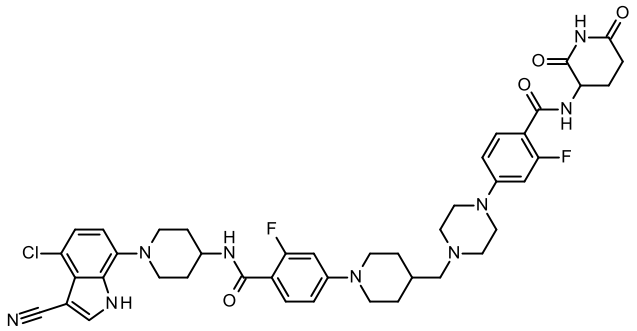
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[5-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 117 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida y el intermedio 89c para dar el compuesto del título (17 mg, 13 %) como un sólido blanco. 1H NMR δ 1,17 (2H, d), 1,67–1,88 (5H, m), 1,89–2,08 (6H, m), 2,11–2,31 (4H, m), 2,65–2,87 (6H, m), 3,00 (2H, d), 3,49 (2H, s), 3,78 (2H, t), 3,87 (3H, d), 4,38 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,65–6,84 (3H, m), 6,97 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,4–7,62 (3H, m), 7,78 (1H, d), 8,20 (1H, s), 10,34 (1H, s), 12,32 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 804,5.

Ejemplo 154:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1~{H}-indol-7-il)-4-piperidil]-4-[4-[[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)carbamoil]-3-fluoro-fenil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-fluoro-benzamida

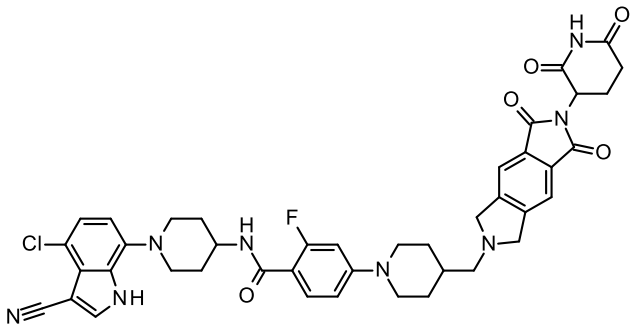


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 128 usando intermedio 153e y el intermedio 104c para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (54 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,15 (2H, q), 1,73–2,02 (8H, m), 2,06–2,14 (1H, m), 2,19 (2H, d), 2,47 (4H, t), 2,54 (4H, s), 2,72–2,87 (5H, m), 3,31–3,4 (3H, m), 3,87 (3H, t), 4,68–4,78 (1H, m), 6,7–6,88 (5H, m), 7,16 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,63 (1H, t), 7,81 (1H, dd), 8,02–8,09 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,86 (1H, s), 12,32 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 824,2.

Ejemplo 155:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-(4-{[6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-3,5,6,7-

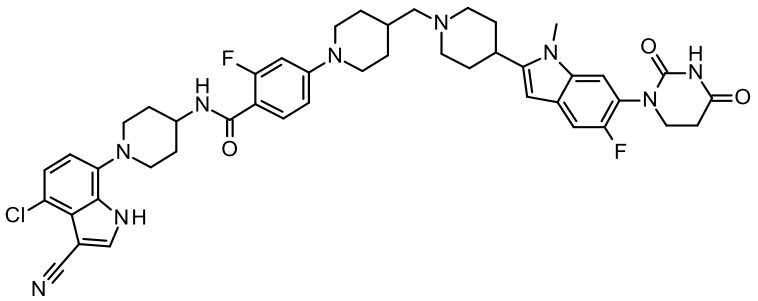
tetrahidropirrolo[3,4-f]isoindol-2(1*H*)-il]metil}piperidin-1-il)-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 128 usando el intermedio 153e y el intermedio 75e para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (34 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (3H, d), 1,76 (1H, s), 1,83 (5H, d), 1,94 (2H, s), 2,07 (2H, s), 2,57 (7H, d), 2,85 (5H, dq), 3,87 (4H, d), 3,97 (4H, s), 5,14 (1H, dd), 6,73 (1H, d), 6,81 (2H, dd), 7,14 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,79 (3H, s), 8,30 (1H, s), 11,12 (1H, s), 12,31 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 791,3.

Ejemplo 156:

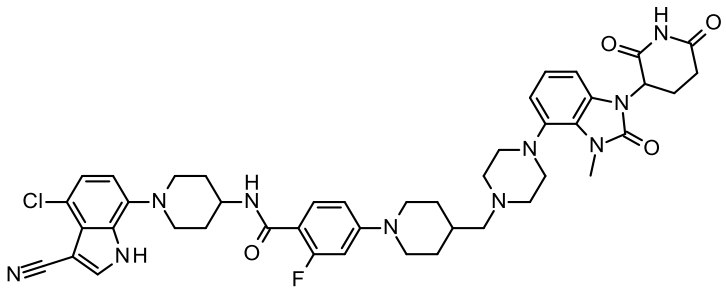
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 128 usando el intermedio 153e y el intermedio 136g para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (18 mg, 10 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,15 (2H, dd), 1,65 (2H, dd), 1,75–1,87 (5H, m), 1,9–1,95 (4H, m), 2,01–2,11 (2H, m), 2,19 (2H, d), 2,7–2,87 (7H, m), 2,96 (2H, d), 3,51 (2H, s), 3,67–3,76 (5H, m), 3,8–3,93 (3H, m), 6,26 (1H, s), 6,68–6,82 (3H, m), 7,04 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,50 (2H, dd), 7,77 (1H, dd), 8,17 (1H, s), 10,41 (1H, s), 12,31 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 836,3.

Ejemplo 157:

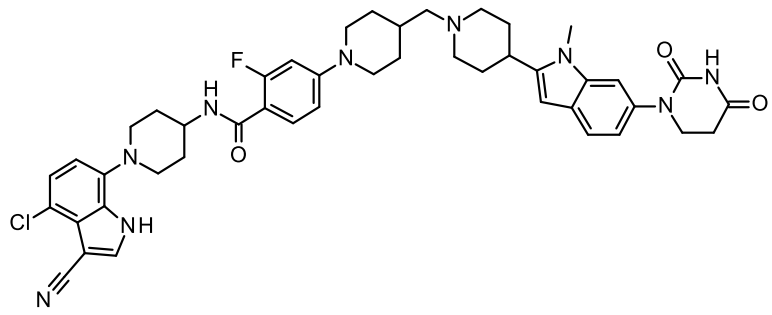
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 128 usando el intermedio 153e y el intermedio 72b para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (13 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,07–1,31 (2H, m), 1,79 (3H, d), 1,91 (2H, d), 2–2,27 (3H, m), 2,50 (4H, q), 2,56–2,71 (2H, m), 2,78–3,24 (11H, m), 3,33 (1H, s), 3,34 (1H, s), 3,63 (3H, s), 3,88 (3H, dd), 6,59–7,01 (6H, m), 7,15 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,78 (1H, dd), 8,31 (1H, s), 11,09 (1H, s), 12,29 (1H, s)1H no observado; m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 835,3.

Ejemplo 158:

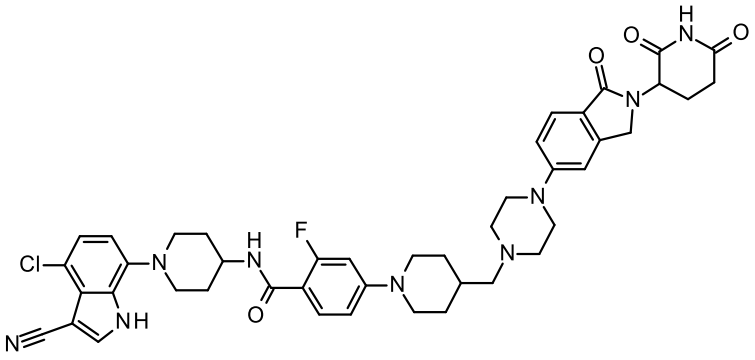
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[6-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1-metil-1*H*-indol-2-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 128 usando el intermedio 153e y el intermedio 13c para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (22 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,17 (2H, p), 1,65 (2H, tt), 1,71–2,03 (9H, m), 2,10 (2H, t), 2,22 (2H, d), 2,69–2,86 (7H, m), 2,98 (2H, d), 3,29–3,37 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,74–3,89 (2H, m), 3,91 (3H, d), 6,23 (1H, s), 6,63–6,86 (2H, m), 6,84 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,51 (1H, t), 7,78 (1H, dd), 8,31 (1H, s), 10,29 (1H, s), 12,31 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 818,0.

Ejemplo 159:

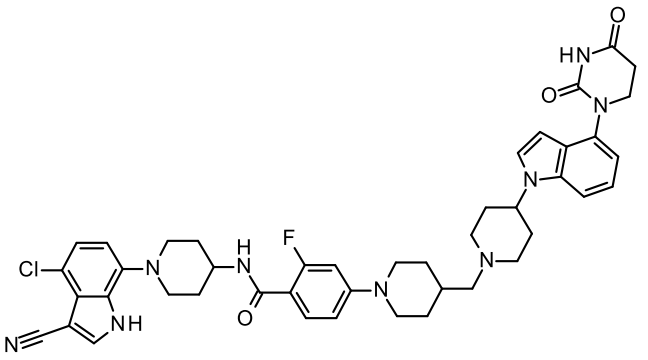
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 128 usando el intermedio 153e y el intermedio 1i para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (17 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,16 (3H, d), 1,7–2,01 (8H, m), 2,20 (2H, d), 2,35 (1H, s), 2,59 (2H, d), 2,80 (5H, s), 3,32 (7H, s), 3,85 (4H, d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,6–6,93 (3H, m), 7,06 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,51 (2H, dd), 7,78 (1H, d), 8,31 (2H, m), 10,96 (1H, s), 12,37 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 820,4.

Ejemplo 160:

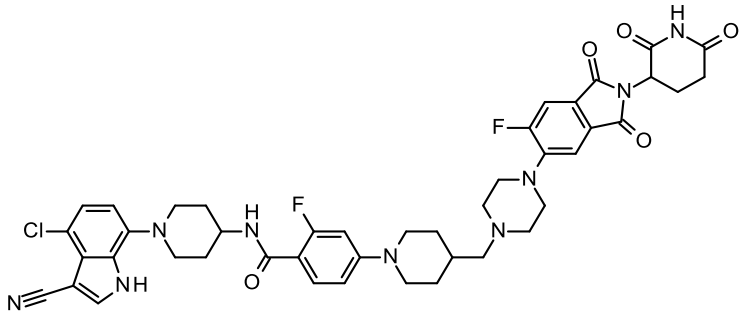
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 117 usando el intermedio 153e y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (23 mg, 18 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,18 (2H, t), 1,65–1,92 (4H, m), 1,9–2,05 (7H, m), 2,1–2,31 (4H, m), 2,79 (6H, dt), 3,01 (2H, d), 3,32 (2H, s), 3,68–3,85 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,38 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,64–6,88 (3H, m), 6,96 (1H, d), 7,05–7,35 (2H, m), 7,38–7,58 (3H, m), 7,79 (1H, dd), 8,31 (1H, s), 10,34 (1H, s), 12,30 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 804,4.

Ejemplo 161:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida

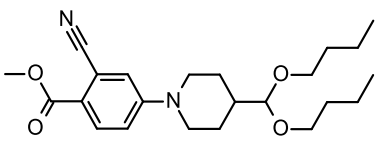


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 153e y el intermedio 50b para dar el compuesto del título (335 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,16 (2H, q), 1,73–2,04 (7H, m), 1,98–2,09 (1H, m), 2,21 (2H, d), 2,51–2,67 (5H, m), 2,75–3,01 (5H, m), 3,33 (7H, s), 3,88 (3H, dd), 5,11 (1H, dd), 6,67–6,96 (3H, m), 7,15 (1H, d), 7,43–7,66 (2H, m), 7,64–7,9 (2H, m), 8,31 (1H, s), 11,11 (1H, s), 12,27–12,32 (1H, m); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 852,3.

Ejemplo 162

Intermedio 162a:

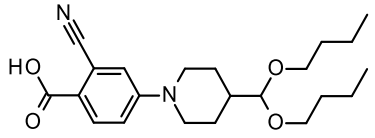
2-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 4-bromo-2-cianobenzoato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (1,6 g, 69 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,95 (5H, t), 1,30 (0H, s), 1,34–1,44 (5H, m), 1,44 (1H, s), 1,59 (4H, dq), 1,90 (3H, q), 2,85–2,96 (2H, m), 3,45 (2H, dt), 3,65 (2H, dt), 3,93 (5H, d), 4,03 (1H, s), 4,19 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,97 (1H, d); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 403,1.

Intermedio 162b:

Ácido 2-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoico

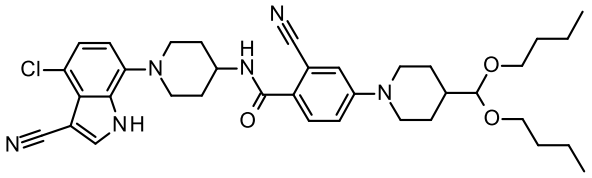


Se añadió hidróxido de litio (0,268 g, 11,18 mmol) a 2-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoato de metilo (1,5 g, 3,73 mmol) en THF (25 ml) y agua (25 ml). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h, seguido por la adición de HCl (1M, 11,18 ml, 11,18 mmol). El solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,90 g, 62,2 %) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 1,21

(1H, t), 1,91 (8H, qd), 2,88–2,96 (2H, m), 2,93–3,08 (2H, m), 3,13–3,26 (6H, m), 3,45 (5H, dd), 5,14–5,24 (2H, m), 7,28–7,47 (2H, m), 9,26 (4H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 389,1.

Intermedio 162c:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-2-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzamida

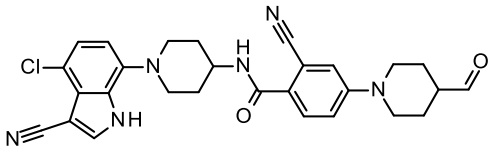


Se añadió EDC (148 mg, 0,77 mmol) a HOBt (118 mg, 0,77 mmol), DIPEA (0,135 ml, 0,77 mmol), ácido 2-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoico (150 mg, 0,39 mmol) y el intermedio 153d (106 mg, 0,39 mmol) en DMF (2 ml) a 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 2 h y después la mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 0 a 100 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (160 mg, 64,2 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR δ 0,89 (6H, td), 1,22–1,47 (8H, m), 1,44–1,54 (4H, m), 1,72 (2H, d), 1,82 (2H, s), 1,89 (1H, d), 1,95 (3H, s), 2,82 (4H, d), 3,35–3,41 (1H, m), 3,56 (2H, q), 3,94 (3H, d), 4,19 (1H, d), 6,86 (1H,

d), 7,12–7,27 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 8,36–8,45 (1H, m), 12,30 (1H, s). Sin iones de masa

Intermedio 162d:

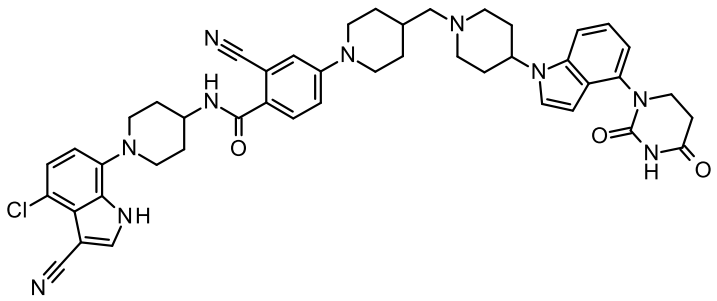
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-2-ciano-4-(4-formilpiperidin-1-il)benzamida



Se agitó *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-2-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzamida (210 mg, 0,33 mmol) en ácido fórmico (3 ml) a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrío a TA y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (160 mg, 95 %) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 515,2. Sin datos nmr.

Ejemplo 162:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-2-ciano-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]benzamida

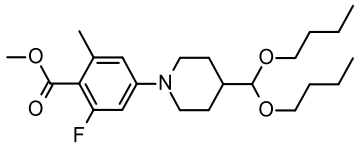


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-2-ciano-4-(4-formilpiperidin-1-il)benzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (44 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,19 (2H, s), 1,77–2,07 (10H, m), 2,13–2,36 (5H, m), 2,7–2,86 (6H, m), 2,84–3,04 (2H, m), 3,37 (2H, d), 3,79 (2H, td), 3,94 (3H, s), 4,39 (1H, s), 6,43 (1H, s), 6,86 (1H, dd), 6,98 (1H, s), 7,1–7,2 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,47–7,55 (2H, m), 7,69 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,42 (1H, d), 10,34 (1H, s), 12,31 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 811,4.

