

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

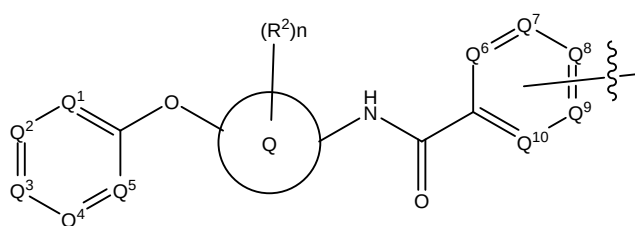
1. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura:

ABM-L-CLM,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

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



en donde:

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



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

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

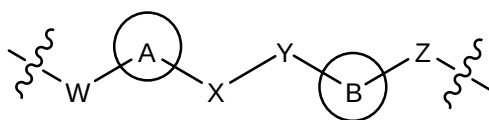
Cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciano, halógeno y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

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

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

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

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



en donde:

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

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

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

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

X es $\text{---CH}_2\text{---}$ o está ausente;

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

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

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

R^6 es H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, o $\text{---}(\text{---})_p\text{O---}(\text{---})_q\text{---}$, en donde --- indica un enlace a Y, y ---

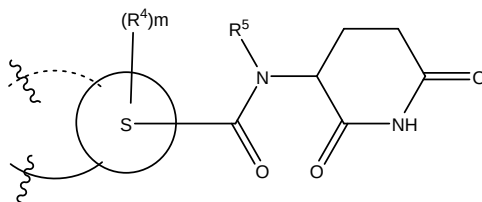
indica un enlace a $\textcircled{\text{S}}$;

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

p es 1, 2, 3 o 4; y

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

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



En donde:

$\textcircled{\text{S}}$ es arilo $\text{C}_6\text{---C}_{10}$, heteroarilo de 4-7 miembros o cicloalquilo bicíclico con puente;



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

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

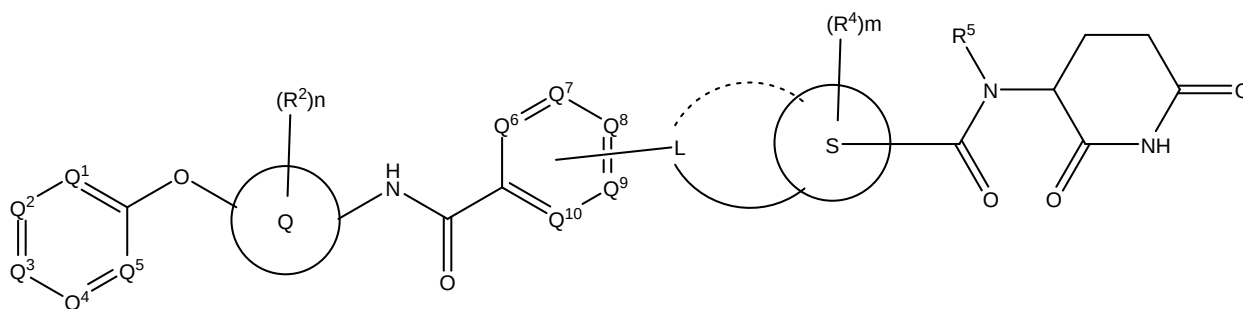
R^5 es H, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido o alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en donde el grupo alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo; y

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

siempre que cuando $\textcircled{S}$ sea piridilo, $\textcircled{Q}$ sea tetrametilciclobutilo, Q^2 sea CR^1 y Q^4 sea CR^1 ; ese R^1 no sea cloro; y

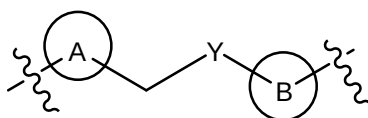
además, siempre que el compuesto no sea N-(4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)carbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazina-3-carboxamida.

2. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I):



(I).

3. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es



en donde:



es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros;

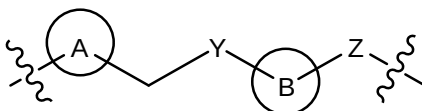
Y es -NR⁶-, -O- o está ausente;

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



es cicloalquilo de 4-7 miembros o heterociclo de 4-7 miembros.

4. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es

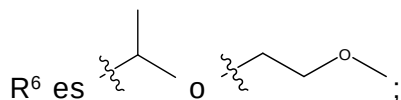


En donde:



es piperidinilo o morfolinilo;

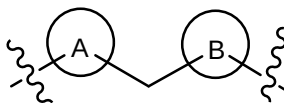
Y es -NR⁶- u -O-;



es ciclobutilo; y

Z es -O-.

5. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es



En donde:



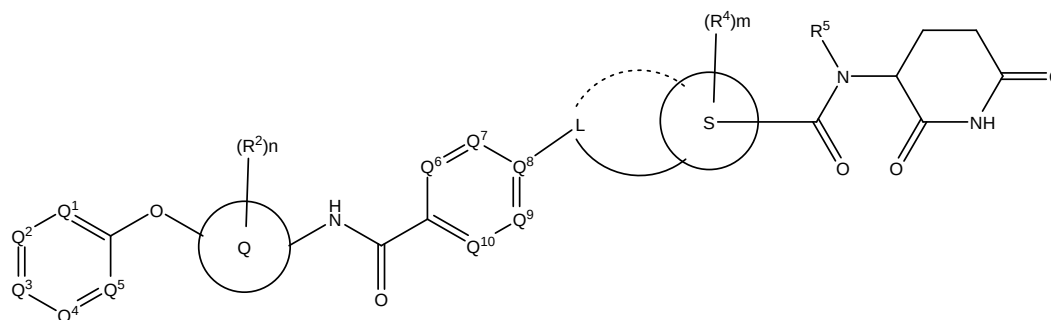
es piperidinilo o morfolinilo; y



es piperazinilo.

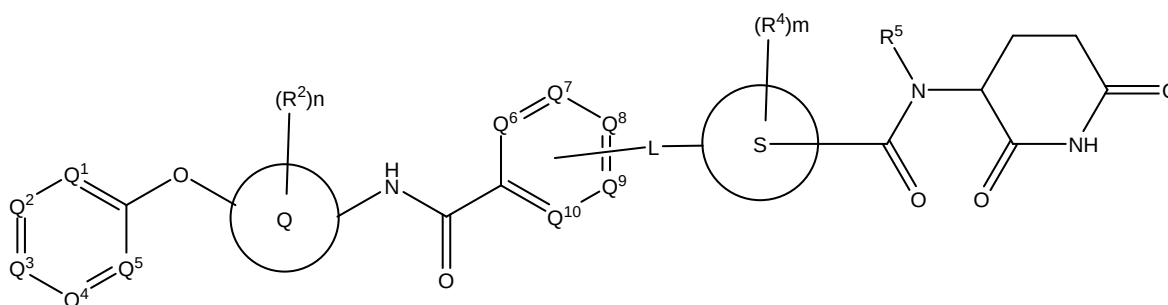
6. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es piperidinilo.

7. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib).

8. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ic):



(Ic).

9. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 - Q^5 son cada uno CR^1 .

10. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde exactamente 1 de Q^1 - Q^5 es N.

11. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde exactamente 2 de Q^1 - Q^5 son N.

12. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde exactamente 3 de Q^1 - Q^5 son N.

13. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^6 - Q^{10} son cada uno CR^3 .

14. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde exactamente 1 de Q^6 - Q^{10} es N.

15. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde exactamente 2 de Q^6 - Q^{10} son N.

16. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde exactamente 3 de Q^6 - Q^{10} son N.

17. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es CH, Q^2 es $C(CH_3)$, Q^3 es $C(CN)$, Q^4 es $C(CH_3)$ y Q^5 es CH.

18. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es CH, Q^2 es $C(OCH_3)$, Q^3 es $C(CN)$, Q^4 es CH y Q^5 es CH.

19. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es CH, Q^2 es $C(Cl)$, Q^3 es $C(CN)$, Q^4 es CH y Q^5 es CH.

20. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es cicloalquilo de 4-6 miembros.

21. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es ciclobutilo o ciclohexilo.

22. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es ciclobutilo.

23. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 4.

24. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R² es metilo.

25. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es ciclohexilo.

26. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0.

27. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

28. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo.

29. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es fenilo.

30. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es piridinilo.

31. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es piridazinilo.

32. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es pirimidinilo.

33. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  es pirazinilo.

34. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, metoxi, etoxi, metilo y etilo.

35. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, metoxi y metilo.

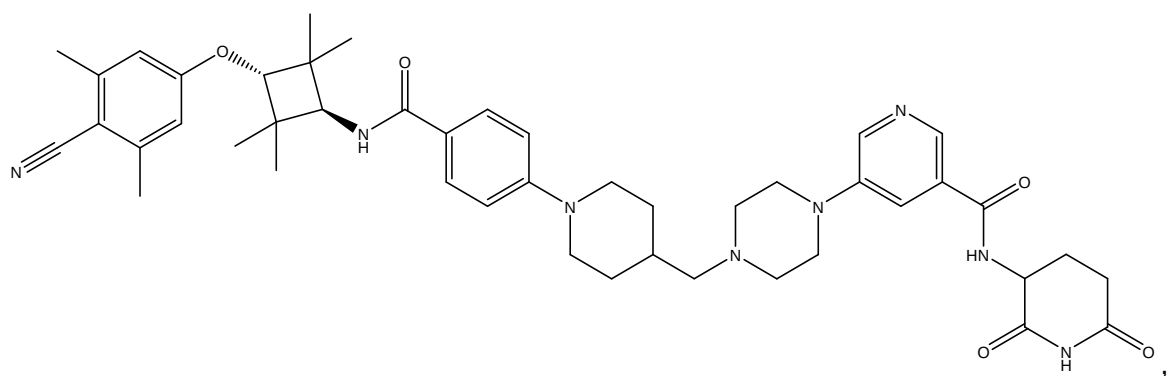
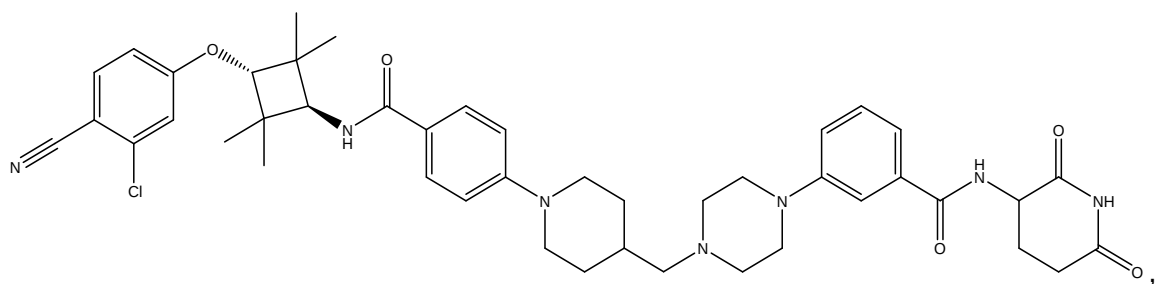
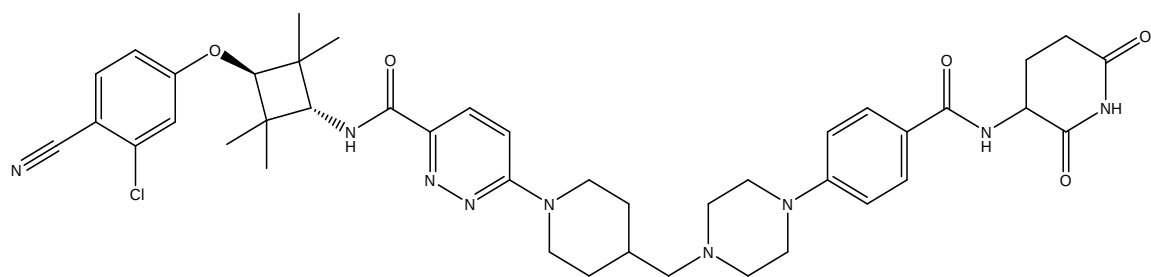
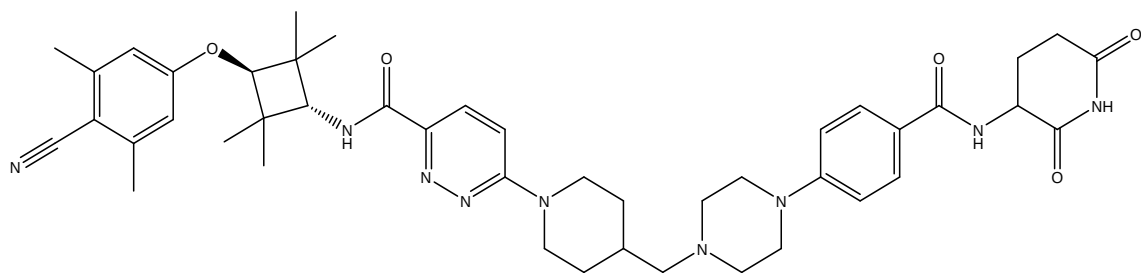
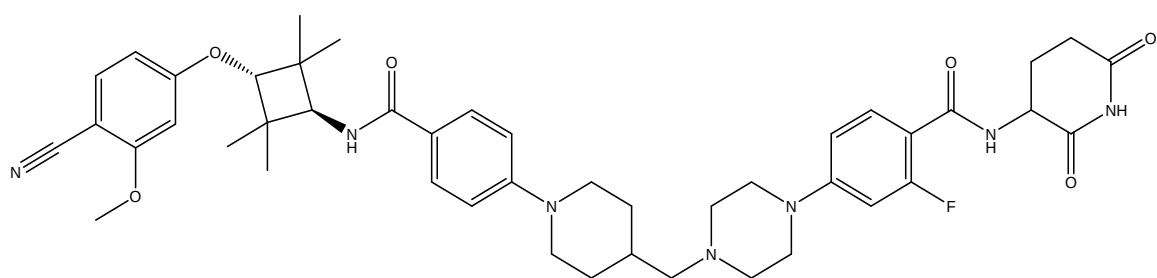
36. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0, 1 o 2.

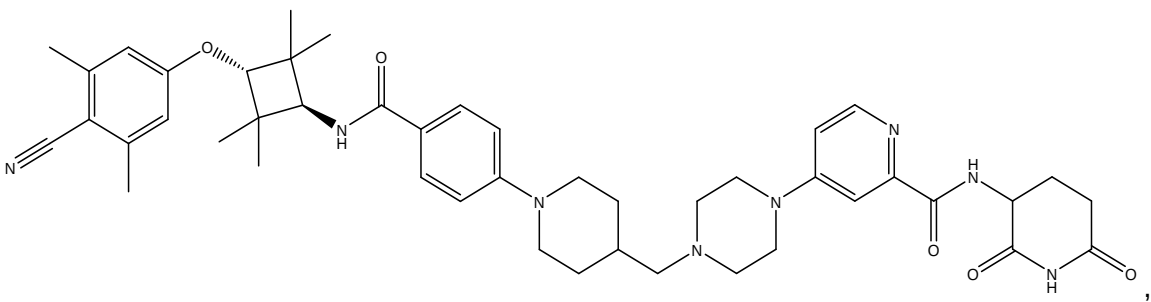
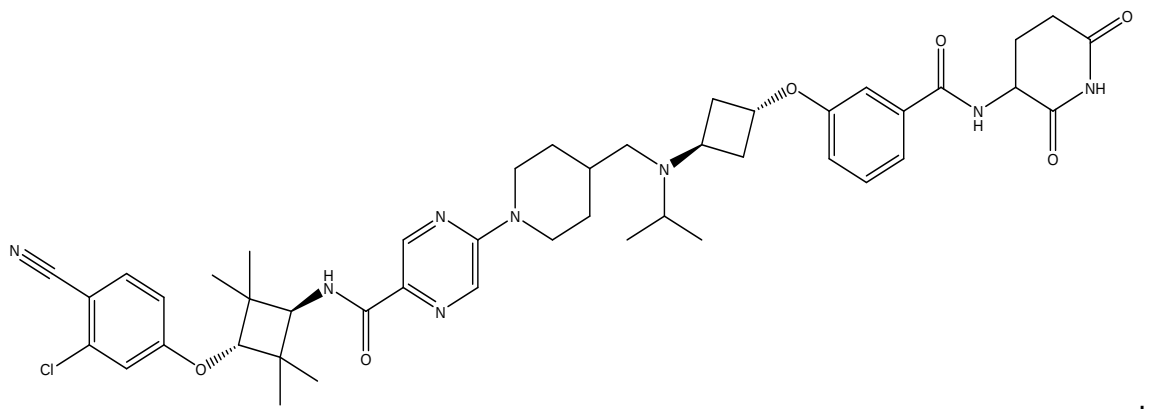
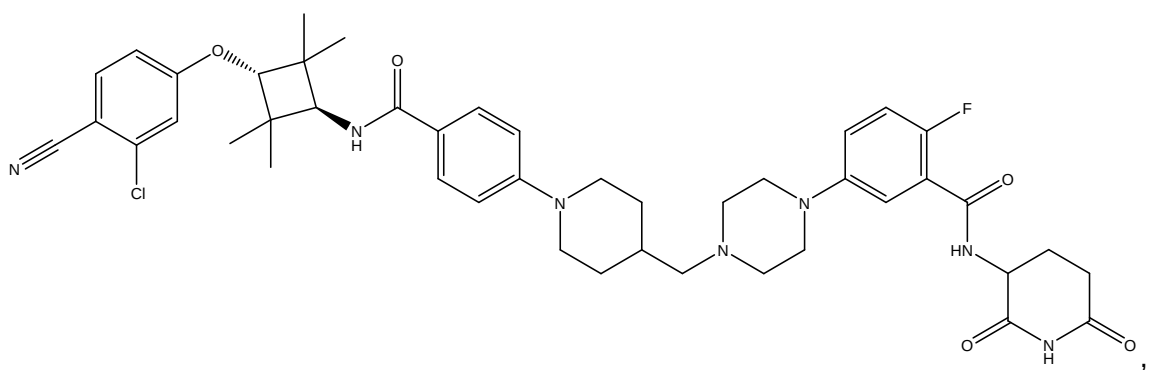
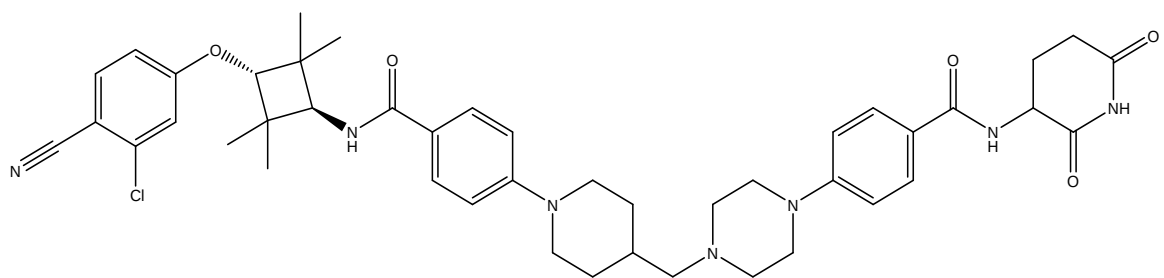
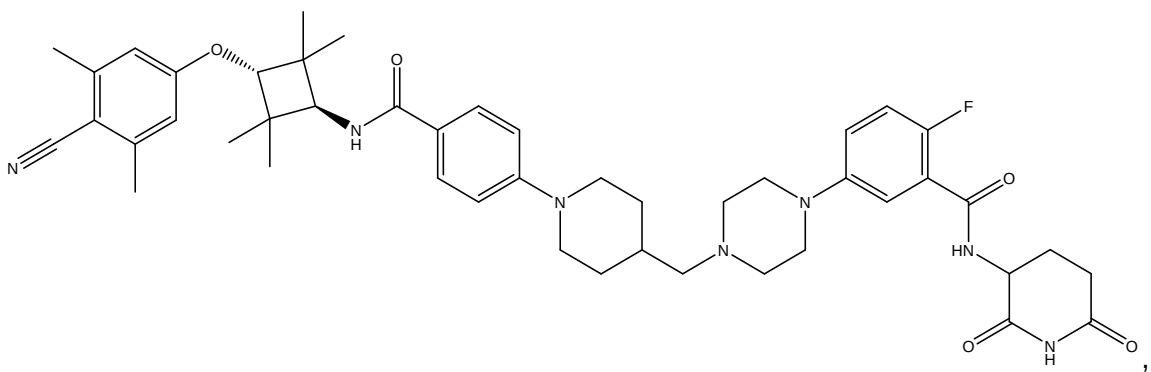
37. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0.

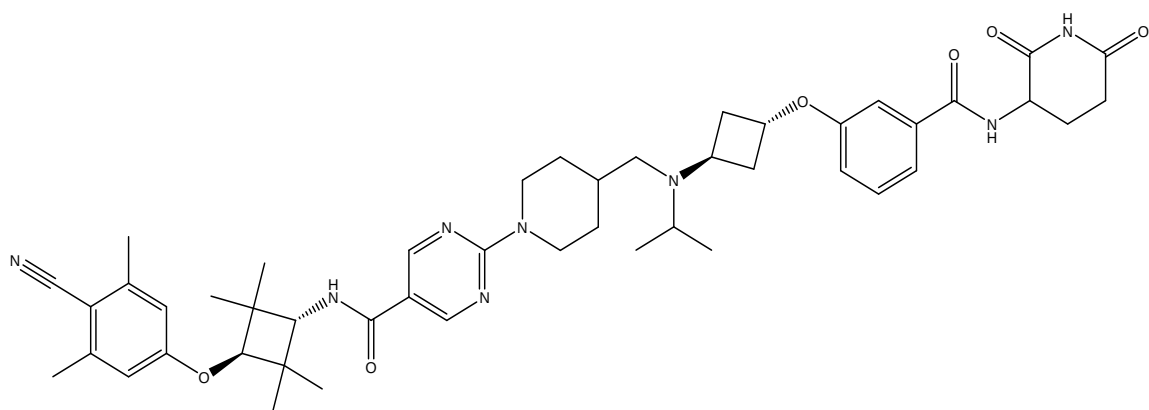
38. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1.

