

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 040**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
C07D 209/48	(2006.01)	A61K 31/4164	(2006.01)
C07D 211/76	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 213/72	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 221/20	(2006.01)		
C07D 231/12	(2006.01)		
C07D 233/42	(2006.01)		
C07D 237/08	(2006.01)		
C07D 239/24	(2006.01)		
C07D 241/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2017** **PCT/US2017/056234**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2018** **WO18071606**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2017** **E 17860767 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025** **EP 3526202**

54 Título: **Compuestos y métodos para la degradación dirigida del receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

11.10.2016 US 201662406888 P
03.07.2017 US 201762528385 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2025

73 Titular/es:

ARVINAS OPERATIONS, INC. (100.00%)
5 Science Park
New Haven, CT 06511, US

72 Inventor/es:

CREW, ANDREW, P.;
HORNBERGER, KEITH, R.;
SNYDER, LAWRENCE, B.;
ZIMMERMANN, KURT;
WANG, JING;
BERLIN, MICHAEL;
CREWS, CRAIG, M. y
DONG, HANQING

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 023 040 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos y métodos para la degradación dirigida del receptor de andrógenos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción proporciona compuestos basados en imida, incluyendo compuestos bifuncionales que los comprenden, y métodos de uso asociados. Los compuestos bifuncionales son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida, especialmente con respecto a una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que son degradados y/o inhibidos de otro modo por los compuestos bifuncionales según la presente descripción. En ciertos aspectos, los compuestos bifuncionales comprenden un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de Cereblon (CRBN), que se une a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon, un resto de unión a la proteína diana, que se une a la proteína diana (por ejemplo, el receptor de andrógenos), y opcionalmente un resto enlazador que une el resto de unión a cereblon y el resto de unión a la proteína diana. Estos compuestos funcionan de tal manera que la proteína/polipéptido diana se coloca cerca de la ubiquitina ligasa para efectuar la degradación (e inhibición) de esa proteína (p. ej., el receptor de andrógenos).

ANTECEDENTES

La mayoría de los fármacos de tipo molécula pequeña se unen a enzimas o receptores en bolsillos estrechos y bien definidos. Por otro lado, las interacciones proteína-proteína son notoriamente difíciles de abordar usando moléculas pequeñas debido a sus grandes superficies de contacto y las ranuras poco profundas o las interfaces planas implicadas. Las ubiquitina ligasas E3 (de las cuales se conocen cientos en seres humanos) confieren especificidad de sustrato para la ubiquitinación, y por lo tanto, son dianas terapéuticas más atractivas que los inhibidores generales del proteasoma debido a su especificidad por ciertos sustratos proteicos. El desarrollo de ligandos de ligasas E3 ha demostrado ser un desafío, en parte debido al hecho de que deben interrumpir las interacciones proteína-proteína. Sin embargo, desarrollos recientes han proporcionado ligandos específicos que se unen a estas ligasas. Por ejemplo, desde el descubrimiento de nutlinas, los primeros inhibidores de ligasa E3 de tipo molécula pequeña, se han dado a conocer compuestos adicionales que se dirigen contra ligasas E3, pero el campo sigue sin desarrollarse.

Una ligasa E3 con potencial terapéutico es Cereblon, una proteína que en seres humanos está codificada por el gen CRBN. Los ortólogos de CRBN están muy conservados desde las plantas hasta los seres humanos, lo que subraya su importancia fisiológica. Cereblon forma un complejo de ubiquitina ligasa E3 con la proteína 1 de unión al ADN dañado (DDB1), Cullina-4A (CUL4A), y el regulador de cullinas 1 (ROC1). Este complejo ubiquitina varias otras proteínas. A través de un mecanismo que no se ha esclarecido por completo, la ubiquitinación de proteínas diana por parte de cereblon da como resultado un aumento de los niveles de factor 8 de crecimiento de fibroblastos (FGF8) y del factor 10 de crecimiento de fibroblastos (FGF10). FGF8, a su vez, regula una serie de procesos de desarrollo, tal como la formación de vesículas auditivas y de extremidades. El resultado neto es que este complejo de ubiquitina ligasa es importante para el crecimiento de las extremidades en los embriones. En ausencia de cereblon, DDB1 forma un complejo con DDB2 que funciona como una proteína de unión al daño del ADN.

La talidomida, que ha sido aprobada para el tratamiento de varias indicaciones inmunológicas, también ha sido aprobada para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, incluyendo el mieloma múltiple. Además del mieloma múltiple, la talidomida y varios de sus análogos también se encuentran actualmente bajo investigación para uso en el tratamiento de una variedad de otros tipos de cáncer. Si bien el mecanismo preciso de la actividad antitumoral de la talidomida aún está emergiendo, se sabe que inhibe la angiogénesis. La bibliografía reciente que discute la biología de las imidas incluye Lu et al. Science 343, 305 (2014) y Krönke et al. Science 343, 301 (2014).

Significativamente, se sabe que la talidomida y sus análogos, p. ej. pomolinamida y lenalinomida, se unen a cereblon. Estos agentes se unen a cereblon, alterando la especificidad del complejo para inducir la ubiquitinación y degradación de Ikaros (IKZF1) y Aiolos (IKZF3), factores de transcripción esenciales para el crecimiento del mieloma múltiple. De hecho, una mayor expresión de cereblon se ha relacionado con un aumento de la eficacia de los fármacos de imida en el tratamiento del mieloma múltiple.

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

Si bien AR es responsable del desarrollo de las características sexuales masculinas, también es un oncogén bien documentado en ciertas formas de cáncer, incluyendo el cáncer de próstata (Endoc. Rev. 2004, 25(2), 276-308). Un gen diana comúnmente medido de la actividad AR es la proteína del antígeno prostático específico (PSA) segregada.

El régimen de tratamiento actual para el cáncer de próstata implica la inhibición del eje andrógeno-AR mediante dos métodos. El primer enfoque se basa en la reducción de los andrógenos, mientras que la segunda estrategia tiene como objetivo inhibir la función del AR (Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12,823-824). A pesar del desarrollo de terapias dirigidas eficaces, la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia, y la enfermedad progresa. Un enfoque alternativo para el tratamiento del cáncer de próstata consiste en eliminar la proteína AR. Debido a que AR es un impulsor crítico de la tumorigénesis en muchas formas de cáncer de próstata, su eliminación debería conducir a una respuesta terapéuticamente beneficiosa.

Existe una necesidad continua en la técnica de tratamientos eficaces para enfermedades, especialmente cáncer, cáncer de próstata, y enfermedad de Kennedy. Sin embargo, los efectos no específicos, y la incapacidad para dirigirse contra y modular ciertas clases de proteínas en conjunto, tales como los factores de transcripción, siguen siendo obstáculos para el desarrollo de agentes anticancerosos eficaces. Como tal, los agentes terapéuticos de tipo molécula pequeña que aprovechan o potencian la especificidad del sustrato de cereblon y, al mismo tiempo, son "sintonizables", de modo que una amplia gama de clases de proteínas pueden ser seleccionadas como dianas y moduladas con especificidad, serían muy útiles como agentes terapéuticos.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente descripción describe compuestos bifuncionales, que funcionan para reclutar proteínas endógenas a una ubiquitina ligasa E3 para su degradación, y métodos para usar los mismos. En particular, la presente descripción proporciona compuestos bifuncionales o quiméricos dirigidos a la proteólisis (PROTAC), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas (tal como el receptor de andrógenos), que entonces son degradados y/o inhibidos de otro modo por los compuestos bifuncionales como se describe aquí. Una ventaja de estos compuestos es que es posible un amplio intervalo de actividades farmacológicas, en consonancia con la degradación/inhibición de polipéptidos diana de prácticamente cualquier clase o familia de proteínas. Además, la descripción proporciona métodos para usar una cantidad eficaz de los compuestos que se describen aquí para el tratamiento o la mejora de una enfermedad que incluye el cáncer, por ejemplo cáncer de próstata y enfermedad de Kennedy.

Los compuestos descritos aquí incluyen compuestos basados en imida.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona compuestos bifuncionales o PROTAC, que comprenden un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 (es decir, un ligando para una ubiquitina ligasa E3, o grupo "ULM"), y un resto que se une a una proteína diana (es decir, un ligando seleccionador de una proteína/polipéptido diana, o grupo "PTM"), de manera que la proteína/polipéptido diana se coloca cerca de la ubiquitina ligasa para efectuar la degradación (e inhibición) de esa proteína. El ULM puede ser un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon (es decir, un "CLM"). Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional se puede representar como:

PTM - CLM.

Las posiciones respectivas de los restos PTM y CLM, así como su número, como se ilustra aquí, se proporcionan solo a modo de ejemplo, y no pretenden limitar los compuestos de ninguna manera. Como comprenderá el experto en la técnica, los compuestos bifuncionales descritos aquí se pueden sintetizar de manera que el número y la posición de los restos funcionales respectivos se puedan variar según se desee.

El compuesto bifuncional puede comprender además un enlazador químico ("L"). En este ejemplo, la estructura de los compuestos bifuncionales se puede representar como:

PTM - L - CLM,

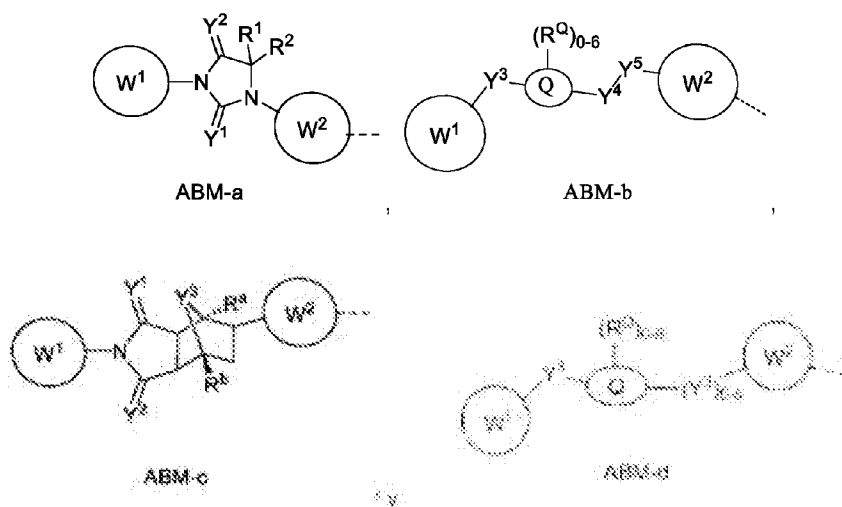
en la que el PTM es un resto seleccionador de una proteína/polipéptido diana, la L es un resto enlazador químico o enlace que une el PTM y el CLM, y el CLM es un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon.

La ubiquitina ligasa E3 puede ser cereblon. Como tal, el CLM del compuesto bifuncional puede comprender componentes químicos tales como restos derivados de imida, amida, tioamida, y tioimida. Alternativamente, el CLM puede comprender un grupo ftalimido o un análogo o derivado del mismo; o el CLM puede comprender un grupo ftalimido-glutarimida o un análogo o derivado del mismo. Por ejemplo, el CLM puede comprender un miembro del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida, pomalidomida, y análogos o derivados de los mismos.

Los compuestos descritos aquí pueden comprender múltiples CLM, múltiples PTM, múltiples enlazadores químicos, o una combinación de los mismos.

Se entenderá que las estructuras generales son ejemplares, y los restos respectivos pueden disponerse espacialmente en cualquier orden o configuración deseada, por ejemplo CLM-L-PTM y PTM-L-CLM respectivamente.

El PTM puede ser un resto de unión a AR (ABM), por ejemplo un ABM seleccionado de las siguientes estructuras:



en las que:

- 5 W^1 es arilo, heteroarilo, bicíclico, o biheterocíclico, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C=CH, alquilo C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C₁₋₆), alcoxilo C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o CF₃;
- 10 Y^1 , Y^2 son cada uno independientemente NR ^{Y^1} , O, S;
- Y^3 , Y^4 , Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR ^{Y^2} , CR ^{Y^1} R ^{Y^2} , C=O, C=S, SO, SO₂, heteroarilo, o arilo;
- 15 Q es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C₁₋₆), halógeno, alcoxi C₁₋₆, o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);
- 20 R¹, R², R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C₁₋₆), halógeno, alcoxi C₁₋₆, cíclico, heterocíclico, o R¹, R², junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);
- 25 W² es un enlace, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, O, alicíclico C₁₋₆, heterocíclico, arilo, heteroarilo, biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2}; cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), heteroalquilo C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -OR^{W2A}, cicloalquilo C₃₋₆, cicloheteroalquilo C₄₋₆, Oalquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más -F), alicíclico C₁₋₆ (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíclicos, OH, NH₂, NR ^{Y^1} R ^{Y^2} , CN; y
- 30 R^{W2A} es H, alquilo C₁₋₆ (lineal, ramificado) o heteroalquilo C₁₋₆ (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u Oalquilo C₁₋₃.
- 35

La descripción también proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describe aquí o una forma de sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo un animal tal como un ser humano, y se pueden usar para tratar o mejorar estados de enfermedad o afecciones que se modulan a través de la proteína degradada. Las composiciones terapéuticas que se describen aquí se pueden usar para efectuar la degradación y/o inhibición de proteínas de interés para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, por ejemplo cáncer. También se describe un método para ubiquitinar/degradar una proteína diana en una célula. El método puede comprender la administración de un compuesto bifuncional como se describe aquí, que comprende un CLM y un PTM, preferiblemente unidos a través de un resto enlazador, como se describe de otro modo aquí, en el que el CLM se acopla al PTM, y en el que el CLM reconoce una proteína de la ruta de la ubiquitina (p. ej., una ubiquitina ligasa, preferiblemente una ubiquitina ligasa E3 tal como cereblon) y el PTM reconoce la proteína diana, de tal manera que la degradación de la proteína diana ocurrirá cuando la proteína diana se coloque cerca de la ubiquitina ligasa, lo que dará como resultado la degradación/inhibición de los efectos de la proteína diana y el control de los niveles de proteína. El control de los niveles de proteína proporcionado por la presente descripción proporciona el tratamiento de un estado

40

45

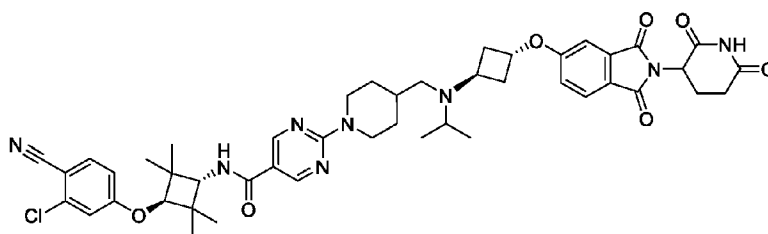
mórbido o afección, que se modula a través de la proteína diana al reducir el nivel de esa proteína en las células de un paciente.