Ejemplo 163

Intermedio 163a:

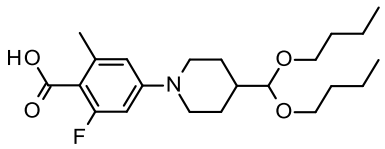
4-[4-(Dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (2,3 g, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,86 (6H, t), 1,2–1,37 (5H, m), 1,39–1,53 (5H, m), 1,72 (3H, dd), 2,31 (3H, s), 2,72 (2H, td), 3,36 (2H, dt), 3,53 (2H, dt), 3,75 (3H, s), 3,85 (2H, d), 4,14 (1H, d), 6,44–6,7 (2H, m); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 410,1.

Intermedio 163b:

Ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluoro-6-metilbenzoico

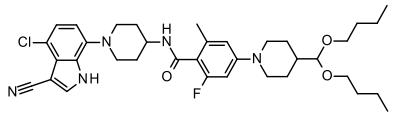


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 162b usando 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluoro-6-metilbenzoato

de metilo para dar el compuesto del título (1,6 g, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,18–1,4 (6H, m), 1,48 (4H, dq), 1,69 (3H, d), 2,29 (3H, s), 2,6–2,73 (2H, m), 3,37 (2H, dt), 3,54 (2H, dt), 3,79 (2H, d), 4,16 (1H, d), 6,43–6,61 (2H, m); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 394,2.

Intermedio 163c:

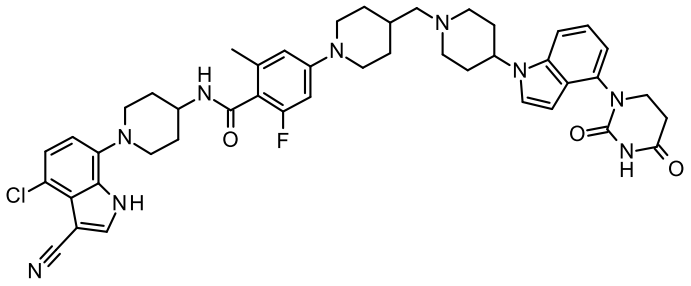
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluoro-6-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 152f usando ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluoro-6-metilbenzoico y el intermedio 153d para dar el compuesto del título (180 mg, 55 %) como una goma amarilla. m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 652,4. Sin datos nmr.

Ejemplo 163:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluoro-6-metilbenzamida

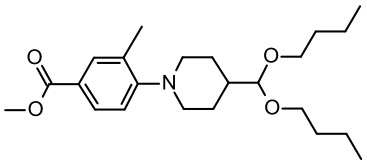


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-3-fluoro-5-metilbenzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (84 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,11–1,26 (2H, m), 1,7–1,89 (5H, m), 1,97 (6H, t), 2,12–2,31 (7H, m), 2,69–2,82 (6H, m), 3,00 (2H, d), 3,39 (2H, s), 3,72–3,83 (4H, m), 3,90 (1H, d), 4,39 (1H, dq), 6,42 (1H, d), 6,53–6,59 (1H, m), 6,63 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,06–7,22 (2H, m), 7,47–7,59 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,37 (1H, d), 10,33 (1H, s), 10,35 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 818,3.

Ejemplo 164

Intermedio 164a:

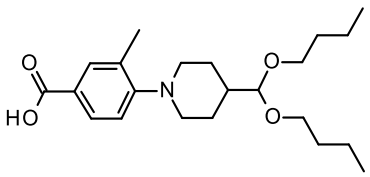
4-[4-(Dibutoximetil)piperidin-1-il]-3-metilbenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (1,7 g, 33 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,90 (6H, t), 1,18 (1H, t), 1,33 (3H, ddd), 1,34–1,43 (2H, m), 1,43–1,58 (4H, m), 1,62–1,81 (2H, m), 1,99 (1H, s), 2,26 (3H, s), 2,59 (2H, t), 3,18 (2H, d), 3,41 (2H, dt), 3,57 (2H, dt), 3,80 (3H, s), 4,23 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,69–7,83 (2H, m); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 392,3.

Intermedio 164b:

Ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-3-metilbenzoico

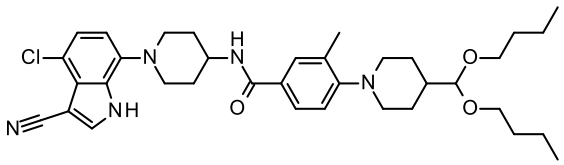


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 162b usando 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-3-metilbenzoato de metilo

para dar el compuesto del título (1,35 g, 82 %) como un sólido negro. ^{1}H NMR δ 0,72 (6H, t), 1,07–1,25 (6H, m), 1,26–1,39 (4H, m), 1,53 (2H, d), 1,61 (1H, s), 2,07 (3H, s), 2,33–2,46 (2H, m), 2,96 (2H, d), 3,23 (2H, dt), 3,39 (2H, dt), 4,05 (1H, d), 6,76–6,85 (1H, m), 7,53 (2H, d) (1H no observado); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 378,1.

Intermedio 164c:

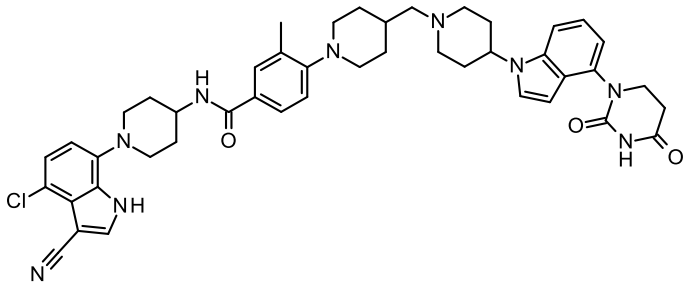
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-3-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 153e usando ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-3-metilbenzoico y el intermedio 153d para dar el compuesto del título (220 mg, 65 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,90 (5H, t), 1,12–1,7 (8H, m), 1,73–2 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,70 (9H, s), 2,92 (0H, s), 3,09–3,17 (2H, m), 3,32 (5H, s), 3,36–3,45 (4H, m), 3,47–3,63 (1H, m), 4,25 (1H, d), 6,86 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,67 (2H, d), 8,19 (1H, d), 8,32 (1H, d), 12,29 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 632,3.

Ejemplo 164:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-3-metilbenzamida

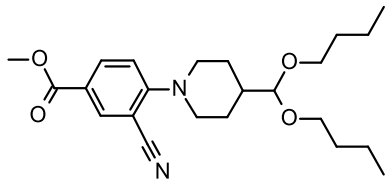


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-3-metilbenzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (72 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,32 (2H, d), 1,70 (1H, s), 1,8–2,1 (10H, m), 2,19 (2H, t), 2,29 (5H, s), 2,64 (2H, t), 2,77 (4H, t), 3,02 (2H, d), 3,14 (2H, d), 3,3–3,43 (2H, m), 3,78 (2H, t), 3,93 (1H, d), 4,39 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,00 (2H, dd), 7,15 (2H, t), 7,45–7,57 (2H, m), 7,68 (2H, d), 8,19 (1H, d), 8,32 (1H, s), 10,33 (1H, s), 12,31 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 800,3.

Ejemplo 165

Intermedio 165a:

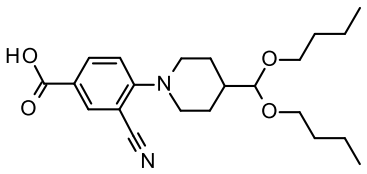
3-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 4-bromo-3-cianobenzoato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (2,7 g, 55 %) como una goma amarilla pálida. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,3–1,52 (11H, m), 1,79 (3H, d), 2,85–2,98 (2H, m), 3,40 (2H, dt), 3,57 (2H, dt), 3,80 (4H, s), 4,23 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,95–8,1 (2H, m); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 403,1.

Intermedio 165b:

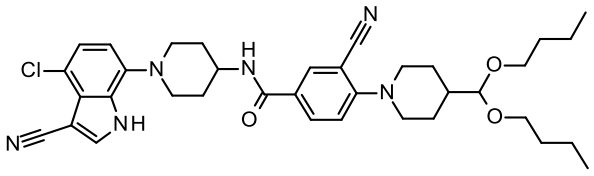
Ácido 3-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoico



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 104b usando 3-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoato de metilo para dar el compuesto del título (2,3 g, 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,28–1,4 (5H, m), 1,42–1,56 (5H, m), 1,77 (3H, d), 2,89 (2H, t), 3,39 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,74 (2H, d), 4,23 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,9–8,17 (2H, m), 12,97 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 389,1.

Intermedio 165c:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-3-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzamida

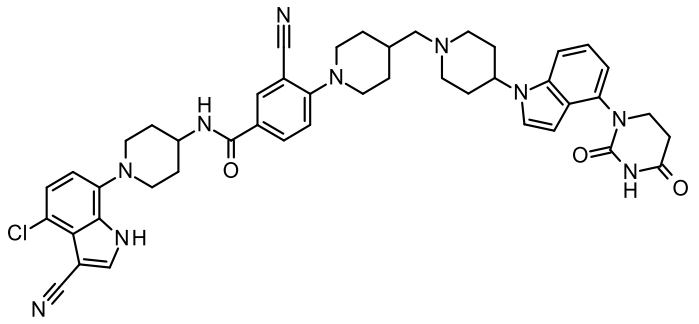


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 153e usando ácido 3-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoico y el

intermedio 153d para dar el compuesto del título (200 mg, 60 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,90 (6H, t), 1,27–1,52 (8H, m), 1,71–1,94 (5H, m), 2,70 (14H, s), 3,52–3,77 (3H, m), 3,94 (1H, s), 4,25 (1H, d), 6,86 (1H, d), 7,17 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,26–8,46 (2H, m), 12,30 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 645,2.

Ejemplo 165:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-3-ciano-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]benzamida



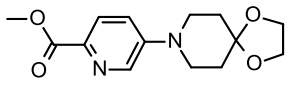
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-3-ciano-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (69 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,33 (2H, t), 1,78 (1H, s), 1,97 (9H, dt), 2,19 (2H, t), 2,29 (2H, d), 2,72–2,86 (4H, m), 2,92 (2H, t), 3,02 (2H, d),

3,40 (2H, d), 3,70 (2H, d), 3,79 (2H, t), 3,94 (1H, s), 4,39 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,09–7,24 (3H, m), 7,49–7,56 (2H, m), 8,06 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,39 (1H, d), 10,33 (1H, s), 12,34 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 811,4.

Ejemplo 166

Intermedio 166a:

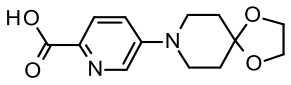
5-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)piridina-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano para dar el compuesto del título (2,5 g, 69 %) como un sólido amarillo. ^1H NMR δ 1,63–1,73 (4H, m), 3,44–3,56 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (4H, s), 7,35 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 8,38 (1H, d); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 279,0.

Intermedio 166b:

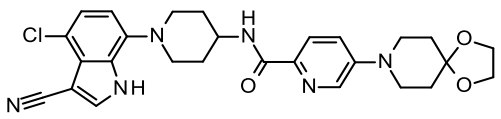
Ácido 5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)piridina-2-carboxílico



Se añadió LiOH (2,5 g, 106,25 mmol) a 5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)piridina-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 10,63 mmol) en THF:agua (1:1, 50 ml) a TA y se agitó durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar y el acuoso se neutralizó a pH7 usando HCl (2M). El sólido se filtró bajo vacío para dar el compuesto del título (3,00 g, 107 %) que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 1,65 (4H, t), 3,35–3,42 (4H, m), 3,88 (4H, s), 7,43 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 8,11 (1H, d) 1H no observado; m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 265,0.

Intermedio 166c:

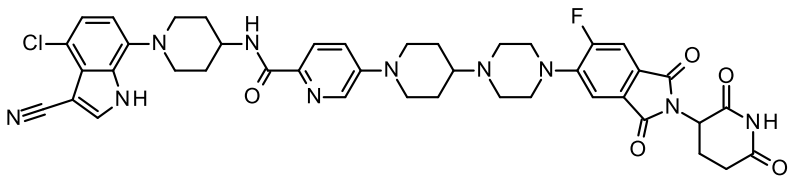
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)piridina-2-carboxamida



Se añadió anhídrido de ácido propano fosfónico (50 %, 463 mg, 0,73 mmol) a ácido 5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)piridina-2-carboxílico (144 mg, 0,55 mmol), intermedio 153d (100 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (0,152 ml, 1,09 mmol) en THF (2 ml) y se agitó a 40 °C durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % de EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título (60,0 mg, 31,6 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR δ 1,71 (8H, t), 1,9–1,98 (5H, m), 3,44–3,54 (4H, m), 4,23 (1H, t), 6,86 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,34–7,5 (2H, m), 7,86 (2H, d), 8,27–8,42 (4H, m), 12,32 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 521,0.

Ejemplo 166:

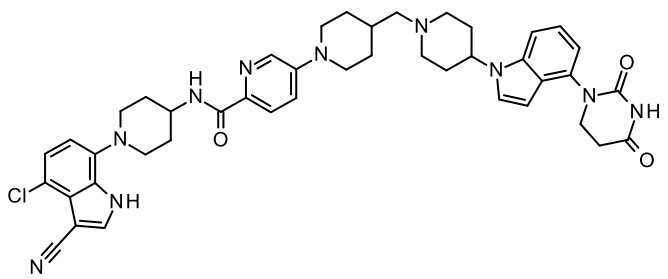
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-(4-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}piperidin-1-il)piridina-2-carboxamida



Se añadió *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)piridina-2-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol) a ácido fórmico (1 ml) y se agitó a 40 °C durante 1 h. El solvente se evaporó para dar un residuo. El intermedio 50b (53,0 mg, 0,12 mmol) también se añadió al ácido fórmico (1 ml) y se agitó a TA durante 1 h. El solvente se evaporó para dar un residuo. Los dos residuos se combinaron en NMP (2 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (40,7 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 5 to 70 % MeCN en agua (0,1 % NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (18 mg, 22,8 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,54 (3H, d), 1,86–2,09 (7H, m), 2,61 (3H, s), 2,69 (4H, s), 2,76–2,97 (5H, m), 3,25 (4H, s), 3,98 (3H, d), 5,11 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,4–7,49 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,32 (2H, s), 11,11 (1H, s), 12,33 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 821,3.

Ejemplo 167:

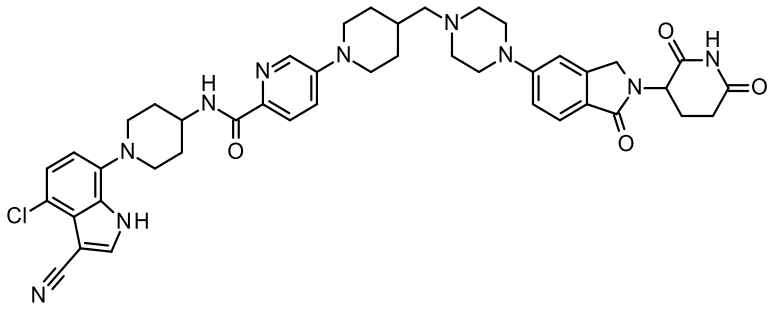
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 62 usando el intermedio 166c y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (16 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,24 (3H, s), 1,90 (11H, d), 2,22 (4H, d), 2,69–2,92 (7H, m), 3,01 (2H, d), 3,78 (2H, t), 3,94 (3H, d), 4,39 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,15 (2H, t), 7,38–7,47 (1H, m), 7,47–7,59 (2H, m), 7,86 (1H, d), 8,25–8,36 (3H, m), 10,34 (1H, s), 12,32 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 787,4.

Ejemplo 168:

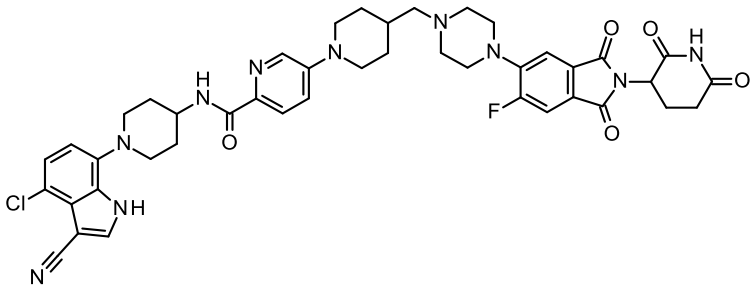
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 166c y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (62 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,21 (3H, d), 1,77–2,05 (9H, m), 2,23 (2H, d), 2,22–2,43 (1H, m), 2,62 (4H, s), 2,78–2,98 (6H, m), 3,34 (4H, s), 3,93 (3H, d), 4,1–4,49 (2H, m), 5,06 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 7,07 (2H, d), 7,16 (1H, d), 7,36–7,46 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,25–8,36 (3H, m), 10,96 (1H, s), 12,32 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 803,3.