39. El compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 2.

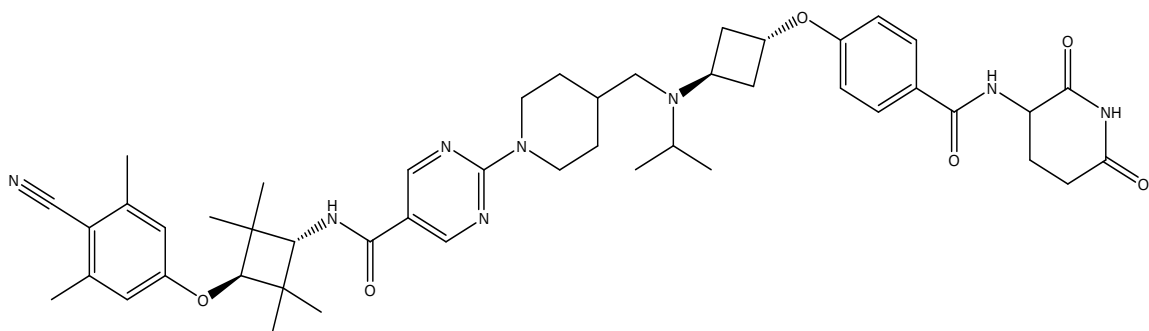
40. Un compuesto bifuncional, en donde el compuesto es:



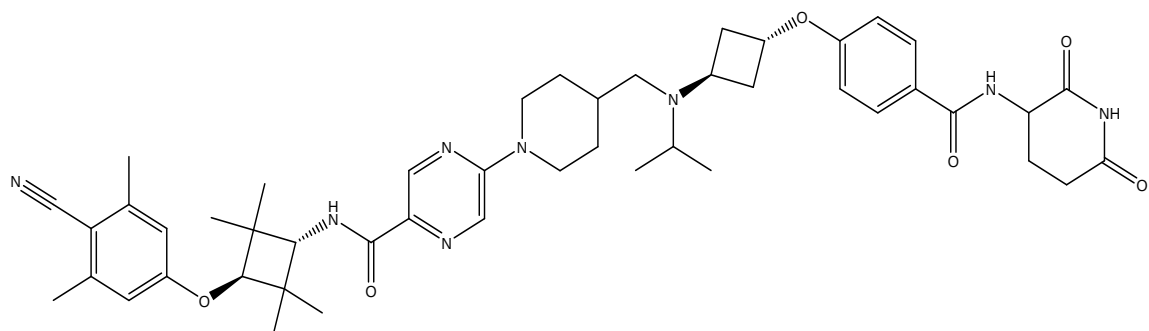




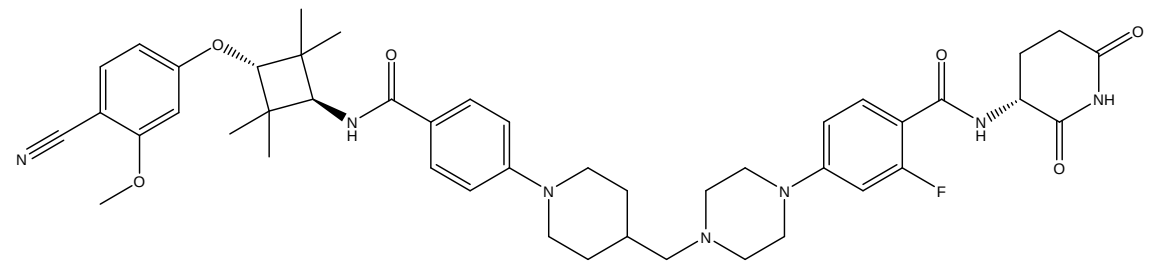
,



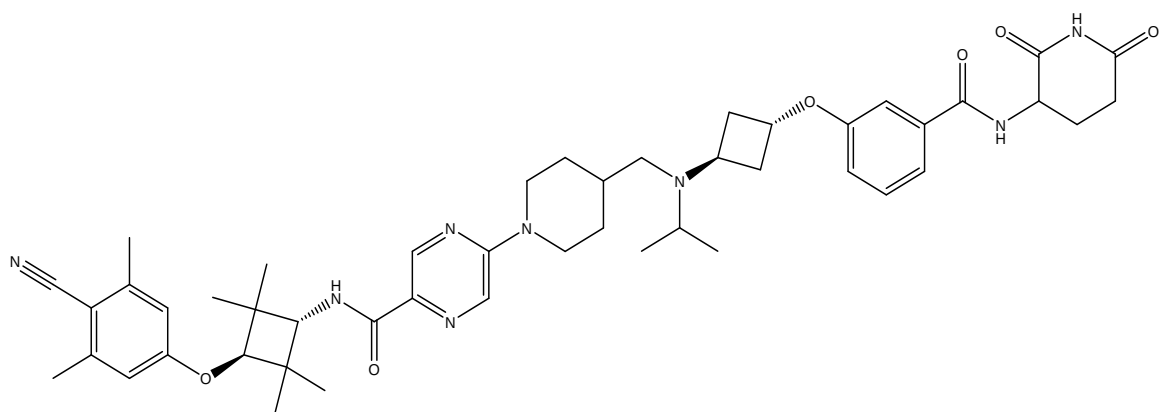
,



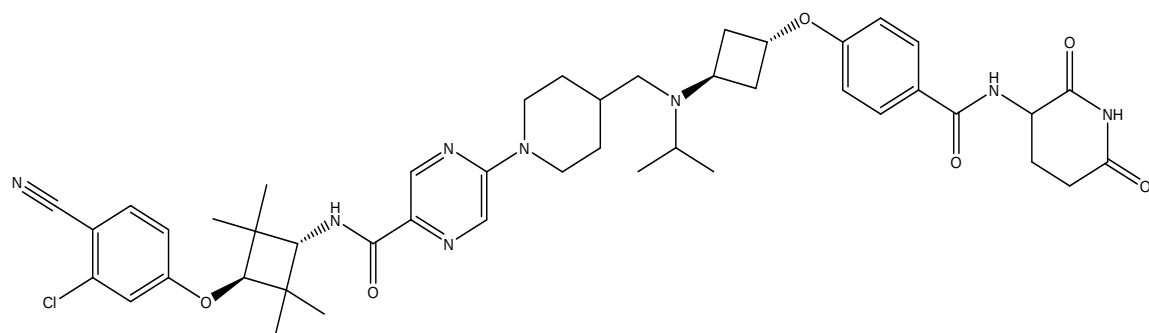
,



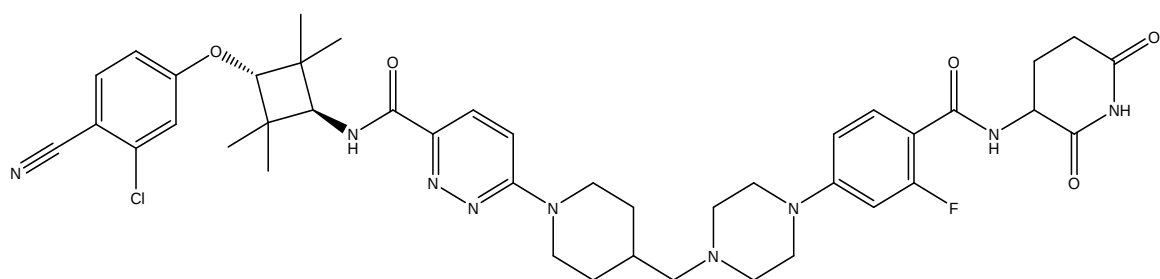
,



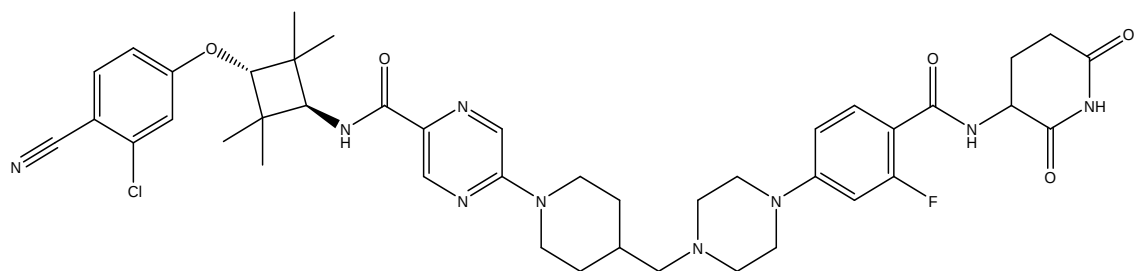
,



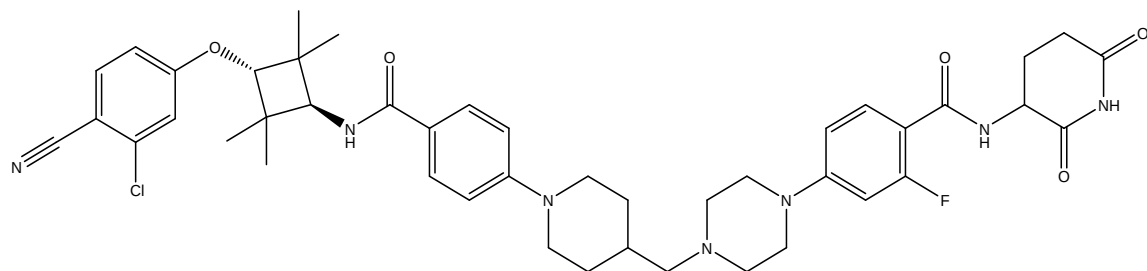
,



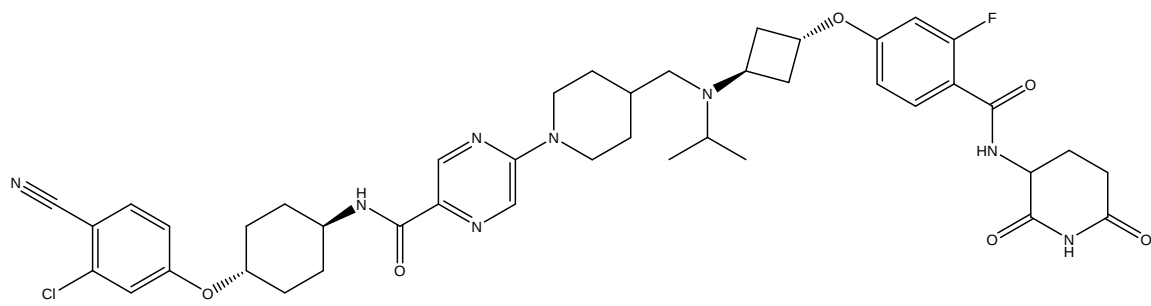
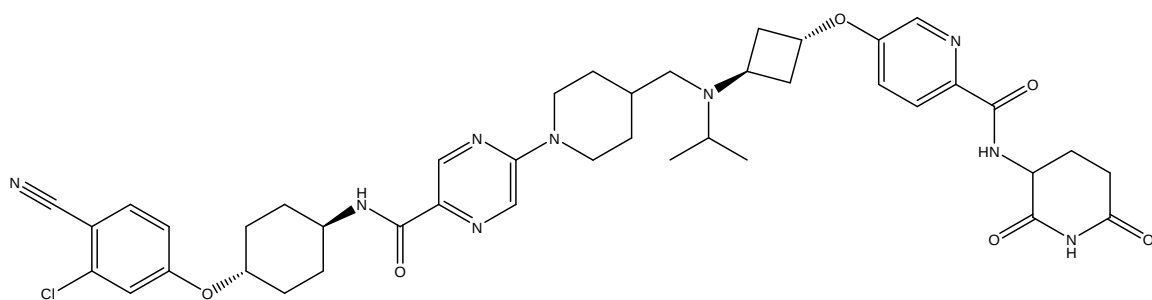
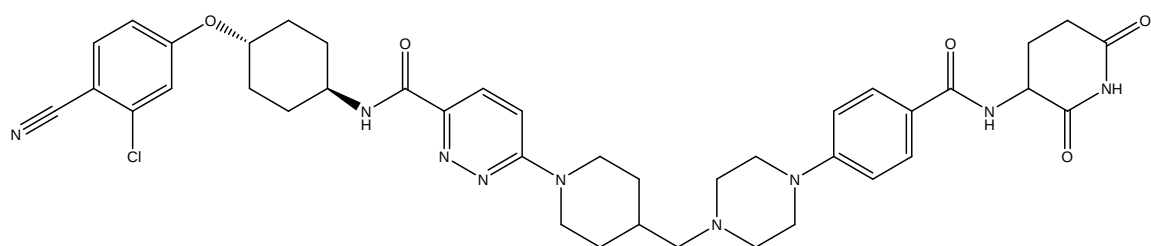
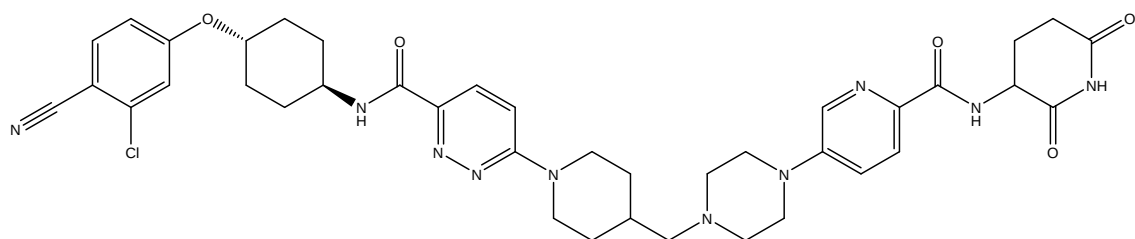
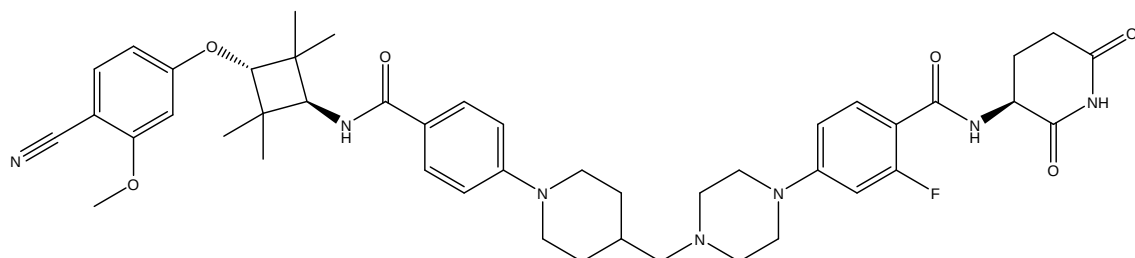
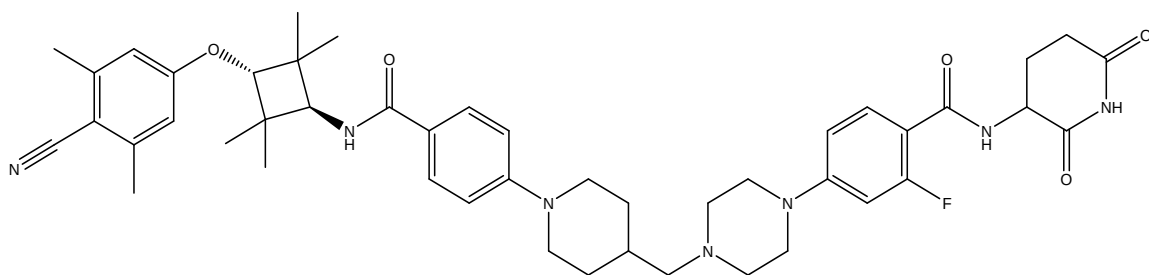
,

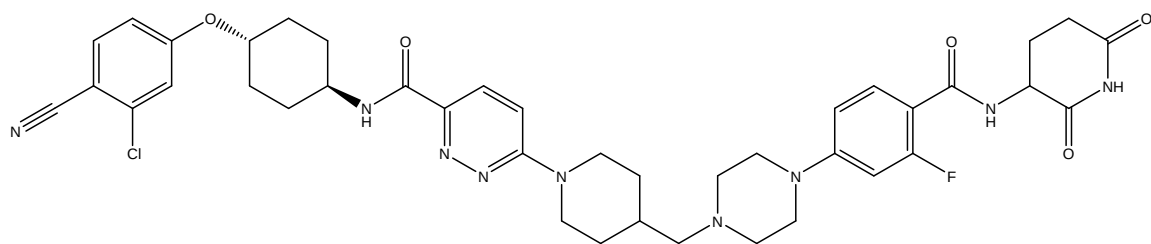


,

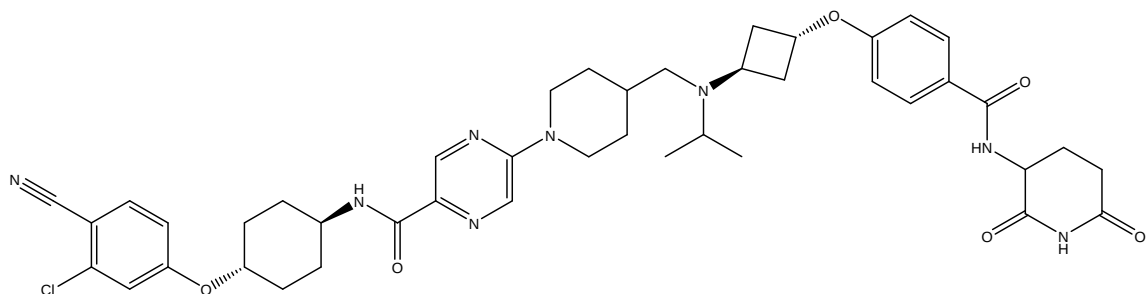


,

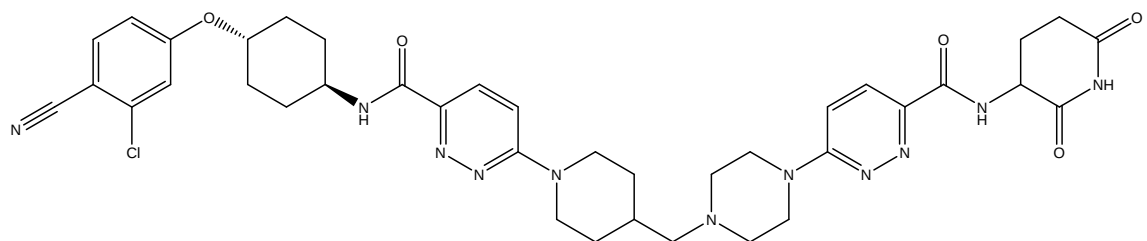




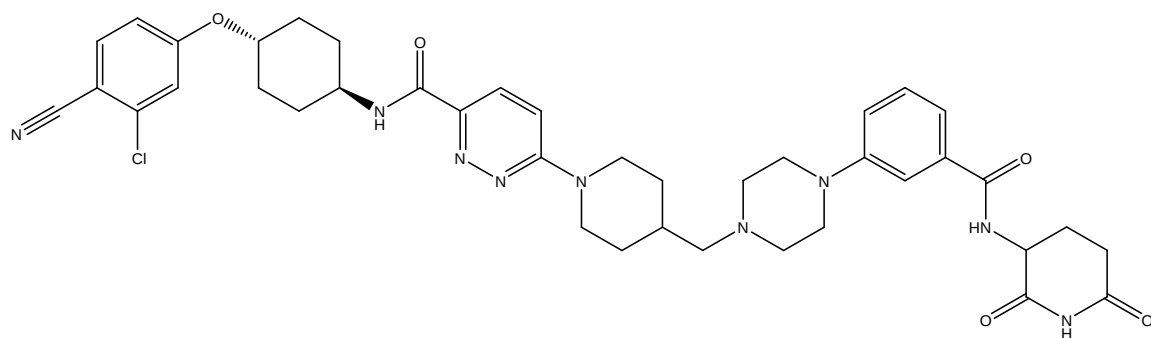
1



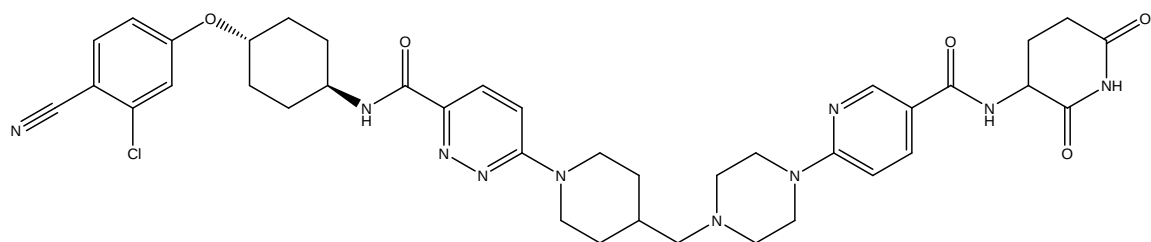
1



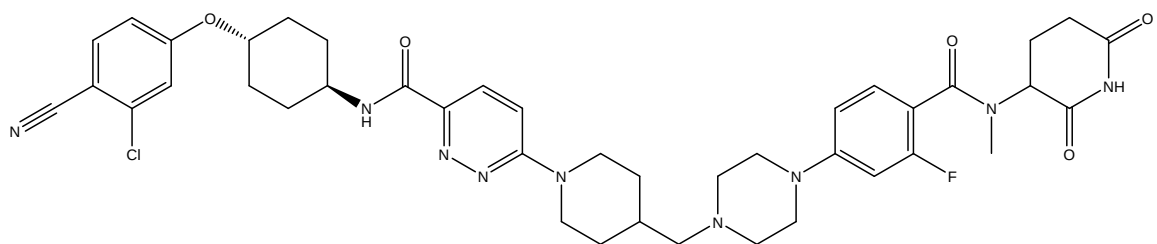
1



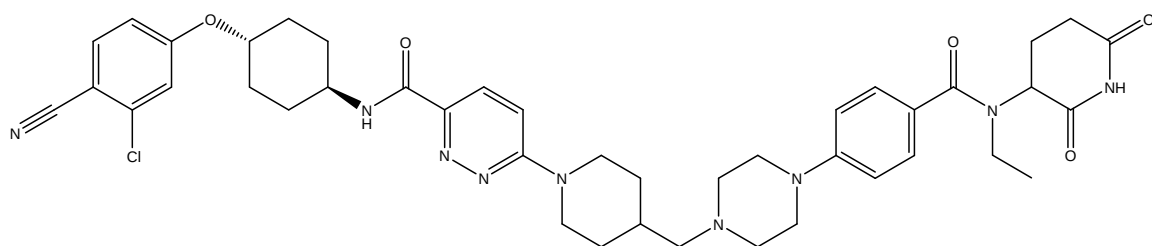
1



1

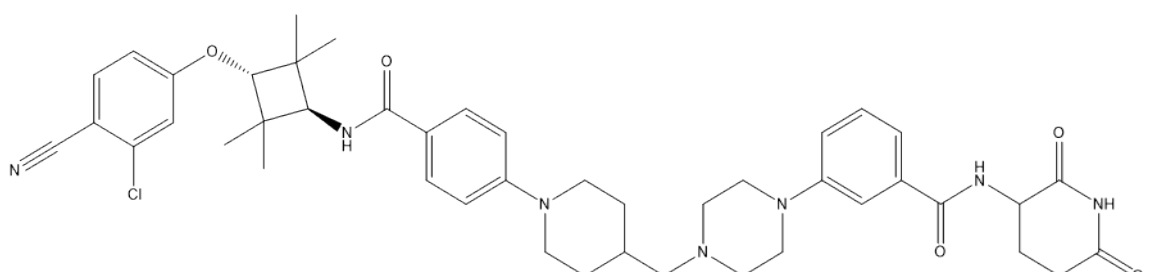
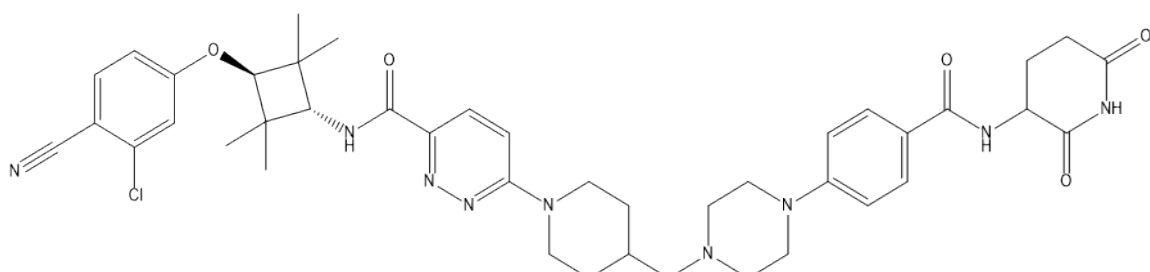
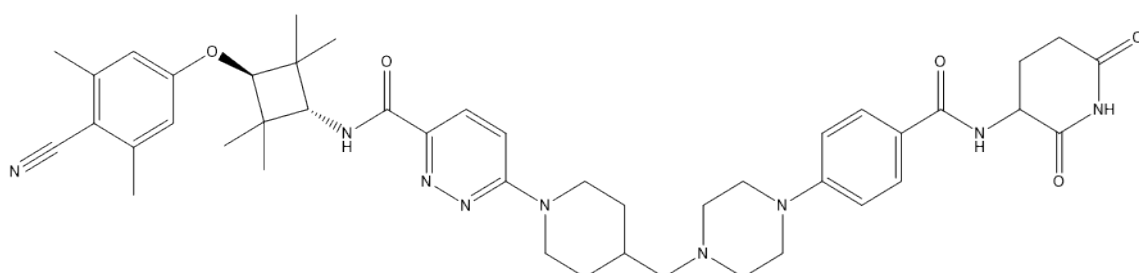
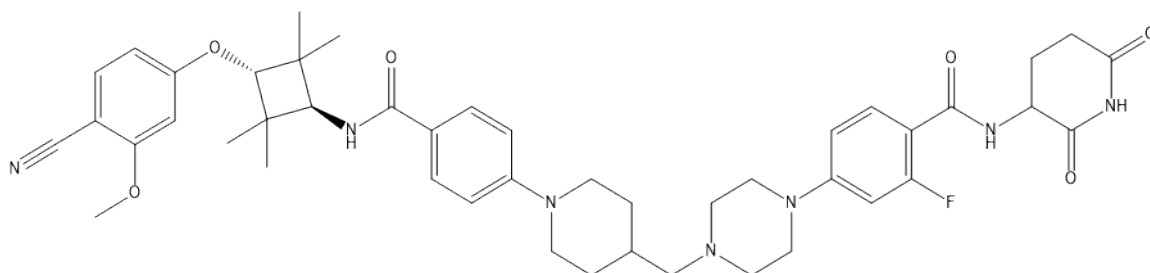