También se describe aquí un método para evaluar (es decir, determinar y/o medir) la afinidad de unión de un CLM. El método puede comprender proporcionar un agente o compuesto de ensayo de interés, por ejemplo un agente o compuesto que tenga un resto imida, por ejemplo un grupo ftalimido, un grupo ftalimido-glutarimida, talidomida derivatizada, lenalidomida derivatizada, o pomalidomida derivatizada, y comparar la afinidad de unión de cereblon y/o la actividad inhibidora del agente o compuesto de ensayo en comparación con un agente o compuesto conocido por unirse y/o inhibir la actividad de cereblon.

También se describen aquí métodos para tratar o mejorar una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo en un sujeto o un paciente, por ejemplo un animal tal como un ser humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz, por ejemplo una cantidad terapéuticamente eficaz, de un compuesto como se describe aquí o forma de sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma del mismo en el sujeto.

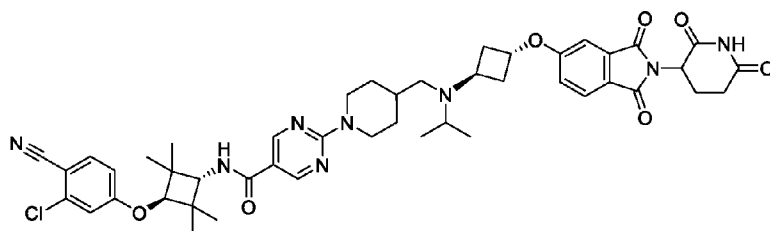
También se describen métodos para identificar los efectos de la degradación de proteínas de interés en un sistema biológico usando compuestos según la presente descripción.

La presente invención proporciona el siguiente compuesto:



La presente invención también proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el siguiente compuesto:



y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones de la presente descripción y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la presente descripción. Los dibujos tienen únicamente el propósito de ilustrar una realización de la descripción, y no deben interpretarse como limitativos de la invención. Otros objetos, características y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras adjuntas que muestran realizaciones ilustrativas de la descripción, en las que:

Figura 1A y Figura 1B. Ilustración del principio general de la función de PROTAC. **Figura 1A:** Los PROTAC ejemplares comprenden un resto dirigido contra el receptor de andrógenos (ABM; *rectángulo sombreado oscuro*), un resto de unión a ubiquitina ligasa E3, tal como un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon (CLM; *triángulo ligeramente sombreado*), y un resto enlazador (L; *línea negra*) que acopla o une el ABM al CLM (como se describe aquí, L puede estar ausente o ser un enlace o un resto enlazador químico). **Figura 1B** ilustra el uso funcional de los PROTAC como se describe aquí. Brevemente, el CLM reconoce y se une a ubiquitina ligasa E3 de cereblon, y el ABM se une y recluta el receptor de andrógenos y lo acerca a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon. Por lo general, la ubiquitina ligasa E3 forma un complejo con una proteína que se conjuga con ubiquitina E2, y ya sea sola o a través de la proteína E2, cataliza la unión de la ubiquitina (*círculos negros*) a una lisina en la proteína diana a través de un enlace

isopeptídico. La proteína poliubiquitinada (*más a la derecha*) se selecciona entonces como diana para la degradación mediante la maquinaria proteosomal de la célula.

Figura 2. Tabla 2 que incluye los Compuestos 1-75, así como el Esquema General que puede usarse para producir cada uno de estos Compuestos. La Tabla 2 también incluye los datos de DC₅₀, Dmax, M/Z+ y RMN 1H para cada uno de los Compuestos Ejemplares. Categorías DC₅₀ (μM) (degradación de AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM. Categorías Dmax (inhibición máxima de la degradación de AR (%) AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A >50%; B <50%.

Figura 3. Tabla 3 que incluye los Compuestos 76-398, así como el Esquema General que puede usarse para producir cada uno de estos Compuestos. La Tabla 3 también incluye los datos de DC₅₀, M/Z+ y RMN 1H para cada uno de estos Compuestos. Categorías DC₅₀ (μM) (degradación de AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM.

Figura 4. Tabla 4 que incluye los Compuestos 399-427, así como el Esquema General que puede usarse para producir cada uno de estos Compuestos. La Tabla 4 también incluye los datos de DC₅₀, Dmax (%), M/Z+ y RMN 1H para cada uno de estos Compuestos. Categorías DC₅₀ (μM) (degradación de AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM.

Figura 5. Tabla 5 que incluye los Compuestos 428-452. La Tabla 5 también incluye los datos de DC₅₀, Dmax (%), M/Z+ y RMN 1H para cada uno de estos Compuestos. Categorías DC₅₀ (μM) (degradación de AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM.

Figura 6. Tabla 6 que incluye el Compuesto 528. La Tabla 6 también incluye los datos de DC₅₀, Dmax, M/Z+ y RMN 1H para cada uno de este Compuesto. Categorías DC₅₀ (μM) (degradación de AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM. Categorías Dmax (inhibición máxima de la degradación de AR (%) AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A >50%; B <50%.

Figura 7. Tabla 7 que incluye los Compuestos 529-625, de los cuales se reivindica el Compuesto 615. La Tabla 7 también incluye los datos de DC₅₀, M/Z+ y RMN 1H para cada uno de estos Compuestos. Categorías DC₅₀ (μM) (degradación de AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Lo siguiente es una descripción detallada proporcionada para ayudar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente invención. Los expertos en la técnica pueden realizar modificaciones y variaciones en las realizaciones descritas aquí sin apartarse del alcance de la presente descripción.

La presente descripción se refiere al descubrimiento sorprendente e inesperado de que una proteína ubiquitina ligasa E3 puede ubiquitinar una proteína diana, en particular un receptor de andrógenos, una vez que la proteína ubiquitina ligasa E3 y la proteína diana se acercan mediante un constructo quimérico (p. ej., PROTAC) como se describe aquí, en el que un resto que se une a la proteína ubiquitina ligasa E3 se acopla, por ejemplo covalentemente, a un resto que se une a la proteína diana del receptor de andrógenos. En consecuencia, la presente descripción proporciona compuestos, composiciones que comprenden los mismos, y métodos de uso asociados para la ubiquitinación y degradación de una proteína diana escogida, por ejemplo el receptor de andrógenos (véanse la Figura 1A y Figura 1B).

La presente descripción está relacionada en ciertos aspectos con las Publicaciones de Patentes U.S. 2014/0356322A1, 2015/0291562A1, y 2016/0214972A1.

En los documentos WO2015/160845 y US2016/058872 se describen compuestos estructuralmente relacionados.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. La terminología usada en la descripción es sólo para describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitativa de la invención.

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

Los siguientes términos se usan para describir la presente descripción. En los casos en los que un término no se define específicamente aquí, los expertos en la técnica le dan un significado reconocido en la técnica aplicando ese término en el contexto de su uso para describir la presente invención.

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

La frase "y/o", como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa "cualquiera o ambos" de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes de forma conjunta en algunos casos y presentes de forma disyuntiva en otros casos. Los elementos múltiples enumerados con "y/o" deben interpretarse de la misma manera, es decir, "uno o más" de los elementos así combinados. Opcionalmente, pueden estar presentes otros elementos además de los elementos específicamente identificados por la cláusula "y/o", ya sea que estén relacionados o no con esos elementos específicamente identificados. Por lo tanto, como un ejemplo no limitativo, una referencia a "A y/o B", cuando se usa junto con un lenguaje abierto tal como "que comprende", puede referirse, en una realización, a sólo A (incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a sólo B (incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra realización, tanto a A como a B (incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

Como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, "o" debe entenderse que tiene el mismo significado que "y/o" como se define anteriormente. Por ejemplo, al separar elementos en una lista, "o" o "y/o" se interpretará como inclusivo, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también incluye más de uno, de un número o lista de elementos, y, opcionalmente, artículos adicionales no listados. Sólo los términos que indiquen claramente lo contrario, tal como "sólo uno de" o "exactamente uno de" o, cuando se use en las reivindicaciones, "que consiste en", se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término "o", como se usa aquí, sólo se interpretará como una indicación de alternativas exclusivas (es decir, "uno o el otro, pero no ambos") cuando esté precedido por términos de exclusividad, tales como "cualquiera", "uno de", "sólo uno de", o "exactamente uno de".

La expresión "alrededor de" y similares, como se usa aquí, en asociación con valores numéricos o intervalos, refleja el hecho de que existe un cierto nivel de variación que se reconoce y tolera en la técnica debido a limitaciones prácticas y/o teóricas. Por ejemplo, se tolera una variación menor debido a variaciones inherentes en la manera en que ciertos dispositivos funcionan y/o se toman las medidas. De acuerdo con lo anterior, la frase "alrededor de" se usa normalmente para englobar valores dentro de la desviación estándar o error estándar.

En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las frases de transición tales como "que comprende", "que incluye", "que porta", "que tiene", "que contiene", "que implica", "que mantiene", "compuesto por", y similares, deben entenderse como abiertos, es decir, que incluyen pero no se limitan a. Sólo las frases de transición "que consiste en" y "que consiste esencialmente en" serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, como se establece en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, Sección 2111.03.

Como se usa aquí en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la frase "al menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse como al menos un elemento seleccionado de cualquiera o más de los elementos de la lista de elementos, pero sin incluir necesariamente al menos uno de todos y cada uno de los elementos enumerados específicamente en la lista de elementos, y sin excluir ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición también permite que opcionalmente puedan estar presentes elementos distintos de los elementos específicamente identificados dentro de la lista de elementos a los que se refiere la frase "al menos uno", ya sea relacionado o no con esos elementos específicamente identificados. Así, como ejemplo no limitativo, "al menos uno de A y B" (o, de manera equivalente, "al menos uno de A o B", o, de manera equivalente, "al menos uno de A y/o B") puede referirse, en una realización, a al menos un, que incluye opcionalmente más de un, A, sin presencia de B (y que incluye opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a al menos un, que incluye opcionalmente más de un, B, sin presencia de A (y que incluye opcionalmente elementos distintos de A); en aún otra realización, a al menos un, que incluye opcionalmente más de un, A, y al menos un, que incluye opcionalmente más de un, B (y que incluye opcionalmente otros elementos); etc.

También debe entenderse que, en ciertos métodos descritos aquí que incluyen más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no se limita necesariamente al orden en que se enumeran las etapas o actos del método, a menos que el contexto indica lo contrario.

Los términos "coadministración" y "coadministrar" o "terapia combinada" pueden referirse tanto a la administración concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como a la administración variada en el tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos a un tiempo diferente al de la administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre que los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente hasta cierto punto, preferiblemente en cantidades eficaces, al mismo tiempo. En ciertos aspectos preferidos, uno o más de los

presentes compuestos descritos aquí se coadministran en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, que incluye especialmente un agente anticanceroso. En aspectos particularmente preferidos, la administración conjunta de compuestos da como resultado una actividad y/o terapia sinérgica, incluida la actividad anticancerosa.

El término "eficaz" puede significar, pero de ninguna manera se limita a, la cantidad/dosis del ingrediente farmacéutico activo que, cuando se usa en el contexto de su uso previsto, produce o es suficiente para prevenir, inhibir la aparición, mejorar, retrasar o tratar (aliviar un síntoma hasta cierto punto, preferiblemente todos) los síntomas de una afección, trastorno o estado mórbido en un sujeto que necesita dicho tratamiento o que recibe dicho tratamiento. El término eficaz incluye todos los demás términos de cantidad eficaz o concentración eficaz, por ejemplo "cantidad/dosis eficaz", "cantidad/dosis farmacéuticamente eficaz" o "cantidad/dosis terapéuticamente eficaz", que se describen o usan de otro modo en la presente solicitud.

La cantidad eficaz depende del tipo y la gravedad de la enfermedad, la composición usada, la vía de administración, el tipo de mamífero que se está tratando, las características físicas del mamífero específico que se está considerando, la medicación concurrente, y otros factores que los expertos en medicina las artes reconocerán. Un experto en la técnica puede determinar la cantidad exacta usando técnicas conocidas (véanse, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

La expresión "composición farmacológica", "composición terapéutica", "formulación terapéutica" o "formulación farmacéuticamente aceptable" puede significar, pero de ningún modo se limita a, una composición o formulación que permite la distribución eficaz de un agente proporcionado por el presente descripción, que está en una forma adecuada para la administración en la ubicación física más adecuada para su actividad deseada, por ejemplo administración sistémica.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" puede significar, pero de ninguna manera se limita a, entidades y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica o de otro modo no deseada cuando se administran a un animal o a un ser humano, según corresponda.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacológicamente aceptable" puede significar, pero de ninguna manera se limita a, cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, compatibles con administración farmacéutica. Los vehículos adecuados se describen en la edición más reciente de Remington's *Pharmaceutical Sciences*, un texto de referencia estándar en el campo. Los ejemplos preferidos de tales vehículos o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, disolución salina, disoluciones de Ringer, disolución de dextrosa, y seroalbúmina humana al 5%. También se pueden usar liposomas y vehículos no acuosos, tales como aceites fijos. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones. También se pueden incorporar a las composiciones compuestos activos complementarios.