Ejemplo 169:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida

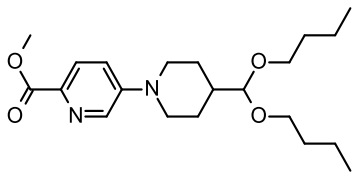


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 24 usando el intermedio 166c y el intermedio 50b para dar el compuesto del título (45 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (3H, d), 1,84 (3H, d), 1,95 (5H, s), 2,24 (2H, d), 2,55 (6H, s), 2,87 (6H, t), 3,27 (4H, s), 3,93 (3H, d), 5,11 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,36–7,51 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,30 (3H, t), 11,12 (1H, s), 12,31 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 835,4.

Ejemplo 170

Intermedio 170a:

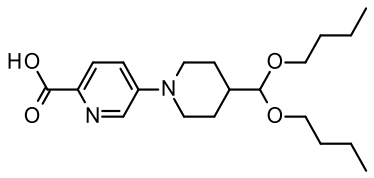
5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (3,5 g, 71 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,25 (1H, dd), 1,26–1,4 (5H, m), 1,42–1,53 (4H, m), 1,69–1,77 (2H, m), 1,77–1,84 (1H, m), 2,83 (2H, t), 3,34–3,43 (2H, m), 3,5–3,6 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,98 (2H, d), 4,18 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 8,35 (1H, d); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 379,2.

Intermedio 170b:

Ácido 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxílico

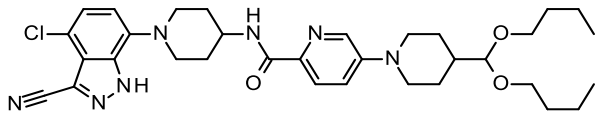


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 104b usando 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo para dar el compuesto del título (3,2 g, 96 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,21–1,3 (1H, m), 1,26–1,4 (5H, m), 1,48 (4H, dq), 1,73 (2H, d), 1,77–1,84

(1H, m), 2,77–2,88 (2H, m), 3,33–3,43 (2H, m), 3,5–3,6 (2H, m), 3,98 (2H, d), 4,18 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 8,33 (1H, d), 12,38 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 365,2.

Intermedio 170c:

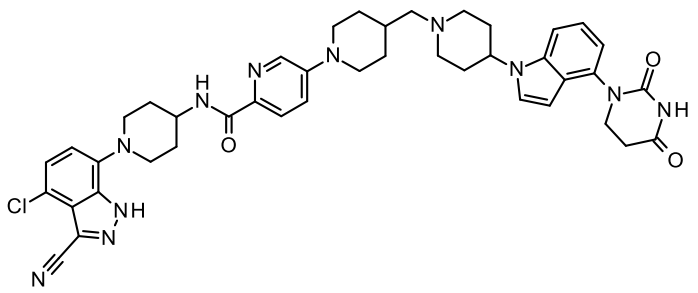
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 152f usando ácido 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxílico y el intermedio 152e para dar el compuesto del título (500 mg, 97 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,2–1,41 (6H, m), 1,37–1,57 (4H, m), 1,75 (2H, d), 1,95 (4H, s), 2,69 (4H, s), 2,84 (3H, s), 3,35–3,46 (2H, m), 3,57 (2H, dt), 3,95 (3H, d), 4,20 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 7,01–7,13 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 8,26–8,35 (2H, m), 14,73 (1H, s); m/z: ES^- $[M-H]^-$ = 620,3.

Ejemplo 170:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida

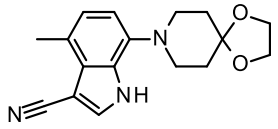


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 62 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indazol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (5 mg, 4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (3H, d), 1,89 (11H, d), 2,12–2,35 (4H, m), 2,77 (2H, t), 2,91 (4H, s), 3,01 (2H, d), 3,63 (2H, s), 3,78 (2H, t), 3,94 (3H, d), 4,39 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,05–7,23 (2H, m), 7,42 (1H, dd), 7,47–7,59 (2H, m), 7,86 (1H, d), 8,27–8,37 (2H, m), 10,35 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 788,4.

Ejemplo 171

Intermedio 171a:

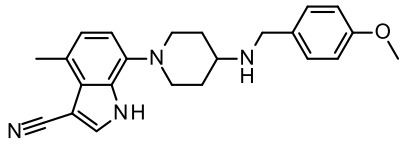
7-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 57b usando el intermedio 8a y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano para dar el compuesto del título (729 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,89 – 1,99 (4H, m), 2,64 (3H, s), 3,02 – 3,13 (4H, m), 3,98 (4H, s), 6,81 (1H, d), 6,91 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 11,96 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 298,3.

Intermedio 171b:

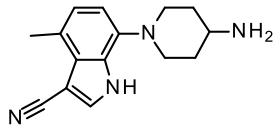
7-(4-{[(4-metoxifenil)metil]amino}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se agitó 7-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo (791 mg, 2,66 mmol) en ácido fórmico (18 ml, 497,44 mmol) a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se suspendió en NMP (2 ml) a TA. Se añadió 4-metoxibenzilamina (0,695 ml, 5,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min seguida por la adición de triacetoxihidroborato de sodio (1,9 g, 9,31 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua (2x 75 ml), salmuera saturada (50 ml), se secó sobre un cartucho de separación de fase y el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 100 % EtOAc en heptano seguido por MeOH (10 %) en EtOAc para dar el compuesto del título (0,743 g, 74,6 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,9 – 2,01 (6H, m), 2,23 (4H, t), 2,64 (3H, s), 2,93 – 3,04 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,78 (1H, d), 6,86 – 6,96 (1H, m), 6,98 – 7,08 (2H, m), 7,51 (2H, d), 8,11 – 8,38 (2H, m), 12,04 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 375,1.

Intermedio 171c:

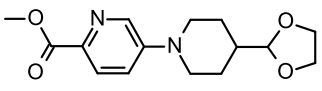
7-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo



Se disolvió 7-(4-{[(4-metoxifenil)metil]amino}piperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo (743 mg, 1,98 mmol) en etanol (40 ml), se añadió ácido acético (200 µl) y $Pd(OH)_2/C$ (20 %, 139 mg, 0,20 mmol). La mezcla se hidrogenó a presión atmosférica y TA durante 48 h. La mezcla se filtró a través Celite® y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,193 g, 38,2 %) como un sólido beige. ^1H NMR δ 1,53 – 1,68 (2H, m), 1,88 (2H, d), 2,61 – 2,65 (3H, m), 2,66 – 2,75 (2H, m), 3,23 – 3,44 (3H, m), 6,78 (1H, d), 6,90 (1H, dd), 8,18 (1H, s) 3 H intercambiable no observado; m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 255,2.

Intermedio 171d:

5-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)piperidin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo

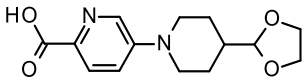


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 5-

fluoropiridina-2-carboxilato de metilo y 4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidina para dar el compuesto del título (960 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1,55 (2H, s), 1,82 (1H, tq), 1,88 (2H, d), 2,90 (2H, td), 3,85 – 4,01 (9H, m), 4,69 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 7,94 – 8,02 (1H, m), 8,34 (1H, d); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 293,2.

Intermedio 171e:

Ácido 5-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)piperidin-1-il]piridina-2-carboxílico

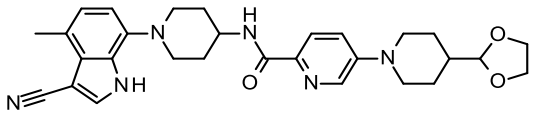


Se añadió LiOH (0,617 g, 14,71 mmol) en agua (10 ml) a una solución de 5-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo (0,860 g, 2,94 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min y después se enfrío a TA. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua (5 ml) y se neutralizó con ácido cítrico (1M). El producto se extrajo con DCM (10 ml) y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,693 g, 85 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,37 (2H, qd), 1,66 – 1,96 (3H, m), 2,87 (2H, td), 3,72 –

3,94 (4H, m), 4,01 (2H, d), 4,61 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 8,34 (1H, d); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 279,2.

Intermedio 171f:

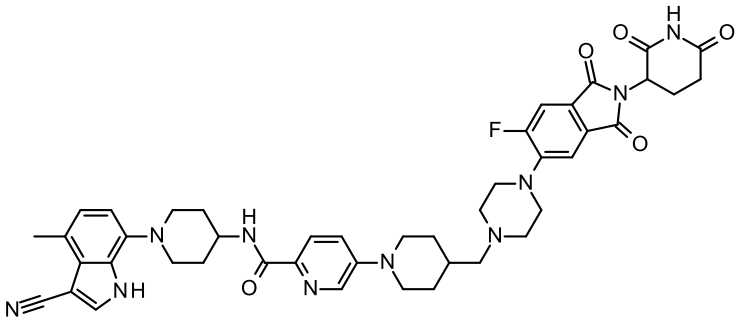
N-[1-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 152f usando 7-(4-aminopiperidin-1-il)-4-metil-1*H*-indol-3-carbonitrilo y ácido 5-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]piridina-2-carboxílico para dar el compuesto del título (729 mg, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,38 – 1,51 (2H, m), 1,73 – 1,86 (4H, m), 1,96 – 2,07 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,82 – 2,94 (4H, m), 3,34 (1H, s), 3,78 – 3,89 (3H, m), 3,89 – 3,97 (3H, m), 4,04 (2H, s), 6,83 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,44 – 7,51 (1H, m), 7,90 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,35 (1H, s), 11,98 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 515,5.

Ejemplo 171:

N-[1-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida

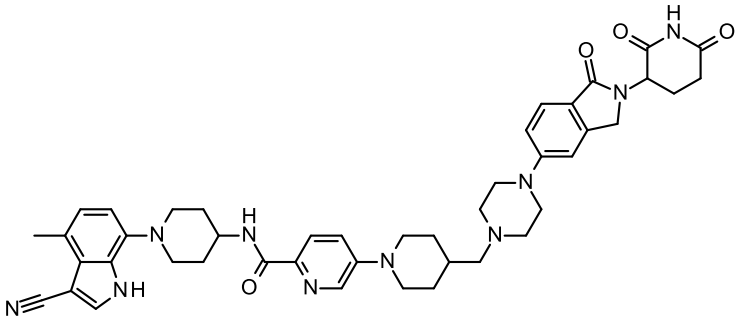


Se calentaron *N*-[1-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-(1,3-dioxolan-2-il)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida (88 mg, 0,17 mmol) y el intermedio 50b (87 mg, 0,19 mmol) en ácido fórmico (1 ml, 26,51 mmol) a 60 °C durante 2 h y después se enfrío a TA. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en NMP (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min seguido por la adición de triacetoxihidroborato de sodio (91 mg, 0,43 mmol). La suspensión se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución 5 to 70 % MeCN en agua (0,1 % ácido fórmico) para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (5,5 mg, 37,4 %) como un sólido amarillo. ^{1}H

NMR δ 1,23 (3H, d), 1,84 (3H, d), 1,95 (4H, d), 2,04 (1H, dd), 2,25 (2H, d), 2,55 – 2,66 (7H, m), 2,72 – 2,98 (5H, m), 3,27 (4H, s), 3,93 (3H, d), 5,11 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 6,88 (1H, d), 7,36 – 7,52 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,09 – 8,2 (1H, m), 8,24 (1H, d), 8,30 (1H, d), 11,10 (1H, s) 4H bajo DMSO; m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 815,6.

Ejemplo 172:

N-[1-(3-ciano-4-metil-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida



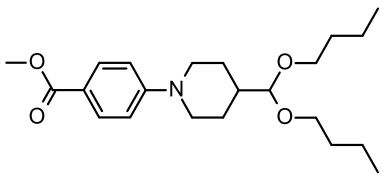
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 171 usando el intermedio 171f y el intermedio 1i para dar el compuesto del título en la forma de una sal de formato (47 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,19 – 1,38 (3H, m), 1,83 – 1,95 (3H, m), 1,95 – 2,11 (5H, m), 2,2 – 2,33 (2H, m), 2,4 – 2,47 (1H, m), 2,61 – 2,71 (4H, m), 2,79 – 3,03 (5H, m), 3,99 (3H, d), 4,27

(1H, d), 4,39 (1H, d), 5,11 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,13 (2H, d), 7,47 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,17 – 8,26 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,36 (1H, d), 10,99 (1H, s)10H bajo agua y DMSO; m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 783,8.

Ejemplo 173

Intermedio 173a:

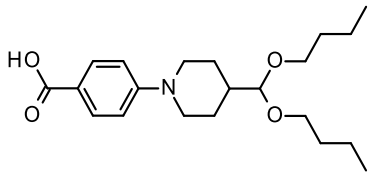
4-[4-(Dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 4-fluorobenzoato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (2,0 g, 20 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,18–1,59 (12H, m), 1,75 (3H, t), 2,78 (2H, td), 3,3–3,46 (3H, m), 3,55 (2H, dt), 3,92 (2H, d), 4,17 (1H, d), 6,93–6,97 (2H, m), 7,74–7,8 (2H, m); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 378,3.

Intermedio 173b:

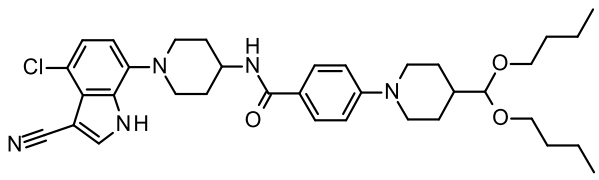
Ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoico



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 104b usando 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoato de metilo para dar el compuesto del título (1,6 g, 83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,15–1,44 (6H, m), 1,4–1,54 (4H, m), 1,75 (3H, t), 2,77 (2H, dd), 3,39 (3H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,91 (2H, d), 4,18 (1H, d), 6,86–6,98 (2H, m), 7,69–7,8 (2H, m); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 364,2.

Intermedio 173c:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzamida

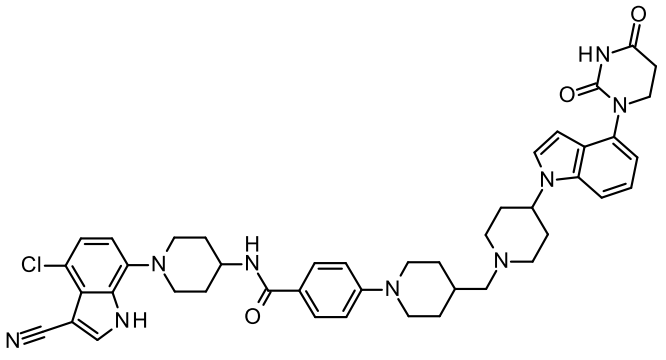


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 152f usando ácido 4-

[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzoico y el intermedio 153d para dar el compuesto del título (170 mg, 66 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, d), 1,22–1,41 (7H, m), 1,49 (4H, dd), 1,73 (3H, d), 1,93 (4H, d), 2,51 (3H, p), 3,31–3,43 (5H, m), 3,56 (2H, dt), 3,88 (2H, t), 4,18 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,94 (2H, d), 7,16 (1H, d), 7,77 (2H, d), 8,08 (1H, d), 8,32 (1H, d), 12,22–12,34 (1H, m); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 620,1.

Ejemplo 173:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]benzamida



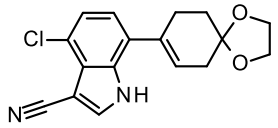
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 142 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]benzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (39 mg, 18 %) como un sólido

blanco. ^{1}H NMR δ 1,20 (2H, d), 1,76–2,07 (11H, m), 2,12–2,29 (4H, m), 2,77 (6H, q), 3,00 (2H, d), 3,45 (2H, d), 3,78 (2H, t), 3,86 (2H, d), 3,93 (1H, d), 4,32–4,42 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,96 (3H, dd), 7,09–7,19 (2H, m), 7,48–7,58 (2H, m), 7,77 (2H, d), 8,07 (1H, d), 8,27 (1H, s), 10,33 (1H, s), 12,29 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 786,4.