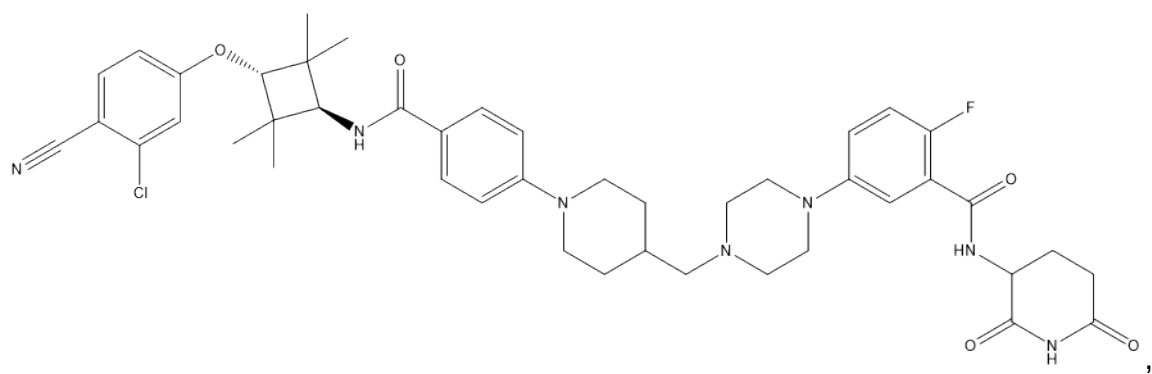
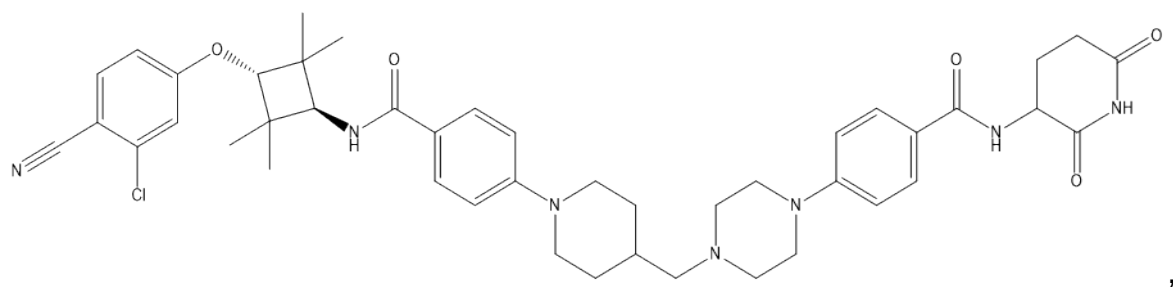
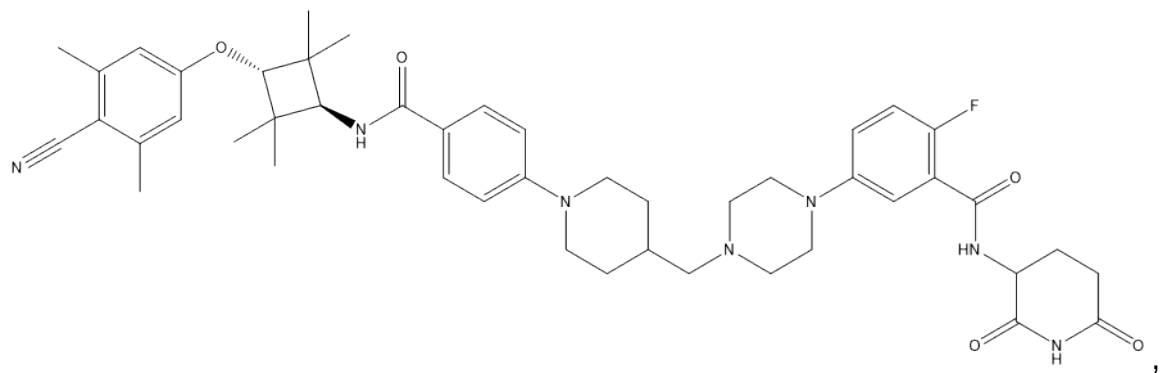
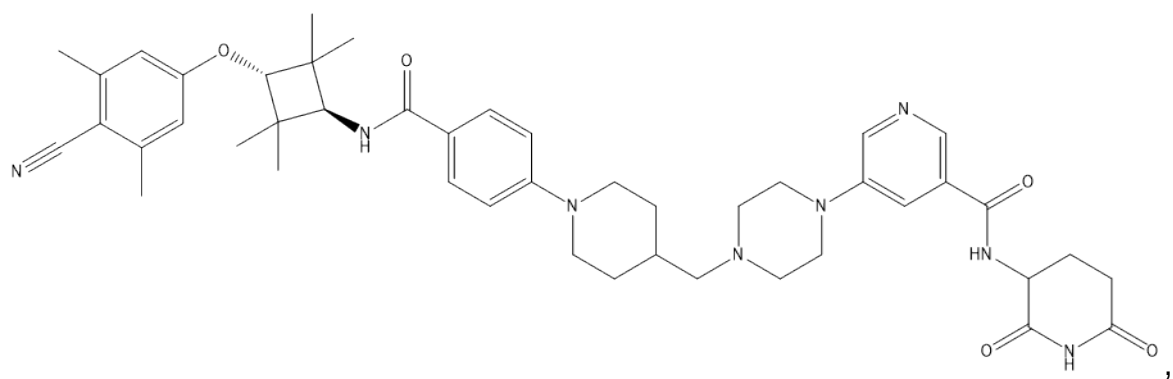
1

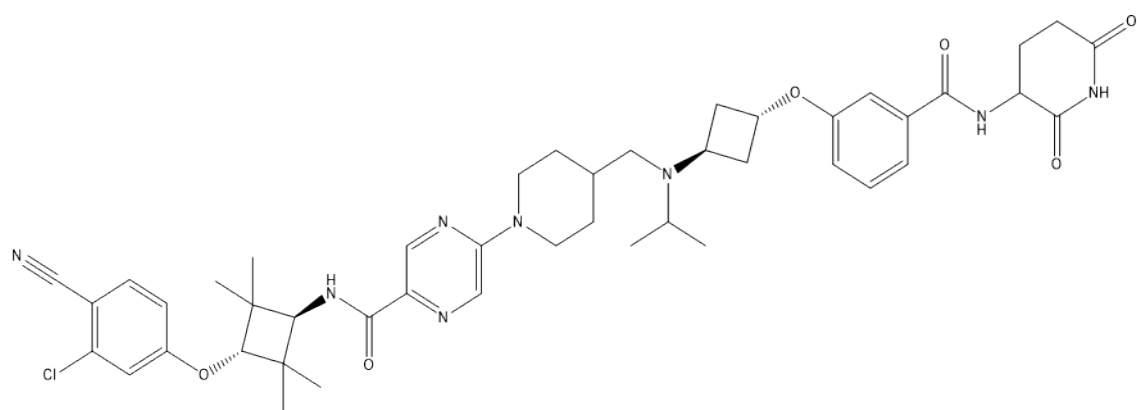


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

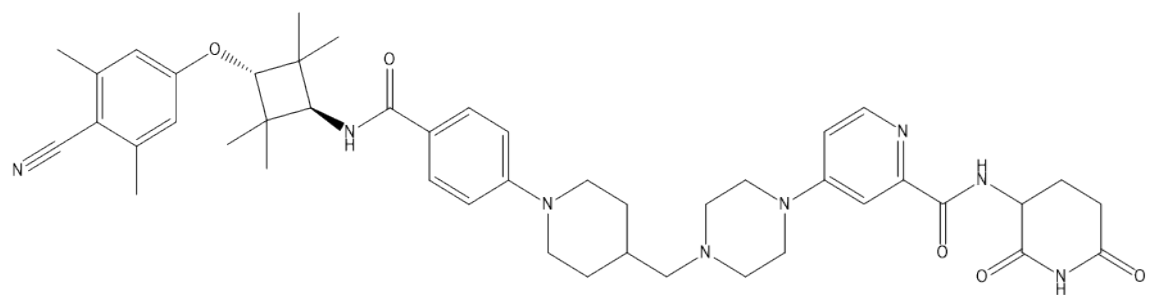
41. Un compuesto bifuncional, en donde el compuesto es:



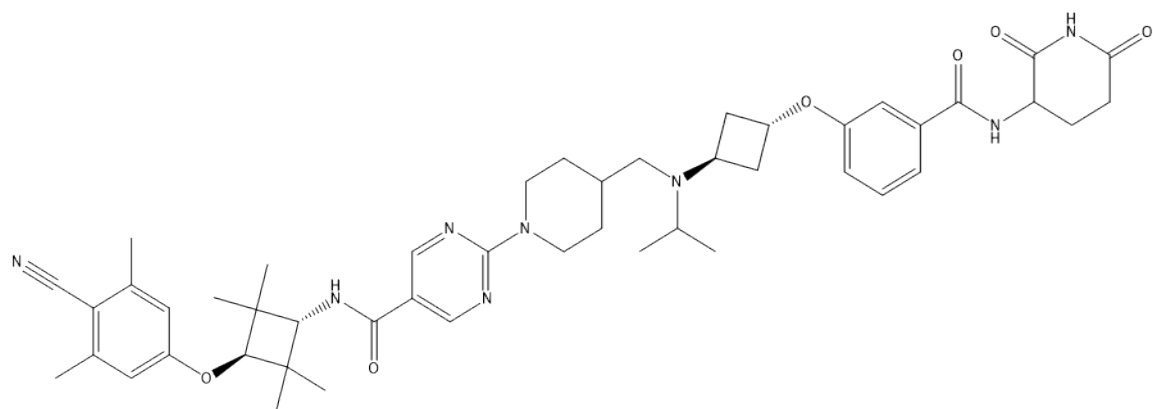




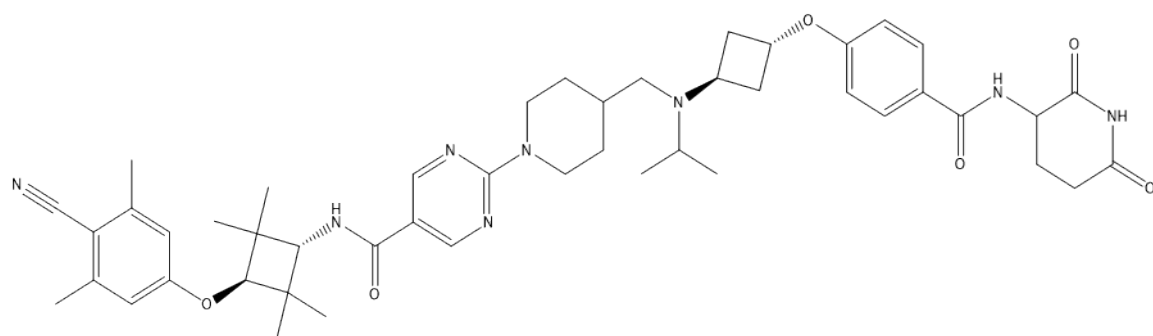
,



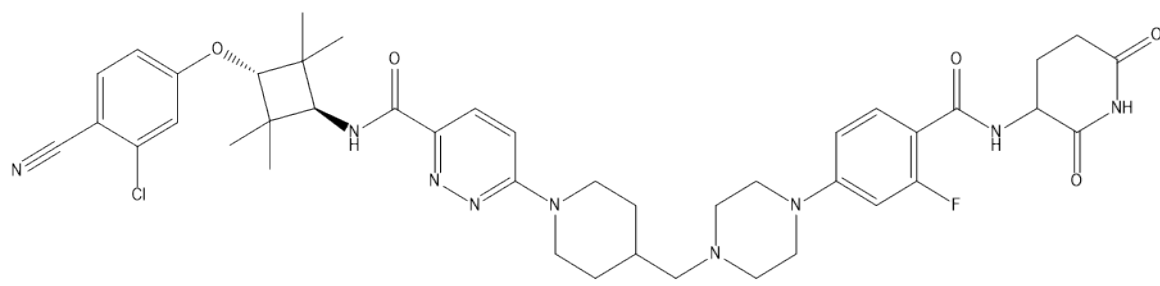
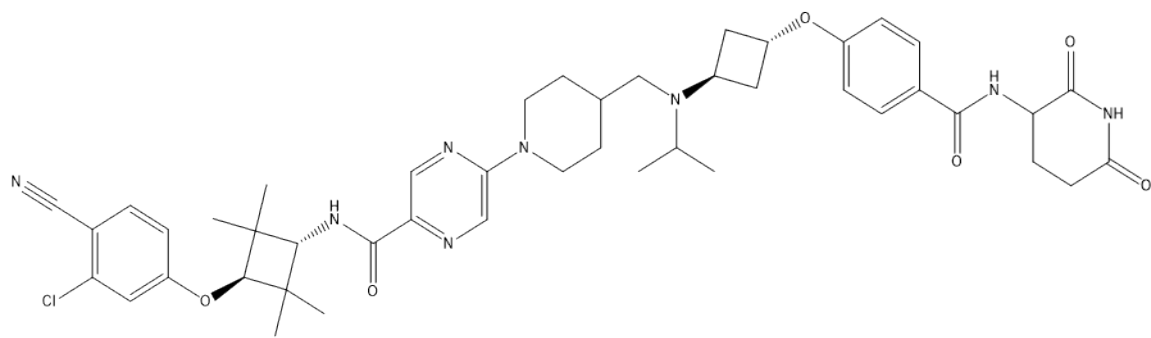
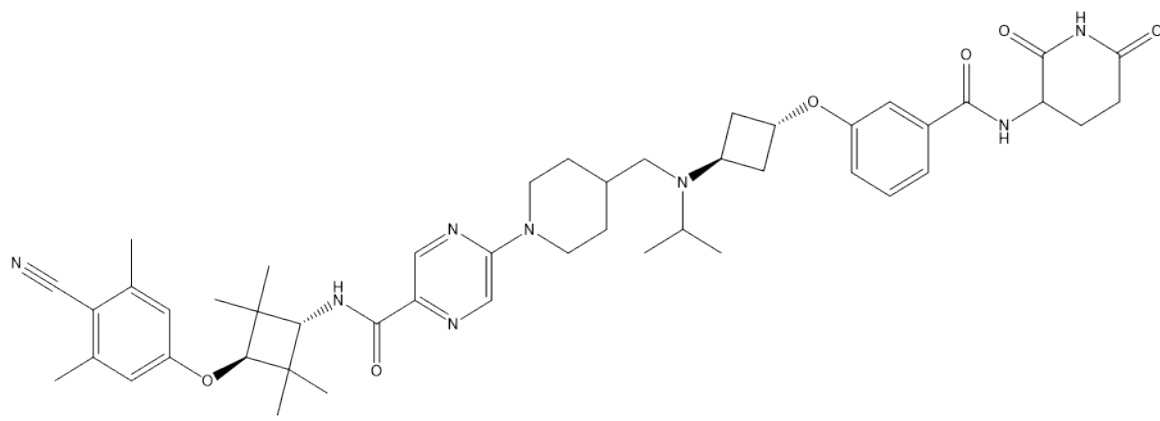
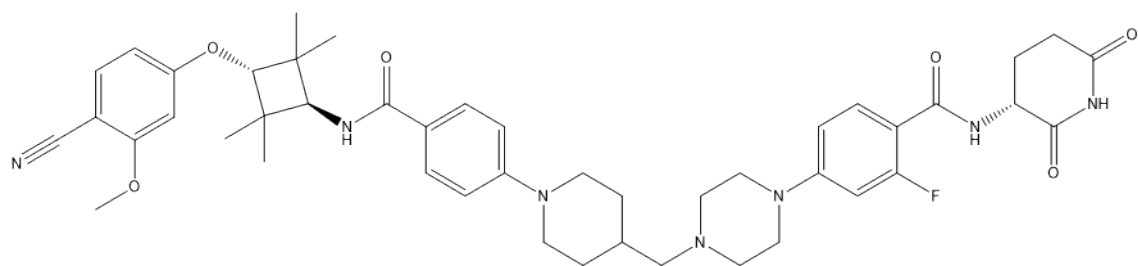
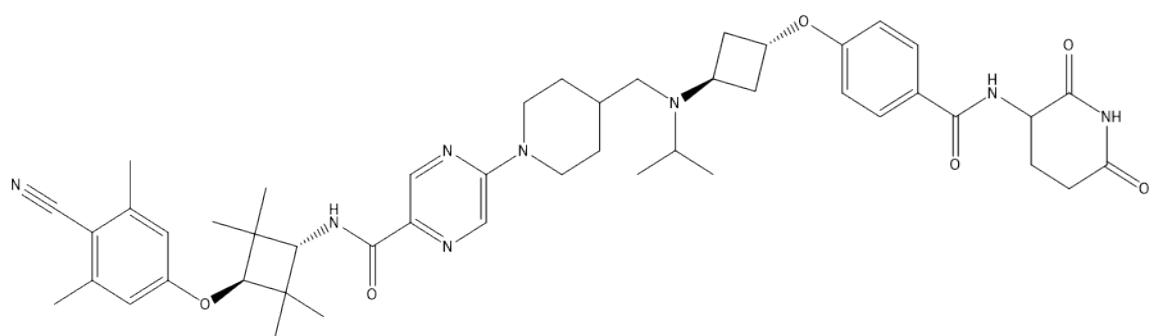
,

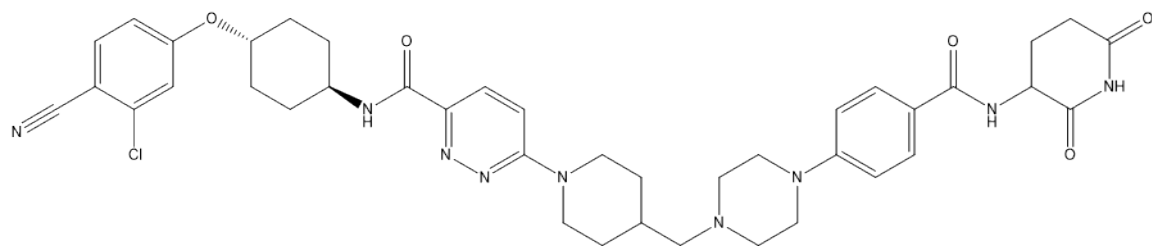
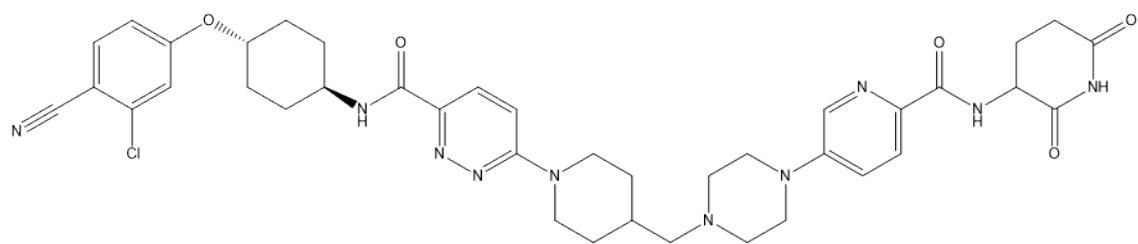
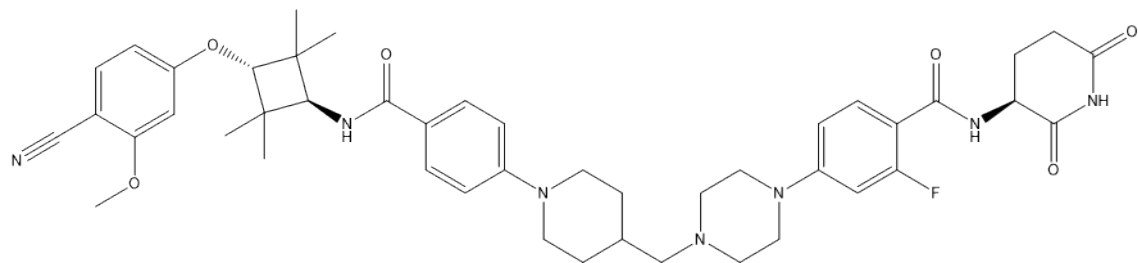
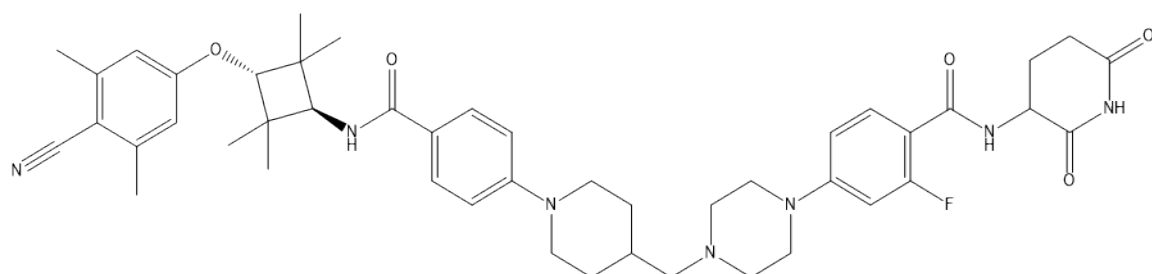
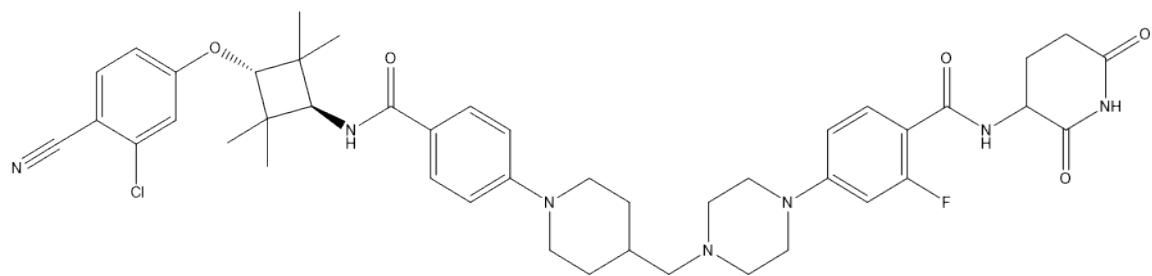
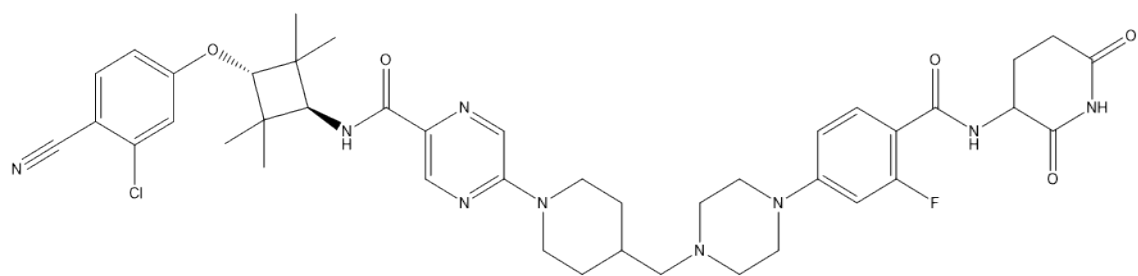