La expresión "administración sistémica" se refiere a una vía de administración que es, por ejemplo, entérica o parenteral, y da como resultado la distribución sistémica de un agente que conduce a la absorción sistémica o acumulación de fármacos en el torrente sanguíneo, seguido de la distribución por todo el cuerpo. Las formas adecuadas dependen, en parte, del uso o la ruta de entrada, por ejemplo oral, transdérmica, o por inyección. Dichas formas no deben impedir que la composición o formulación alcance una célula diana (es decir, una célula a la que se desee administrar el polímero cargado negativamente). Por ejemplo, las composiciones farmacológicas inyectadas en el torrente sanguíneo deberían ser solubles. En la técnica se conocen otros factores, e incluyen consideraciones tales como toxicidad y formas que impiden que la composición o formulación ejerza su efecto. Las vías de administración que conducen a la absorción sistémica incluyen, sin limitaciones: intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, por inhalación, oral, intrapulmonar, e intramuscular. Se ha demostrado que la velocidad de entrada de un fármaco en la circulación es una función del peso molecular o tamaño. El uso de un liposoma u otro vehículo farmacéutico que comprende los compuestos de la presente descripción puede potencialmente ubicar el fármaco, por ejemplo en ciertos tipos de tejido, tales como los tejidos del sistema endotelial reticular (RES). También es útil una formulación de liposomas que pueda facilitar la asociación del fármaco con la superficie de las células, tales como linfocitos y macrófagos.

La expresión "administración local" se refiere a una vía de administración en la que el agente se administra en un sitio que está opuesto o próximo, por ejemplo dentro de alrededor de 10 cm, al sitio de la lesión o enfermedad.

El término "compuesto", como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier compuesto químico específico descrito aquí, e incluye tautómeros, regioisómeros, isómeros geométricos, y cuando corresponda, estereoisómeros, incluidos los isómeros ópticos (enantiómeros) y otros estereoisómeros (diastereómeros) de los mismos, así como sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables (incluidas las formas de profármacos) cuando corresponda, en contexto. Dentro de su uso en contexto, el término compuesto generalmente se refiere a un solo

compuesto, pero también puede incluir otros compuestos, tales como estereoisómeros, regioisómeros y/o isómeros ópticos (incluyendo mezclas racémicas), así como enantiómeros específicos o mezclas enantioméricamente enriquecidas de compuestos descritos. El término también se refiere, en contexto, a formas de profármacos de compuestos que se han modificado para facilitar la administración y el suministro de compuestos a un sitio de actividad. Se observa que al describir los presentes compuestos, se describen numerosos sustituyentes y variables asociadas con los mismos, entre otros.

Los expertos en la técnica entienden que las moléculas que se describen aquí son compuestos estables como se describe en general a continuación. Cuando se muestra el enlace



se representa o se entiende tanto un enlace doble como un enlace simple, dentro del contexto del compuesto mostrado y de las reglas bien conocidas para las interacciones de valencia.

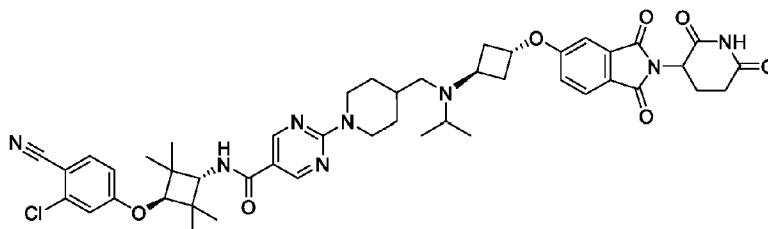
Como se usa aquí, "derivados" puede significar composiciones formadas a partir de los compuestos nativos ya sea directamente, por modificación, o por sustitución parcial. Como se usa aquí, "análogos" puede significar composiciones que tienen una estructura similar, pero no idéntica, al compuesto nativo.

La expresión "ubiquitina ligasa" se refiere a una familia de proteínas que facilitan la transferencia de ubiquitina a una proteína sustrato específica, que se seleccionando como diana a la proteína sustrato para su degradación. Por ejemplo, cereblon es una proteína ubiquitina ligasa E3 que, sola o en combinación con una enzima conjugadora de ubiquitina E2, provoca la unión de la ubiquitina a una lisina en una proteína diana, y posteriormente selecciona como diana a los sustratos proteicos específicos para su degradación por el proteasoma. Por lo tanto, la ubiquitina ligasa E3, sola o en complejo con una enzima de conjugación de ubiquitina E2, es responsable de la transferencia de ubiquitina a proteínas diana. En general, la ubiquitina ligasa está implicada en la poliubiquitinación, de modo que una segunda ubiquitina se une a la primera; una tercera se une a la segunda, y así sucesivamente. La poliubiquitinación marca las proteínas para su degradación por el proteosoma. Sin embargo, hay algunos eventos de ubiquitinación que se limitan a la monoubiquitinación, en los que la ubiquitina ligasa añade sólo una única ubiquitina a una molécula de sustrato. Las proteínas monoubiquitinadas no están dirigidas hacia el proteosoma para su degradación, sino que en su lugar pueden alterarse en su ubicación o función celular, por ejemplo mediante la unión de otras proteínas que tienen dominios capaces de unirse a la ubiquitina. Para complicar aún más las cosas, una E3 puede dirigirse contra diferentes lisinas en la ubiquitina para formar cadenas. La lisina más común es Lys48 en la cadena de ubiquitina. Esta es la lisina usada para producir poliubiquitina, que es reconocida por el proteosoma.

El término "paciente" o "sujeto" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir una célula, tejido, o animal, preferiblemente un mamífero, p. ej. un ser humano o un animal domesticado, al que se proporciona tratamiento, incluyendo tratamiento profiláctico, con las composiciones de la presente descripción. Para el tratamiento de aquellas infecciones, afecciones o estados mórbidos que son específicos para un animal específico, tal como un paciente humano, el término paciente se refiere a ese animal específico, incluido un animal doméstico, tal como un perro o un gato, o un animal de granja, tal como un caballo, vaca, oveja, etc. En general, en la presente descripción, el término paciente se refiere a un paciente humano, a menos que se indique o implique lo contrario del contexto del uso del término.

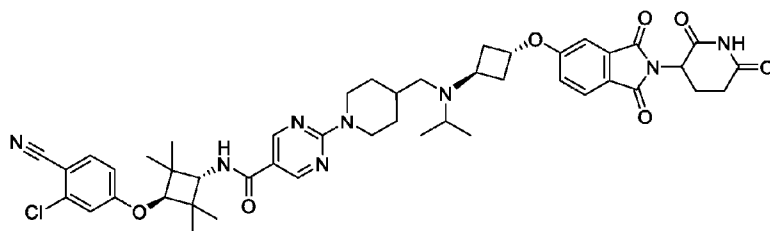
Compuestos y Composiciones

La presente invención proporciona el siguiente compuesto:



La presente invención también proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el siguiente compuesto:



y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos aquí pueden ser útiles para regular la actividad de las proteínas. La composición comprende un resto de unión a proteínas de la ruta de la ubiquitina (preferiblemente para una ubiquitina ligasa E3, sola o en complejo con una enzima de conjugación de ubiquitina E2 que es responsable de la transferencia de ubiquitina a proteínas diana) de acuerdo con una estructura química definida, y un resto de direccionamiento de proteínas, que están unidos o acoplados entre sí, preferiblemente a través de un enlazador, en el que el resto de unión a la proteína de la ruta de la ubiquitina reconoce una proteína de la ruta de la ubiquitina, y el resto de direccionamiento reconoce una proteína diana (por ejemplo, un receptor de andrógenos). Dichos compuestos pueden denominarse aquí compuestos PROTAC, o PROTACs.

Se describen aquí compuestos que comprenden un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 ("ULM"), que es un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon ("CLM"). El CLM se puede acoplar a un grupo enlazador químico (L) según la estructura:

L-CLM (I)

en la que L es un grupo enlazador químico, y CLM es un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon. El número y/o las posiciones relativas de los restos en los compuestos ilustrados aquí se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Como comprenderá el experto en la técnica, los compuestos descritos aquí se pueden sintetizar con cualquier número deseado y/o posición relativa de los respectivos restos funcionales.

Los términos ULM y CLM se usan en su sentido inclusivo a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, el término ULM incluye todos los ULM, incluyendo los que se unen a cereblon (es decir, los CLM). Además, el término CLM incluye todos los posibles restos de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon.

También se describe aquí un compuesto que comprende una pluralidad de los CLM acoplados directamente o a través de un resto enlazador químico (L). Por ejemplo, un compuesto que tiene dos CLM se puede representar como:

CLM-CLM (II)

0

CLM-L-CLM (III).

Quando el compuesto comprende múltiples CLM, los CLM pueden ser idénticos. Un compuesto que comprende una pluralidad de CLM puede comprender además al menos un PTM acoplado a un CLM, directamente o a través de un enlazador químico (L), o ambos. Un compuesto que comprende una pluralidad de los CLM puede comprender además múltiples PTM. Los PTM pueden ser iguales u, opcionalmente, diferentes. Cuando los PTM son diferentes, los PTM respectivos pueden unirse a la misma proteína diana, o unirse específicamente a una proteína diana diferente.

También se describe aquí un compuesto que comprende al menos dos CLM diferentes, acoplados directamente o a través de un enlazador químico (L), o ambos. Por ejemplo, dicho compuesto que tiene dos CLM diferentes se puede representar como:

$$\text{CLM-CLM}' \quad (\text{IV})$$

0

$$\text{CLM-L-CLM}' \quad (\text{V})$$

en los que CLM' indica un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon que es estructuralmente diferente de CLM. El compuesto puede comprender una pluralidad de CLM y/o una pluralidad de CLM'. El compuesto que comprende al menos dos CLM diferentes, una pluralidad de los CLM y/o una pluralidad de CLM' puede comprender además al menos un PTM acoplado a un CLM o un CLM', directamente o a través de un enlazador químico, o ambos. Un

compuesto que comprende al menos dos CLM diferentes puede comprender además múltiples PTM. Los PTM pueden ser iguales u, opcionalmente, diferentes. Cuando los PTM son diferentes, los PTM respectivos pueden unirse a la misma proteína diana, o unirse específicamente a una proteína diana diferente. El propio PTM puede ser un ULM o CLM (o ULM' o CLM')

También se describen aquí compuestos bifuncionales o PROTAC, que comprenden un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 ("ULM"), que es un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon ("CLM"), y un resto que se une a una proteína diana (es decir, un ligando seleccionador de una proteína/polipéptido diana, o grupo "PTM"), que es un resto de unión a AR ("ABM"). La estructura del compuesto bifuncional se puede representar como:



Las posiciones respectivas de los restos ABM y CLM, así como su número, como se ilustra aquí, se proporcionan solo a modo de ejemplo, y no pretenden limitar los compuestos de ninguna manera. Como comprenderá el experto en la técnica, los compuestos bifuncionales descritos aquí se pueden sintetizar de manera que el número y la posición de los restos funcionales respectivos se puedan variar según se desee.

Los compuestos pueden tener la siguiente estructura general: ABM-L, en la que ABM es un resto de unión a AR como se describe aquí, y L es un resto enlazador químico, por ejemplo un enlazador como se describe aquí, u opcionalmente un enlace.

El compuesto bifuncional puede comprender además un enlazador químico ("L"). En este ejemplo, la estructura de los compuestos bifuncionales se puede representar como:



en la que ABM es un resto que se une a AR como se describe aquí, CLM es un resto que se une a ligasa E3 de cereblon como se describe aquí, y L es un resto enlazador químico, por ejemplo un enlazador como se describe aquí, u opcionalmente un enlace, que une ABM y CLM.

Además, CLM incluye todos los posibles restos de unión a ubiquitina ligasa E3 de cereblon. El grupo CLM y el grupo ABM se pueden unir covalentemente al grupo enlazador a través de cualquier enlace covalente que sea apropiado y estable para la química del enlazador.

El CLM puede comprender un resto que es un ligando de la ubiquitina ligasa E3 de cereblon (CRBN). El CLM puede comprender un quimiotipo de la clase de moléculas "imida". El CLM puede comprender un grupo ftalimido o un análogo o derivado del mismo. El CLM puede comprender un grupo ftalimido-glutarimida o un análogo o derivado del mismo. El CLM puede comprender un miembro del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida, pomalidomida, y análogos o derivados de los mismos.

Se entenderá que las estructuras generales son ejemplares, y que los restos respectivos se pueden disponer en cualquier orden o configuración deseada, por ejemplo CLM-L-ABM y CLM-L-ABM respectivamente. Los compuestos pueden comprender una pluralidad de restos de unión a ligasa E3 y/o una pluralidad de ABM.

Los compuestos como se describen aquí pueden comprender múltiples ABM (dirigidos contra la misma o diferentes ubicaciones del AR), múltiples CLM, uno o más ULM (es decir, restos que se unen específicamente a otra ubiquitina ligasa E3, por ejemplo VHL), o una combinación de los mismos. Los ABM, CLM, y ULM se pueden acoplar directamente o a través de uno o más enlazadores químicos, o una combinación de los mismos. Cuando un compuesto tiene múltiples ULM, los ULM pueden ser para la misma ubiquitina ligasa E3, o cada ULM respectivo puede unirse específicamente a una ubiquitina ligasa E3 diferente. Cuando un compuesto tiene múltiples ABM, los ABM pueden ser iguales u, opcionalmente, diferentes.

Cuando el compuesto comprende múltiples CLM, los CLM pueden ser idénticos u, opcionalmente, diferentes. Un compuesto que comprende una pluralidad de CLM puede comprender además al menos un ABM acoplado a un CLM, directamente o a través de un enlazador químico (L), o ambos. Un compuesto que comprende una pluralidad de CLM puede comprender además múltiples ABM. Los ABM pueden ser iguales u, opcionalmente, diferentes.

Un ABM solo, sin formar ABM-L-CLM, puede proporcionar las propiedades deseadas en la regulación de la actividad proteica.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos descritos aquí abarquen sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables.