Ejemplo 174

Intermedio 174a:

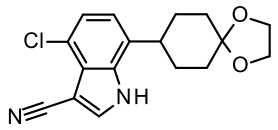
4-cloro-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 69a usando el intermedio 1b y 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno para dar el compuesto del título (6 g, 97 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,87 (2H, q), 2,36–2,48 (2H, m), 2,5–2,6 (2H, m), 3,95 (4H, s), 5,89 (1H, td), 7,09 (1H, d), 7,21 (1H, d), 8,35 (1H, s), 12,22 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 315,0.

Intermedio 174b:

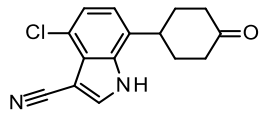
4-cloro-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 60c usando 4-cloro-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (5,5 g, 91 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,76 (8H, dd), 1,84–1,91 (1H, m), 3,15 (3H, d), 3,95 (1H, s), 7,15 (2H, dt), 8,38 (1H, d), 12,30 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 317,0.

Intermedio 174c:

4-cloro-7-(4-oxociclohexil)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

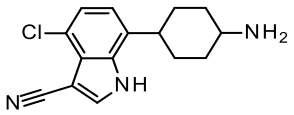


Se agitó 4-cloro-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo (5,5 g, 17,36 mmol) en ácido

fórmico (40 ml) a 45 °C durante 16 h. La reacción se enfrío a TA y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (5,0 g, 106 %) como un sólido marrón y se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 1,82–1,88 (6H, m), 2,13 (1H, s), 2,51 (3H, p), 6,81 (1H, s), 7,07–7,24 (1H, m), 8,42 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 273,0.

Intermedio 174d:

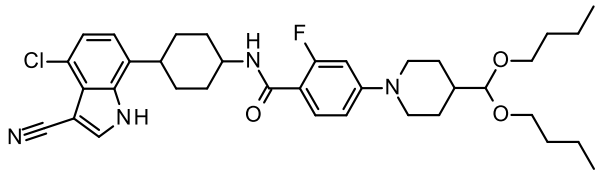
7-(4-aminociclohexil)-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 152e usando 4-cloro-7-(4-oxociclohexil)-1*H*-indol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (3,0 g, 66 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,61 (4H, q), 1,74–2,01 (4H, m), 2,07 (2H, s), 3,09 (2H, s), 7,03–7,22 (2H, m), 8,39 (1H, s) 1H no observado; m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 274,0.

Intermedio 174e:

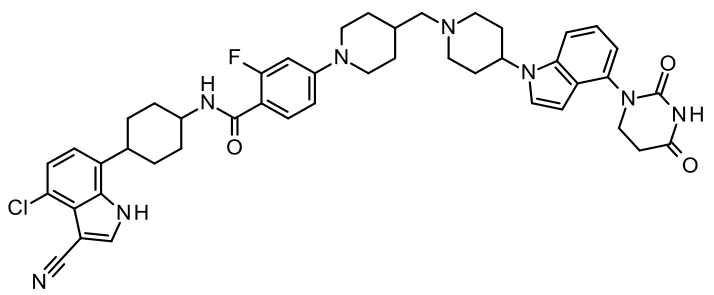
N-[4-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)ciclohexil]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 152f usando 7-(4-aminociclohexil)-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo y el intermedio 152b para dar el compuesto del título (260 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,13–1,78 (21H, m), 3,04 (1H, s), 3,26–3,42 (2H, m), 3,5–3,58 (2H, m), 3,75–4,03 (5H, m), 4,17 (1H, d), 6,65–6,81 (2H, m), 7,1–7,27 (2H, m), 7,51 (1H, t), 7,68 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 12,58 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 637,4.

Ejemplo 174:

N-[4-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)ciclohexil]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida

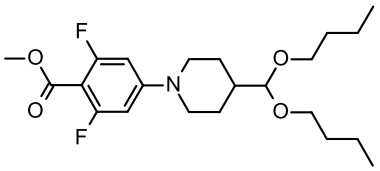


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 142 usando *N*-[4-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)ciclohexil]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-fluorobenzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (15 mg, 15 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,17 (2H, d), 1,61 (4H, dt), 1,7–1,9 (5H, m), 1,98 (6H, d), 2,20 (4H, dd), 2,72–2,86 (4H, m), 3,01 (3H, t), 3,78 (2H, t), 3,86 (3H, d), 4,32–4,4 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,76 (2H, dd), 6,96 (1H, d), 7,08–7,22 (3H, m), 7,45–7,57 (3H, m), 7,69 (1H, dd), 8,40 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,57 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 803,4.

Ejemplo 175

Intermedio 175a:

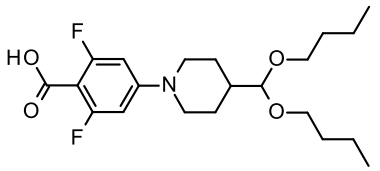
4-[4-(Dibutoximetil)piperidin-1-il]-2,6-difluorobenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 2,4,6-trifluorobenzoato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (450 mg, 20 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,14–1,56 (10H, m), 1,58–1,89 (2H, m), 2,08 (1H, s), 2,76–2,9 (2H, m), 3,29–3,44 (2H, m), 3,55 (2H, dt), 3,77 (3H, s), 3,93 (2H, d), 4,17 (1H, d), 6,64 (2H, d); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 414,1.

Intermedio 175b:

Ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2,6-difluorobenzoico

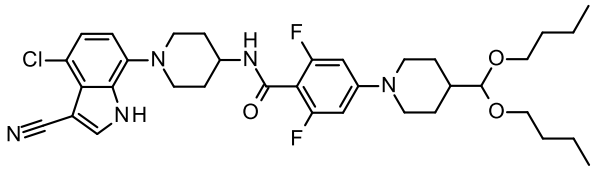


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 104b usando 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2,6-difluorobenzoato de metilo para dar el compuesto del título (1,6 g, 83 %) como

un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, td), 1,12–1,59 (10H, m), 1,69 (2H, d), 2,83 (2H, dd), 3,3–3,45 (3H, m), 3,55 (2H, dt), 3,93 (2H, d), 4,17 (1H, d), 6,64 (2H, d) 1H no observado; m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 400,0.

Intermedio 175c:

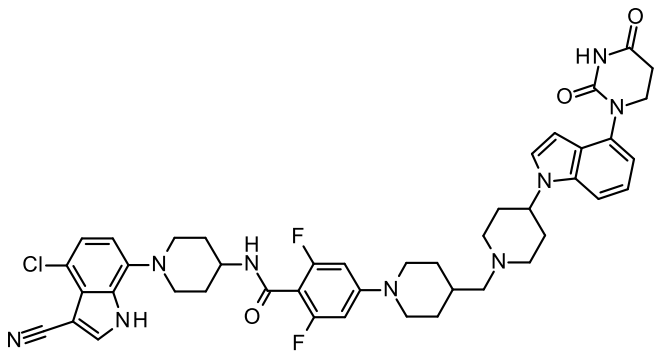
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2,6-difluorobenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 153e usando ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2,6-difluorobenzoico y el intermedio 153d para dar el compuesto del título (100 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,89 (6H, t), 1,14–1,76 (12H, m), 1,74–1,95 (5H, m), 2,66–2,82 (3H, m), 3,24–3,55 (7H, m), 3,84 (3H, d), 4,17 (1H, d), 6,62 (2H, d), 6,84 (1H, d), 7,16 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,47 (1H, d), 12,30 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 654,0.

Ejemplo 175:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,6-difluorobenzamida

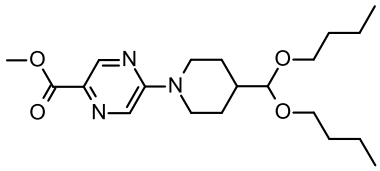


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2,6-difluorobenzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (55 mg, 43 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,14 (2H, d), 1,75–1,88 (5H, m), 1,89–2,1 (6H, m), 2,09–2,25 (4H, m), 2,59–2,87 (6H, m), 2,99 (2H, d), 3,32 (2H, s), 3,74–3,91 (5H, m), 4,37 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,63 (2H, d), 6,82 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,14 (2H, dt), 7,47–7,57 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,47 (1H, d), 10,32 (1H, s), 12,30 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 822,4.

Ejemplo 176

Intermedio 176a:

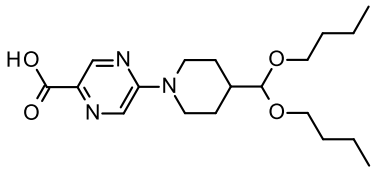
5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazina-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 5-bromopirazina-2-carboxilato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (1,0 g, 28 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR δ 0,87 (6H, d), 1–1,5 (12H, m), 1,84 (1H, d), 2,96 (3H, t), 3,22–3,45 (5H, m), 3,56 (3H, dt), 4,55 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,63 (1H, d); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 380,1.

Intermedio 176b:

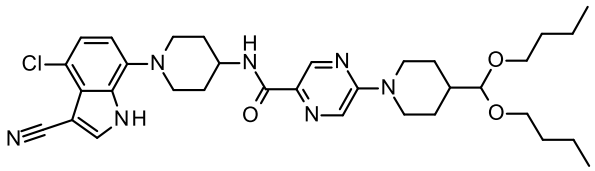
Ácido 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 104b usando 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazina-2-carboxilato de metilo para dar el compuesto del título (640 mg, 66 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,05–1,8 (12H, m), 1,83–1,93 (1H, m), 2,61–3,42 (4H, m), 3,47–4,43 (4H, m), 4,45 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,59 (1H, d) 1H no observado; m/z: ES$^-$ [M-H]$^-$ = 364,1.

Intermedio 176c:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazina-2-carboxamida

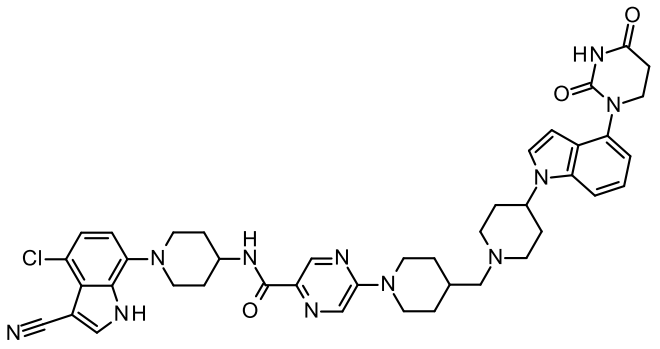


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 153e usando ácido 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazina-2-carboxílico y el intermedio 153d para dar el compuesto del título

(300 mg, 88 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,13–1,27 (2H, m), 1,27–1,4 (4H, m), 1,42–1,54 (4H, m), 1,76 (2H, d), 1,92 (5H, s), 2,89 (8H, s), 3,39 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,94 (1H, s), 4,19 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,15 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,31 (1H, s), 8,61 (1H, d), 12,29 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 620,4.

Ejemplo 176:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirazina-2-carboxamida



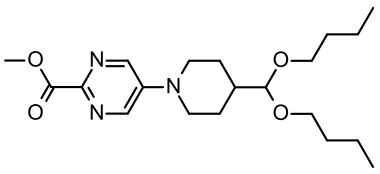
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirazina-2-carboxamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (110 mg, 58 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,14 (2H, d), 1,79–

2,01 (12H, m), 2,21 (4H, dd), 2,78 (4H, dt), 2,83–3,22 (5H, m), 3,78 (2H, t), 3,95 (1H, s), 4,39 (1H, s), 4,48 (2H, d), 6,42 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,15 (2H, t), 7,53 (2H, dd), 8,20 (1H, d), 8,29 (2H, d), 8,62 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,30 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 788,4.

Ejemplo 177

Intermedio 177a:

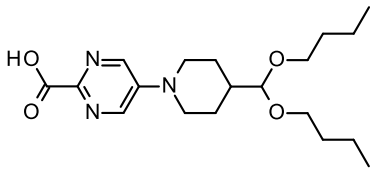
5-[4-(Dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (2,7 g, 55 %) como un sólido blanco. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,91 (6H, t), 1,38 (6H, ttd), 1,47–1,63 (4H, m), 1,77–1,93 (2H, m), 1,92 (1H, d), 2,91 (2H, td), 3,42 (2H, dt), 3,62 (2H, dt), 3,86–3,97 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,17 (1H, d), 8,39 (2H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 380,0.

Intermedio 177b:

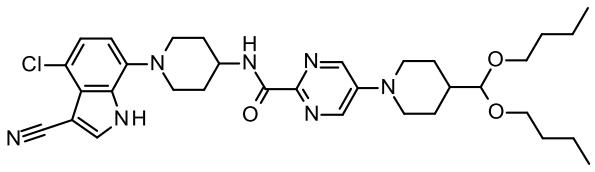
Ácido 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 104b usando 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo para dar el compuesto del título (2,5 g, 96 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,26–1,38 (5H, m), 1,48 (4H, dq), 1,76 (2H, t), 2,78 (2H, td), 3,39 (2H, dt), 3,55 (4H, dt), 3,94 (2H, d), 4,19 (1H, d), 8,43 (2H, s) 1H no observado; m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 366,1.

Intermedio 177c:

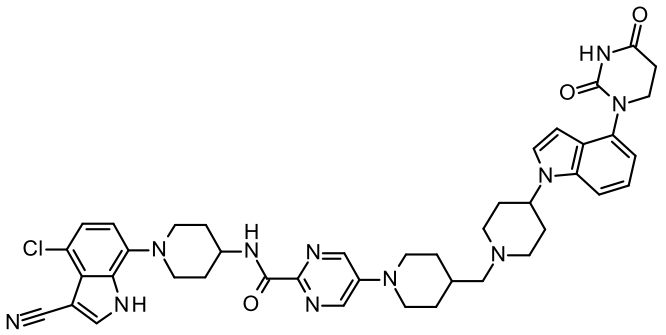
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidina-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 166c usando ácido 5-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidina-2-carboxílico y el intermedio 153d para dar el compuesto del título (250 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,94 (6H, d), 1,29 (4H, d), 1,41–1,84 (18H, m), 1,97 (2H, d), 2,85 (2H, s), 3,54 (4H, d), 4,12 (2H, d), 5,76 (1H, s), 6,86 (1H, d), 7,16 (1H, d), 8,49 (2H, d), 12,32 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 622,1.

Ejemplo 177:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]pirimidina-2-carboxamida



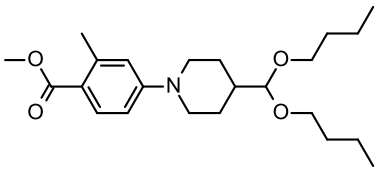
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-5-[4-

(dibutoximetil)piperidin-1-il]pirimidina-2-carboxamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (14 mg, 4 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,22 (3H, s), 1,89 (11H, d), 2,12–2,29 (4H, m), 2,69–3,07 (9H, m), 3,78 (2H, d), 3,98 (3H, t), 4,38 (1H, s), 6,42 (1H, s), 6,77–7,01 (2H, m), 7,14 (2H, d), 7,52 (2H, d), 8,29 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,54 (2H, s), 10,32 (1H, s), 12,35 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 788,3.

Ejemplo 178

Intermedio 178a:

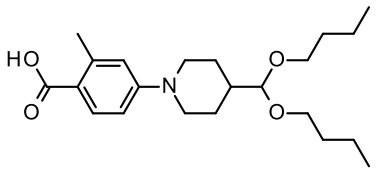
4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-metilbenzoato de metilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 63a usando 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo y 4-(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (1,7 g, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CDCl3) δ 0,93 (6H, t), 1,3–1,65 (10H, m), 1,75–1,91 (3H, m), 2,58 (3H, s), 2,71–2,86 (2H, m), 3,43 (2H, dt), 3,63 (2H, dt), 3,83 (3H, s), 3,82–3,93 (1H, m), 4,17 (1H, d), 6,70 (2H, d), 7,87 (1H, d); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 392,0.

Intermedio 178b:

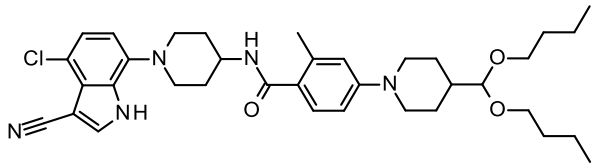
Ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-metilbenzoico



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 104b usando 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-metilbenzoato de metilo para dar el compuesto del título (1,3 g, 79 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0,93 (6H, t), 1,3–1,48 (4H, m), 1,45–1,67 (4H, m), 1,88 (2H, s), 1,99 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,01 (2H, s), 3,45 (2H, dt), 3,66 (2H, dt), 3,85 (2H, d), 4,24 (1H, d), 7,11 (2H, s), 8,05 (1H, d) 1H no observado; m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 378,1.