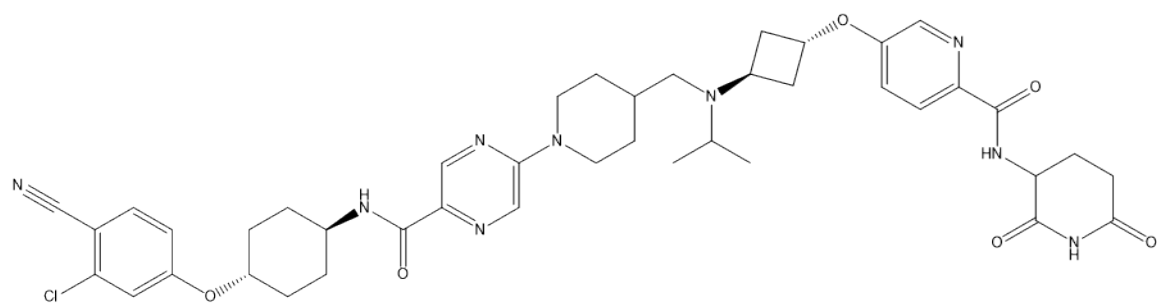
,



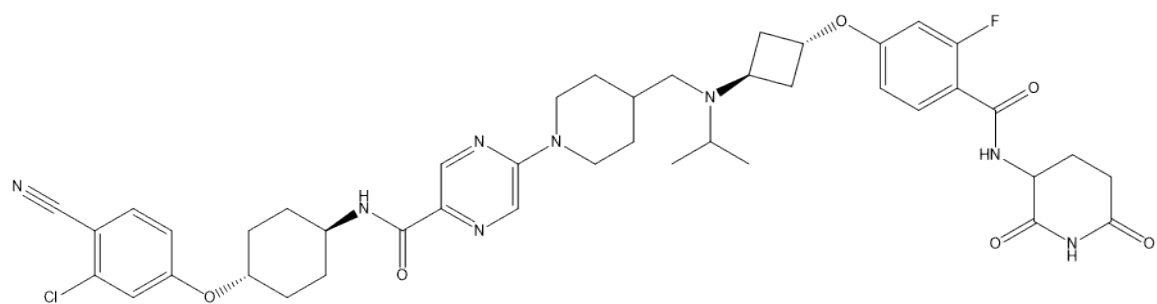
,



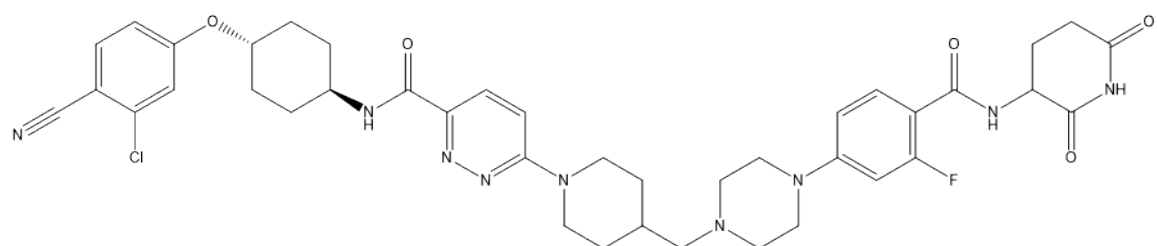




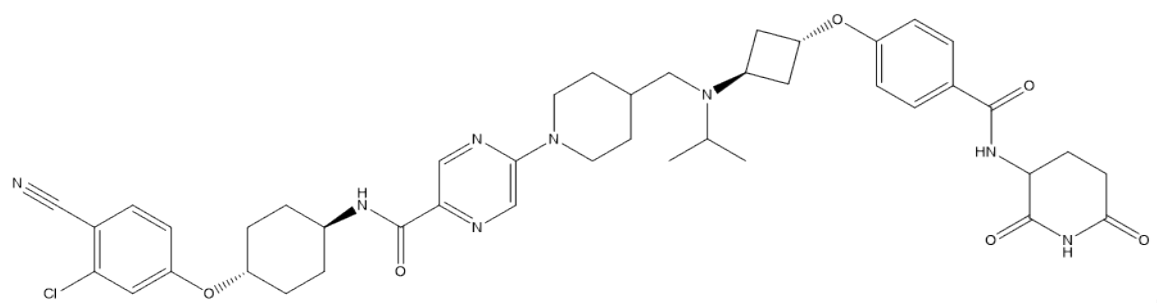
1



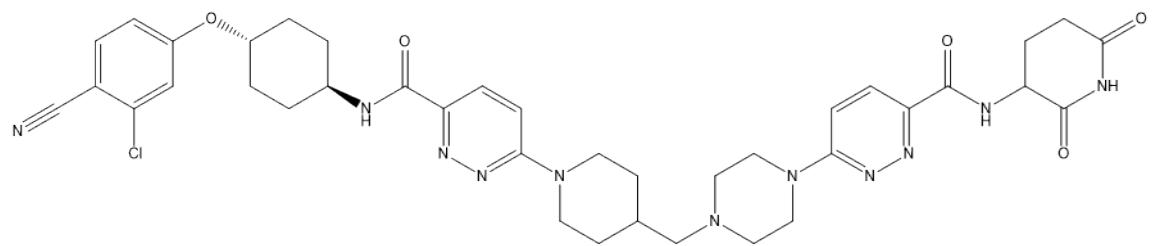
2



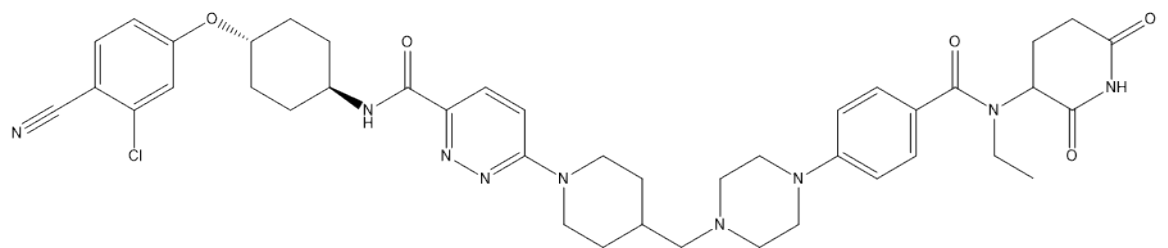
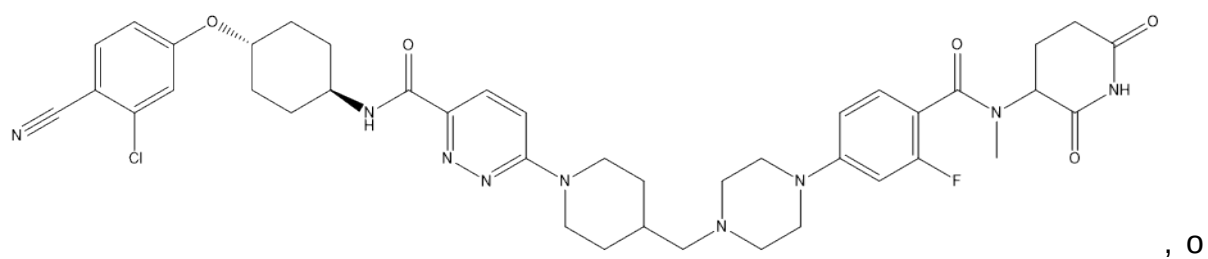
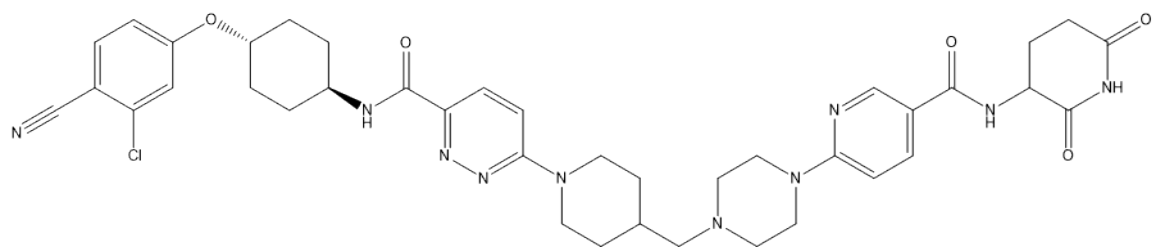
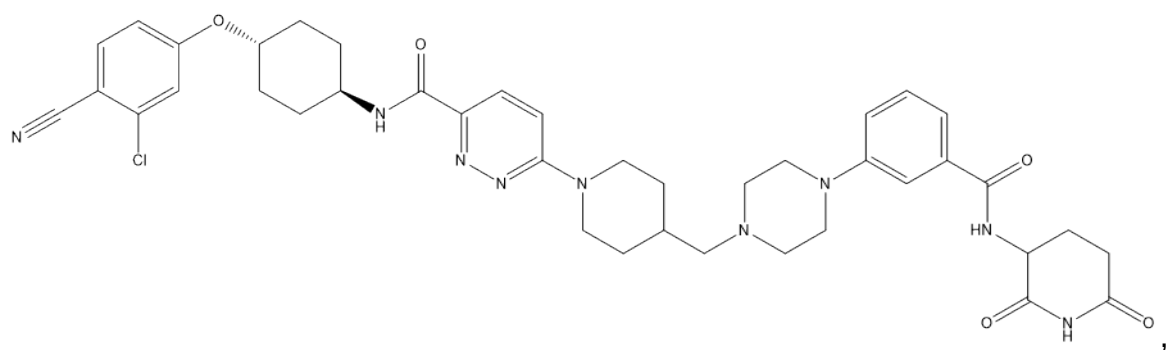
3



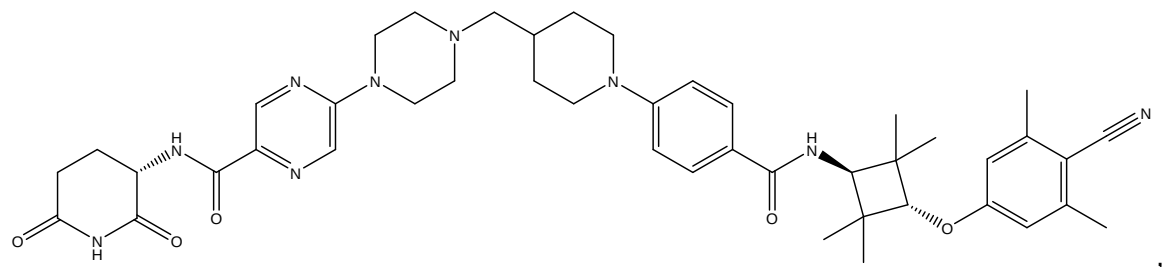
4

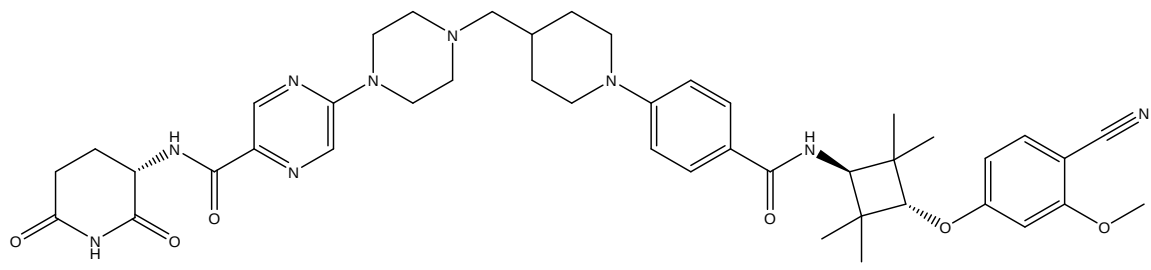
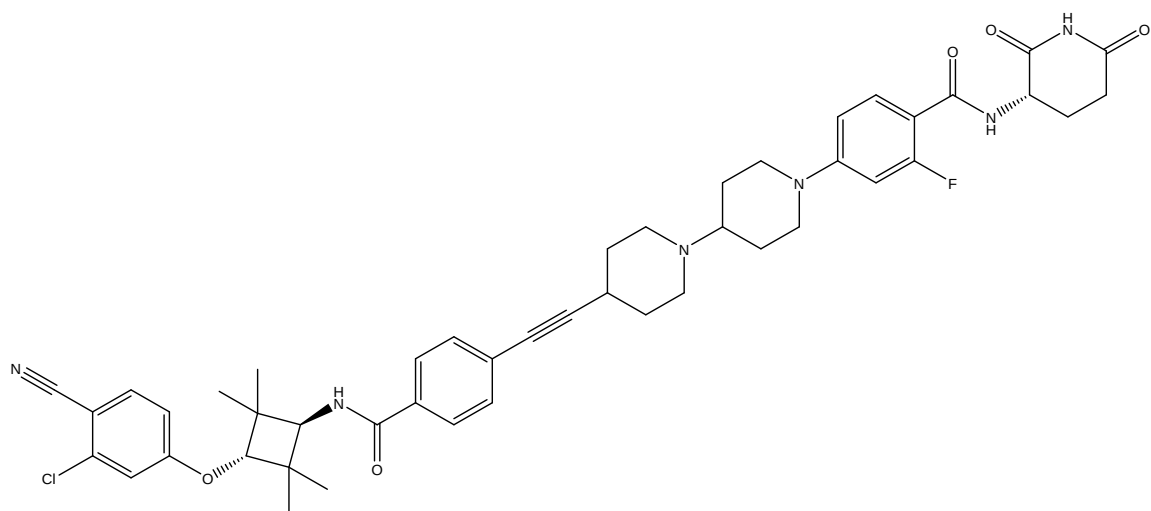
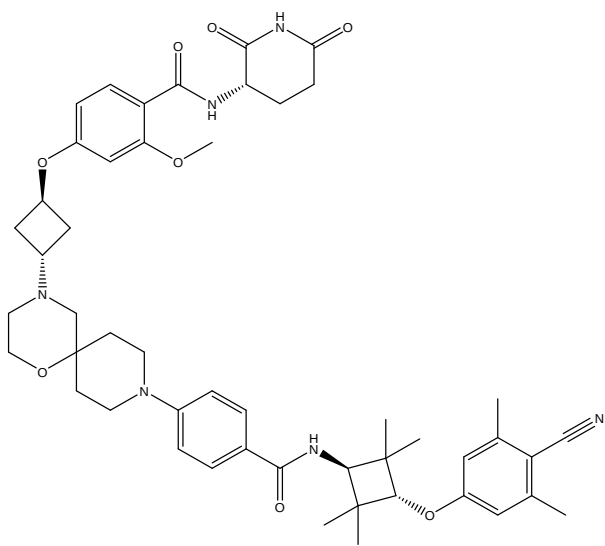
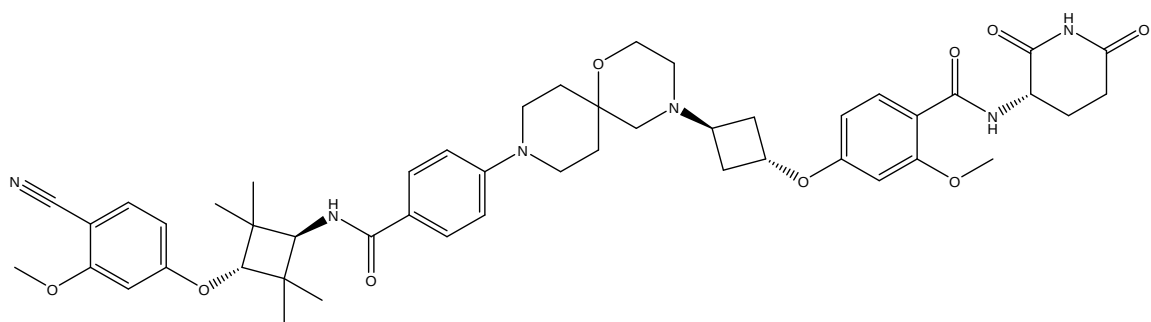


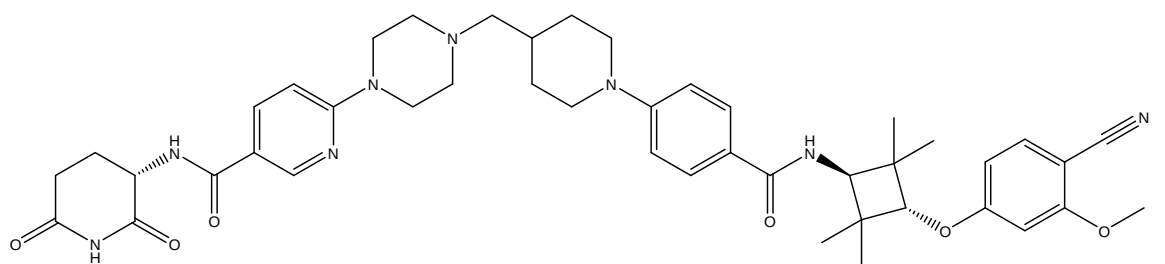
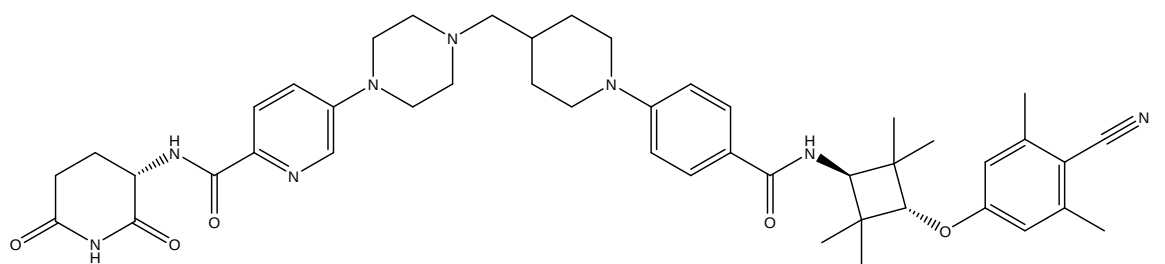
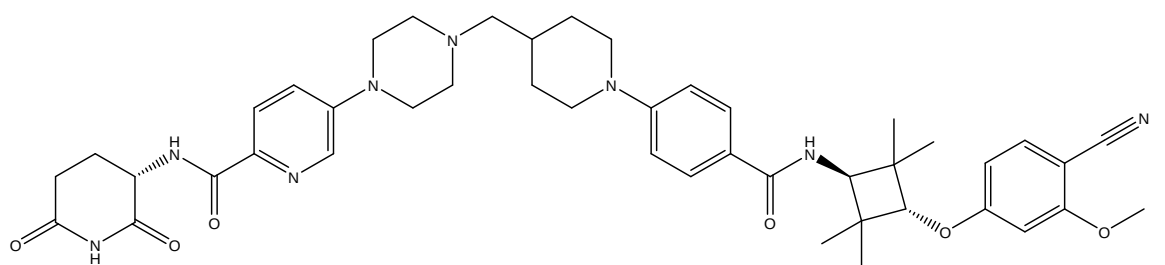
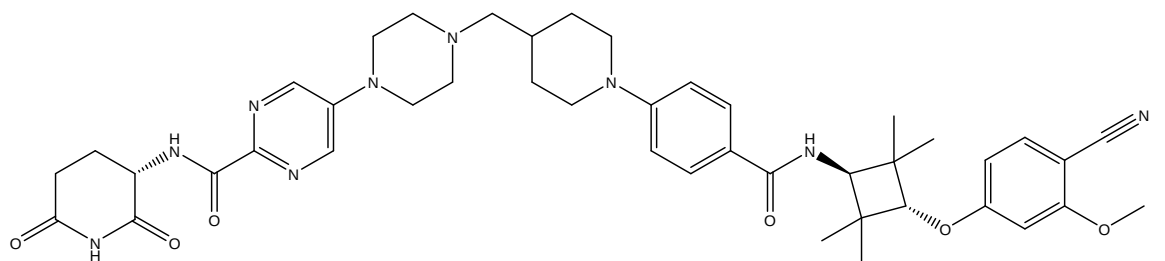
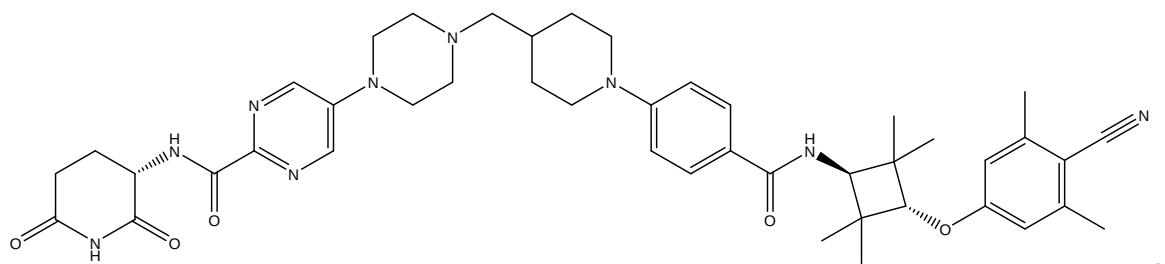
5

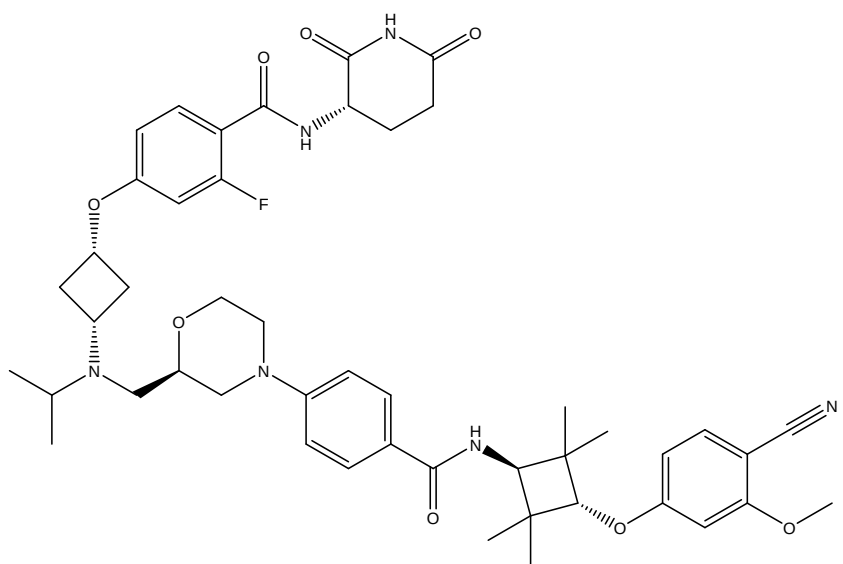


42. Un compuesto bifuncional, en donde el compuesto es:

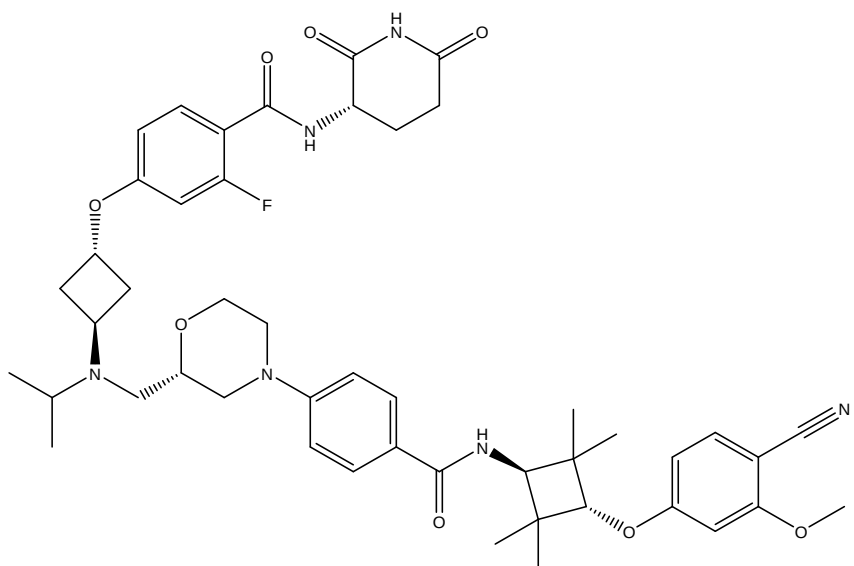




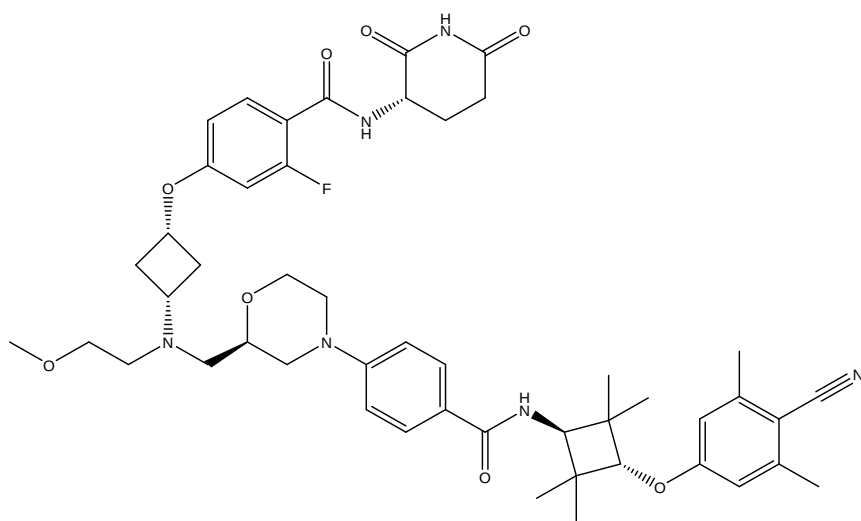




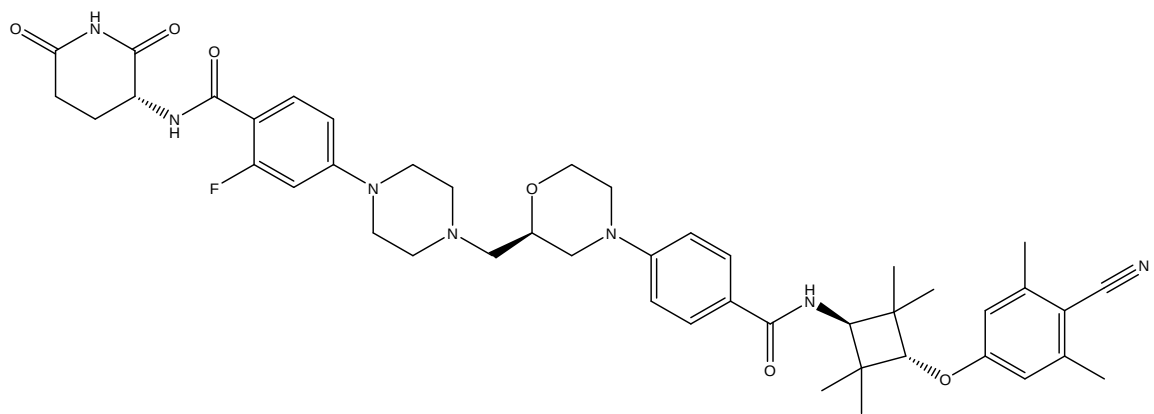
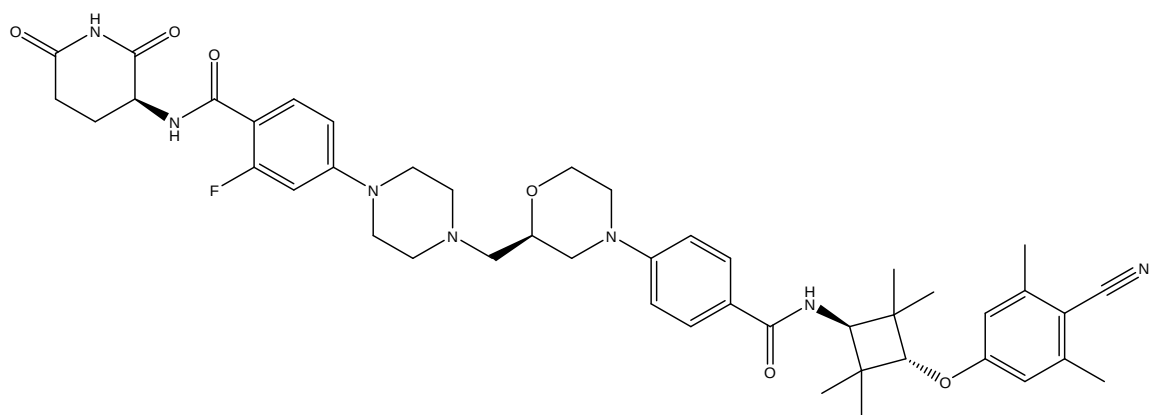
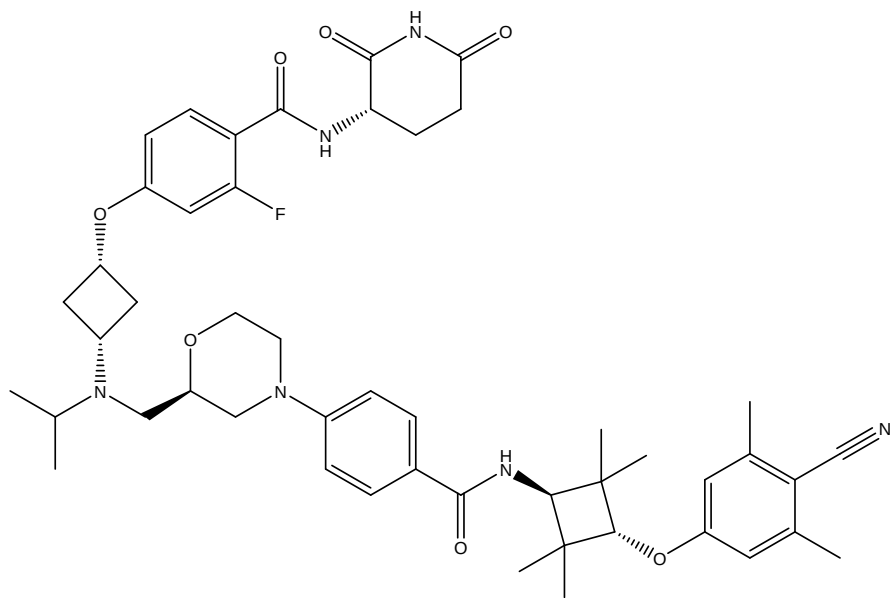
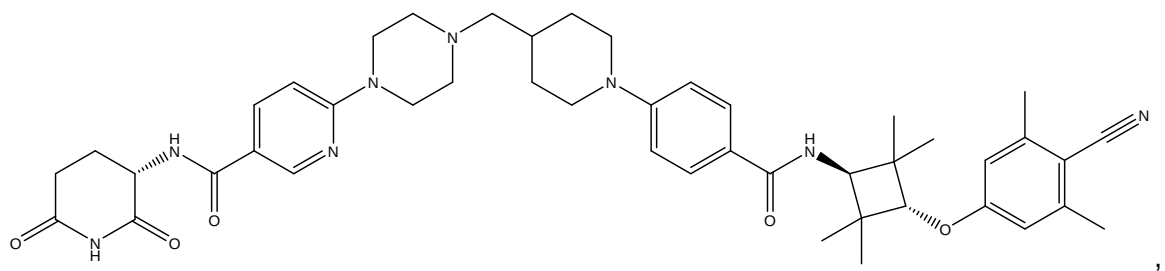
1