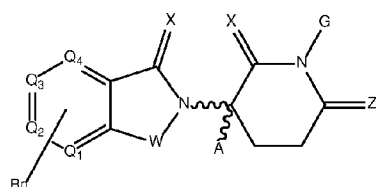
Los compuestos como se describen aquí pueden comprender múltiples PTM (dirigidos contra las mismas o diferentes dianas proteicas), múltiples ABM, múltiples CLM, uno o más ULM (es decir, restos que se unen específicamente a otra ubiquitina ligasa E3, por ejemplo cereblon), o una combinación de los mismos. Los PTM, ABM, CLM, y ULM se pueden

acoplar directamente o a través de uno o más enlazadores químicos, o una combinación de los mismos. Cuando un compuesto tiene múltiples ULM, los ULM pueden ser para la misma ubiquitina ligasa E3, o cada ULM respectivo puede unirse específicamente a una ubiquitina ligasa E3 diferente. Cuando un compuesto tiene múltiples PTM, los PTM pueden unirse a la misma proteína diana, o cada PTM respectivo puede unirse específicamente a una proteína diana diferente.

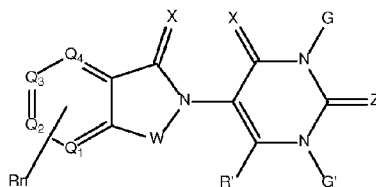
CLM ejemplares

Compuestos de neoimida

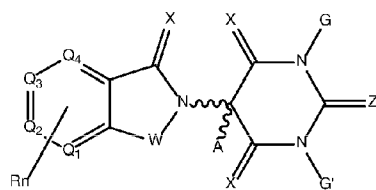
Se describen aquí compuestos útiles para unir y/o inhibir cereblon. Por ejemplo, el CLM se selecciona del grupo que consiste en estructuras químicas:



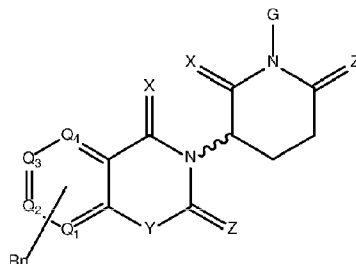
(a)



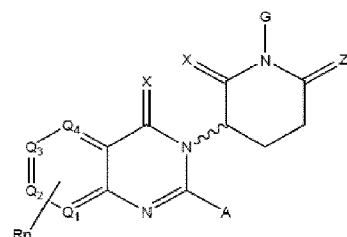
(b)



(c)

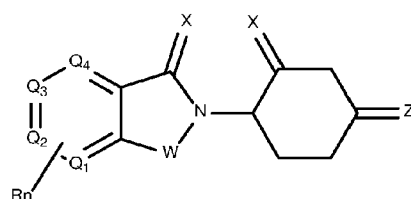


(d)



(e)

y



(f),

en los que:

W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, y N-alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH₂, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

X y Z son, cada uno independientemente, O, S, o H₂, excepto que ambos X y Z no pueden ser H₂,

G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con R'), OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH₂-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q1 - Q4 son, cada uno independientemente, C opcionalmente sustituido con R', N, o N-óxido;

A se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo (opcionalmente sustituido), Cl, H y F;

5 R comprende, pero no se limita a: -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', -arilo, -hetarilo, -alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO₂)NR'R'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF₅, -R'NR'R'', (-R'O)_nR'', o -OCF₃

10 R' y R'' son, cada uno independientemente, un enlace, H, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, hetarilo, heterociclilo, o -C(=O)R, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

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

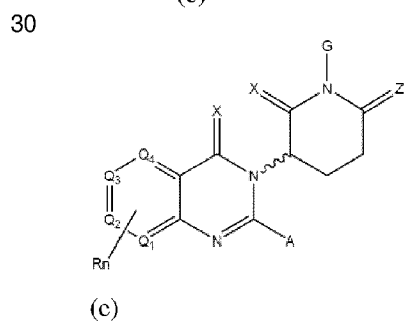
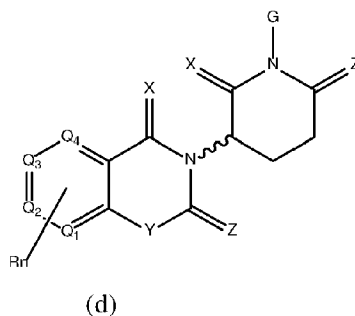
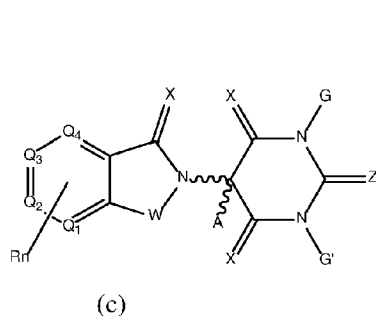
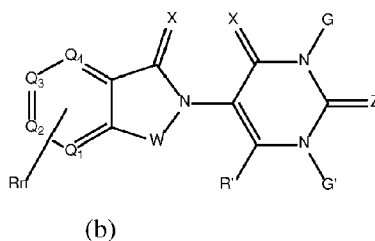
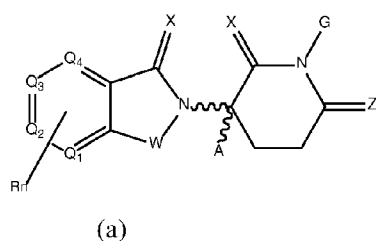
15 

representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

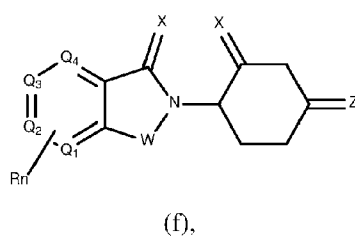
20 R_n comprende 1-4 grupos funcionales o átomos independientes, y opcionalmente uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, un CLM (o CLM'), o una combinación de los mismos.

CLM ejemplares

25 El CLM puede comprender una estructura química seleccionada del grupo:



y



en las que:

35 W es CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, y N-alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

X y Z son, cada uno independientemente, O, S, o H₂, excepto que ambos X y Z no pueden ser H₂.

Y se selecciona independientemente del grupo CH₂, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

G es H, alquilo (lineal, ramificado), OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH₂-heterociclilo o, heterocíclico, arilo, o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con R';

Q1 - Q4 son, cada uno independientemente, C opcionalmente sustituido con R', N, o N-óxido;

A es alquilo de C₁-C₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo (opcionalmente sustituido), H, Cl o F;

R es -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', (-CR'O)_nR'', -arilo, -heteroarilo, -alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), - cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO₂)NR'R'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', alicílico, heterocíclico, -SF₅, o -OCF₃;

R' y R'' son, cada uno independientemente, un enlace, H, N, N-óxido, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

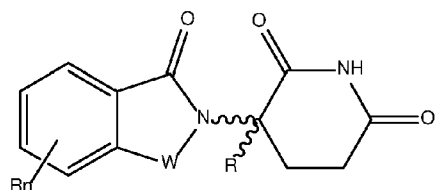
n es un número entero de 1-10;



representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

R_n comprende 1-4 grupos funcionales o átomos independientes, y opcionalmente uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, un CLM (o CLM'), o una combinación de los mismos.

Por ejemplo, el CLM o ULM puede comprender una estructura química seleccionada del grupo:



en las que:

W se selecciona independientemente del grupo que consiste en CH₂, C=O, NH, y N-alquilo;

R es H, metilo, o alquilo de C₁-C₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);



representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

R_n comprende 1-4 grupos funcionales o átomos seleccionados independientemente, y opcionalmente uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM'), o una combinación de los mismos.

El término "independientemente" se usa aquí para indicar que la variable, que se aplica de forma independiente, varía de forma independiente de una aplicación a otra.

El término "alquilo" significará, dentro de su contexto, un radical hidrocarbonado o grupo alquilo lineal, de cadena ramificada, o cíclico, completamente saturado, preferiblemente un grupo alquilo de C₁-C₁₀, más preferiblemente un grupo alquilo de C₁-C₆, alternativamente un grupo alquilo de C₁-C₃, que puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo y ciclohexilo, entre otros. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo está rematado en el extremo con un grupo halógeno (At, Br, Cl, F o I). En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos según la presente descripción, que pueden usarse para unirse covalentemente a enzimas deshalogenasa. Estos compuestos generalmente contienen una cadena lateral (a menudo unida a través de un grupo de polietilenglicol) que termina en un grupo alquilo que tiene un

sustituyente halógeno (a menudo cloro o bromo) en su extremo distal, que da como resultado la unión covalente del compuesto que contiene dicho resto a la proteína.

5 El término "alquenilo" se refiere a radicales hidrocarbonados de C₂-C₁₀ (preferiblemente de C₂-C₆) lineales, de cadena ramificada, o cíclicos, que contienen al menos un enlace C=C.

El término "alquinilo" se refiere a radicales hidrocarbonados de C₂-C₁₀ (preferiblemente de C₂-C₆) lineales, de cadena ramificada, o cíclicos, que contienen al menos un enlace C≡C.

10 El término "alquileo", cuando se usa, se refiere a un grupo -(CH₂)_n- (n es un número entero generalmente de 0-6), que puede estar opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el grupo alquileo está sustituido preferiblemente en uno o más de los grupos metileno con un grupo alquilo de C₁-C₆ (incluyendo un grupo ciclopropilo o un grupo t-butilo), pero también puede estar sustituido con uno o más grupos halo, preferiblemente de 1 a 3 grupos halo, o uno o dos grupos hidroxilo, O-(alquilo de C₁-C₆), o cadenas laterales de aminoácidos, como se describe de otro modo aquí.

15 En ciertas realizaciones, un grupo alquileo puede estar sustituido con un grupo uretano o alcoxi (u otro grupo), que está además sustituido con una cadena de polietilenglicol (de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 6, a menudo de 1 a 4 unidades de etilenglicol) a la que está sustituida (preferiblemente, pero no exclusivamente en el extremo distal de la cadena de polietilenglicol) una cadena de alquilo sustituida con un único grupo halógeno, preferiblemente un grupo cloro. En aún otras realizaciones, el grupo alquileo (a menudo, un metileno) puede sustituirse con un grupo de cadena lateral de aminoácido, tal como un grupo de cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo alanina, □-alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina.

25 El término "no sustituido" significará sustituido únicamente con átomos de hidrógeno. Un intervalo de átomos de carbono que incluye C₀ significa que el carbono está ausente y se reemplaza con H. Por lo tanto, un intervalo de átomos de carbono que es C₀-C₆ incluye átomos de carbono de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y para C₀, H está en lugar de carbono.

El término "sustituido" u "opcionalmente sustituido" significará independientemente (es decir, cuando hay más de un sustituyente, cada sustituyente es independiente de otro sustituyente) uno o más sustituyentes (independientemente hasta cinco sustituyentes, preferiblemente hasta tres sustituyentes, a menudo 1 o 2 sustituyentes en un resto en un compuesto según la presente descripción, y puede incluir sustituyentes que a su vez pueden estar sustituidos) en una posición de carbono (o nitrógeno) en cualquier lugar de una molécula dentro del contexto, e incluye como sustituyentes hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano (C≡N), nitro (NO₂), halógeno (preferiblemente, 1, 2 o 3 halógenos, especialmente en un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferiblemente, C₁-C₁₀, más preferiblemente, C₁-C₆), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido, por ejemplo bencilo o benzoílo), grupo alcoxi (preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo, incluyendo fenilo y fenilo sustituido), tioéter (alquilo de C₁-C₆ o arilo), acilo (preferiblemente, acilo de C₁-C₆), éster o tioéter (preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo), incluyendo éster de alquileo (de modo que la unión se realice en el grupo alquileo, en lugar de en la función éster, que está preferiblemente sustituida con un grupo alquilo de C₁-C₆ o arilo), preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo, halógeno (preferiblemente, F o Cl), amina (incluyendo una amina de alquileo cíclica de cinco o seis miembros, que incluye además una alquil C₁-C₆ amina o una dialquil C₁-C₆ amina, cuyos grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo -N(alquilo de C₀-C₆)C(O)(O- alquilo de C₁-C₆) opcionalmente sustituido (que puede estar opcionalmente sustituido con una cadena de polietilenglicol a la que se une además un grupo alquilo que contiene un solo halógeno, preferiblemente cloro), hidrazina, amido, que está preferiblemente sustituido con uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆ (incluyendo una carboxamida que está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆), alcohol (preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo), o ácido alcanoico (preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo). Los sustituyentes según la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, grupos -SiR₁R₂R₃, en los que cada uno de R₁ y R₂ es como se describe de otro modo aquí, y R₃ es H o un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente R₁, R₂, R₃ en este contexto es un grupo alquilo de C₁-C₃ (incluyendo un grupo isopropilo o t-butilo). Cada uno de los grupos descritos anteriormente puede estar unido directamente al resto sustituido, o alternativamente, el sustituyente puede estar unido al resto sustituido (preferiblemente en el caso de un resto arilo o heteroarilo) a través de un grupo -(CH₂)_m- opcionalmente sustituido, o alternativamente, un grupo -(OCH₂)_m-, -(OCH₂CH₂)_m- o -(CH₂CH₂O)_m- opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido con uno cualquiera o más de los sustituyentes descritos anteriormente. Grupos alquileo -(CH₂)_m- o -(CH₂)_n- u otras cadenas, tales como las cadenas de etilenglicol, como se identificaron anteriormente, pueden sustituirse en cualquier parte de la cadena. Los sustituyentes preferidos en los grupos alquileo incluyen halógeno o grupos alquilo de C₁-C₆ (preferiblemente C₁-C₃), que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C₁-C₆), hasta tres grupos halo (preferiblemente F), o una cadena lateral de un aminoácido como se describe aquí, y amida opcionalmente sustituida (preferiblemente carboxamida sustituida como se describe anteriormente) o grupos uretano (a menudo con uno o dos sustituyentes alquilo de C₀-C₆, grupo o grupos los cuales pueden estar sustituidos adicionalmente). En ciertas realizaciones, el grupo alquileo (a menudo un solo grupo metileno) está sustituido con uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupo alquilo de C₁-C₄, más a menudo grupos metilo u O-metilo o una cadena lateral de un aminoácido como se describe de otro modo aquí. En la presente descripción, un resto en una molécula puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes, preferiblemente hasta tres sustituyentes. Muy a menudo, en la presente descripción, los restos que están sustituidos están sustituidos con uno o dos sustituyentes.