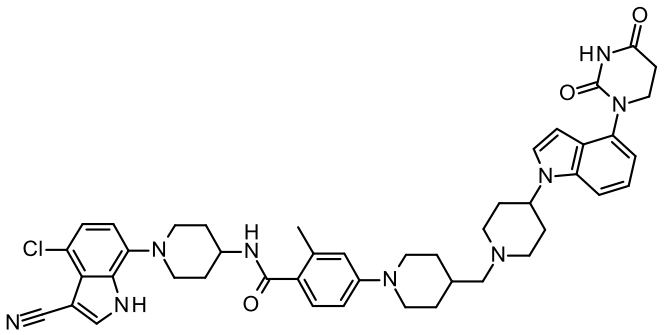
Intermedio 178c:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 166c usando ácido 4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-metilbenzoico y el intermedio 153d para dar el compuesto del título (147 mg, 58 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,89 (5H, t), 1,33 (6H, dt), 1,49 (4H, p), 1,72 (3H, d), 1,84 (1H, d), 1,92 (4H, s), 2,34 (3H, s), 2,52 (2H, s), 2,65 (2H, t), 2,79 (2H, t), 3,39 (2H, dt), 3,49–3,63 (2H, m), 3,78 (2H, d), 3,88 (1H, s), 4,18 (1H, d), 6,75 (2H, d), 6,85 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,23 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,31 (1H, s), 12,31 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 634,4.

Ejemplo 178: *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-metilbenzamida

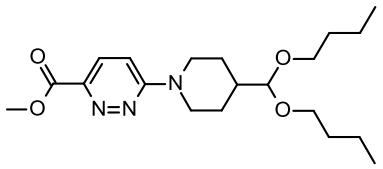


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-4-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]-2-metilbenzamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (40 mg, 22 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,16–1,26 (2H, m), 1,73 (1H, s), 1,84 (4H, q), 1,96 (6H, td), 2,11–2,28 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,66–2,82 (6H, m), 3,00 (2H, d), 3,37 (2H, s), 3,74–3,82 (4H, m), 3,88 (1H, s), 4,38 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,76 (2H, d), 6,84 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,15 (2H, dt), 7,23 (1H, d), 7,52 (2H, dd), 8,04 (1H, d), 8,30 (1H, s), 10,32 (1H, s), 12,31 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 800,0.

Ejemplo 179

Intermedio 179a:

6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxilato de metilo

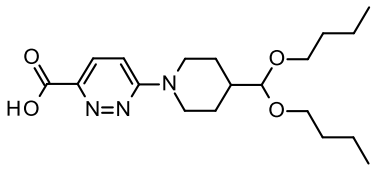


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11a usando 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo y 4-

(dibutoximetil)piperidina para dar el compuesto del título (6,5 g, 59 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,12–1,26 (2H, m), 1,29–1,4 (4H, m), 1,42–1,55 (4H, m), 1,72–1,8 (2H, m), 1,86–1,98 (1H, m), 2,91–3,03 (2H, m), 3,33–3,44 (2H, m), 3,51–3,61 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,18 (1H, d), 4,54 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,80 (1H, d); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 380,3.

Intermedio 179b:

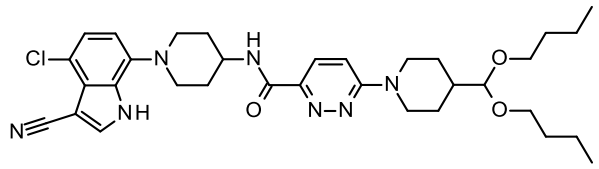
Ácido 6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 104b usando 6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxilato de metilo para dar el compuesto del título (3,2 g, 51 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 0,87 (6H, t), 1,14–1,41 (6H, m), 1,41–1,58 (4H, m), 1,69–1,81 (2H, m), 1,85–1,95 (1H, m), 2,96 (2H, t), 3,31–3,45 (2H, m), 3,48–3,62 (2H, m), 4,18 (1H, d), 4,53 (2H, d), 7,26 (1H, d), 7,78 (1H, d); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 366,3.

Intermedio 179c:

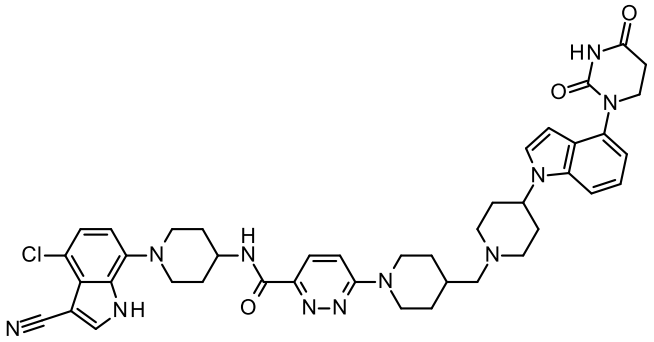
N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 166c usando ácido 6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxílico y el intermedio 153d para dar el compuesto del título (1,0 g, 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,2–1,42 (4H, m), 1,42–1,56 (4H, m), 1,76 (2H, d), 1,94 (5H, s), 2,01 (1H, d), 2,74 (9H, d), 3,49–3,63 (2H, m), 3,98 (1H, s), 4,19 (1H, d), 4,52 (2H, d), 6,86 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,73 (1H, d), 12,34 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 622,5.

Ejemplo 179:

N-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-6-[4-({4-[4-(2,4-dioxo-1,3-diazinan-1-il)-1*H*-indol-1-il]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxamida

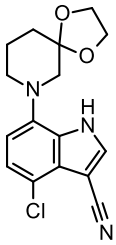


El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando *N*-[1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-4-il]-6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxamida y el intermedio 5f para dar el compuesto del título (53 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,18 (2H, dd), 1,77–2,06 (11H, m), 2,21 (4H, dd), 2,50 (4H, q), 2,72–2,86 (4H, m), 3,03 (4H, t), 3,37 (2H, s), 3,78 (2H, t), 3,98 (1H, d), 4,38 (1H, s), 4,50 (2H, d), 6,42 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,15 (2H, t), 7,35 (1H, d), 7,48–7,57 (2H, m), 7,83 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,73 (1H, d), 10,33 (1H, s), 12,33 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 788,3.

Ejemplo 180

Intermedio 180a:

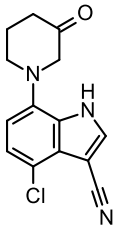
4-cloro-7-(1,4-dioxa-7-azaespiro[4.5]decan-7-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 11c usando el intermedio 1b y 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.5]decano para dar el compuesto del título (1,5 g, 36 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR δ 1,70 (3H, t), 1,91 (2H, tt), 2,97 (2H, s), 3,88–3,91 (5H, m), 6,78 (1H, d), 7,08–7,32 (1H, m), 8,28 (1H, s), 12,15 (1H, s); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 317,9.

Intermedio 180b:

4-cloro-7-(3-oxopiperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo

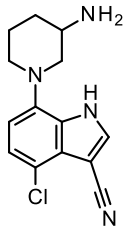


Se agitó 4-cloro-7-(1,4-dioxa-7-azaespiro[4.5]decan-7-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo (1,5 g, 4,72 mmol) en ácido fórmico (15 ml) a 40 °C durante 16 h. La reacción después se enfrío a TA y el solvente se evaporó a

sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,900 g, 69,7 %) como una goma negra que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR δ 0,66–0,87 (1H, m), 1,36 (1H, d), 2,94–3,08 (2H, m), 3,20 (1H, td), 3,38 (1H, d), 4,33 (2H, s), 8,15 (2H, s), 8,26 (1H, s), 8,42 (1H, s); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 274,1.

Intermedio 180c:

7-(3-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el intermedio 152e usando 4-cloro-7-(3-oxopiperidin-1-il)-1*H*-indol-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título (600 mg, 74 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,71–1,8 (1H, m), 1,77–1,9 (2H, m), 2,42 (1H, q), 2,62 (1H, t), 3,18 (3H, d), 3,23–3,32 (1H, m), 6,75 (1H, d), 7,11 (1H, d), 8,29 (1H, s) 3H no observado; m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 275,2.

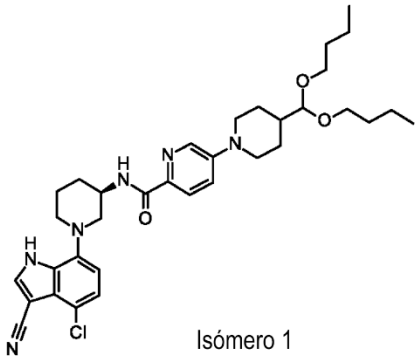
Intermedios 180c y 181a

Se añadió 7-(3-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1*H*-indol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,41 mmol) a DIPEA (0,216 ml, 1,23 mmol), HATU (313 mg, 0,82 mmol) y el intermedio 170b (113 mg, 0,41 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a TA durante 2 h. El solvente se preparó a sequedad para proporcionar el producto crudo y se purificó por cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de elución 0 a 20 % EtOAc en Et_2O para dar el compuesto del título como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral preparativa usando condiciones: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 m, Hex:DCM (3:1, 0,5 % 2M NH3-MeOH) y EtOH para dar, en orden de elución, **intermedio 180c** (isómero 1, 100 mg, 39 %) y el intermedio **181a** (isómero 2, 100 mg, 39 %) como sólidos amarillos.

Intermedio 180c:

N-[(3*R**)-1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-3-il]-6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



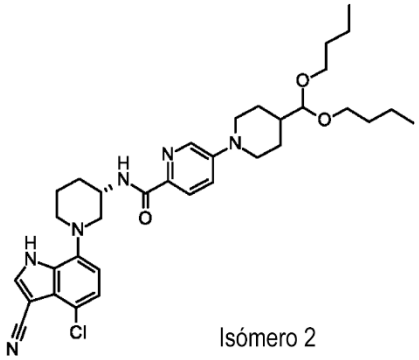
Isómero 1

^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,13–1,56 (10H, m), 1,62 (1H, d), 1,74 (2H, d), 1,94 (3H, d), 2,81 (4H, q), 3,15 (1H, d), 3,31 (1H, s), 3,39 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,93 (2H, d), 4,20 (2H, t), 4,42 (0H, s), 6,84 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 8,22–8,38 (3H, m), 12,34 (1H, d); m/z: ES$^+$ $[M+H]^+$ = 621,0; >99 % ee.

Intermedio 181a:

N-[(3*S**)-1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-3-il]-6-[4-(dibutoximetil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



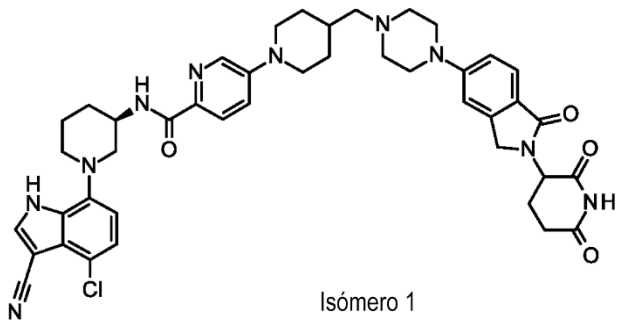
Isómero 2

^{1}H NMR δ 0,88 (6H, t), 1,13–1,56 (10H, m), 1,62 (1H, d), 1,74 (2H, d), 1,94 (3H, d), 2,81 (4H, q), 3,15 (1H, d), 3,31 (1H, s), 3,39 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,93 (2H, d), 4,20 (2H, t), 4,42 (0H, s), 6,84 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 8,22–8,38 (3H, m), 12,34 (1H, d); m/z: ES$^+$ [M+H]$^+$ = 621,0; >99 % ee.

Ejemplo 180:

N-[(3*R**)-1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-3-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 1

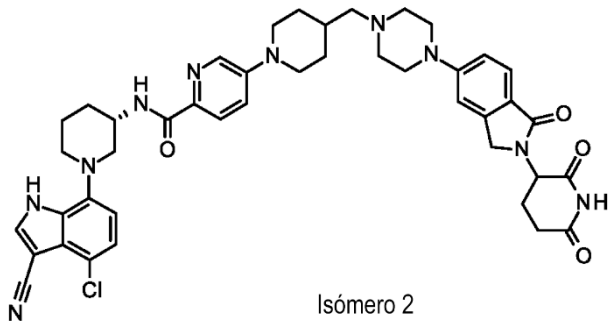
El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando el intermedio 180c y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (40 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR δ 1,19 (2H, d),

1,63 (0H, s), 1,80 (2H, s), 1,83 (2H, s), 1,88 (4H, s), 2,20 (2H, d), 2,36 (1H, d), 2,58 (1H, d), 2,85 (6H, s), 3,15 (1H, s), 3,30 (7H, d), 3,90 (2H, d), 4,20 (2H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 7,05 (2H, d), 7,12 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,23–8,33 (3H, m), 10,95 (1H, s), 12,35 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 803,4.

Ejemplo 181:

N-[(3*S**)-1-(4-cloro-3-ciano-1*H*-indol-7-il)piperidin-3-il]-5-[4-({4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxamida

[estereoquímica absoluta aún no confirmada]



Isómero 2

El compuesto del título se preparó usando la metodología descrita en el ejemplo 140 usando el intermedio 181a y el intermedio 1i para dar el compuesto del título (48 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^1H NMR δ 1,19 (2H, d), 1,62 (1H, s), 1,81 (4H, d), 1,88 (2H, s), 1,97 (2H, s), 2,20

(2H, d), 2,37 (1H, d), 2,58 (2H, d), 2,83 (5H, t), 3,15 (1H, s), 3,30 (7H, d), 3,90 (2H, d), 4,20 (2H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,82 (1H, d), 7–7,17 (3H, m), 7,35–7,42 (1H, m), 7,52 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,23–8,34 (3H, m), 10,95 (1H, s), 12,35 (1H, s); m/z: ES^+ $[M+H]^+$ = 803,3.

Ensayo de imágenes de receptor de andrógenos LNCaP

Este ensayo de imágenes basado en células usa inmunofluorescencia para medir la tinción de AR nuclear endógeno en la línea celular del cáncer de próstata LNCaP (que expresa AR en toda su longitud). El propósito del ensayo es identificar compuestos que regulan el nivel de proteína AR de acuerdo con el protocolo establecido en las etapas a continuación.

Todo el trabajo se realizó en una campana de cultivo de tejidos estéril hasta el punto de fijación de las células. Las células LNCaP se cultivaron a 6-8 ×10^6 por matraz T175 y se dividieron cada 3-4 días. Medio: RPMI (R7638, VWR Sigma) que contiene 10 % FCS y 1 % glutamina. Las células se sembraron en placas de fondo transparente con pared negra a una densidad de 12 000 células (contador celular CedexTM, Beckmann y Coulter), 40 µl por pocillo, usando un Multidrop (ThermoFisher).

Las células se dosificaron con el compuesto de prueba diluido en DMSO usando un Echo 555/655TM (Labcyte) y la concentración final de DMSO en el pocillo fue 0,3 %.

Se incluyeron un control neutro (DMSO) y un control degradador AR positivo a 3 µM (un AR PROTAC de la técnica anterior). Echo usa tecnología acústica para realizar transferencias directas de soluciones de compuestos DMSO de microplaca a microplaca a placas de ensayo. El sistema se puede programar para transferir volúmenes tan bajos como 2,5 nl en múltiples incrementos entre microplacas y al hacerlo genera una dilución en serie del compuesto en la placa de ensayo que después se vuelve a llenar para normalizar la concentración de DMSO en todo el rango de dilución. Los compuestos se dispensaron como una respuesta de dosis de 12 puntos con concentraciones indicadas. Las placas se incubaron a 37oC / 5 % CO2 durante 24 h y después se fijaron y tiñeron como se indica a continuación.

Se añadieron 40 µl de solución de paraformaldehído al 8 % (v/v) en solución salina regulada con fosfato (PBS) sobre el medio que ya estaba en el pocillo usando un Multidrop para fijar las placas, dando una concentración final de 4 % de PFA (v/v) durante 20-30 minutos (mantener en campana extractora para minimizar la exposición a PFA). Después de 20-30 minutos, las placas se lavaron con 3 × PBS usando una lavadora BioTek en una campana extractora. Se realizó una sacudida del volumen restante en el pocillo para asegurar la mejor eliminación del PBS restante. En este caso, las placas se podían almacenar en PBS después del

lavado durante al menos 3 días a 4 °C, de ser así, el BioTek eliminó el PBS antes de continuar con la siguiente etapa.