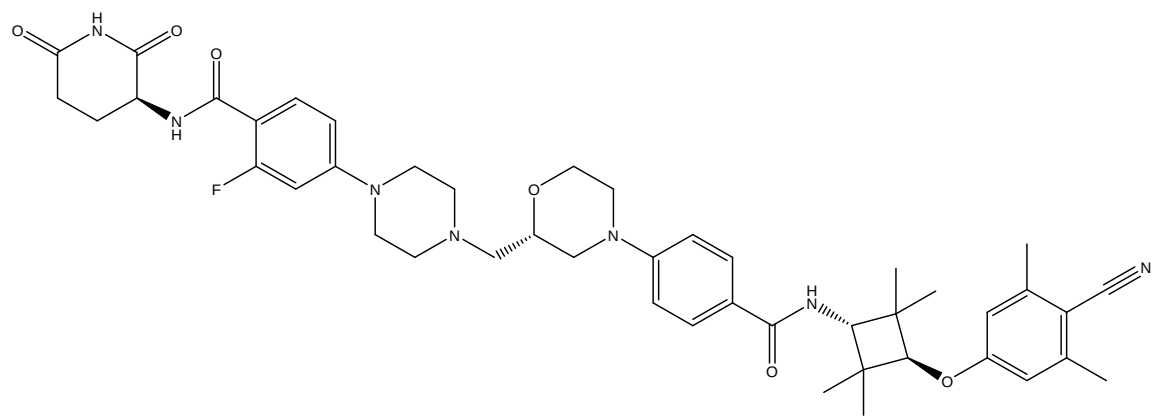
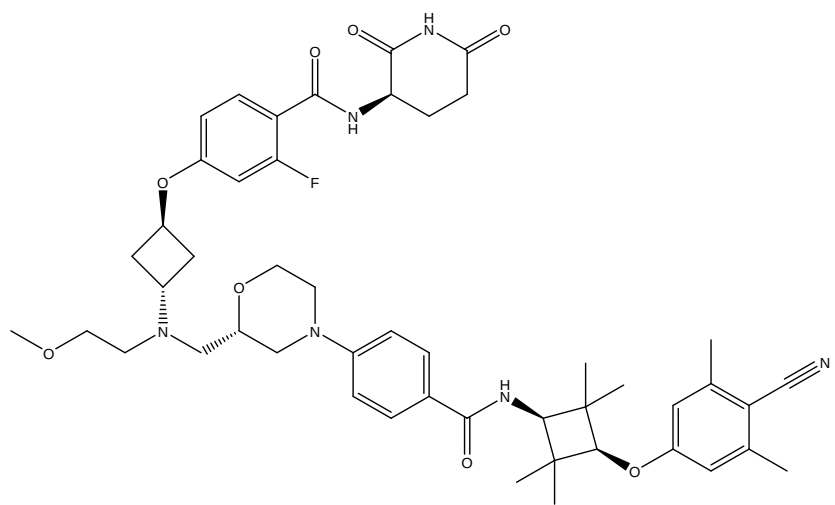
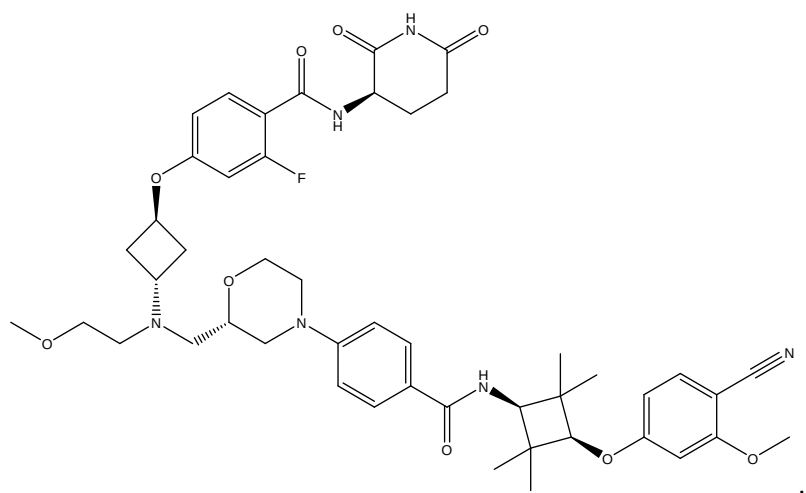


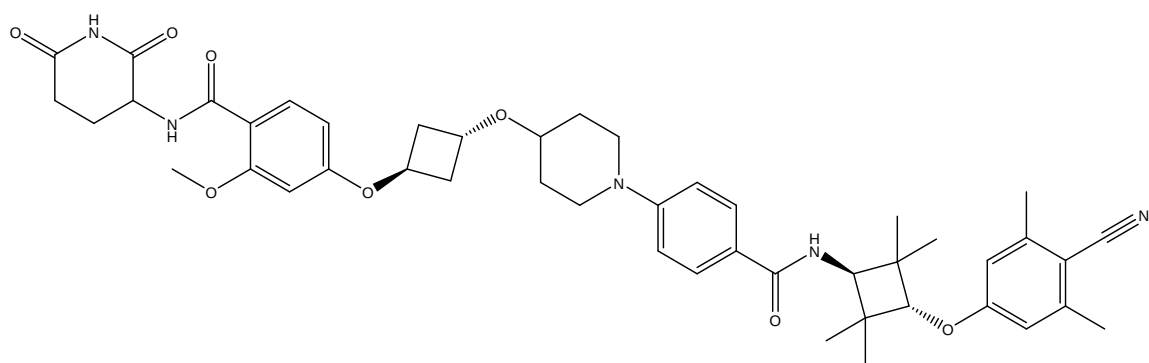
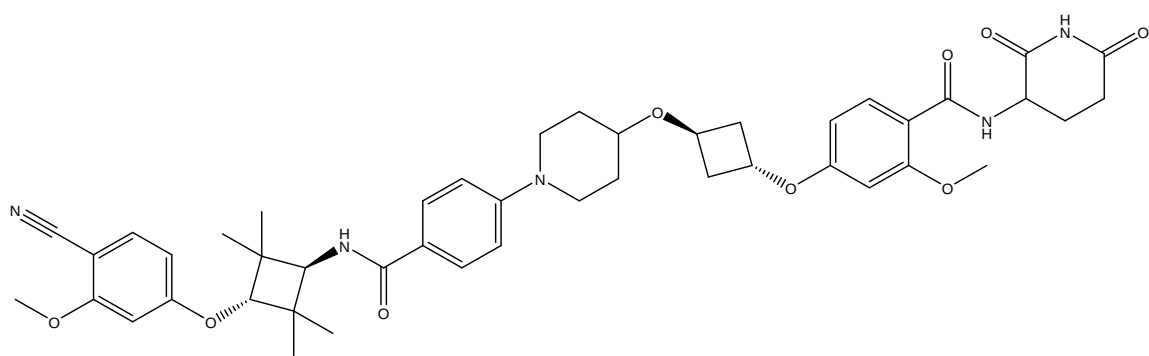
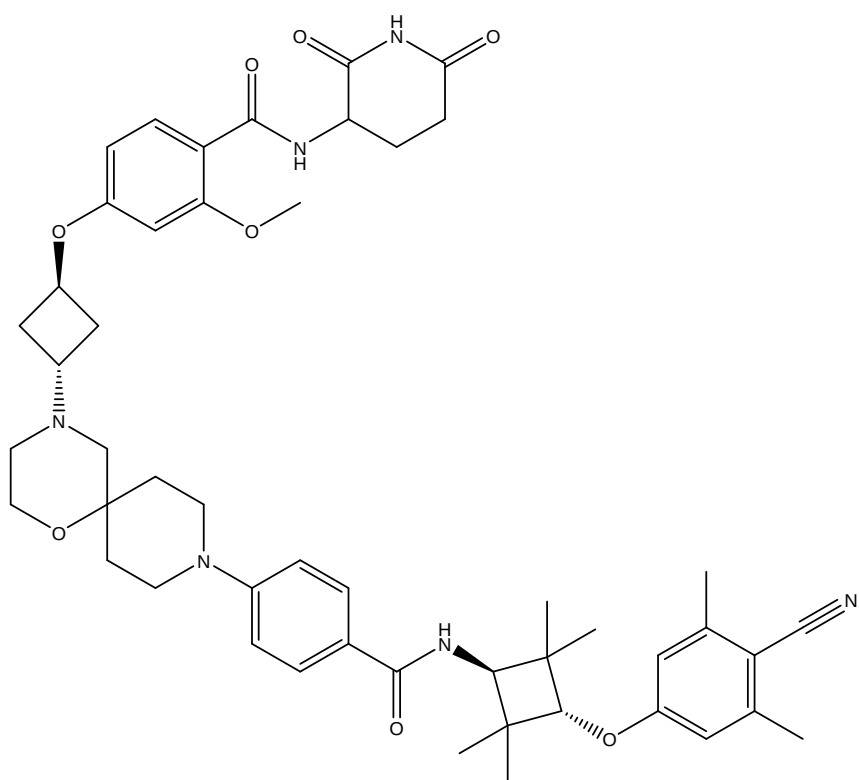
1

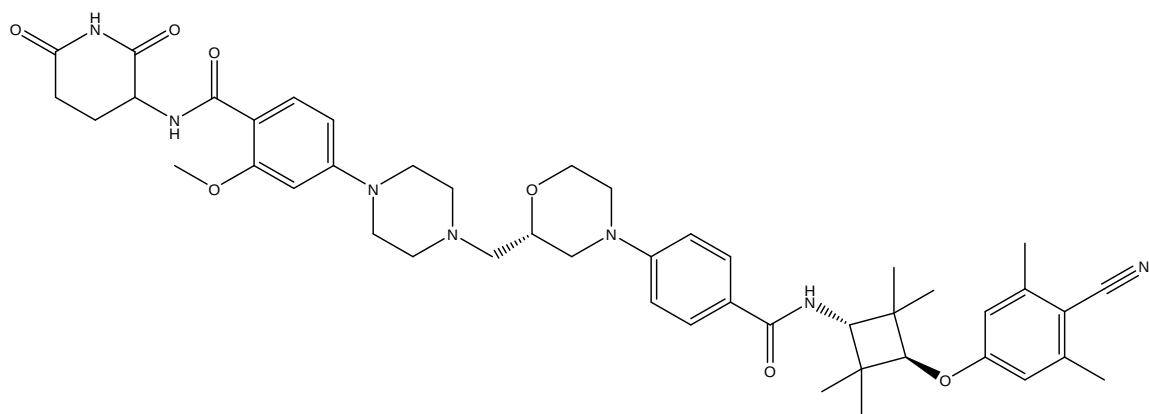
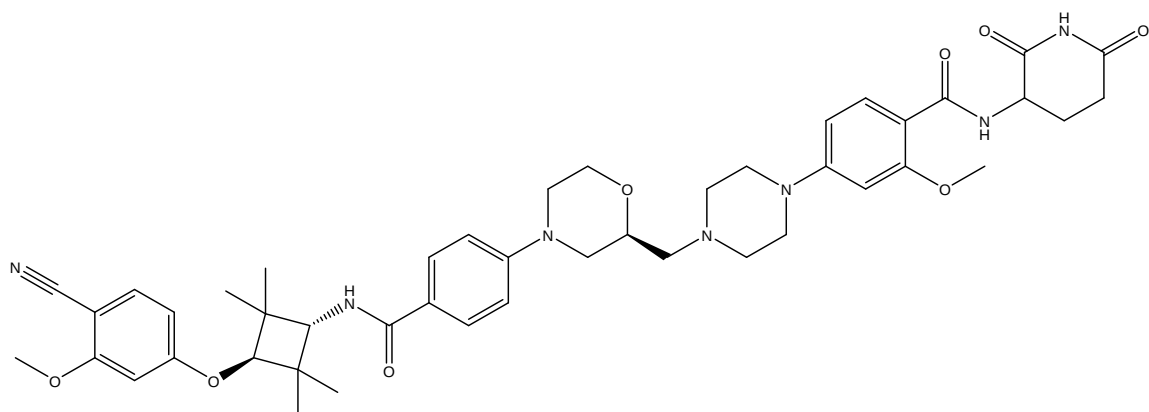
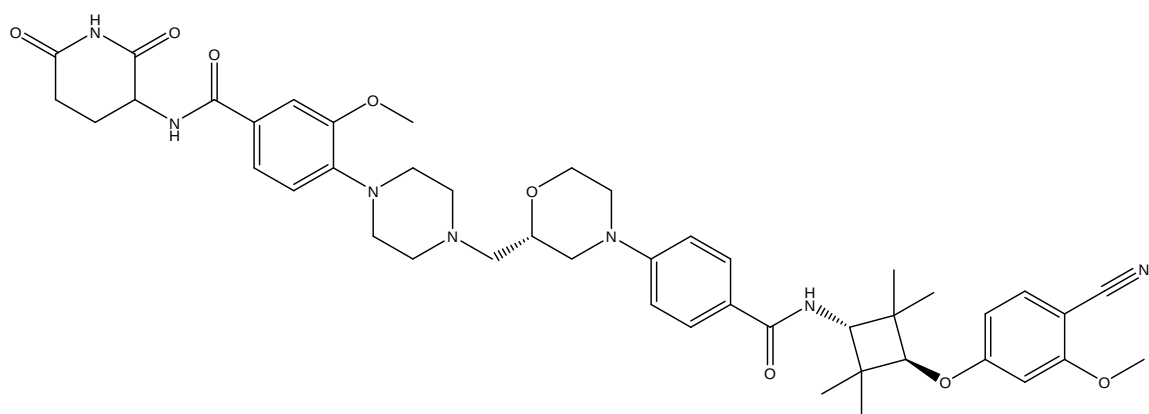
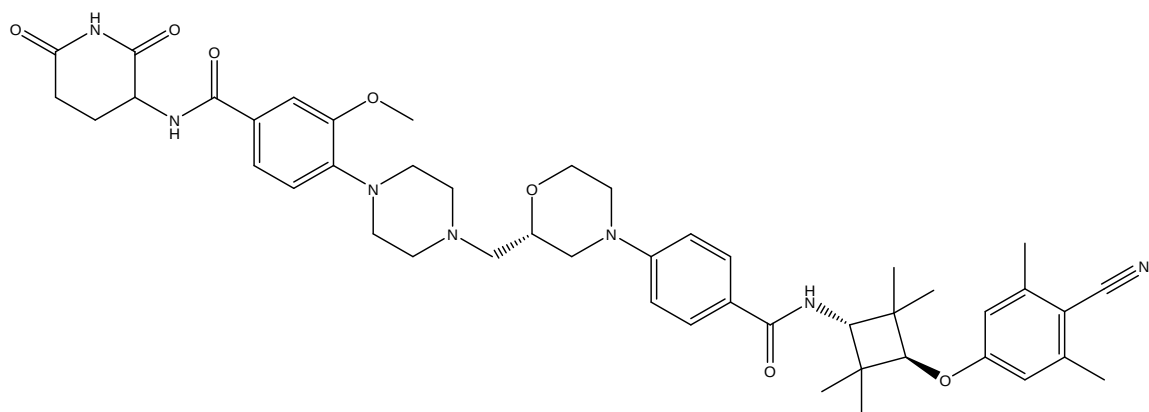


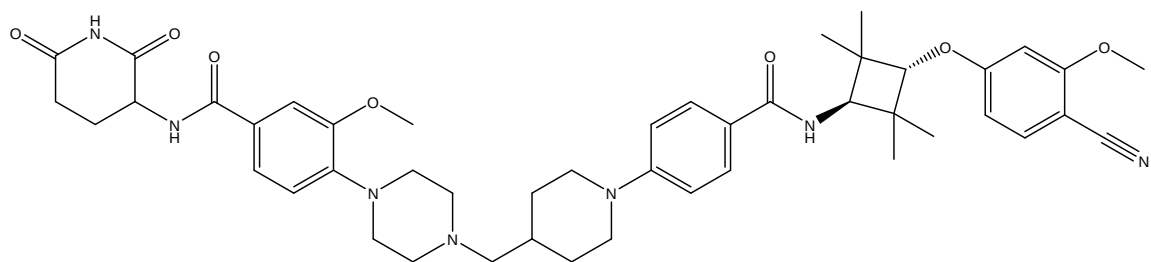
1



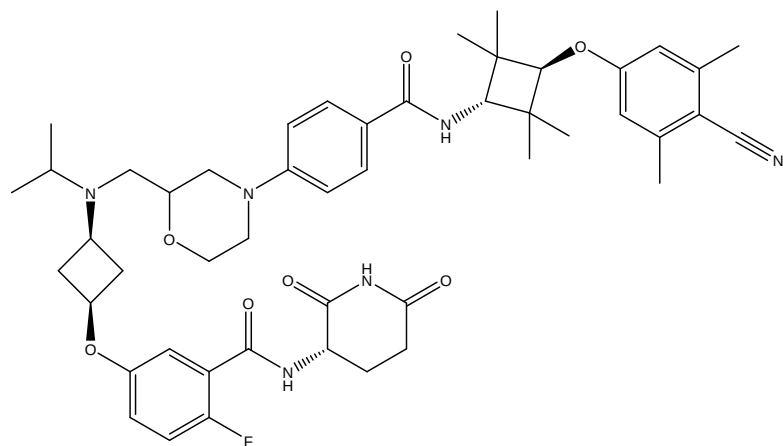




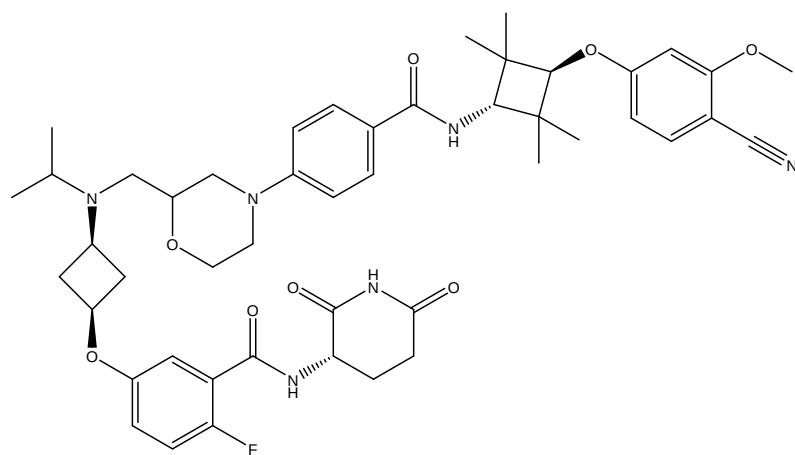




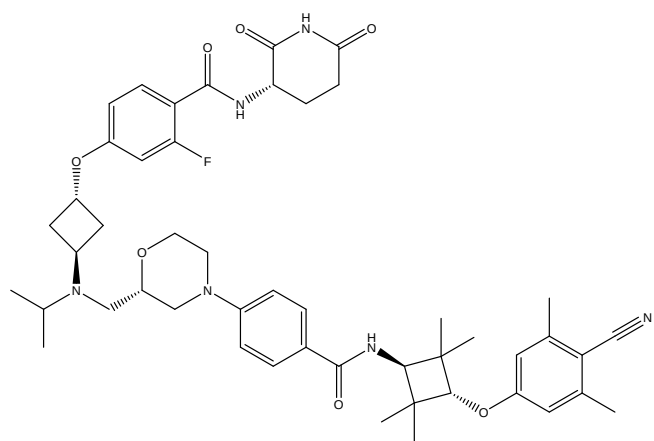
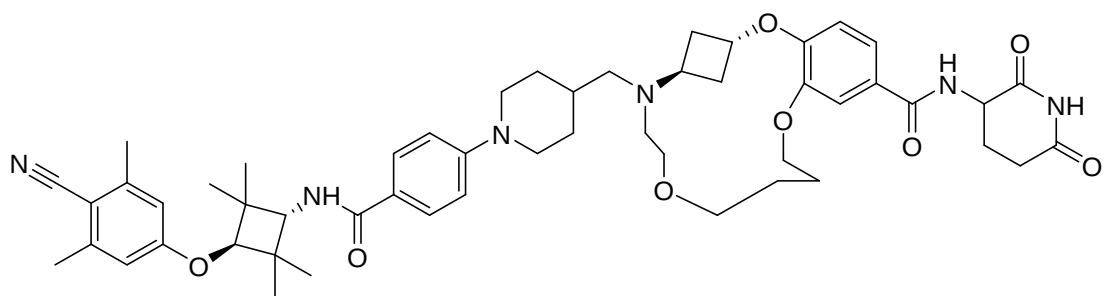
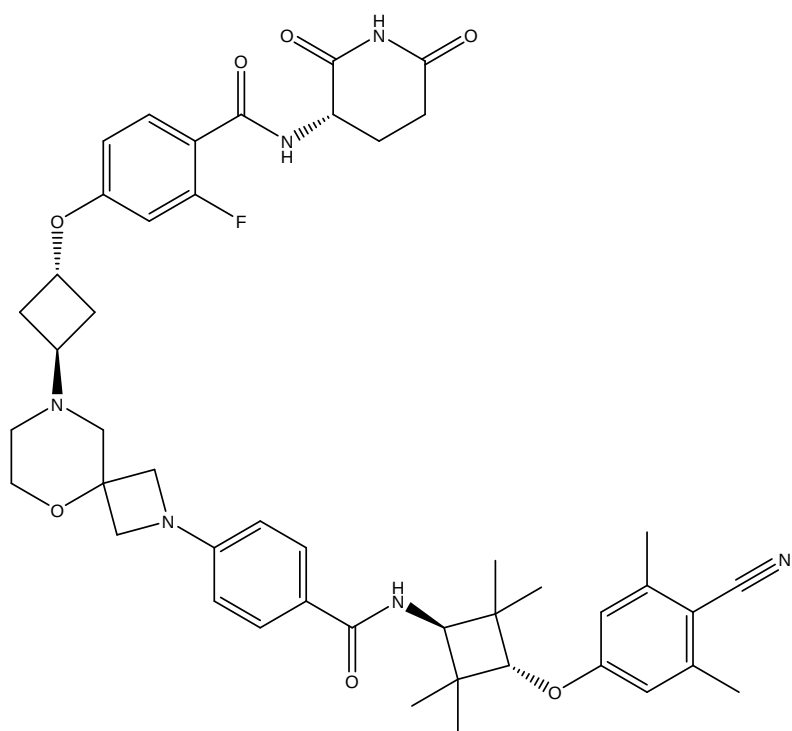
,