El término "sustituido" (siendo cada sustituyente independiente de cualquier otro sustituyente) también significará, dentro de su contexto de uso, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halógeno, amido, carboxamido, sulfona, incluyendo sulfonamida, ceto, carboxi, éster de C₁-C₆ (oxiéster o carboniléster), ceto de C₁-C₆, uretano -O-C(O)-NR₁R₂ o -N(R₁)-C(O)-O-R₁, nitro, ciano, y amina (incluyendo especialmente una alquileo de C₁-C₆-NR₁R₂, aminas mono- o di-alquilo de C₁-C₆ sustituidas que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos hidroxilo). Cada uno de estos grupos contiene, a menos que se indique lo contrario, dentro del contexto, entre 1 y 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los sustituyentes preferidos incluirán, por ejemplo, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O-, -(CH₂)_m- (aquí, m y n están en contexto, 1, 2, 3, 4, 5 o 6), -S-, -S(O)-, SO₂- o -NH-C(O)-NH-, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nSH, -(CH₂)_nCOOH, alquilo de C₁-C₆, -(CH₂)_nO-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nOC(O)-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)O-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -(OCH₂)_nOH, -(CH₂)_nCOOH, alquilo de C₁-C₆, -(OCH₂)_nO-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)-(alquilo de C₁-C₆), -(OCH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -S(O)₂-R_s, -S(O)-R_s (R_s es alquilo de C₁-C₆ o un grupo -(CH₂)_m-NR₁R₂), NO₂, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferiblemente F o Cl), dependiendo del contexto del uso del sustituyente. R₁ y R₂ son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo de C₁-C₆ (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferiblemente flúor). El término "sustituido" también significará, dentro del contexto químico del compuesto definido y del sustituyente usado, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido como se describe aquí de otro modo. Los grupos alquileo también pueden estar sustituidos como se describe aquí de otro modo, preferiblemente con grupos alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituidos (se prefiere metilo, etilo o hidroximetilo o hidroxietilo, proporcionando así un centro quiral), una cadena lateral de un grupo aminoácido como se describe aquí de otro modo, un grupo amido como se describe aquí anteriormente, o un grupo uretano O-C(O)-NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ son como se describen aquí de otro modo, aunque también se pueden usar muchos otros grupos como sustituyentes. Diversos restos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con 3 o más sustituyentes, preferiblemente no más de 3 sustituyentes, y preferiblemente con 1 o 2 sustituyentes. Cabe señalar que en los casos en que, en un compuesto en una posición particular de la molécula, se requiera sustitución (principalmente, debido a la valencia), pero no se indica sustitución, entonces ese sustituyente se interpreta o se entiende que es H, a menos que el contexto de la sustitución sugiera lo contrario.

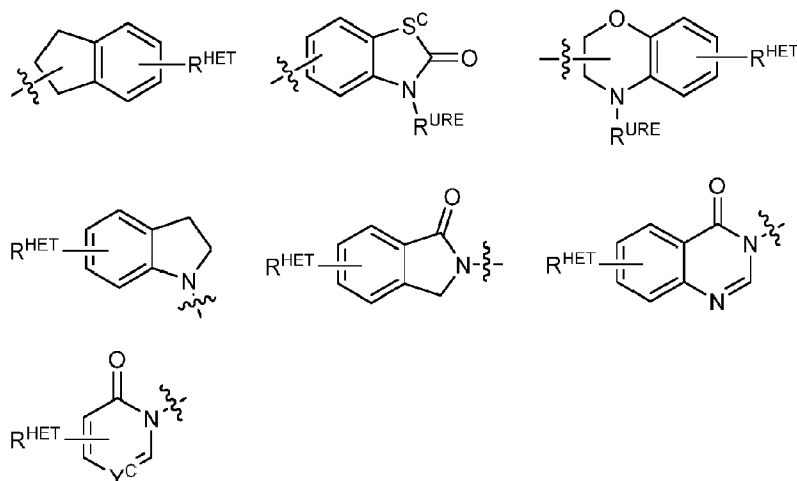
El término "arilo" o "aromático", en contexto, se refiere a un radical aromático monovalente sustituido (como se describe aquí de otro modo) o no sustituido, que tiene un solo anillo (p. ej., benceno, fenilo, bencilo) o anillos condensados (p. ej., naftilo, antraceno, fenantreno, etc.), y que puede unirse al compuesto según la presente descripción en cualquier posición estable disponible en el o en los anillos o como se indique de otro modo en la estructura química presentada. Otros ejemplos de grupos arilo, en contexto, pueden incluir sistemas anulares aromáticos heterocíclicos, grupos "heteroarilo" que tienen uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo (monocíclicos), tales como imidazol, furilo, pirrol, furanilo, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol, o sistemas anulares condensados, tales como indol, quinolina, indolizina, azaindolizina, benzofurazano, etc., entre otros, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha descrito anteriormente. Entre los grupos heteroarilo que se pueden mencionar, se incluyen grupos heteroarilo que contienen nitrógeno, tales como pirrol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, azaindolizina, purina, indazol, quinolina, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, pirimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, bencimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre, tales como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno, tales como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, tales como tiazol, tiadiazol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazano, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, fupirrol, piridoxazina, fupiridina, fupirimidina, tienopirimidina, y oxazol, entre otros, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

La expresión "arilo sustituido" se refiere a un grupo carbocíclico aromático compuesto por al menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados, de los cuales al menos uno es aromático, en el que el anillo o anillos están sustituidos con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo puede comprender un sustituyente o sustituyentes seleccionados de: -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nO-alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_nO-(CH₂)_n-alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_n-C(O)alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_n-C(O)Oalquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_n-OC(O)alquilo (C₁-C₆), amina, mono- o di-(alquilo de C₁-C₆)amina, en la que el grupo alquilo en la amina está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferiblemente F, Cl), OH, COOH, alquilo de C₁-C₆, preferiblemente CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, o grupo CN (cada uno de los cuales puede estar sustituido en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de fenilo, preferiblemente para), un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el grupo fenilo en sí mismo está preferiblemente sustituido con un grupo enlazador unido a un grupo ABM, incluido un grupo ULM), y/o al menos uno de F, Cl, OH, COOH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, o grupo CN (en posiciones orto, meta y/o para del anillo de fenilo, preferiblemente para), un grupo naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un isoxazol opcionalmente sustituido, incluyendo un isoxazol sustituido con metilo, un oxazol opcionalmente sustituido, incluyendo un oxazol sustituido con metilo, un tiazol opcionalmente sustituido, incluyendo un tiazol sustituido con metilo, un isotiazol opcionalmente sustituido, incluyendo un isotiazol sustituido con metilo, un pirrol opcionalmente sustituido, incluyendo un pirrol sustituido con metilo, un imidazol opcionalmente sustituido, incluyendo un metilimidazol, un bencimidazol o metoxibencilimidazol opcionalmente sustituido, un oximidazol o metiloximidazol opcionalmente sustituido, un grupo diazol opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente

sustituido, incluyendo un grupo triazol sustituido con metilo, un grupo piridina opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo piridina sustituido con halo (preferiblemente, F) o sustituido con metilo, o un grupo oxapiridina (en el que el grupo piridina está unido al grupo fenilo por un oxígeno), un furano opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido, un indol opcionalmente sustituido, indolizina o azaindolizina (2, 3, o 4-azaindolizina), una quinolina opcionalmente sustituida, y combinaciones de los mismos.

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

El término "heteroarilo" o "hetarilo" puede significar, pero de ningún modo se limita a, una quinolina opcionalmente sustituida (que puede estar unida al farmacóforo, o sustituida en cualquier átomo de carbono dentro del anillo de quinolina), un indol opcionalmente sustituido (incluyendo dihidroindol), una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina opcionalmente sustituida (2, 3 o 4-azaindolizina), un bencimidazol opcionalmente sustituido, benzodiazol, benzoxofurano, un imidazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con metilo), un diazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un benzofurano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con metilo y/o con tiol), un isotiazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido (preferiblemente un 1,2,3-triazol sustituido con un grupo metilo, un grupo triisopropilsililo, un grupo $-(CH_2)_m-O$ -alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o un grupo $-(CH_2)_m-C(O)-O$ -alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido), una piridina opcionalmente sustituida (2-, 3 o 4-piridina), o un grupo según la estructura química:



en las que

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

R^{HET} es H, CN, NO_2 , halo (preferiblemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej. CF_3), O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), o un grupo acetilénico $-C\equiv C-R_a$ opcionalmente sustituido, en el que R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferiblemente alquilo de C_1-C_3);

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

R^{URE} es H, un alquilo de C_1-C_6 (preferiblemente H o alquilo de C_1-C_3), o un $-C(O)$ (alquilo de C_1-C_6), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferiblemente flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, e

Y^C es N o $C-R^{YC}$, en el que R^{YC} es H, OH, CN, NO_2 , halo (preferiblemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), o un grupo acetilénico opcionalmente sustituido $-C\equiv C-R_a$, en el que R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferiblemente alquilo de C_1-C_3).

Los términos “aralquilo” y “heteroarilalquilo” se refieren a grupos que comprenden tanto arilo o, respectivamente, heteroarilo, así como también sistemas anulares alquílicos y/o heteroalquílicos y/o carbocíclicos y/o heterocicloalquílicos, según las definiciones anteriores.

El término “arilalquilo”, como se usa aquí, se refiere a un grupo arilo como se define anteriormente unido a un grupo alquilo definido anteriormente. El grupo arilalquilo está unido al resto parental a través de un grupo alquilo, en el que el grupo alquilo tiene uno a seis átomos de carbono. El grupo arilo en el grupo arilalquilo puede estar sustituido como se define anteriormente.

El término “heterociclo” se refiere a un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo N, O o S, y puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Por lo tanto, los restos heteroarilo se incluyen en la definición de heterociclo, según el contexto de su uso. Los grupos heteroarilo ejemplares se describen anteriormente aquí.

Los ejemplos de heterocíclicos incluyen: azetidino, bencimidazolilo, 1,4-benzodioxanilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, dihidroimidazolilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dioxanilo, dioxolanilo, etilenurea, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furilo, homopiperidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piridona, 2-pirrolidona, piridina, piperazinilo, , N-metilpiperazinilo, piperidinilo, ftalimida, succinimida, pirazinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolina, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tetrahidrotiofeno, oxano, oxetanilo, oxatiolanilo, tiano, entre otros.

Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SOarilo, -SO-heteroarilo, -SO2-alquilo, -SO2-alquilo sustituido con, -SO2-arilo, oxo (=O), y -SO2-heteroarilo. Tales grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxacina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, y similares, así como heterociclos que contienen N-alcoxi-nitrógeno. El término “heterocíclico” también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos está condensado con un anillo de benceno o un anillo de ciclohexano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidroquinolilo, y similares).