Las células se incubaron con un anticuerpo monoclonal de ratón anti-AR AR441 (DAKO M3562) (1:1000), diluido en regulador de bloqueo modificado (PBS+1 % BSA+0,1 % TritonX); 15 µl / pocillo durante 2 h a TA. Las placas después se lavaron con 3 × PBS usando una lavadora BioTek. Se realizó una sacudida del volumen restante en el pocillo para asegurar la mejor eliminación del PBS restante. Después, las células se incubaron con anticuerpo secundario anti-ratón de cabra 488 (Invitrogen A11001) (1:500) y tinción nuclear, DRAQ5 (Abcam Ab108410) (1:2000) diluido en regulador de bloqueo modificado durante 45 minutos a temperatura ambiente 15 µl/pocillo. Después, las placas se lavan con 3 × PBS usando una lavadora BioTek, sin aspiración final, y se sellan con sellos de placa negros. Las placas se pueden almacenar después de la tinción durante tres días a 4 °C antes de leerlas, si es necesario.

Las placas se leen usando Cellinsight de Cellomics para medir el nivel del receptor de andrógenos en cada pocillo. Los datos se exportan a Genedata para realizar un análisis de ajuste de curvas. Todos los datos se normalizan como % de control positivo y el método BellFit determina automáticamente el método de ajuste correcto basado en la presencia del efecto gancho, eligiendo BellFit cuando hay un gancho y HillFit cuando no hay gancho. La regulación

negativa de AR se expresa como un valor DC50 y se determina mediante el cálculo de la concentración del compuesto que se requiere para dar el 50 % de degradación máxima de AR según la curva ajustada para ese compuesto. La degradación máxima observada para cada compuesto se expresa como Dmax. Los datos de degradación de AR para los compuestos se muestran en la siguiente tabla y pueden ser el resultado de un solo experimento o un promedio de dos o más experimentos.

Ensayo de imágenes de receptor de andrógenos LNCaP L702H

Si bien se ha demostrado que el tratamiento con antagonistas de AR es beneficioso para el paciente, la mayoría de los cánceres eventualmente progresan a cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). En esta etapa, la terapia antiandrogénica es en gran medida inefectiva debido a la amplificación, sobreexpresión o mutación puntual de AR. Una de las mutaciones puntuales observadas en poblaciones de pacientes es L702H en el dominio de unión del ligando AR. Las células LNCAP han sido diseñadas para introducir la mutación L702H en el gen AR usando CRISPR/Cas9. El ensayo de AR basado en imágenes descrito anteriormente monitoreará los niveles de AR nuclear (L702H) en estas células para identificar compuestos que regulan AR (L702H). La regulación negativa de AR (L702H) se expresa como un valor DC50 y se determina mediante el cálculo de la concentración del compuesto que se requiere para dar el 50 %

de degradación máxima de AR (L702H) según la curva de ajuste para ese compuesto. La degradación máxima observada para cada compuesto se expresa como Dmax. Los datos de degradación de AR y AR (L702H) de los compuestos se muestran en la siguiente tabla y pueden ser el resultado de un solo experimento o un promedio de dos o más experimentos.

Ejemplo Núm.	**Degradación de LNCaP AR DC_{50} (μM)**	**Degradación de LNCaP AR D_{max} (%)**	**Degradación de LNCaP AR (L702H) DC_{50} (μM)**	**Degradación de LNCaP AR (L702H) D_{max} (%)**
1	0,006	99	0,006	100
2	0,006	96	0,005	101
3	0,018	85	0,017	99
4	0,006	96	0,005	106
5	0,008	103	0,012	110
6	0,010	100	0,013	103
7	0,009	98	0,014	101
8	0,029	99	0,103	96
9	0,007	105	0,009	106
10	0,007	96	0,005	103
11	0,009	102	0,018	105
12	0,006	95	0,012	97
13	0,007	107	0,006	109
14	0,006	107	0,009	112
15	0,009	97	0,024	85
16	0,012	77	0,024	84
17	0,003	100	0,004	102
18	0,014	93	0,018	96
19	0,004	102	0,005	102
20	0,009	94	0,008	101
21	0,008	92	0,007	103
22	0,014	80	0,023	81
23	0,012	100	0,057	94
24	0,006	100	0,018	83
25	0,006	92	0,004	104
26	0,009	92	0,007	106
27	0,014	99	0,027	75
28	0,005	96	0,023	83

29	0,079	94	0,060	74
30	0,025	98	0,083	83
31	0,008	94	0,022	88
32	0,005	99	0,010	100
33	0,012	97	0,033	90
34	0,007	98	0,012	102
35	0,019	84	0,029	91
36	0,005	102	0,007	102
37	0,015	90	0,011	100
38	0,009	97	0,012	95
39	0,016	88	0,033	99
40	0,007	105	0,012	106
41	0,017	98	0,029	95
42	0,029	101	0,062	107
43	0,073	94	0,160	97
44	0,004	95	0,002	96
45	0,003	96	0,006	95
46	0,004	101	0,012	98
47	0,007	84	0,007	100
48	0,057	97	0,359	99
49	0,033	91	0,045	97
50	0,137	98	0,769	94
51	0,037	101	0,071	96
52	0,062	93	0,052	97
53	0,030	99	0,078	103
54	0,036	77	0,052	97
55	0,033	99	0,034	103
56	0,061	101	0,357	94
57	0,018	87	0,031	79
58	0,013	96	0,114	78
59	0,051	88	0,047	95
60	0,005	93	0,023	57
61	0,006	94	0,025	65
62	0,007	99	0,080	71
63	0,006	94	0,016	63
64	0,005	83	0,008	56
65	0,009	96	0,798	78
66	0,010	97	0,022	94
67	0,004	98	0,014	87
68	0,006	97	0,021	84
69	0,009	92	0,005	94

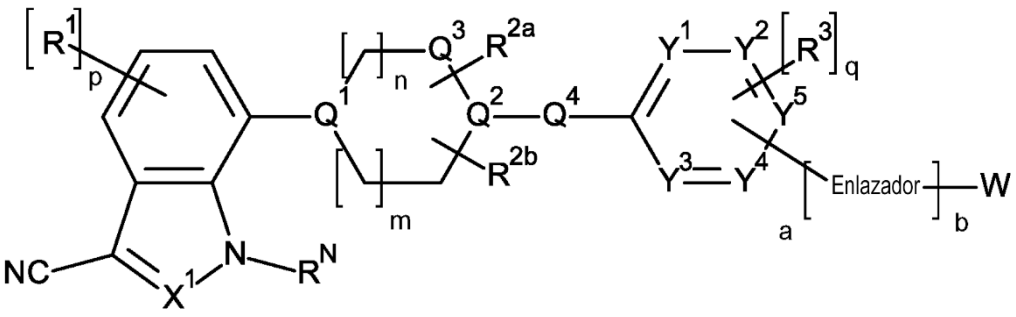
70	0,009	97	0,009	101
71	0,007	84	0,007	94
72	0,014	91	0,021	92
73	0,007	93	0,013	90
74	0,008	93	0,021	70
75	0,062	68	0,068	83
76	0,018	92	0,038	104
77	0,014	79	0,067	69
78	1,37	70	3,1	100
79	0,009	92	0,021	79
80	0,038	64	3,1	100
81	>3	-	3,1	100
82	0,031	90	0,022	91
83	3,1	100	>3	-
84	0,022	99	0,012	103
85	0,004	98	0,017	83
86	0,015	94	0,014	99
87	0,005	95	0,008	94
88	0,013	96	0,021	99
89	0,421	70	0,056	97
90	0,281	87	0,164	101
91	0,023	100	0,010	99
92	3,1	100	3,1	100
93	0,020	87	0,011	95
94	>3	-	-	-
95	0,010	54	>3	-
96	0,031	54	0,012	95
97	>3	-	>3	-
98	0,090	40	0,015	83
99	>3	-	3,1	100
100	0,029	101	0,449	89
101	0,006	97	0,015	87
102	0,052	86	0,044	106
103	0,008	85	0,007	107
104	0,013	98	0,046	97
105	0,061	89	0,049	95
106	0,022	97	0,050	93
107	0,006	93	0,300	107
108	0,007	104	0,034	102
109	0,005	97	0,010	96
110	0,006	88	0,005	97

111	0,004	99	0,005	106
112	>3	-	0,017	87
113	0,019	92	0,036	76
114	0,019	101	0,031	101
115	0,014	99	0,013	102
116	0,011	103	0,023	97
117	0,017	89	0,363	84
118	0,024	92	2,3	100
119	0,006	99	0,014	103
120	0,013	101	0,040	90
121	0,018	81	3,1	98
122	0,093	85	0,067	75
123	0,014	95	0,018	104
124	0,003	95	0,009	93
125	0,004	102	0,009	93
126	0,004	98	0,002	107
127	0,004	100	0,004	110
128	0,026	102	0,061	103
129	0,020	95	0,029	99
130	0,031	99	0,042	78
131	0,017	105	0,041	94
132	0,006	98	0,005	115
133	0,004	103	0,008	97
134	0,005	106	0,022	94
135	0,024	105	0,081	91
136	0,010	104	0,014	108
137	0,010	105	0,020	109
138	0,008	104	0,006	108
139	0,010	105	0,016	107
140	0,007	88	0,014	56
141	0,021	95	0,023	105
142	0,025	106	0,045	109
143	0,037	101	0,067	104
144	0,021	97	0,095	75
145	0,009	98	0,040	70
146	0,027	100	0,038	102
147	0,006	102	0,038	96
148	0,020	99	0,052	89
149	0,020	96	0,060	91
150	0,014	82	0,893	50
151	0,018	67	0,497	42

152	0,002	105	0,002	108
153	0,002	109	0,003	114
154	0,004	81	0,009	79
155	0,004	80	0,017	82
156	0,005	104	0,010	105
157	0,003	97	0,004	96
158	0,001	104	0,007	107
159	0,002	101	0,003	106
160	0,001	104	0,004	105
161	0,007	95	0,020	98
162	0,001	106	0,001	110
163	0,001	107	0,002	113
164	0,002	108	0,002	114
165	0,002	106	0,002	115
166	0,004	85	0,037	92
167	0,001	101	0,002	100
168	0,001	87	0,002	96
169	0,005	86	0,023	94
170	0,001	100	0,002	101
171	0,005	96	0,036	85
172	0,001	94	0,004	94
173	0,001	102	0,002	109
174	0,003	106	0,013	104
175	0,001	107	0,001	109
176	0,001	104	0,003	102
177	0,002	107	0,015	40
178	0,002	106	0,002	107
179	0,001	103	0,001	108
180	0,003	94	0,002	88
181	0,004	95	0,009	95

Declaraciones

1. Un compuesto de la Fórmula **(I)**:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

X^1	es CH o N;
p	es 0, 1 o 2;
donde:	
cada **R^1**	es un sustituyente en cualquier átomo C y se selecciona independientemente de F, Cl, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}, en donde dicho alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} pueden sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más F;
R^N	se selecciona de H y Me;
n	es 0, 1 o 2;
m	es 0 o 1;
Q^1	es CH o N;
cuando **n** y **m** son ambos diferentes de 0, **Q^2**	es CH o N;
cuando **n** y **m** son ambos 0, **Q^2** es	CH;
cuando n es 0 o 1, **Q^3**	es CH;
cuando n es 2 y **Q^2** es N, **Q^3**	es CH;
cuando n es 2 y **Q^2** es CH, **Q^3** es	CH u O;
R^{2a} y R^{2b}	son sustituyentes en átomos de C iguales o diferentes distintos de **Q^1** o **Q^2**, cada uno independientemente seleccionado de H, F y alquilo C_{1-3}, o

	R^{2a} y **R^{2b}** juntos forman un grupo -$(CH_2)_r$- donde **r** es 1, 2 o 3;
Q^4	es un enlace único o -N**R^4**C(=O);
R^4	es H o Me;
0, 1 o 2 de **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4** y **Y^5**	es/son N, y son de cualquier otra manera C;
cada **R^3**	es un sustituyente de cualquier átomo C en **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4** y **Y^5**, y se selecciona independientemente de F, Cl, CN, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}, en donde dicho alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} pueden sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más F;
q	es 0, 1 o 2;
en donde el **Enlazador** está unido a cualquier átomo C disponible en **Y^4** y **Y^5**;	
El **Enlazador**	es un marco saturado o parcialmente o totalmente insaturado que comprende átomos de C y H y al menos un heteroátomo, en donde dicho marco tiene puntos finales de unión 'a' y 'b' y una longitud de 5 a 26 átomos entre 'a' y 'b'; en donde el marco puede incluir una o más cadenas lineales y/o ramificadas y/o anillos y está opcionalmente sustituido en cualquier átomo(s) de C disponible(s) por uno o más F; y
W	es una unidad de unión al cereblon de la ligasa de ubiquitina E3.

2. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 1 en donde el **Enlazador** es un marco saturado o parcialmente insaturado.

3. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 1 o declaración 2 en donde el **Enlazador** comprende los átomos C y H y al menos dos heteroátomos.

4. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de

acuerdo con la declaración 1 o declaración 2 en donde el **Enlazador** comprende los átomos C y H y al menos un heteroátomo de nitrógeno en forma de amina secundaria o terciaria.

5. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 1 o declaración 2 en donde el **Enlazador** incluye al menos un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno que tiene de 4 a 12 átomos en el anillo, o una unidad $\mathbf{A^1}$-CH_2-CH_2-$\mathbf{A^2}$ donde $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan cada uno independientemente de N y O.

6. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 5 en donde el **Enlazador** tiene la **Fórmula**:

‘a’ -$\mathbf{Q^A}$-$\mathbf{Q^B}$-$\mathbf{Q^C}$- ‘b’

en donde:

‘**a**’ y ‘**b**’ representan los puntos finales de unión;

$\mathbf{Q^A}$ es -**G**-$\mathbf{Q^H}$- o -**G**-(alquileno C_{1-5})-;

$\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $\mathbf{-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-}$ o alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más F (p. ej., 1 o 2); donde:

$\mathbf{Q^{B1}}$ y $\mathbf{Q^{B3}}$ cada uno representa independientemente un enlace directo o alquileno C_{1-2};

$\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ o $-N(\mathbf{R^J})-$ donde $\mathbf{R^J}$ es H o alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^C}$ es $\mathbf{-Q^H-G-}$ o $-$(alquileno C_{1-5})$-\mathbf{G}-$;

cada **G** es independientemente un enlace directo, $-CH_2-$, $-O-$, $-C(=O)-$ o $-N(\mathbf{R^G})-$ donde $\mathbf{R^G}$ es H o alquilo C_{1-3};

cada $\mathbf{Q^H}$ es independientemente un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

donde los valores de $\mathbf{Q^A}$, $\mathbf{Q^B}$ y $\mathbf{Q^C}$ se seleccionan de manera que el **Enlazador** no contiene ninguno de los enlaces N-N o N-O.

7. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 6 en donde $\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

8. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de

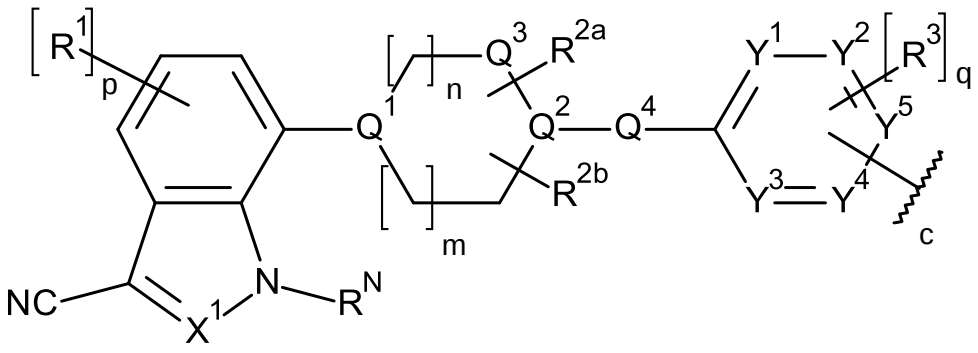
acuerdo con la declaración 6 o declaración 7 en donde $\mathbf{Q^C}$ es $\mathbf{-Q^H-G-}$ o -(alquileno C_{1-2})-**G**-.

9. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 6 a 8, en donde cada $\mathbf{Q^H}$ se selecciona independientemente de piperazin-1,4 -diilo, azetidin-1,3 -diilo, piperidin-1,4 -diilo, 1,4-diazepan-1,4 -diilo, 12-oxa-3,9-diazaespiro[5.6]dodecan-3,9 -diilo, pirrolidin-1,3 -diilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3,9 -diilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2,5 -diilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5 -diilo, 3,6-dihidro-2*H*-piridin-1,4 -diilo, morfolin-2,3 -diilo, 2-azaespiro[3.5]nonan-2,7-diilo y 9-azaespiro[5.5]undecan-3,9 -diilo.

10. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 9, en donde el **Enlazador** se selecciona de cualquiera de los **Enlazadores** 1 a 58 como se muestra en la descripción.

11. Un compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que

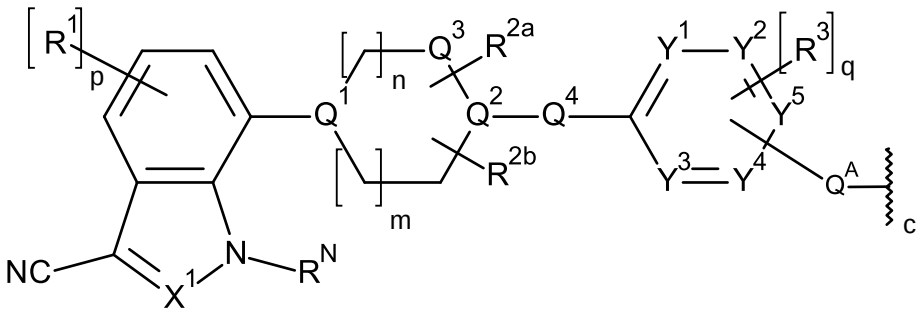
contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa de ubiquitina E3 y una unidad de unión a AR de la **Fórmula (Ia):**



(Ia)

donde $\mathbf{R^1}$, **p**, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{R^N}$, **n**, **m**, $\mathbf{R^{2a}}$, $\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, $\mathbf{Q^3}$, $\mathbf{Q^4}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$, $\mathbf{Y^5}$, $\mathbf{R^3}$ y **q** son como se definen en la declaración 1.

12. El compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 11, que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa de ubiquitina E3 y una unidad de unión a AR de la **Fórmula (Ia)** de la **Fórmula (Ib):**



(Ib)

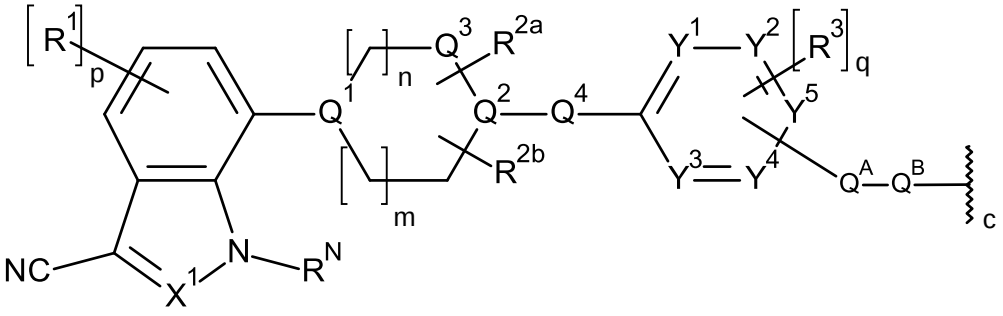
donde:

Q^A es **-G-Q^H-** o **-G-**(alquileno C_{1-5})-;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, -O-, -C(=O)- o -N(**R^G**)- donde **R^G** es H o alquilo C_{1-3}; y

Q^H es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros.

13. El compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 12, que contiene una unidad de unión al cereblon de la ligasa de ubiquitina E3 y una unidad de unión al AR de la **Fórmula (Ia)** de la **Fórmula (Ic)**:



(Ic)

donde:

$\mathbf{Q^B}$ es un enlace directo, $-\mathbf{Q^{B1}}-\mathbf{Q^{B2}}-\mathbf{Q^{B3}}-$ o alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más F (p. ej., 1 o 2); donde:

$\mathbf{Q^{B1}}$ y $\mathbf{Q^{B3}}$ cada uno representa independientemente un enlace directo o alquileno C_{1-2};

$\mathbf{Q^{B2}}$ es $\mathbf{Q^H}$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ o $-N(\mathbf{R^J})-$ donde $\mathbf{R^J}$ es H o alquilo C_{1-3};

y cada $\mathbf{Q^H}$ es independientemente un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

donde los valores de $\mathbf{Q^A}$ y $\mathbf{Q^B}$ se selecciona de manera que la **Fórmula (Ic)** no contiene ningún enlace N-N o N-O.

14. El compuesto PROTAC o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 12 o declaración 13, donde:

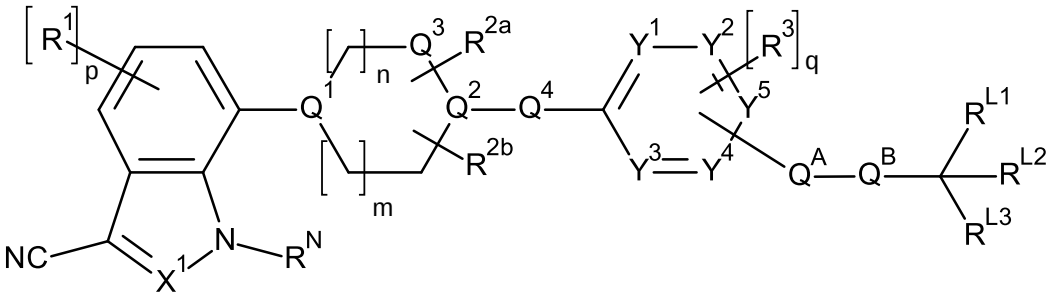
$\mathbf{Q^A}$ es $-\mathbf{G^A}-\mathbf{Q^{HA}}-$ o $-\mathbf{G^A}-$(alquileno C_{1-5})- donde:

$\mathbf{G^A}$ se selecciona de un enlace directo, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$ o $-N(\mathbf{R^G})-$;

$\mathbf{R^G}$ es H o alquilo C_{1-3}; y

$\mathbf{Q^{HA}}$ es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 11 miembros.

15. Un compuesto de la **Fórmula (II)**:



(II)

o una sal de este, en donde:

$\mathbf{Q^{A}}$ es $\mathbf{-G-Q^{H}-}$ o $\mathbf{-G-}$(alquileno C_{1-5})-;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O-, o $-N(\mathbf{R^{G}})-$ donde $\mathbf{R^{G}}$ es H o alquilo C_{1-3};

$\mathbf{Q^{H}}$ es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

$\mathbf{Q^{D}}$ es un enlace directo o alquileno C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más F (por ejemplo 1 o 2 F); y

(i) $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ juntos forman "=O" y $\mathbf{R^{L3}}$ es H o alcoxi C_{1-6};

(ii) $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ son cada uno independientemente alcoxi C_{1-6}, y $\mathbf{R^{L3}}$ es H;

(iii) $\mathbf{R^{L1}}$ y $\mathbf{R^{L2}}$ juntos forman $-O-(CH_2)_{\mathbf{k}}-O-$ donde **k** es 2 o 3, y $\mathbf{R^{L3}}$ es H; o

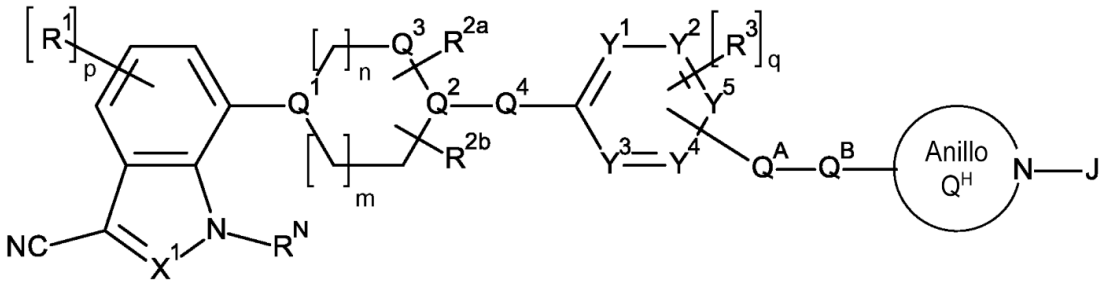
(iv) $\mathbf{R^{L1}}$ es OH o $\mathbf{LG^1}$ donde $\mathbf{LG^1}$ es un grupo saliente, y $\mathbf{R^{L2}}$ y $\mathbf{R^{L3}}$ son ambos H;

donde cuando $\mathbf{Q^D}$ es un enlace directo y $\mathbf{Q^A}$ es $\mathbf{-G-Q^H-}$, el valor de $\mathbf{Q^H}$ se selecciona de manera que $\mathbf{Q^D}$ se conecta con un átomo C de $\mathbf{Q^H}$;

y $\mathbf{R^1}$, **p**, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{R^N}$, **n**, **m**, $\mathbf{R^{2a}}$, $\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, $\mathbf{Q^3}$, $\mathbf{Q^4}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$, $\mathbf{Y^5}$, $\mathbf{R^3}$ y **q** son como se definen en la declaración 1.

16. El compuesto de la **Fórmula (II)** o una sal de este, de acuerdo con la declaración 15, en donde $\mathbf{LG^1}$ se selecciona de Cl, Br, I, trifluorometanosulfonato e hidrocarbilsulfonato C_{1-7}.

17. Un compuesto de la **Fórmula (IV)**:



(IV)

o una sal de este, en donde:

J es H o **PG²** donde **PG²** es un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo un grupo de *terc*-butoxicarbonilo);

Q^A es **-G-Q^H-** o **-G-**(alquileno C_{1-5})-;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, -C(=O)-, -O-, o -N(**R^G**)- donde **R^G** es H o alquilo C_{1-3};

Q^B es un enlace directo, **-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-** o alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más F (p. ej., 1 o 2); donde:

Q^{B1} y **Q^{B3}** cada uno representa independientemente un enlace directo o alquileno C_{1-2};

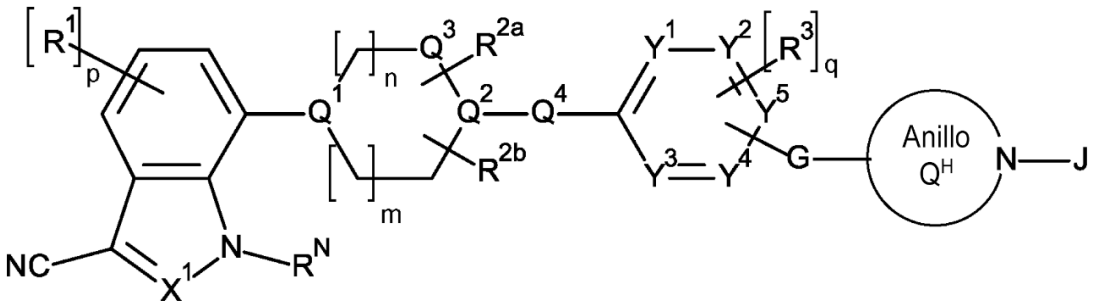
Q^{B2} es **Q^H**, $-O-CH_2CH_2-O-$, -O- o -N(**R^J**)- donde **R^J** es H o alquilo C_{1-3};

y cada **Q^H** (que incluye el "**anillo Q^H**" unido a **J**) es independientemente un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

donde los valores de **anillo Q^A**, **Q^B** y **Q^H** se seleccionan de manera que la **Fórmula (IV)** no contiene ningún enlace N-N o N-O; y **R^1**, **p**, **X^1**, **R^N**, **n**, **m**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **Q^1**, **Q^2**, **Q^3**, **Q^4**, **Y^1**, **Y^2**, **Y^3**, **Y^4**, **Y^5**, **R^3** y **q** son como se definen en la declaración 1.

18. El compuesto de la **Fórmula (IV)**, o una sal de este, como se declara en la declaración 17, en donde **PG²** es alcoxicarbonilo C_{1-6}.

19. Un compuesto de la **Fórmula (V)**:



(V)

o una sal de este, en donde:

X^X se selecciona de:

(i) N sustituido por **J** donde **J** es H o **PG^3** donde **PG^3** es un grupo protector; y

(ii) C sustituido por oxo, o por **R^{U1}** y **R^{U2}**; donde **R^{U1}** y **R^{U2}** son cada uno alcoxi C_{1-6}; o **R^{U1}** y **R^{U2}** juntos representan $-O-(CH_2)_u-O-$ donde **u** es 2 o 3;

G es un enlace directo, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-O-$, o $-N(R^G)-$ donde **R^G** es H o alquilo C_{1-3};

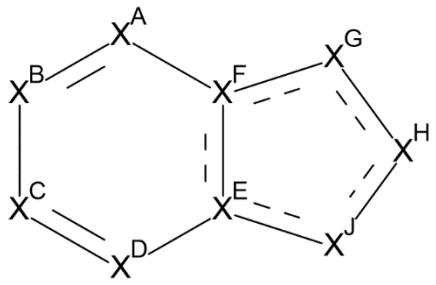
anillo Q^H es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 12 miembros;

donde los valores del **anillo G** y $\mathbf{Q^H}$ se seleccionan de manera que la **Fórmula (V)** no contiene ningún enlace N-N o N-O; y $\mathbf{R^1}$, **p**, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{R^N}$, **n**, **m**, $\mathbf{R^{2a}}$, $\mathbf{R^{2b}}$, $\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$, $\mathbf{Q^3}$, $\mathbf{Q^4}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$, $\mathbf{Y^5}$, $\mathbf{R^3}$ y **q** son como se definen en la declaración 1.

20. El compuesto de la **Fórmula (V)**, o una sal de este, de acuerdo con la declaración 19, en donde $\mathbf{PG^3}$ es alcoxicarbonilo C_{1-6}.

21. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 10, en donde **W** es **W1** que es: $-\mathbf{Z}-(\mathbf{R^A})_\mathbf{h}$

donde **Z** es:



en donde:

------	representa un enlace covalente simple o un enlace covalente doble;
0, 1 o 2 de $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$, $\mathbf{X^D}$, $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$	es/son N, donde $\mathbf{X^E}$ y $\mathbf{X^F}$ ambos no son N, y son de otra manera C;

1 de $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$	es C(O);
1 de $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$	es N-(2,6-dioxopiperidin-3-il) (**Y**); y
1 de $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$	se selecciona de $C(\mathbf{R^T})_2$, $-CH_2CH_2-$, C(O), N(alquilo C_{1-3}), -O- y -N=, en donde cada $\mathbf{R^T}$ se selecciona de H, F, Me o junto con el carbono de $C(\mathbf{R^T})_2$ forma un grupo cicloprop-1,1-diilo; donde $\mathbf{X^G}$, $\mathbf{X^H}$ y $\mathbf{X^J}$ se seleccionan de tal manera que no haya dos grupos C(O) presentes en posiciones adyacentes, y que el N-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo) no esté en una posición adyacente ni a N(alquilo C_{1-3}) ni a O;
cada $\mathbf{R^A}$	es independientemente un sustituyente en cualquier átomo C disponible en $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$ o $\mathbf{X^D}$ se selecciona de F, Cl, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3} en donde dicho alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} es opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más F;
h	es 0, 1 o 2; y
en donde el **Enlazador**	está unido a cualquier átomo C en $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$ o $\mathbf{X^D}$.

22. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 21 donde cada $\mathbf{R^A}$ es un sustituyente de cualquier C disponible en $\mathbf{X^A}$, $\mathbf{X^B}$, $\mathbf{X^C}$ o $\mathbf{X^D}$ seleccionado de F, Cl y alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más F.

23. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la declaración 21 o la declaración 22 donde $\mathbf{X^G}$-$\mathbf{X^H}$-$\mathbf{X^J}$ es:

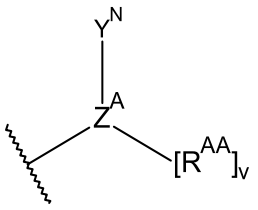
(i) $\mathbf{X^G}$-N**Y**-C(O) donde $\mathbf{X^G}$ es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, =N- o C(O);

(ii) $\mathbf{X^G}$-C(O)-N**Y** donde $\mathbf{X^G}$ es -O- o N(alquilo C_{1-3}); o

(iii) C(O)-N**Y**-CH_2.

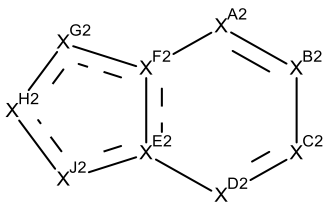
24. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 21 a 23 donde -**Z**-$(\mathbf{R^A})_{\mathbf{h}}$ juntos representan cualquiera de los grupos 1 a 21 o 27 como se muestra en la descripción.

25. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 10, en donde **W** es **W2** que



es

$\mathbf{Z^A}$ es:



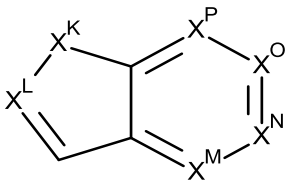
en donde:

------	representa un enlace covalente simple o un enlace covalente doble;
1 de $\mathbf{X^{A2}}$, $\mathbf{X^{B2}}$, $\mathbf{X^{C2}}$ y $\mathbf{X^{D2}}$	es C y unido covalentemente a $\mathbf{Y^N}$;
0, 1 o 2 de $\mathbf{X^{A2}}$, $\mathbf{X^{B2}}$, $\mathbf{X^{C2}}$, $\mathbf{X^{D2}}$, $\mathbf{X^{E2}}$ y $\mathbf{X^{F2}}$	es/son N, donde $\mathbf{X^{E2}}$ y $\mathbf{X^{F2}}$ no son ambos N, y son de otra manera C;
1 o 2 de $\mathbf{X^{G2}}$, $\mathbf{X^{H2}}$ y $\mathbf{X^{J2}}$	es/son N; y son de cualquier otra manera C;
cada $\mathbf{R^{AA}}$	es un sustituyente de cualquier átomo C o N disponible de **Z** – en cada caso seleccionado independientemente de $\mathbf{R^{AA1}}$ opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^{AA2}}$; donde $\mathbf{R^{AA}}$ se selecciona además de $\mathbf{R^{AA2}}$ cuando $\mathbf{R^{AA}}$ es un sustituyente de cualquier átomo C disponible de $\mathbf{Z^A}$;
cada $\mathbf{R^{AA1}}$	es independientemente alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alcoxi C_{1-3}alquilo C_{1-3}, carboxi alquiloC_{1-3}, carbociclilo C_{5-7} o un heterociclilo de 4-6 miembros;
cada $\mathbf{R^{AA2}}$	se selecciona independientemente de F, Cl, Br, CN, NH_2, alquilo C_{1-3}, O(alquilo C_{1-3}), NH(alquilo C_{1-3}) y N(alquilo C_{1-3})$_2$; en donde los alquilos C_{1-3} están opcionalmente sustituidos con uno o más F;
v	es 0, 1 o 2;
$\mathbf{Y^N}$	es 2,4-dioxohexahidropirimidin-1-ilo.

26. El compuesto o sal de este de acuerdo con la declaración 25, en donde

1 de $\mathbf{X^{A2}}$ y $\mathbf{X^{B2}}$	es C y unido covalentemente a **Y** y el otro de $\mathbf{X^{A2}}$ y $\mathbf{X^{B2}}$ es C;
0 o 1 de $\mathbf{X^{C2}}$ y $\mathbf{X^{D2}}$	es N y es/son de cualquier otra manera C;
1 de $\mathbf{X^{G2}}$ y $\mathbf{X^{J2}}$	es N y el otro de $\mathbf{X^{G2}}$ y $\mathbf{X^{J2}}$ es C; y
$\mathbf{X^{H2}}$, $\mathbf{X^{E2}}$ y $\mathbf{X^{F2}}$	son todos C.

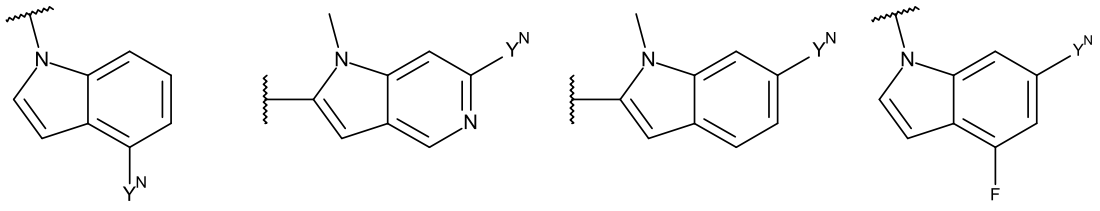
27. El compuesto o sal de este de acuerdo con la declaración 25, en donde **W** es **W2-1**



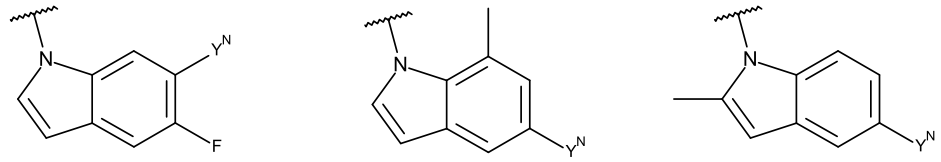
en donde:

$\mathbf{X^K}$ y $\mathbf{X^L}$	son ya sea enlazador N y CH, enlazador N y CMe o NMe y enlazador C respectivamente;
1 de $\mathbf{X^M}$ y $\mathbf{X^O}$	es C-2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il ($\mathbf{Y^N}$);
0 o 1 de $\mathbf{X^M}$ y $\mathbf{X^N}$	es C-F;
$\mathbf{X^N}$	puede ser N si $\mathbf{X^M}$ no es C-F;
el resto de $\mathbf{X^N}$, $\mathbf{X^M}$ y $\mathbf{X^O}$	son CH;
$\mathbf{X^P}$	es CH o CMe.

28. El compuesto o sal de este de acuerdo con la declaración 27, en donde **W** representa cualquiera de los grupos 22 a 26 o 29 o 31 mostrados a continuación:



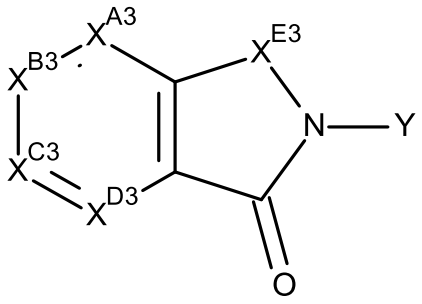
22 23 24 25



26 29 31

29. El compuesto de la **Fórmula (I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 10, en donde **W** es **W3** que es: $-\mathbf{Z}^{\mathbf{B}}$

donde $\mathbf{Z}^{\mathbf{B}}$ es:

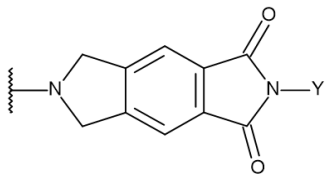


$\mathbf{X}^{\mathbf{E3}}$	se selecciona de C(=O) y $CR^{E1}R^{E2}$, donde R^{E1} y R^{E2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3}, o R^{E1} y R^{E2} tomados juntos con los carbonos con los que se unirán forman un anillo cicloalcano C_{3-6};
Y	es N-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo);
Todos de $\mathbf{X}^{\mathbf{A3}}$, $\mathbf{X}^{\mathbf{B3}}$, $\mathbf{X}^{\mathbf{C3}}$ y $\mathbf{X}^{\mathbf{D3}}$	son C;
un par de $\mathbf{X}^{\mathbf{A3}}$ y $\mathbf{X}^{\mathbf{B3}}$, $\mathbf{X}^{\mathbf{B3}}$ y $\mathbf{X}^{\mathbf{C3}}$ y $\mathbf{X}^{\mathbf{C3}}$ y $\mathbf{X}^{\mathbf{D3}}$	forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, totalmente insaturado o parcialmente insaturado, que contiene N, que está unido al extremo 'b' del enlazador a través de un átomo de N;
los otros de $\mathbf{X}^{\mathbf{A3}}$, $\mathbf{X}^{\mathbf{B3}}$, $\mathbf{X}^{\mathbf{C3}}$ y $\mathbf{X}^{\mathbf{D3}}$	tienen un grupo $\mathbf{R}^{\mathbf{B}}$, donde cada $\mathbf{R}^{\mathbf{B}}$ se selecciona de H, F, Cl, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

30. El compuesto o sal de este de acuerdo con la declaración 29, en donde $\mathbf{X}^{\mathbf{B3}}$ y $\mathbf{X}^{\mathbf{C3}}$ forman un anillo heterocíclico de cinco miembros parcialmente insaturado que contiene N, que

está unido al extremo 'b' del enlazador a través de un átomo de N.

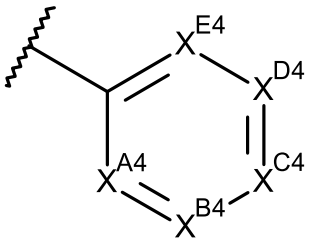
31. El compuesto o sal de este de acuerdo con ya sea la declaración 29 o declaración 30, en donde **W** representa el grupo 28 mostrado a continuación:



28 .

32. El compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 10, en donde **W** es **W3** que es: – $\mathbf{Z^C}$

donde $\mathbf{Z^C}$ es:

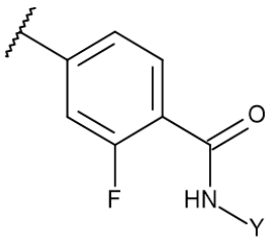


uno de $\mathbf{X^{B4}}$ y $\mathbf{X^{C4}}$	es C-C(=O)-NH-Y;
uno de $\mathbf{X^{A4}}$, $\mathbf{X^{B4}}$, $\mathbf{X^{C4}}$, $\mathbf{X^{D4}}$ y $\mathbf{X^{E4}}$	puede ser C-F; o

uno o dos de X^{A4}, X^{B4}, X^{C4}, X^{D4} y X^{E4}	puede ser N;
el resto de X^{A4}, X^{B4}, X^{C4}, X^{D4} y X^{E4}	son CH.

33. El compuesto o sal de este de acuerdo con la declaración 31, en donde X^{C4} es C-C(=O)-NH-Y y ninguno de X^{A4}, X^{B4}, X^{C4}, X^{D4} y X^{E4} es N.

34. El compuesto o sal de este de acuerdo con ya sea la declaración 31 o declaración 32, en donde **W** representa el grupo 30 mostrado a continuación:



30 .

35. El compuesto o sal de este, de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde R^N es H, y **p** es 0 o 1, R^1 se selecciona de Cl, F y Me, y R^1, si está presente, está unido para a Q^1.

36. El compuesto o sal de este, de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde X^1 es CH.

37. El compuesto o sal de este, de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde $\mathbf{X^1}$ es N.

38. El compuesto o sal de este, de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde:

(a) **n** es 0 y **m** es 1; o

(b) **n** es 1 y **m** es 1; o

(c) **n** es 2 y **m** es 0.

39. El compuesto o sal de este, de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde $\mathbf{Q^1}$ es N, $\mathbf{Q^2}$ es CH y $\mathbf{Q^3}$ es CH.

40. El compuesto o sal de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 37 en donde $\mathbf{Q^1}$ es N, $\mathbf{Q^2}$ es CH y $\mathbf{Q^3}$ es CH, y **n** y **m** are 1 y 1 o 2 y 0 respectivamente.

41. El compuesto o sal de este, de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde $\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H.

42. El compuesto o sal de este, de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde:

(a) $\mathbf{Q^4}$ es un enlace único; o

(b) $\mathbf{Q^4}$ es a N$\mathbf{R^4}$C(=O) y $\mathbf{R^4}$ es H.

43. El compuesto o sal de este de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ y $\mathbf{Y^5}$ se seleccionan respectivamente de (C, C, C, C, C), (N, C, C, C, C), (C, N, C, C,

C), (N, C, C, N, C), (N, N, C, C, C), (N, C, N, C, C), (C, N, C, N, C) y (C, N, N, C, C).

44. El compuesto o sal de este de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ y $\mathbf{Y^5}$ se seleccionan respectivamente de (C, C, C, C, C), (N, C, C, C, C) y (N, N, C, C, C).

45. El compuesto o sal de este de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ y $\mathbf{Y^5}$ son todos C.

46. El compuesto o sal de este de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde **q** es 0, 1 o 2 y $\mathbf{R^3}$ (cuando está presente) es un sustituyente de cualquier átomo C en $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ y $\mathbf{Y^5}$ seleccionado de F, CN y metilo.

47. El compuesto o sal de este de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde **q** es 0 o 1 y $\mathbf{R^3}$ (cuando está presente) es un sustituyente de cualquier átomo C en $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$, $\mathbf{Y^4}$ y $\mathbf{Y^5}$ que es F.

48. El compuesto o sal de este de acuerdo con cualquier declaración anterior en donde el **Enlazador** está unido en $\mathbf{Y^5}$.

49. El compuesto o sal de este de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 34, en donde:

$\mathbf{X^1}$ es CH;

p es 1;

$\mathbf{R^N}$ es H;

n es 1;

m es 1;

$\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H;

Q^2 es CH; Q^3 es CH;

Q^4 es un enlace único;

$\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$ y $\mathbf{Y^4}$ son todos CH;

$\mathbf{Y^5}$ es C y tiene el **Enlazador** unido;

q es 0.

50. El compuesto o sal de este de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 34, en donde:

$\mathbf{X^1}$ es N;

p es 1;

$\mathbf{R^N}$ es H;

n es 2;

m es 0;

$\mathbf{R^{2a}}$ y $\mathbf{R^{2b}}$ son ambos H;

Q^4 es un enlace único;

$\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, $\mathbf{Y^3}$ y $\mathbf{Y^4}$ son todos CH;

$\mathbf{Y^5}$ es C y tiene el **Enlazador** unido;

q es 0.

51. El compuesto o sal de este de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1 a 34, en donde:

X^1 es CH;

p es 1;

R^N es H;

n es 1;

m es 0;

R^{2a} y **R^{2b}** son ambos H;

Q^4 es un enlace único;

Y^1, **Y^2**, **Y^3** y **Y^4** son todos CH;

Y^5 es C y tiene el **Enlazador** unido;

q es 0.

52. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una de las declaraciones 1-14 o 21-51, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

53. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento del cáncer.

54. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento de un tumor sólido.

55. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento de un tipo de tumor sensible a AR.

56. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento de tipos de tumor que portan una o más formas mutadas del receptor de andrógenos.

57. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una

cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento del cáncer de próstata.

58. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.

59. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

60. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento del cáncer con mutación de AR.

61. El compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse como un medicamento.

62. El compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en la terapia.

63. El compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en un método de tratamiento del cuerpo humano o de animales mediante terapia.

64. El compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como el hombre.

65. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera

de las declaraciones 1-14 o 21-51, para la elaboración de un medicamento para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como el hombre.

66. Un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita tal efecto, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.

67. Un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse como agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedades de tumores sólidos.

68. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para la elaboración de un medicamento para usarse como agente anti-invasivo en la

contención y/o tratamiento de enfermedades de tumores sólidos.

69. Un método para producir un efecto anti-invasivo mediante la contención y/o tratamiento de una enfermedad de tumor sólido, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal efecto, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.

70. Un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en la prevención o tratamiento del cáncer.

71. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer.

72. Un método para la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.

73. Un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en la prevención o tratamiento de tumores sólidos.

74. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51 para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de tumor(es) sólido(s).

75. Un método para la prevención o el tratamiento de tumores sólidos en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a

dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.

76. Un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en la prevención o el tratamiento de tipos de tumores que son sensibles a la degradación de los receptores de andrógenos.

77. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de aquellos tipos de tumores que son sensibles a la degradación de los receptores de andrógenos.

78. Un método para la prevención o el tratamiento de aquellos tipos de tumores que son sensibles a la degradación de los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal

tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.

79. Un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse para proporcionar un efecto degradante sobre los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

80. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para la elaboración de un medicamento para proporcionar un efecto degradante sobre los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

81. Un método para proporcionar un efecto degradante sobre los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el

hombre, que necesita tal efecto, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.

82. Un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente como el hombre.

83. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para la elaboración de un medicamento para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre los receptores de andrógenos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

84. Un método para proporcionar un efecto degradante selectivo sobre los receptores de

andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal efecto, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.

85. Un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento de tipos de tumores que portan mutaciones del receptor de andrógenos.

86. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de aquellos tipos de tumores que portan mutaciones del receptor de andrógenos.

87. Un método para la prevención o el tratamiento de aquellos tipos de tumores que portan

mutaciones del receptor de andrógenos en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal prevención o tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.

88. Un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para usarse en el tratamiento del cáncer de próstata (por ejemplo, el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), por ejemplo, CRPC metastásico)).

89. Uso de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata (por ejemplo, el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), por ejemplo, CRPC metastásico).

90. Un método para tratar el cáncer de próstata (por ejemplo, el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), por ejemplo, CRPC metastásico) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la **Fórmula (I)** o PROTAC de la **Fórmula (Ia)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las declaraciones 1-14 o 21-51.