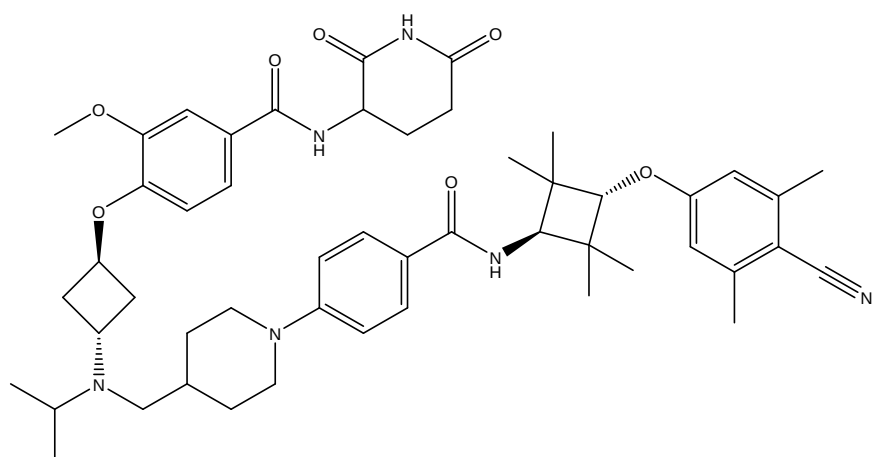


,

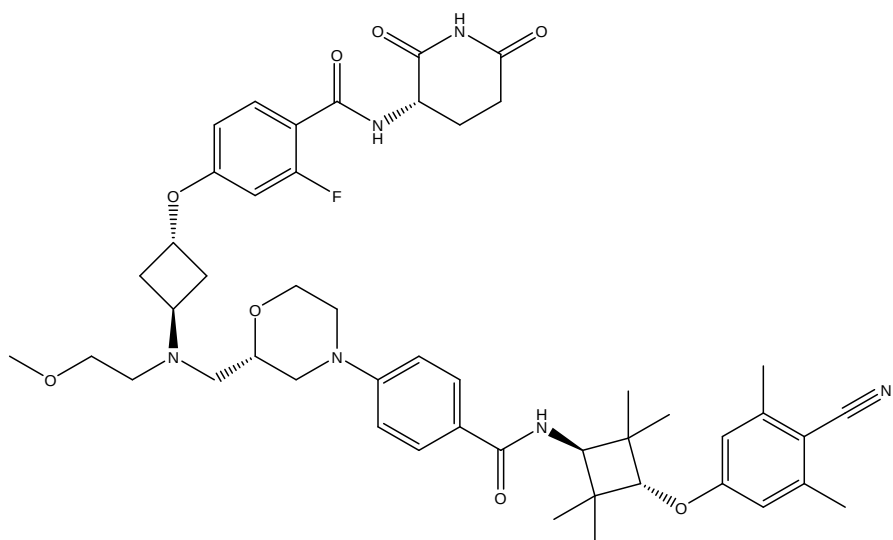


,

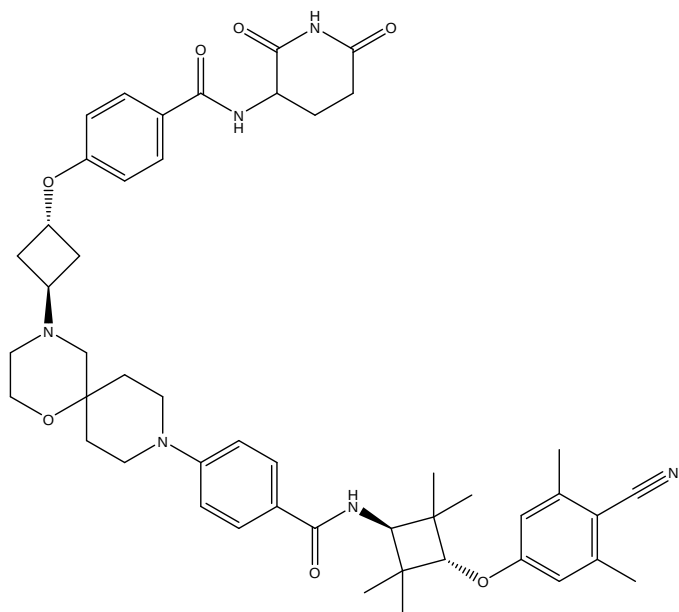




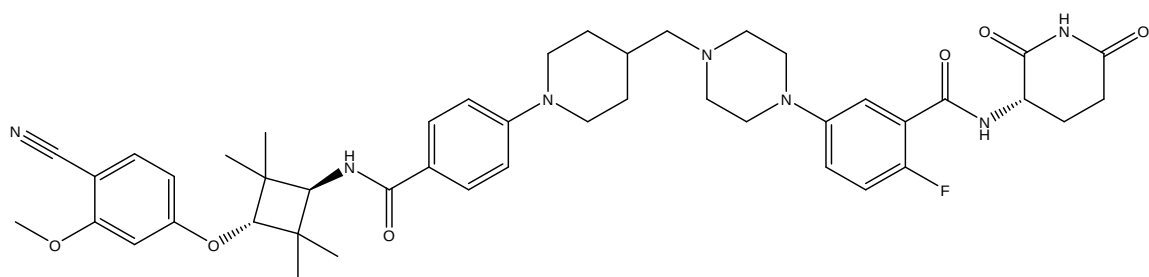
1



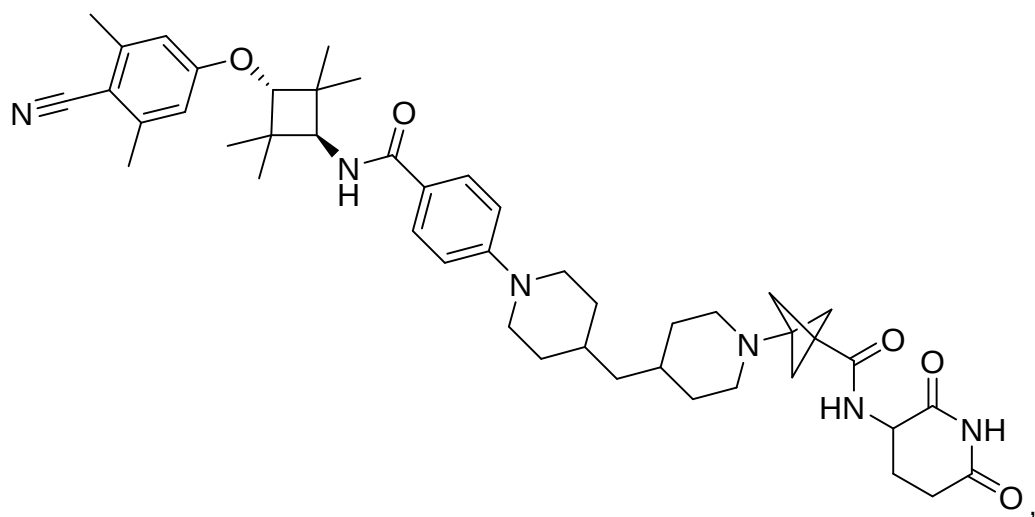
1



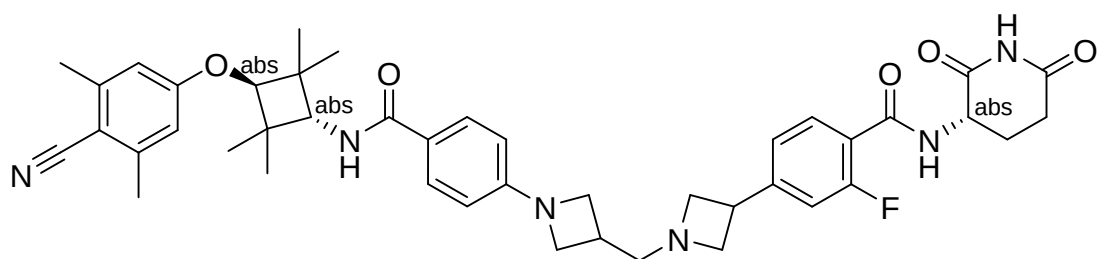
1



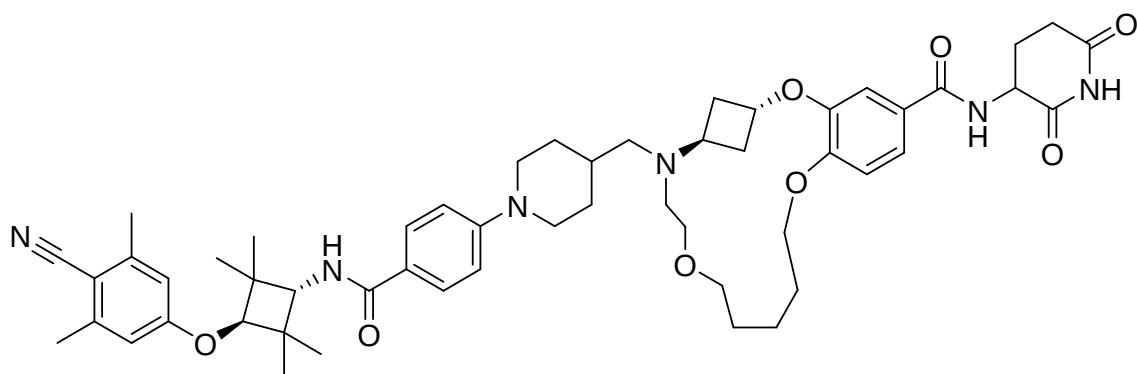
,



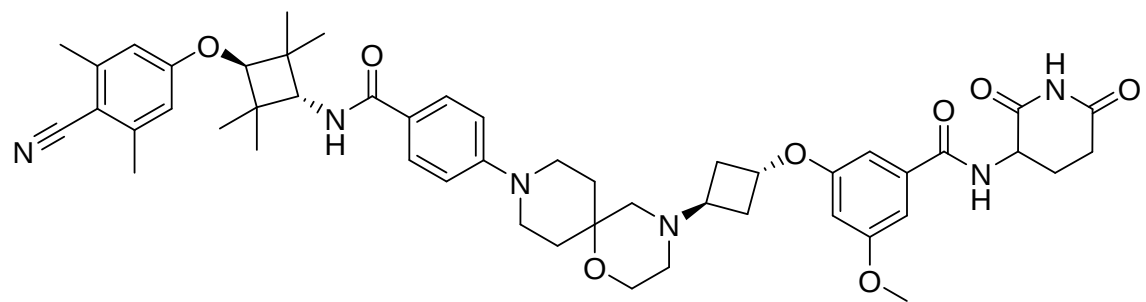
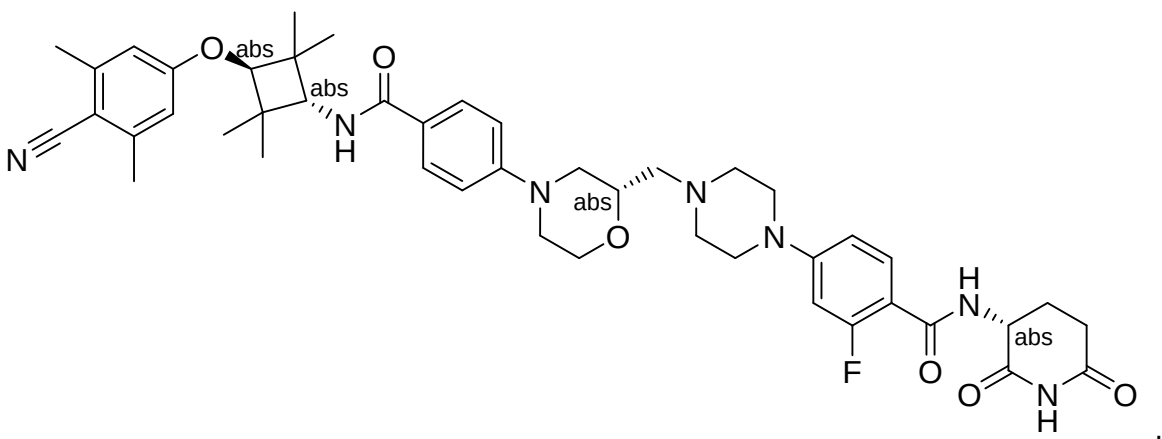
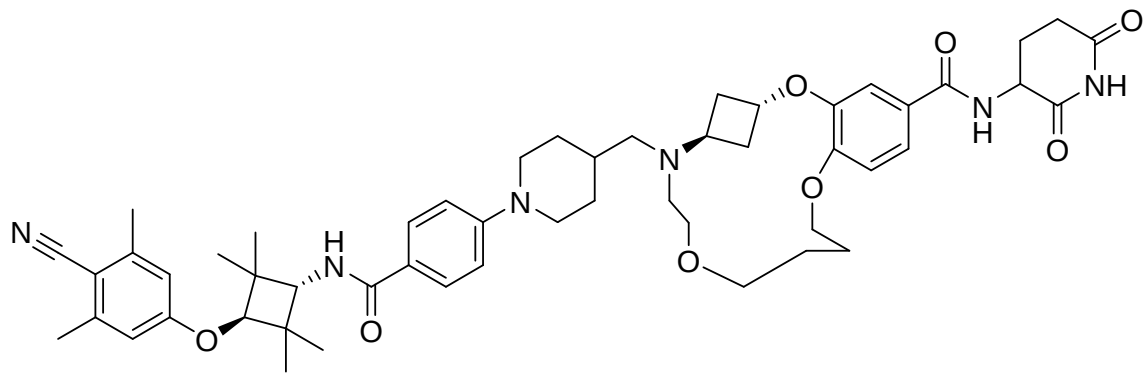
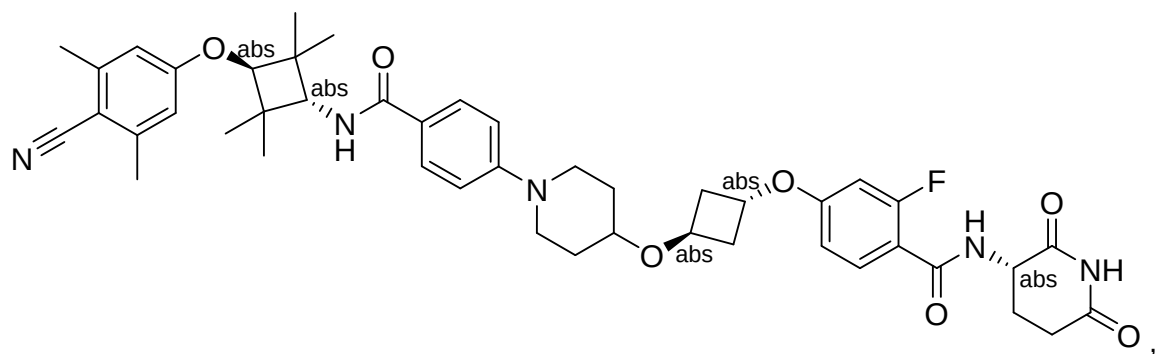
,



,

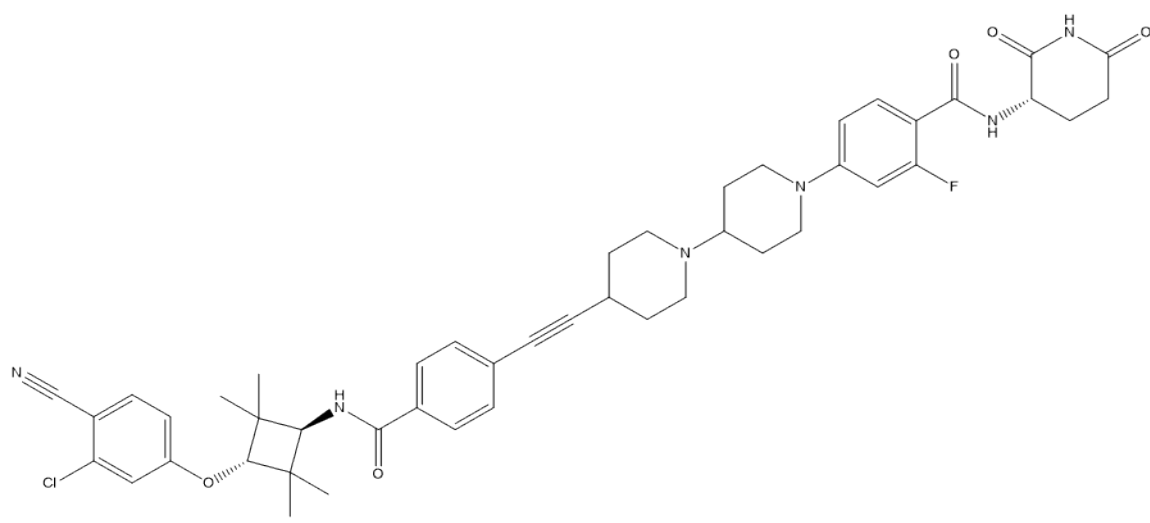
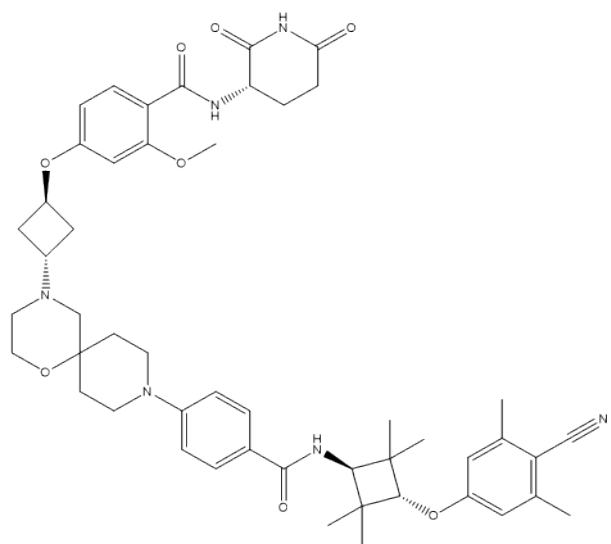
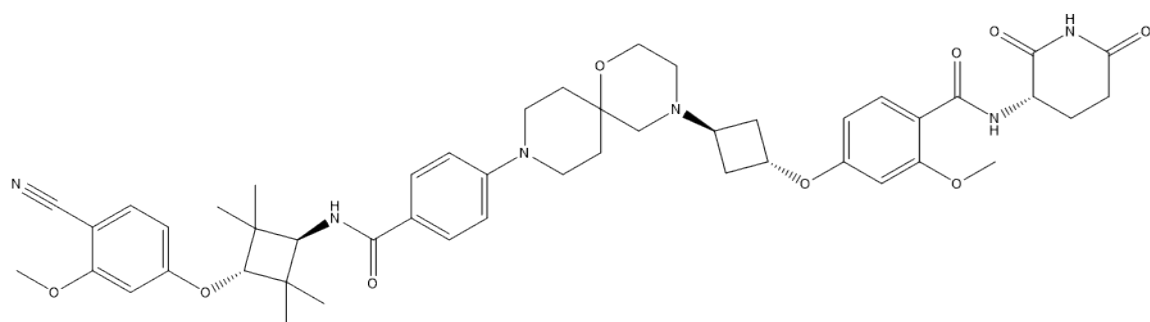
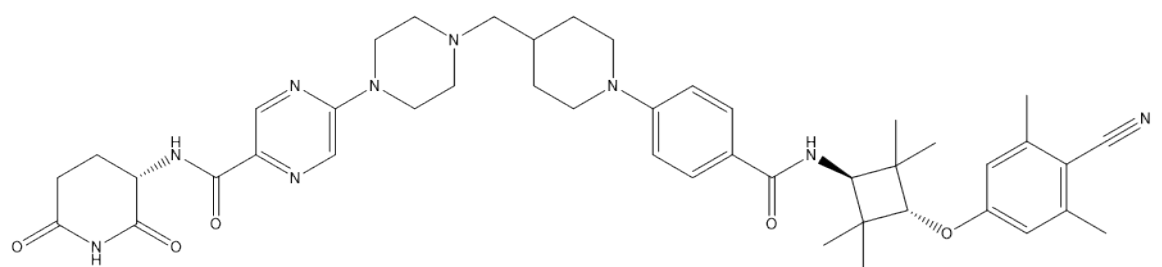


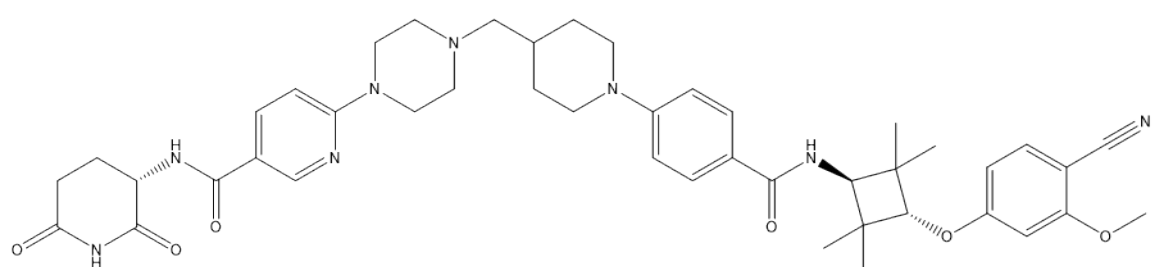
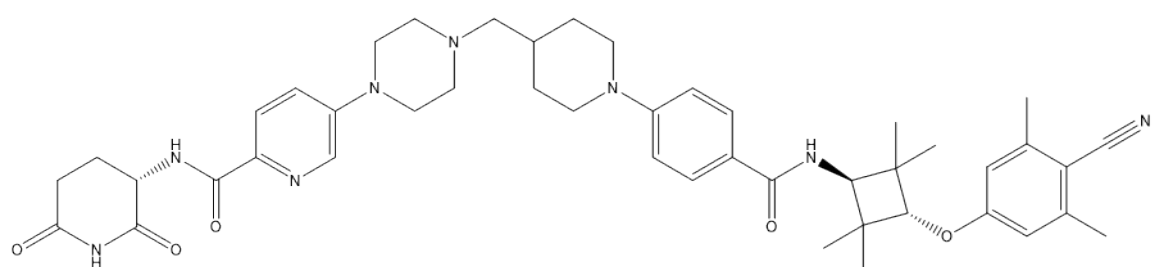
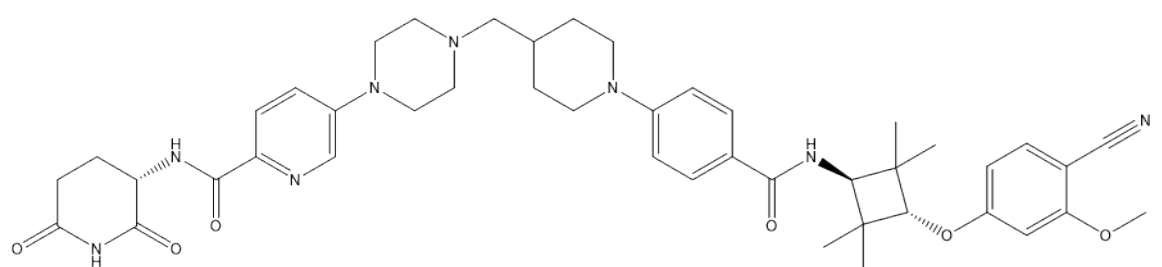
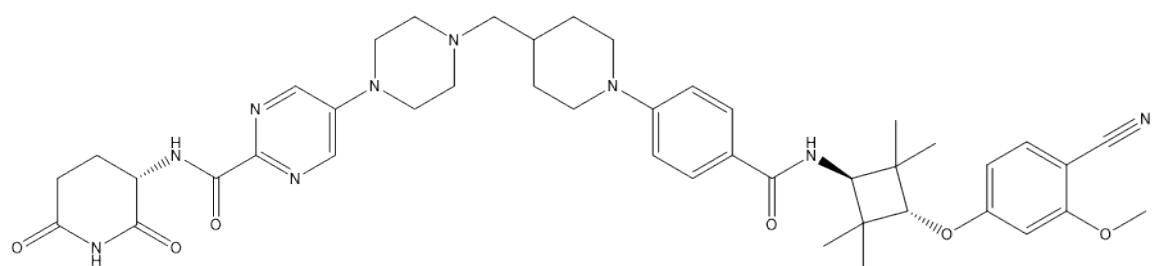
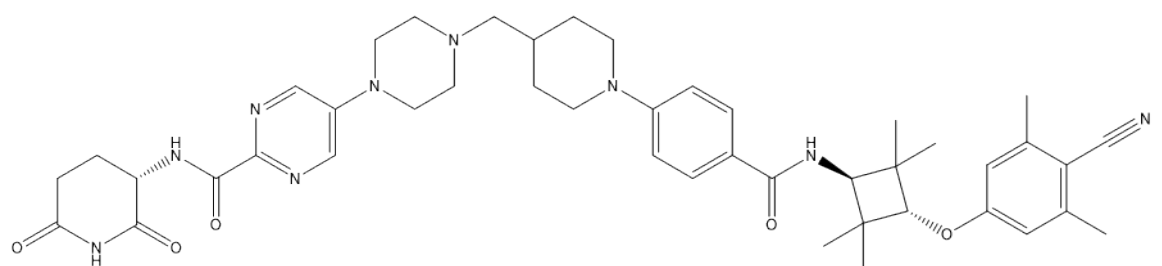
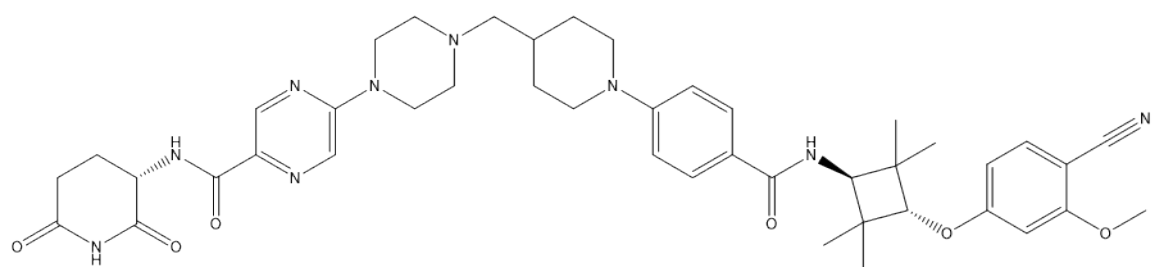
,

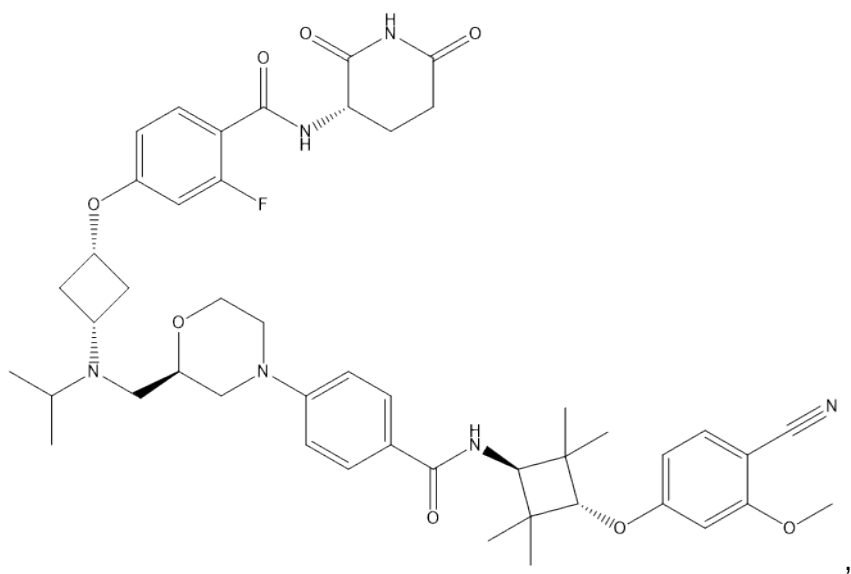


o una sal, farmacéuticamente aceptable del mismo.