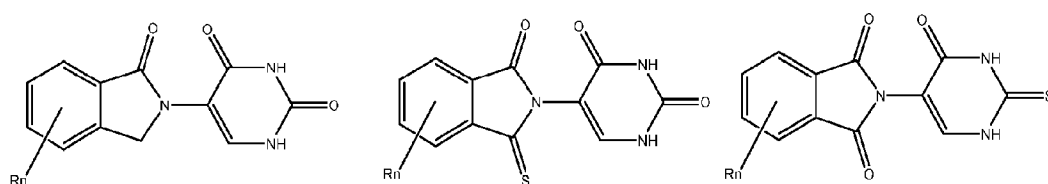
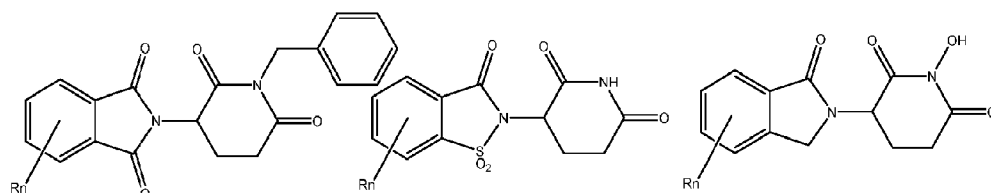
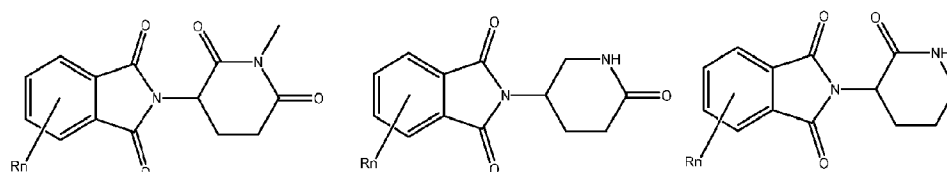
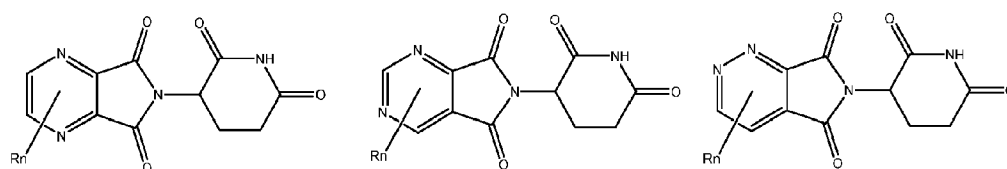
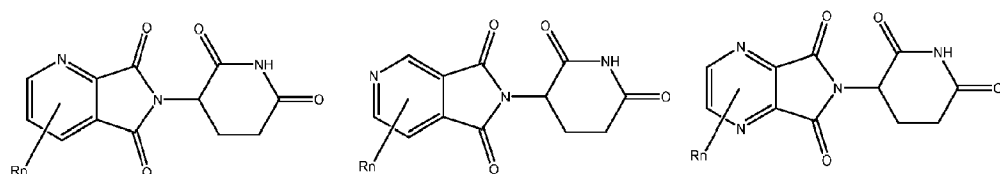
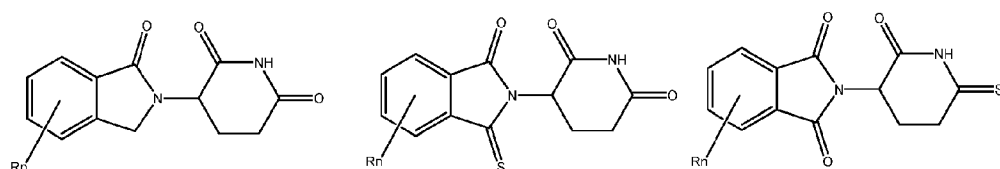
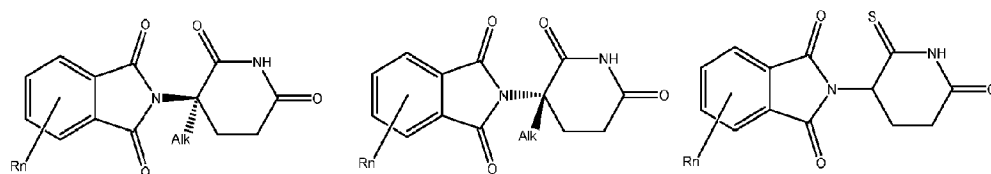
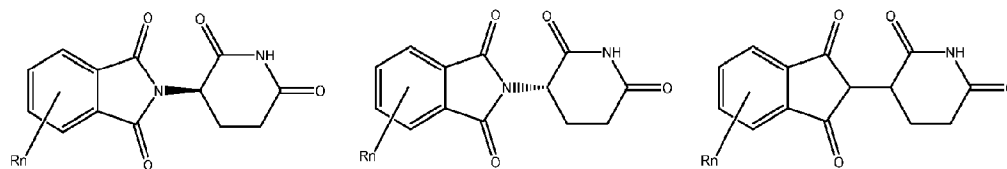
El término “cicloalquilo” puede significar, pero de ningún modo se limita a, grupos monovalentes derivados de grupos alquilo monocíclicos o policíclicos o cicloalcanos, como se define aquí, por ejemplo grupos hidrocarbonados monocíclicos saturados que tienen de tres a veinte átomos de carbono en el anillo, incluidos, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. La expresión “cicloalquilo sustituido” puede significar, pero de ningún modo se limita a, un grupo alquilo monocíclico o policíclico y que está sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo amino, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, mientras que estos grupos sustituyentes genéricos tienen significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes tal como se definen en esta leyenda.

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

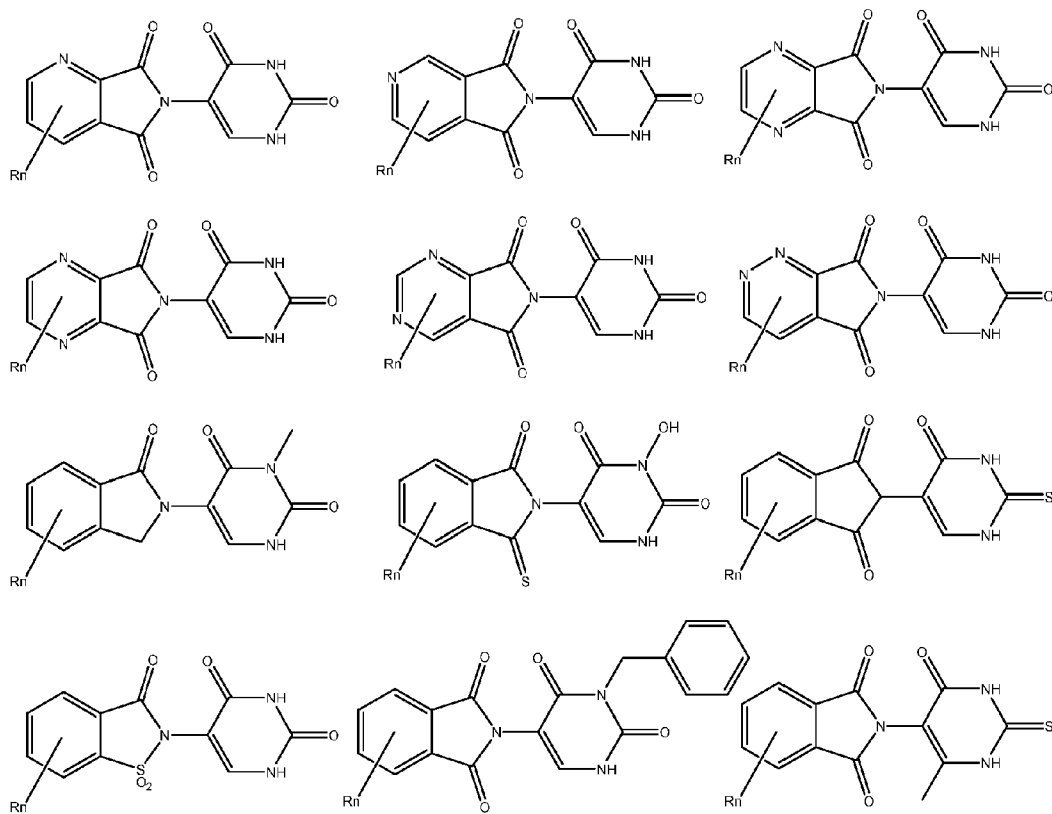
El término “hidrocarbilo” significará un compuesto que contiene carbono e hidrógeno, y que puede estar completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático, e incluye grupos arilo, grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo.

En cualquiera de los compuestos descritos aquí, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4, A, y Rn pueden acoplarse covalentemente de forma independiente a un enlazador y/o a un enlazador al que se une uno o más grupos ABM, ULM, CLM o CLM'.

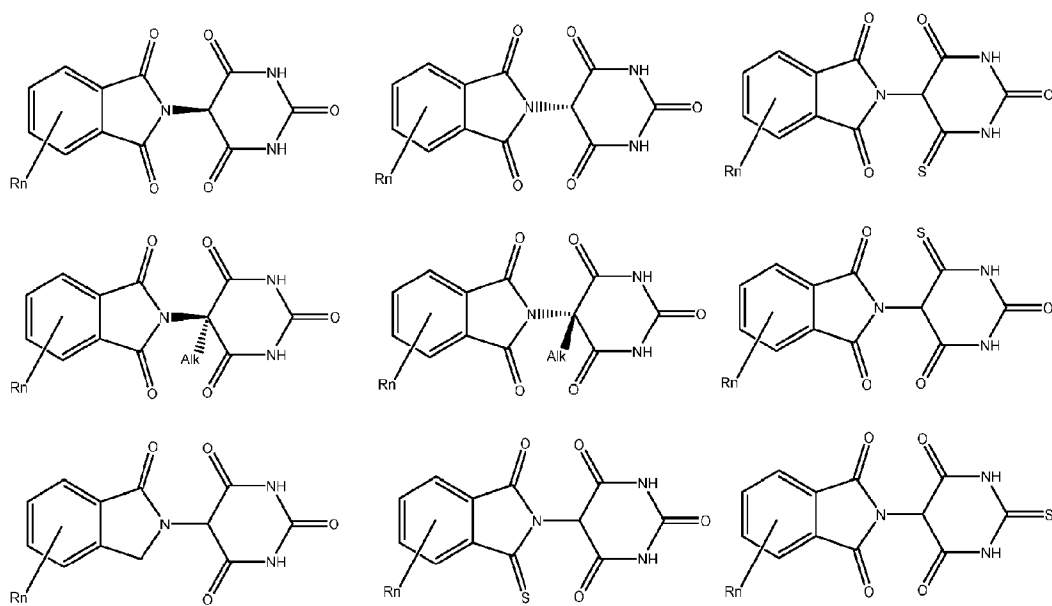
Los ejemplos de CLM incluyen los que se muestran a continuación, así como las moléculas 'híbridas' que surgen de la combinación de 1 o más de las diferentes características que se muestran en las moléculas a continuación, en los que Rn comprende 1-4 grupos funcionales o átomos seleccionados de forma independiente, y opcionalmente, uno de los cuales está modificado para unirse covalentemente a un ABM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM'), o una combinación de los mismos.