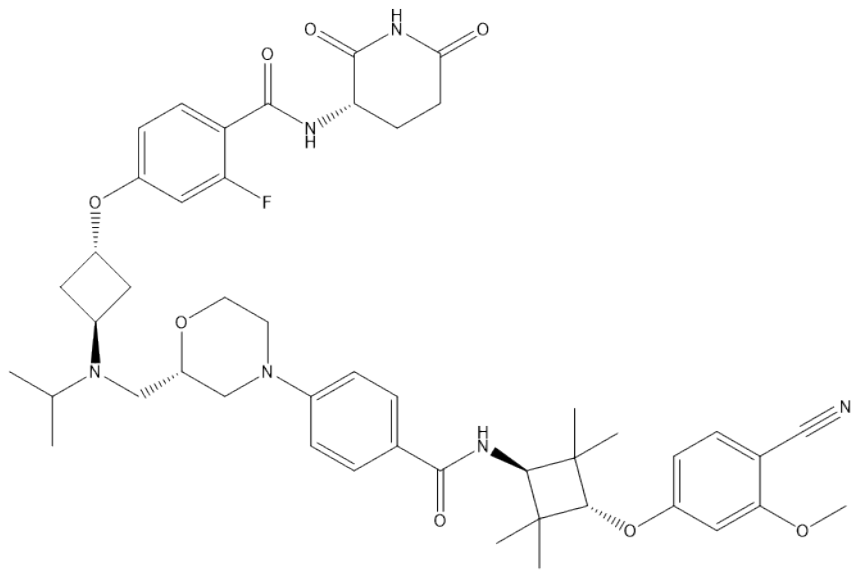
43. Un compuesto bifuncional, en donde el compuesto es:



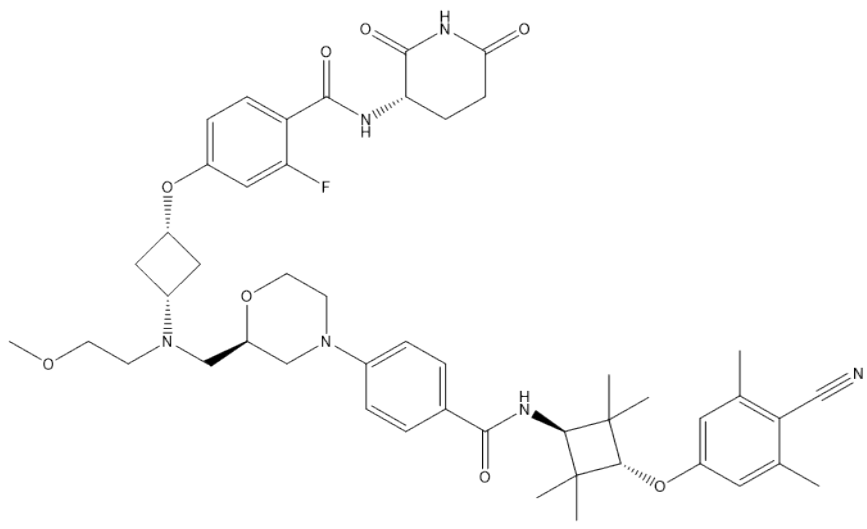




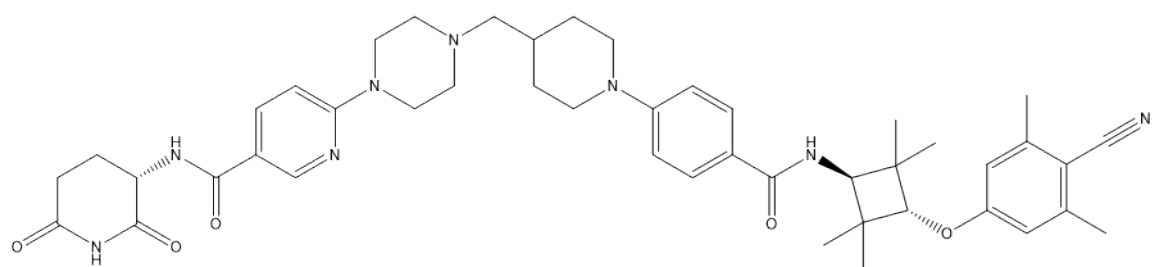
1



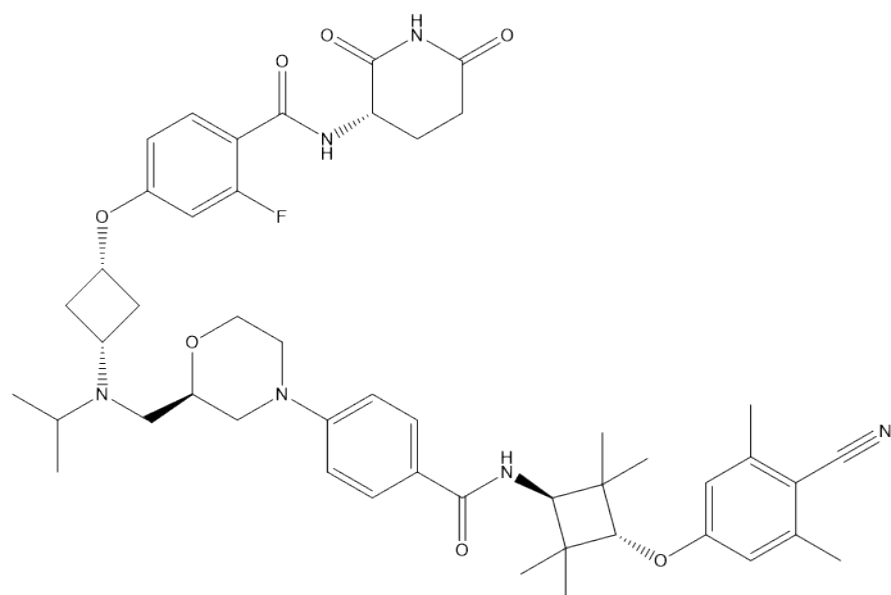
2



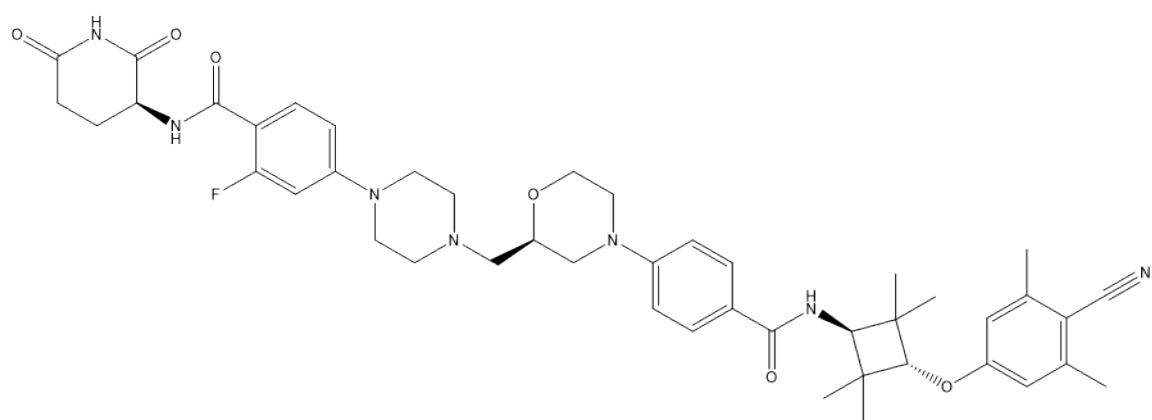
3



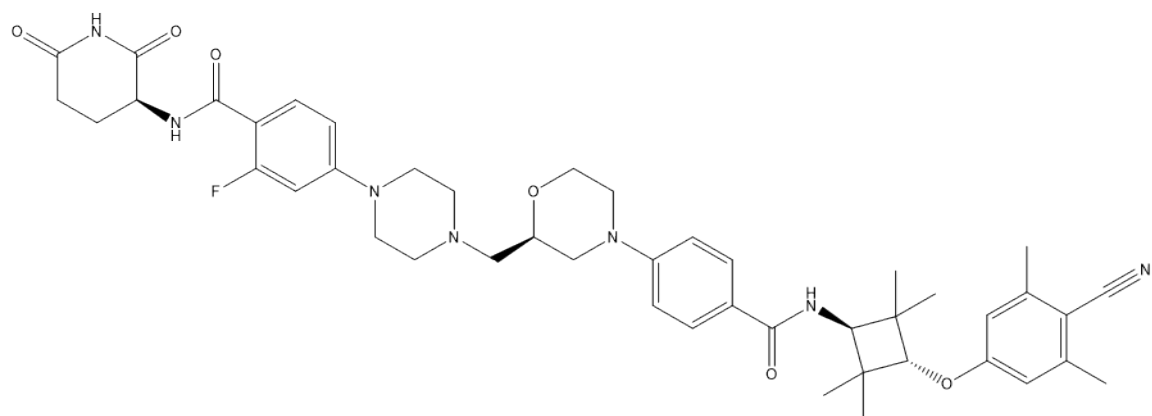
,



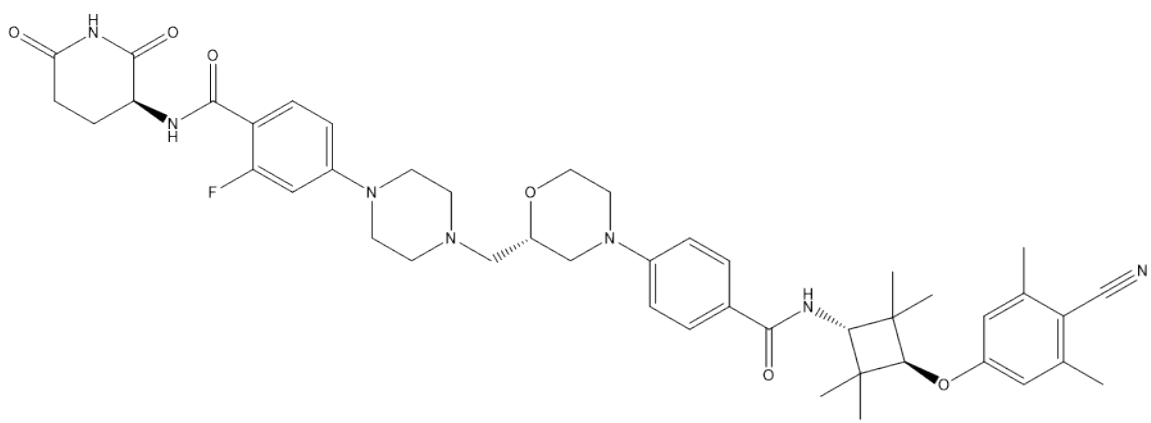
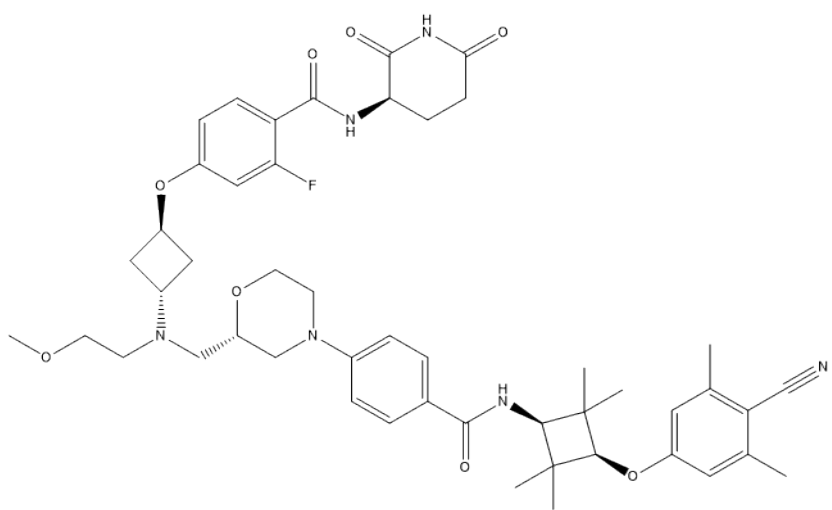
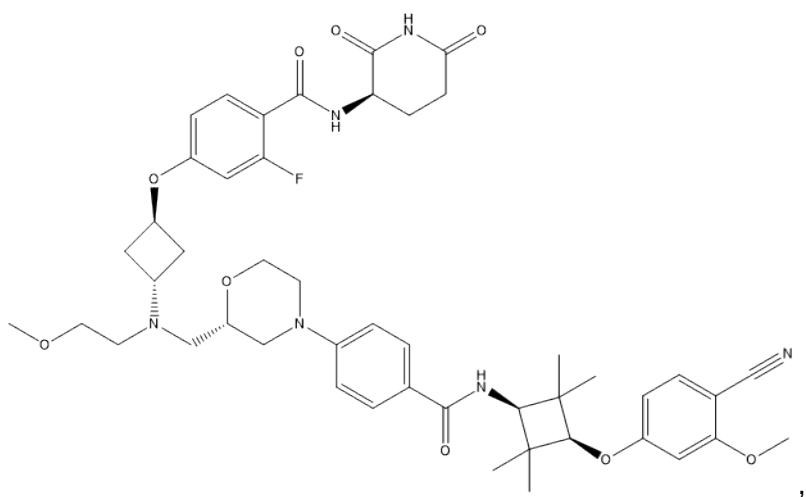
,

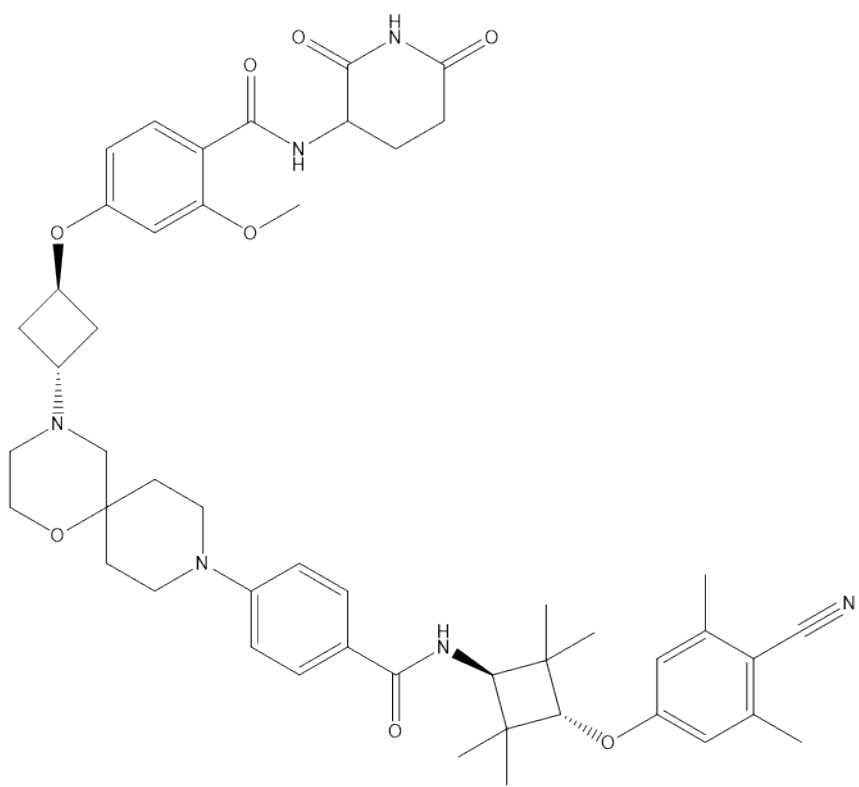


,

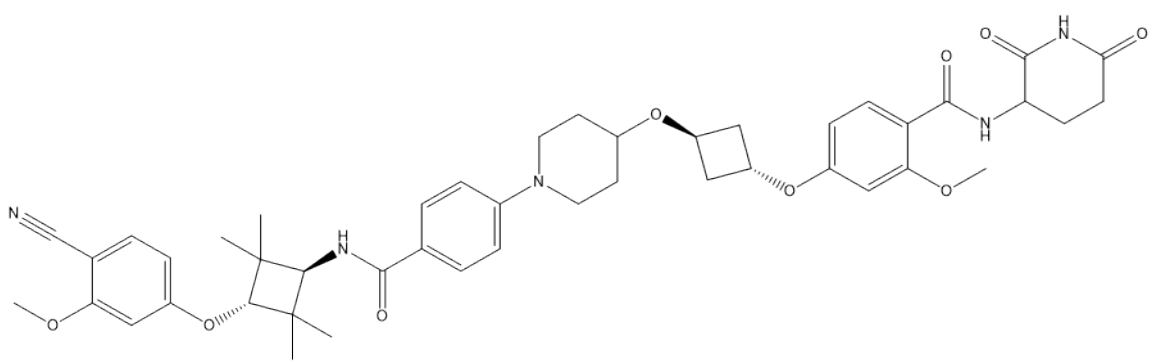


,

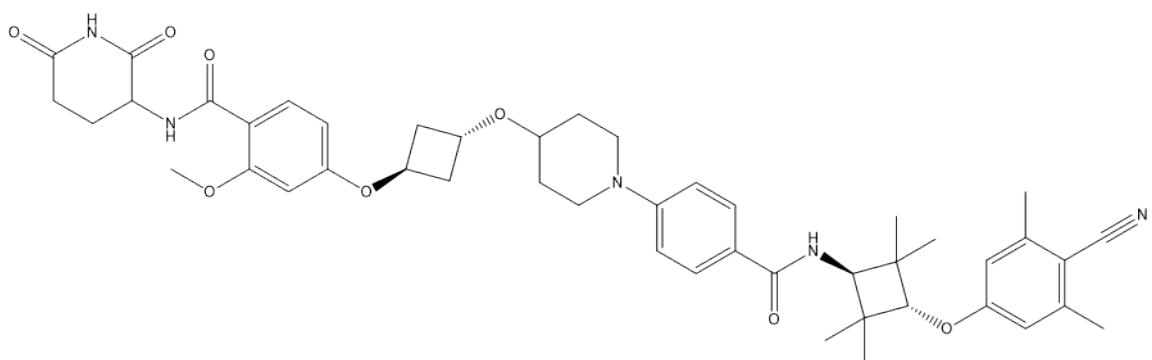




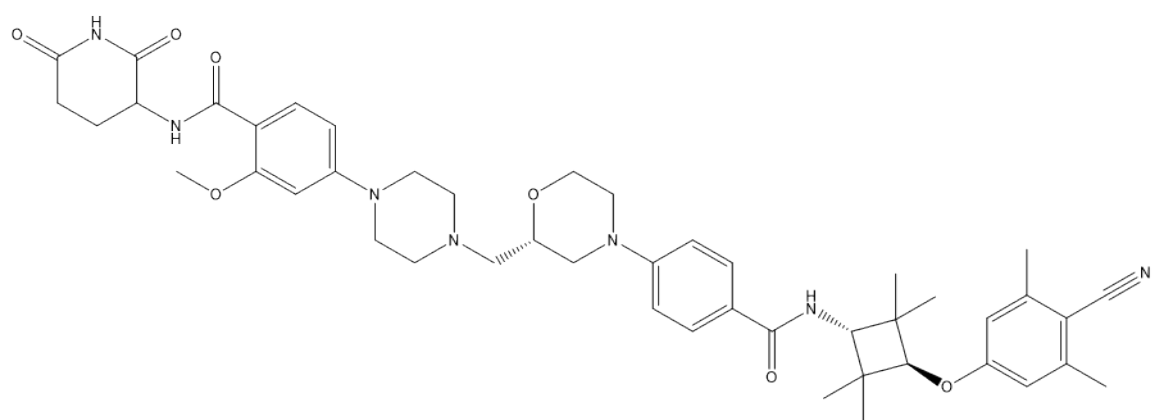
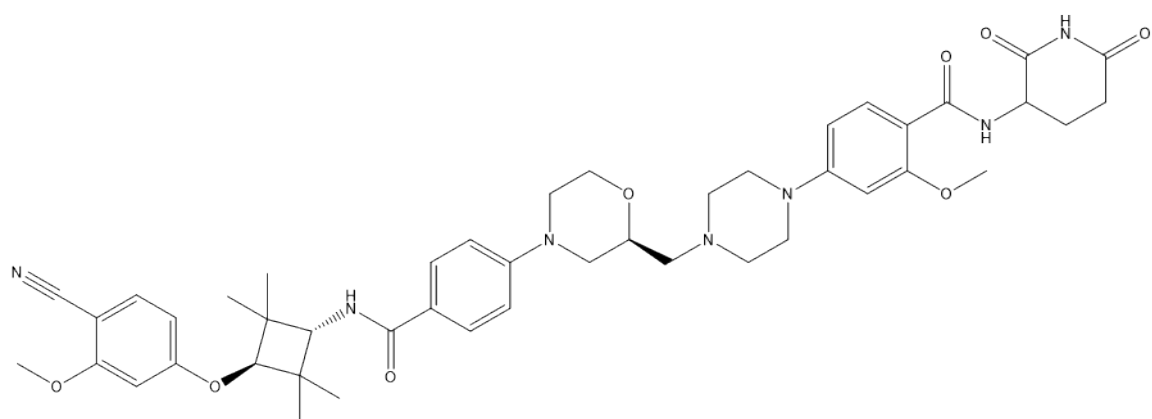
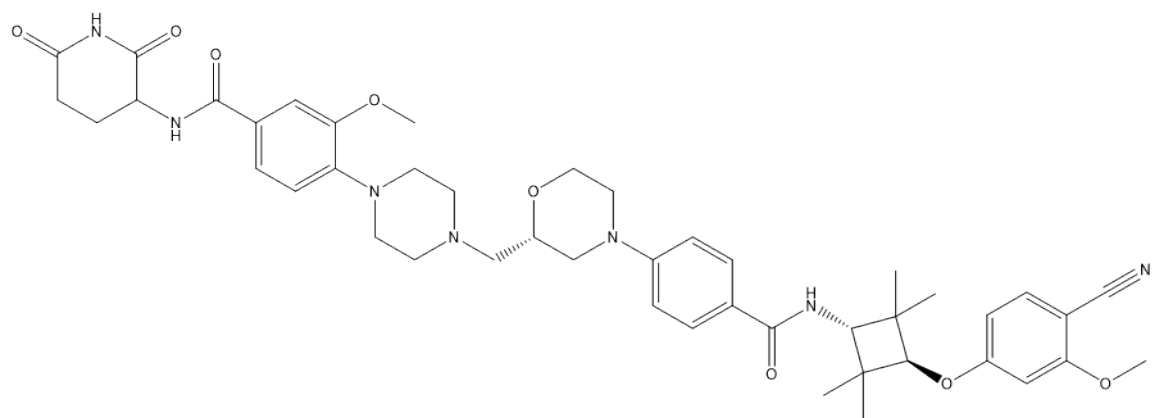
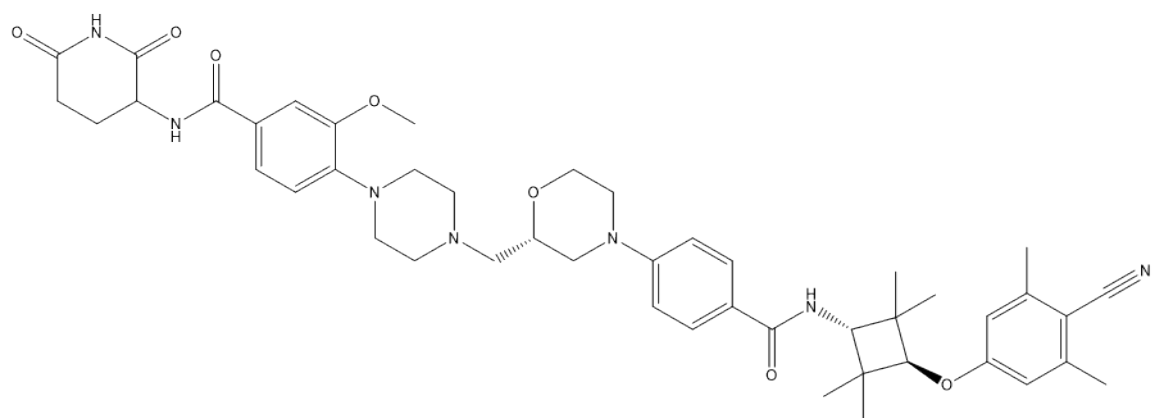
,

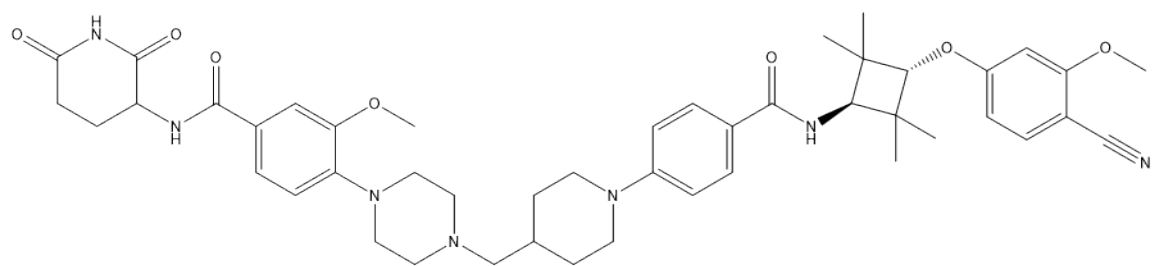


,

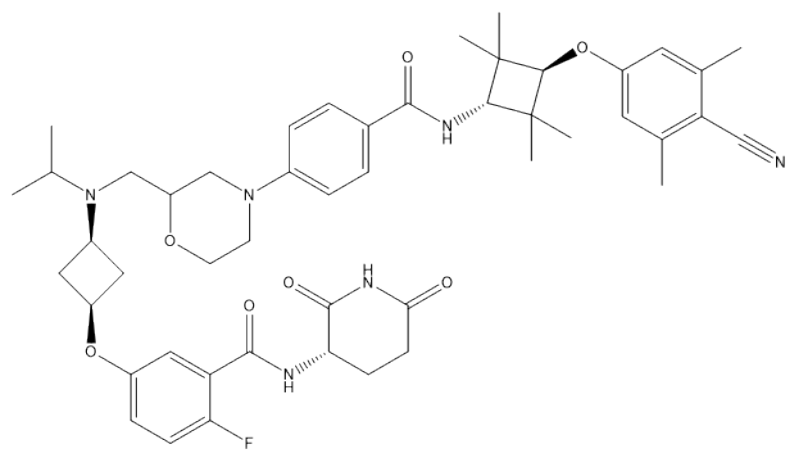


,

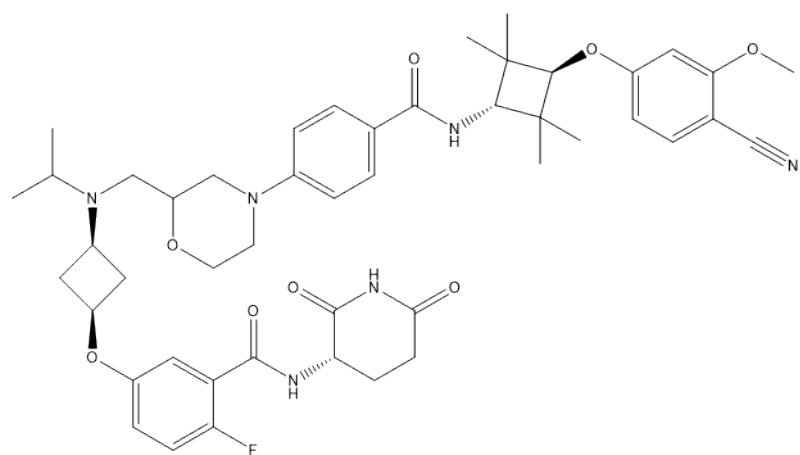




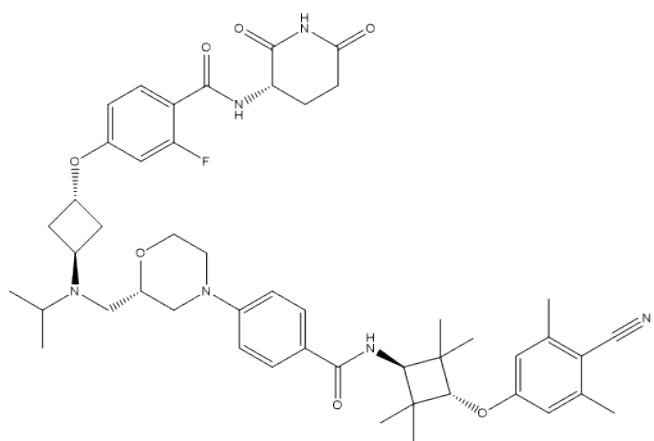
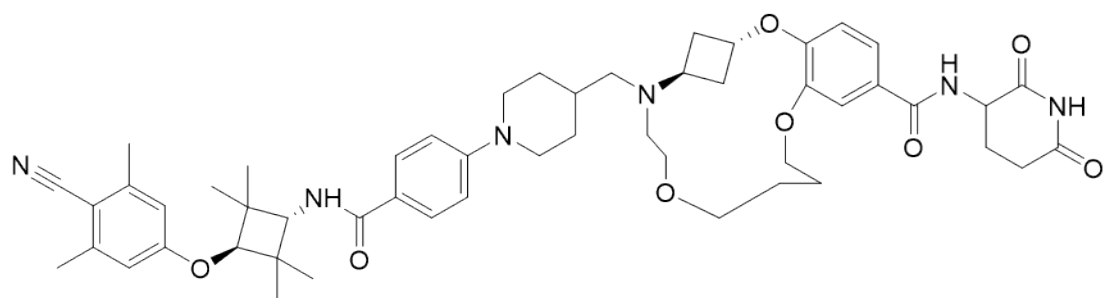
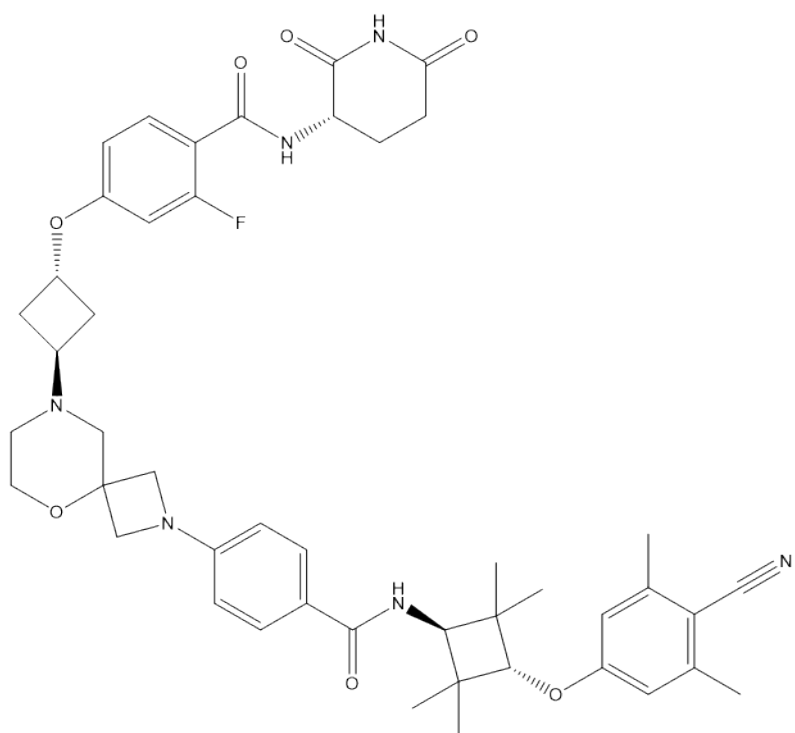
,

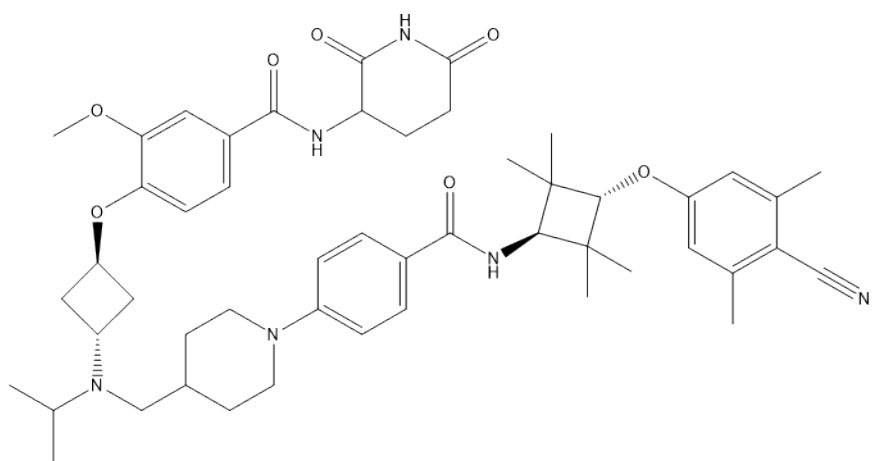


,

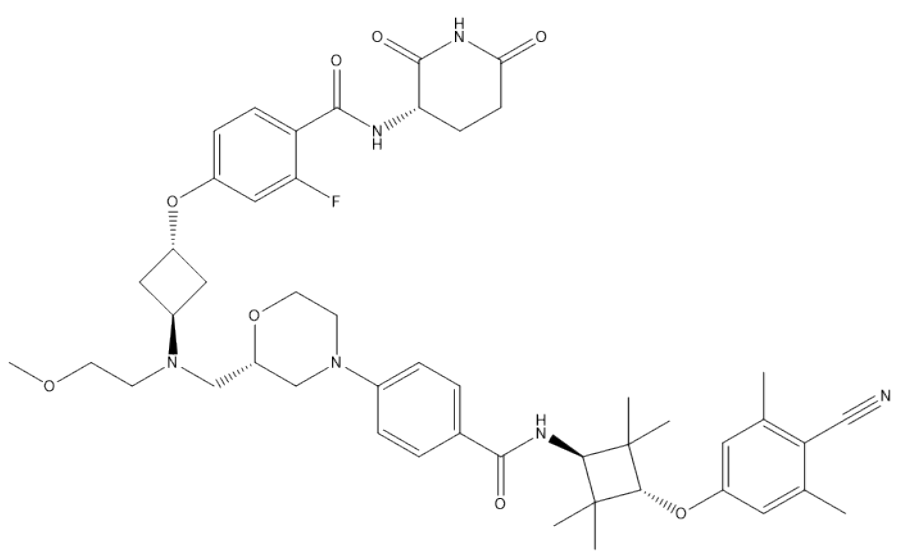


,

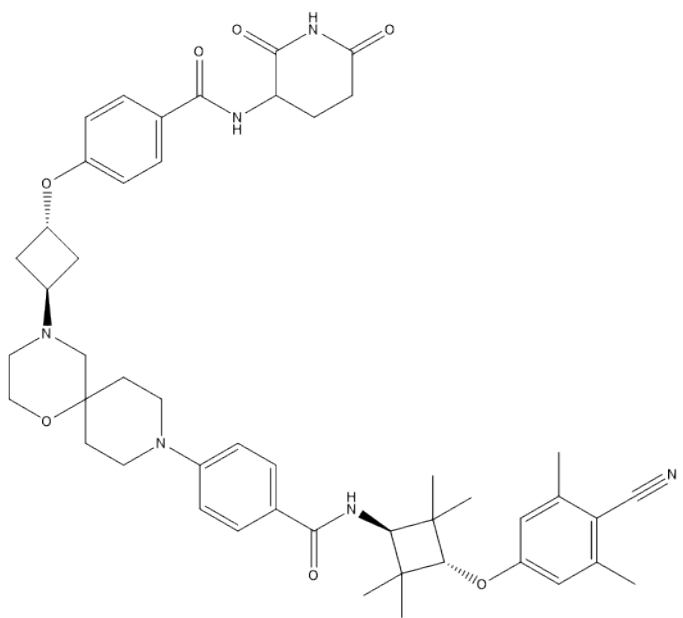




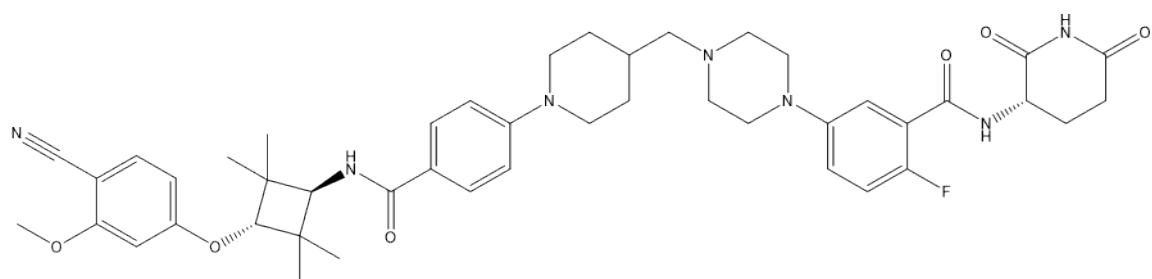
1



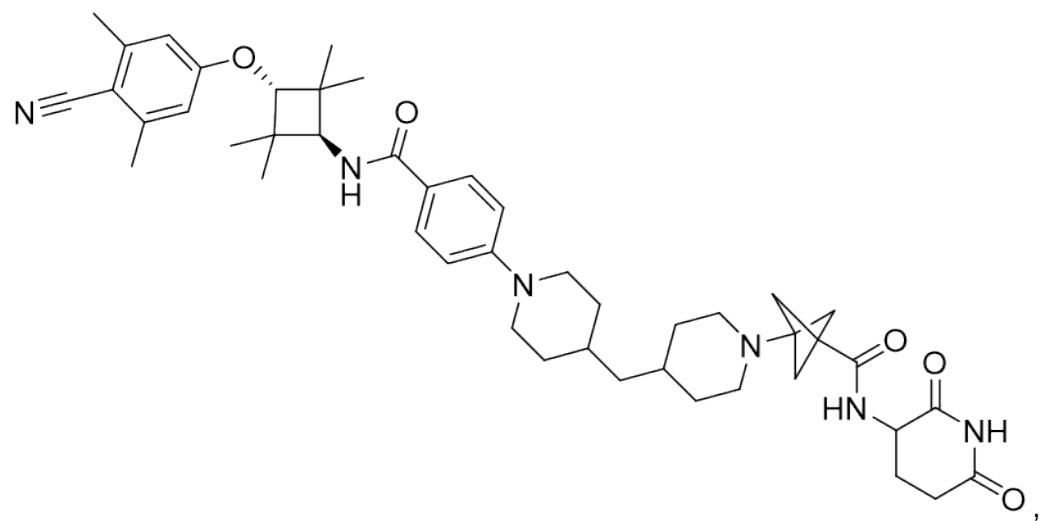
1



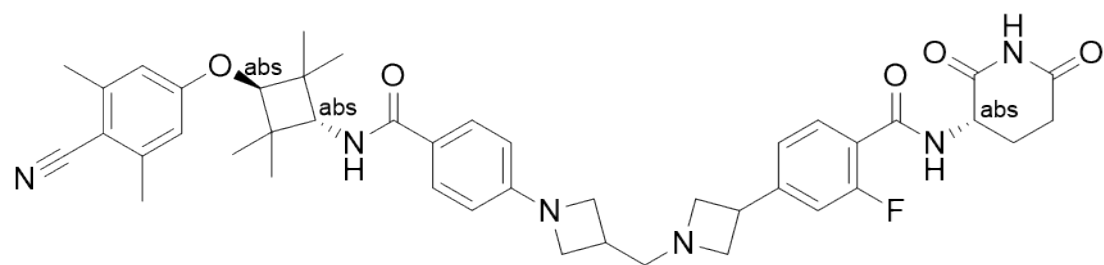
1



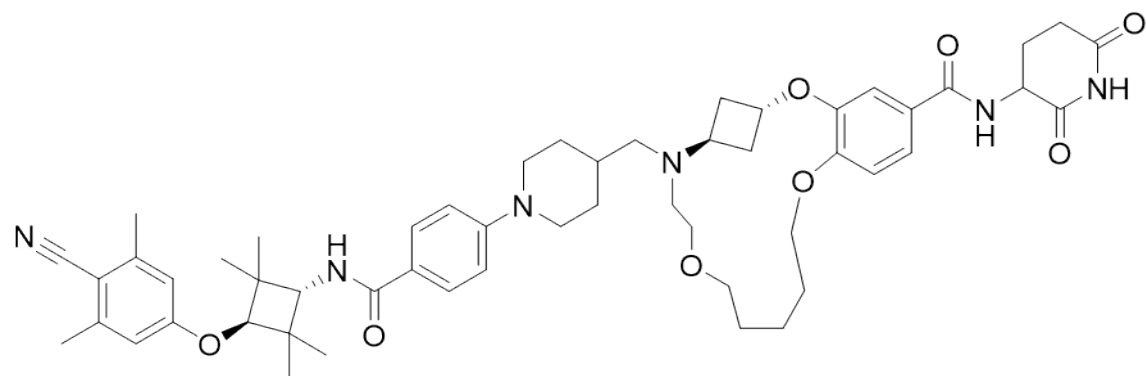
,



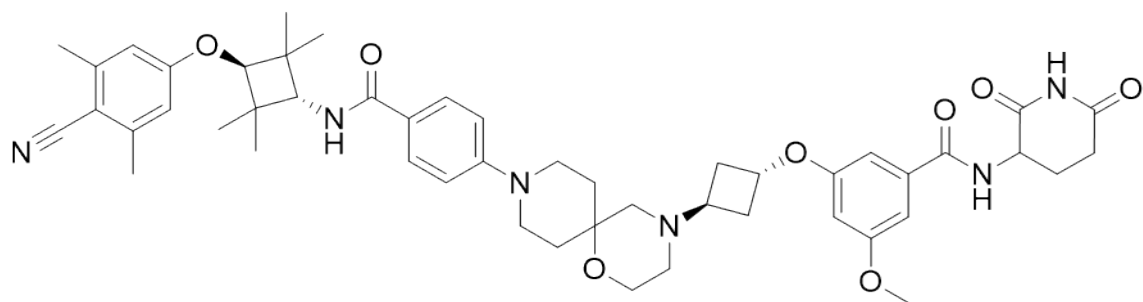
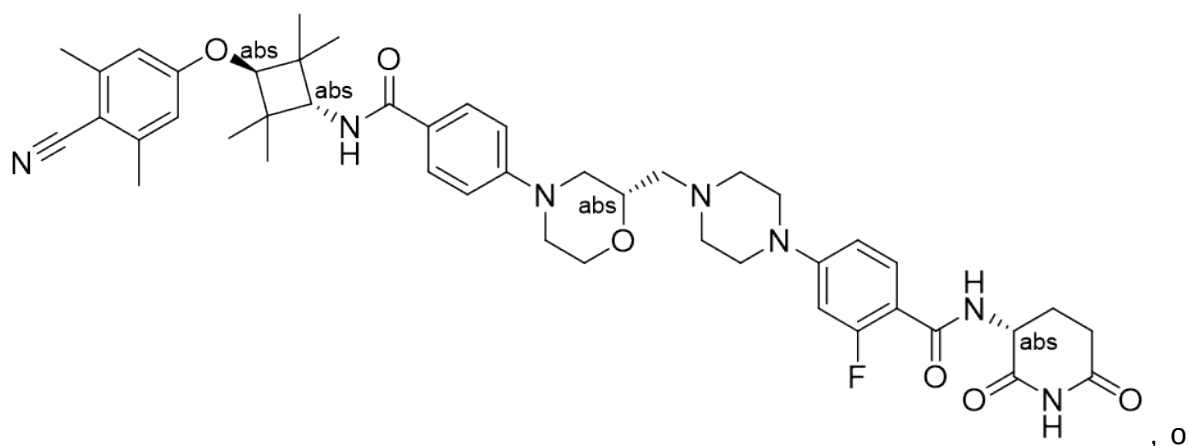
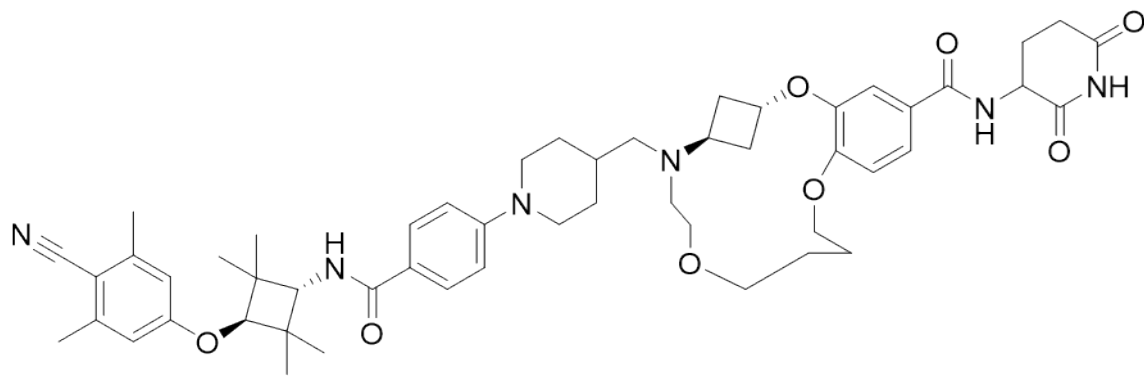
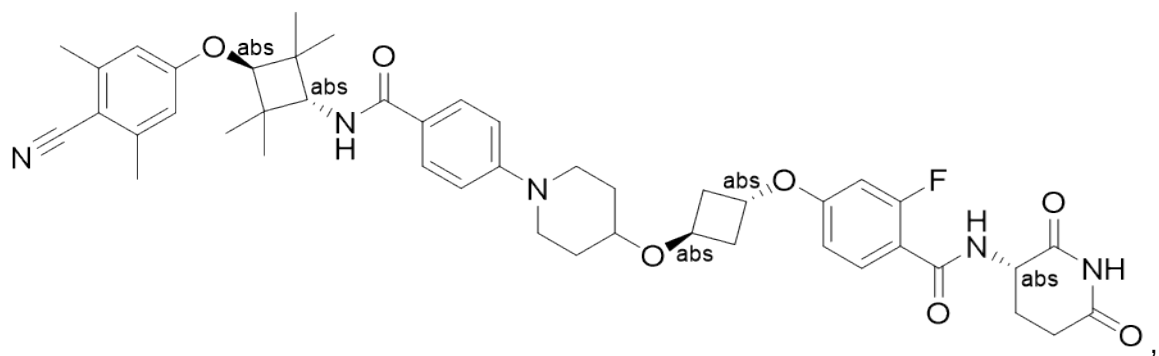
,



,



,



44. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto bifuncional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

45. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la composición se formula como una tableta, y comprende uno o más de los siguientes: emulsionante; surfactante; aglutinante; desintegrante; deslizante; y lubricante.

46. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44 o 45, en donde la composición comprende además una cantidad efectiva de al menos un agente antineoplásico adicional.

47. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, en donde el agente antineoplásico adicional es estramustina, docetaxel, ketoconazol, goserelina, histrelina, triptorelina, buserelina, ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, pamidronato o zolendronato.