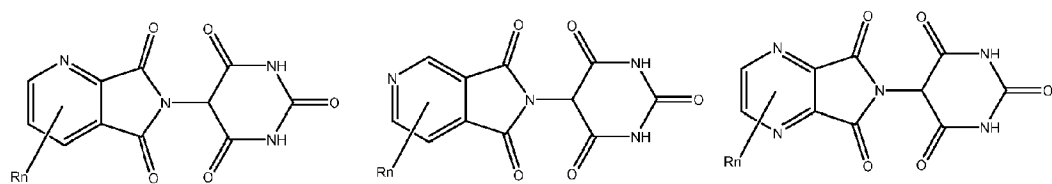
5

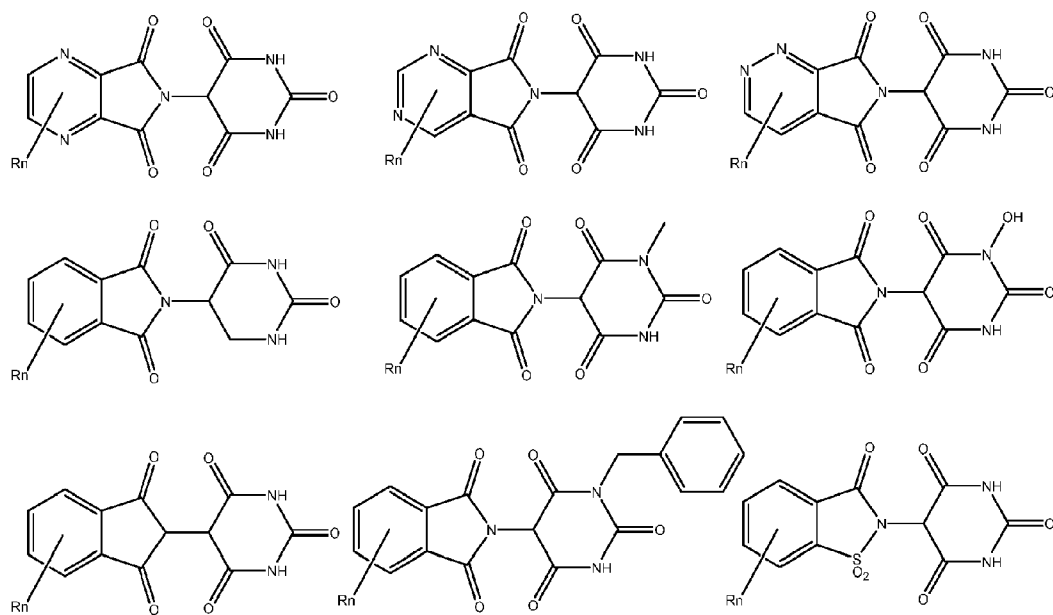


10

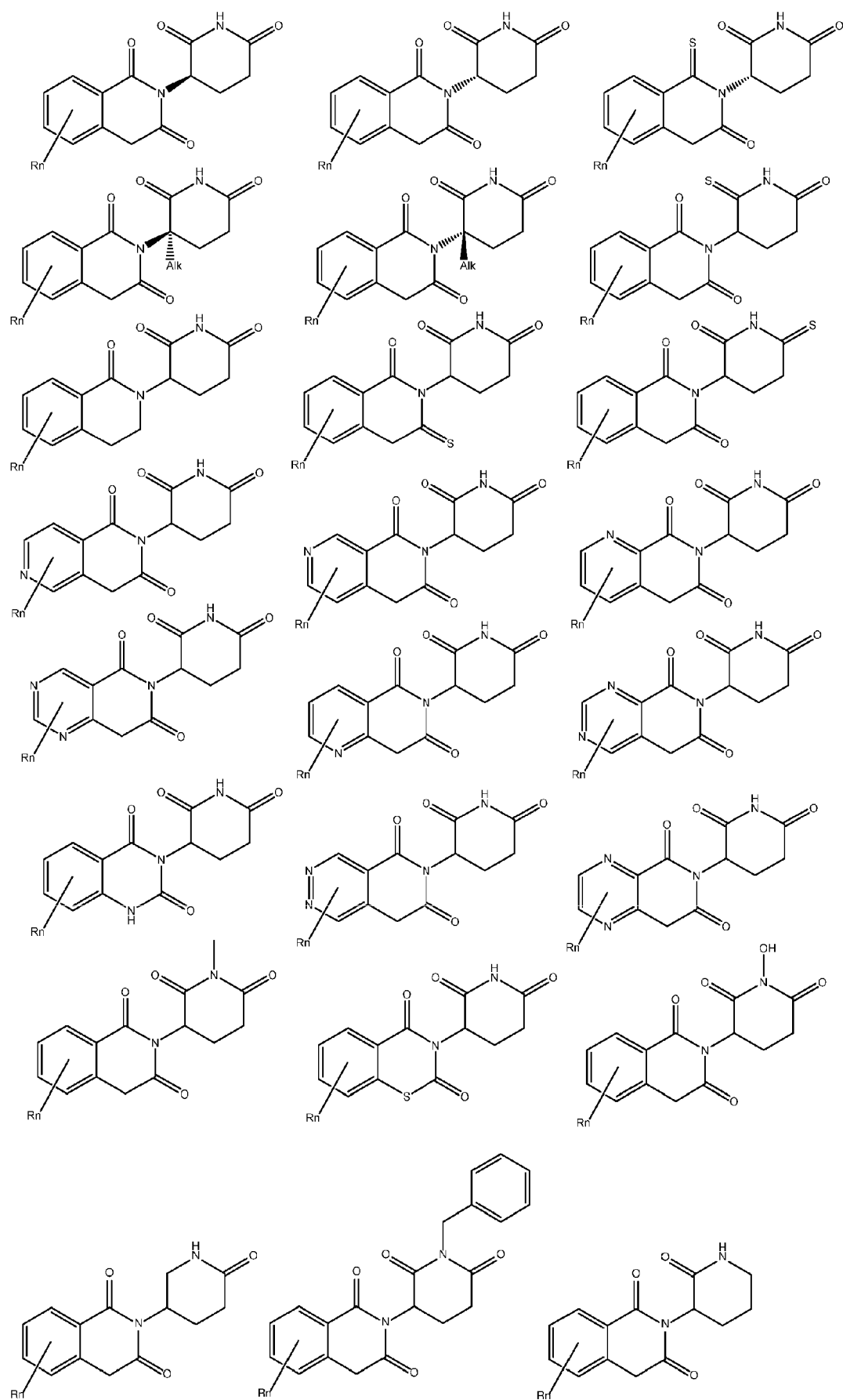


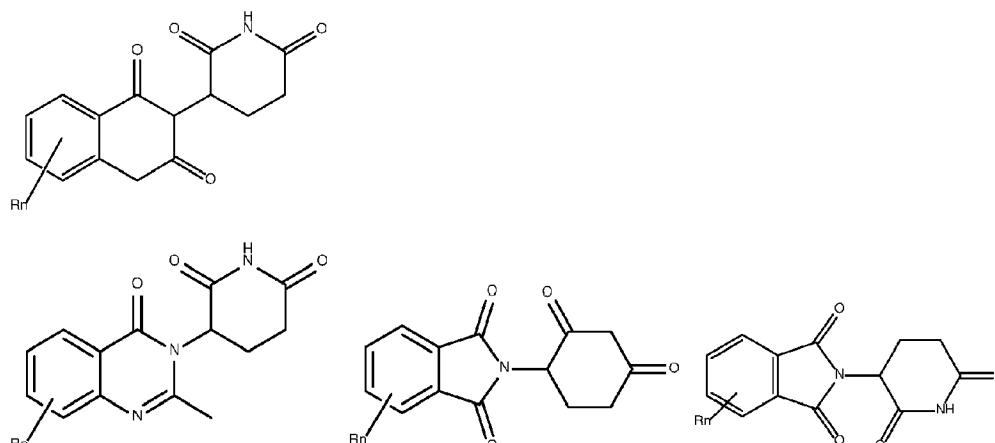
15





5





5 Enlazadores ejemplares

Los compuestos como se describen aquí pueden incluir uno o más ABM enlazados o acoplados químicamente a uno o más ULM o CLM a través de un enlazador químico (L). El grupo enlazador L puede ser un grupo que comprende una o más unidades estructurales conectadas covalentemente (p. ej., -A₁...A_q- o -A_q-), en las que A₁ es un grupo acoplado a ABM, y A_q es un grupo acoplado a ULM.

Los grupos enlazadores L se pueden seleccionar de A_q-;

A_q es un grupo que está conectado a un resto ULM o ABM; y

q es un número entero mayor o igual a 1,

en los que A_q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C=C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, cicloalquilo de C₃₋₁₁ opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo de C₅₋₁₃ opcionalmente sustituido con 0-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo de C₃₋₁₁ opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterocicloalquilo de C₅₋₁₃ opcionalmente sustituido con 0-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, en los que R^{L1} o R^{L2}, cada uno independientemente, están enlazados opcionalmente a otros grupos para formar un resto cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos R^{L5};

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, alquilo de C₁₋₈, Oalquilo de C₁₋₈, Salquilo de C₁₋₈, NHalquilo de C₁₋₈, N(alquilo de C₁₋₈)₂, cicloalquilo de C₃₋₁₁, arilo, heteroarilo, heterociclilo de C₃₋₁₁, Ocicloalquilo de C₁₋₈, Scicloalquilo de C₁₋₈, NHcicloalquilo de C₁₋₈, N(cicloalquilo C₁₋₈)₂, N(cicloalquilo C₁₋₈)(alquilo C₁₋₈), OH, NH₂, SH, SO₂alquilo de C₁₋₈, P(O)(Oalquilo C₁₋₈)(alquilo C₁₋₈), P(O)(Oalquilo C₁₋₈)₂, CC-alquilo de C₁₋₈, CCH, CH=CH(alquilo C₁₋₈), C(alquilo C₁₋₈)=CH(alquilo C₁₋₈), C(alquilo C₁₋₈)=C(alquilo C₁₋₈)₂, Si(OH)₃, Si(alquilo C₁₋₈)₃, Si(OH)(alquilo C₁₋₈)₂, Coalquilo de C₁₋₈, CO₂H, halógeno, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHalquilo C₁₋₈, SO₂N(alquilo C₁₋₈)₂, SONHalquilo de C₁₋₈, SON(alquilo C₁₋₈)₂, CONHalquilo de C₁₋₈, CON(alquilo C₁₋₈)₂, N(alquilo C₁₋₈)CONH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)CON(alquilo C₁₋₈)₂, NHCONH(alquilo C₁₋₈), NHCON(alquilo C₁₋₈)₂, NHCONH₂, N(alquilo C₁₋₈)SO₂NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)SO₂N(alquilo C₁₋₈)₂, NH SO₂NH(alquilo C₁₋₈), NH SO₂N(alquilo C₁₋₈)₂, NH SO₂NH₂.

q puede ser un número entero mayor o igual a 0, por ejemplo un número entero mayor o igual a 1.

Cuando, por ejemplo, q es mayor que 2, A_q puede ser un grupo que está conectado a ULM, y A₁ y A_q están conectados a través de unidades estructurales del enlazador (L).

Cuando, por ejemplo, q es mayor que 2, A_q puede ser un grupo que está conectado a A₁ y a un ULM.

Cuando, por ejemplo, q es 1, la estructura del grupo enlazador L puede ser -A₁-, y A₁ es un grupo que está conectado a un resto ULM y un resto ABM.

El enlazador (L) puede comprender un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

-NR(CH₂)_n-(alquilo inferior)-, -NR(CH₂)_n-(alcoxilo inferior)-, -NR(CH₂)_n-(alcoxilo inferior)-OCH₂-, -NR(CH₂)_n-(alcoxilo inferior)-(alquilo inferior)-OCH₂-, -NR(CH₂)_n-(cicloalquilo)-(alquilo inferior)-OCH₂-, -NR(CH₂)_n-(heterocicloalquilo)-, -NR(CH₂CH₂O)_n-(alquilo inferior)-O-CH₂-, -NR(CH₂CH₂O)_n-(heterocicloalquilo)-O-CH₂-, -NR(CH₂CH₂O)_n-Arilo-O-CH₂-,

-NR(CH₂CH₂O)_n-(heteroarilo)-O-CH₂-, -NR(CH₂CH₂O)_n-(cicloalquilo)-O-(heteroarilo)-O-CH₂-, -NR(CH₂CH₂O)_n-(cicloalquilo)-O-Arilo-O-CH₂-, -NR(CH₂CH₂O)_n-(alquilo inferior)-NH-Aril-O-CH₂-, -NR(CH₂CH₂O)_n-(alquilo inferior)-O-Arilo-CH₂-, -NR(CH₂CH₂O)_n-cicloalquilo-O-Arilo-, -NR(CH₂CH₂O)_n-cicloalquilo-O-(heteroarilo)-, -NR(CH₂CH₂)_n-(cicloalquilo)-O-(heterociclo)-CH₂-, -NR(CH₂CH₂)_n-(heterociclo)-(heterociclo)-CH₂-, -N(R₁R₂)-(heterociclo)-CH₂; en las que

n puede ser 0 a 10;

R puede ser H, alquilo inferior;

R₁ y R₂ puede formar un anillo con el N conector.

El enlazador (L) puede comprender un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

-N(R)-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-,

-O-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-,

-O-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-;

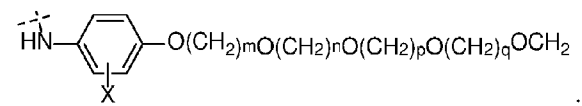
-N(R)-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-;

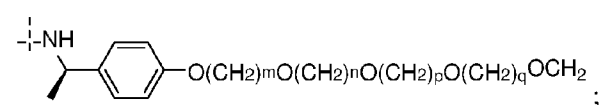
-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-;

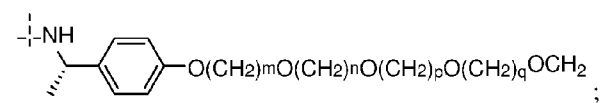
-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-;

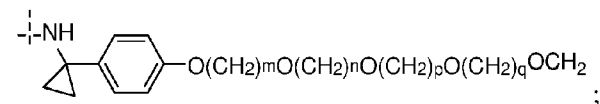
-(CH₂)_mO(CH₂)_r-N(CH₂)₆N-(CH₂)_oO(CH₂)_p-;

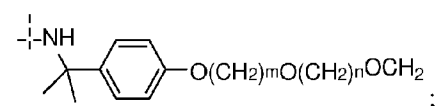
~N(CH₂)₆N-(CH₂)_mO(CH₂)_nO(CH₂)_pO(CH₂)_o-;

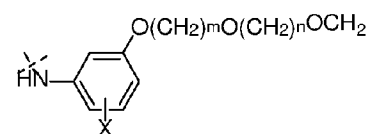




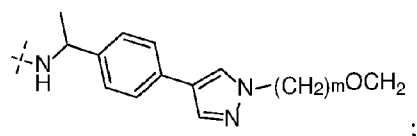








y



en las que

5

m, n, o, p, q, y r son, cada uno independientemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

cuando el número es cero, no hay enlace N-O ni O-O

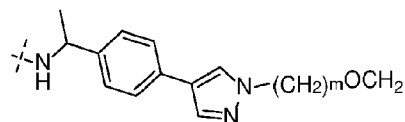
10

R es H, metilo o etilo; y

X es H o F.

Por ejemplo, el enlazador (L) puede comprender un grupo representado por una estructura general:

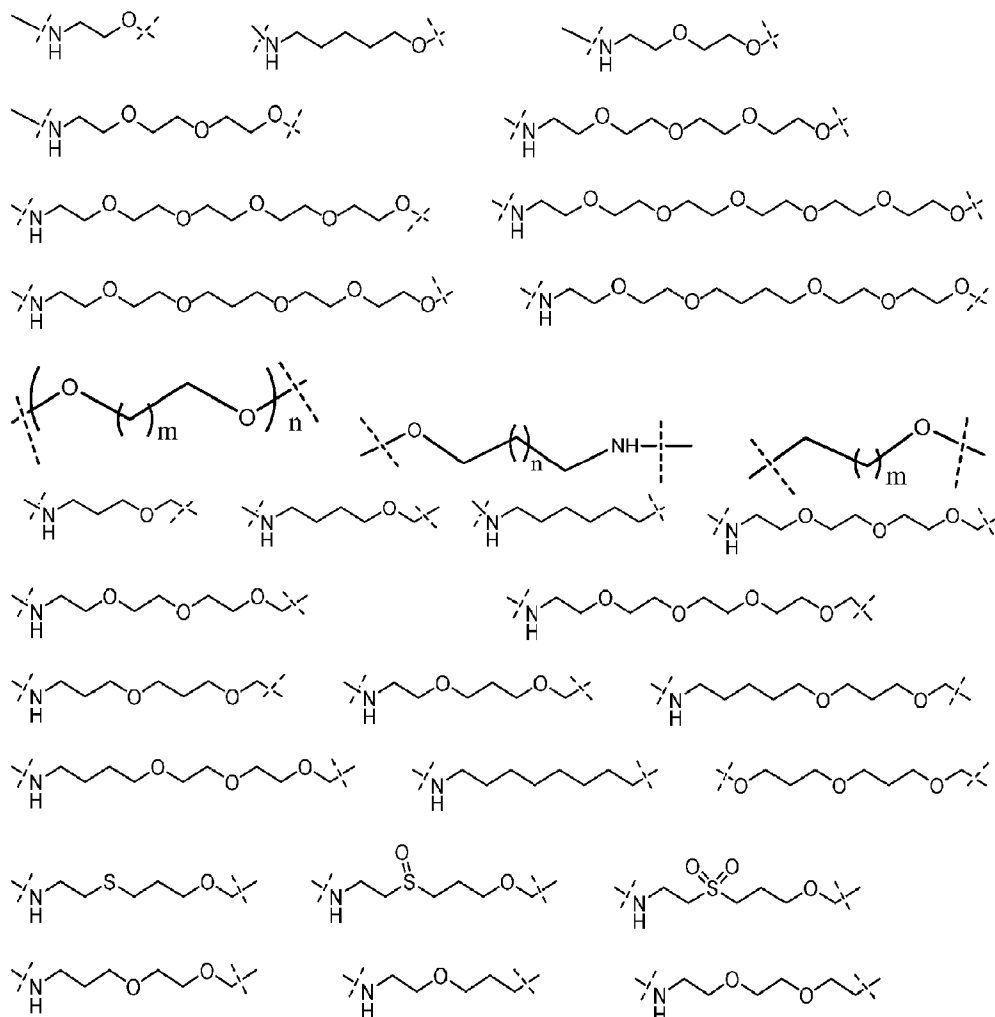
15



en la que m puede ser 2, 3, 4, 5.

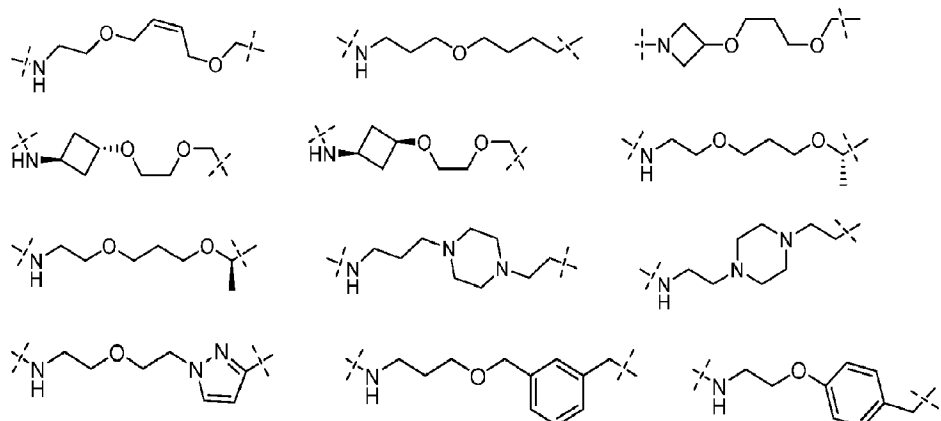
20

Por ejemplo, el enlazador (L) puede comprender un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

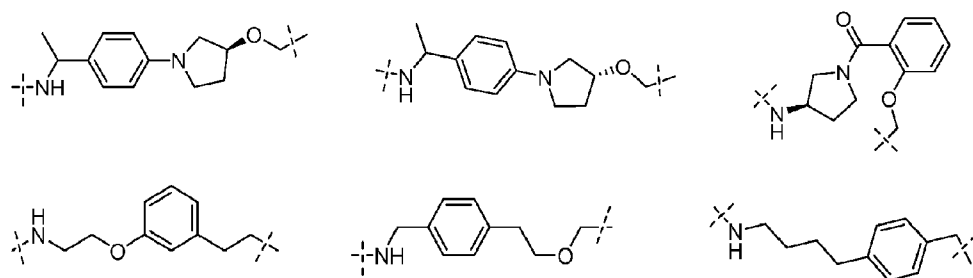


40

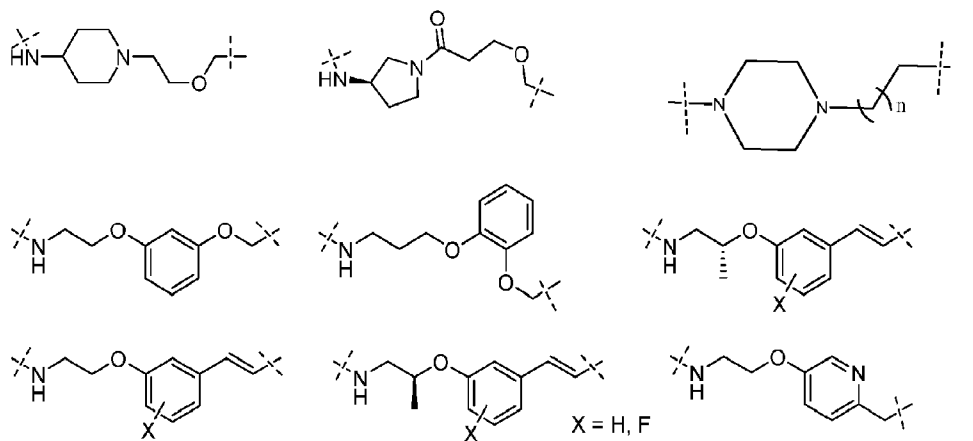
5



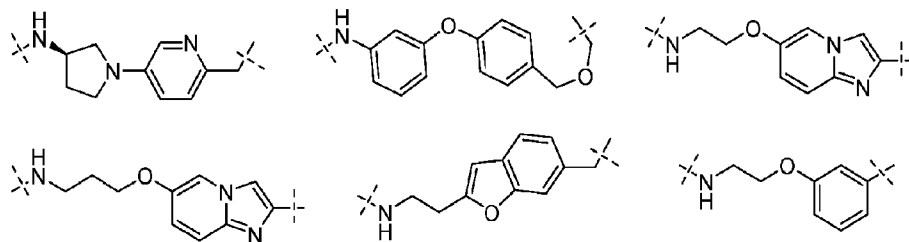
10



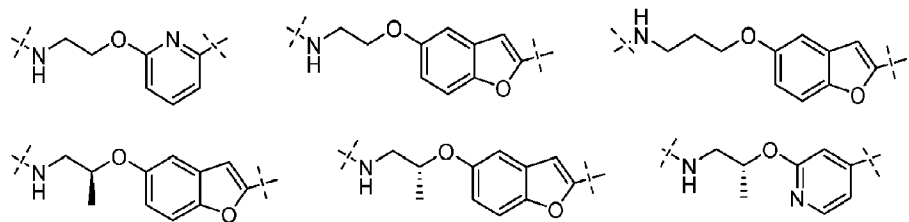
15

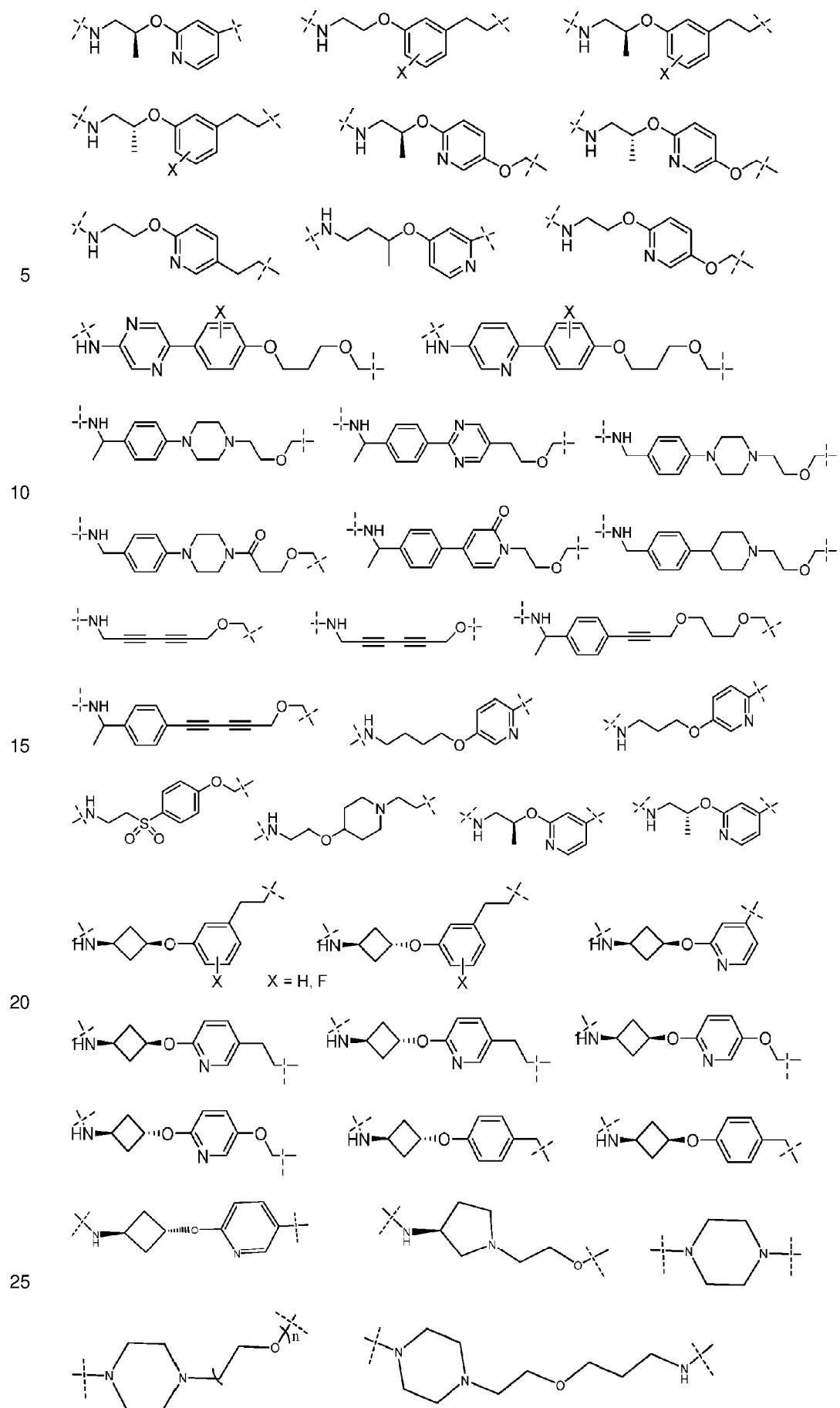


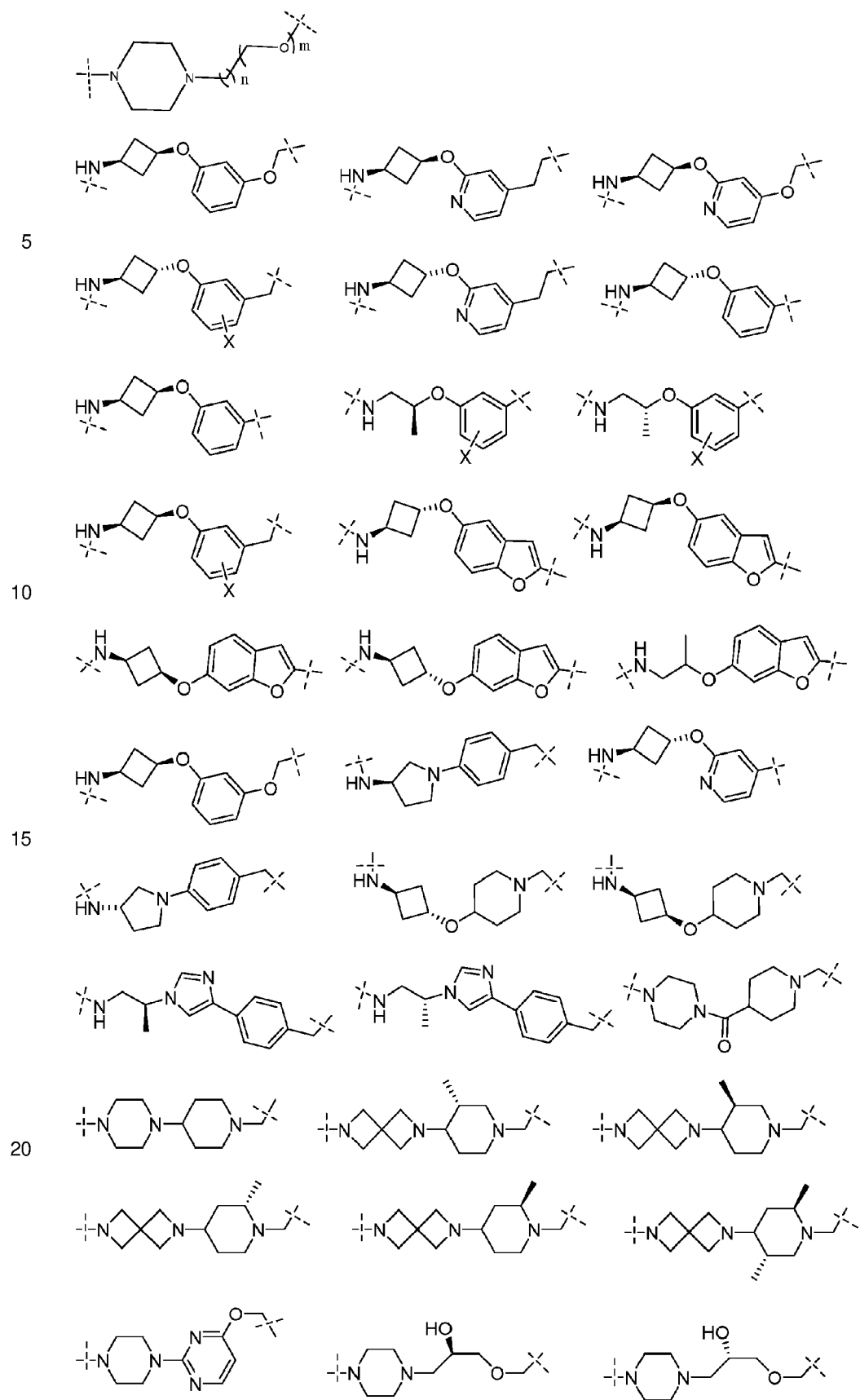
20

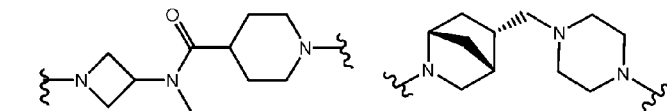
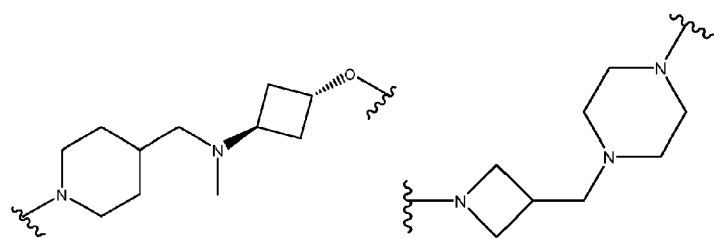
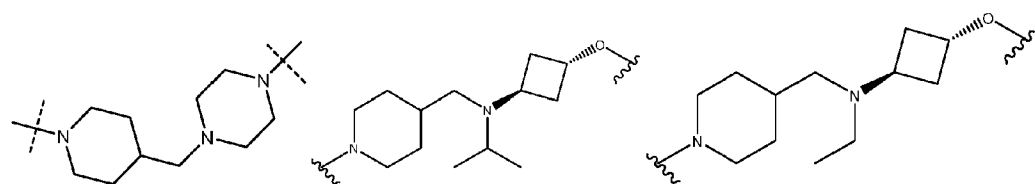
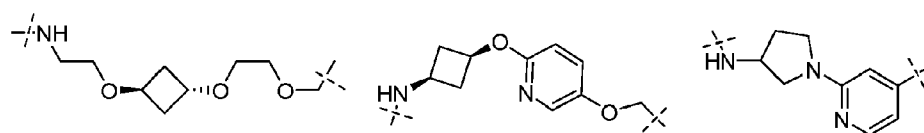
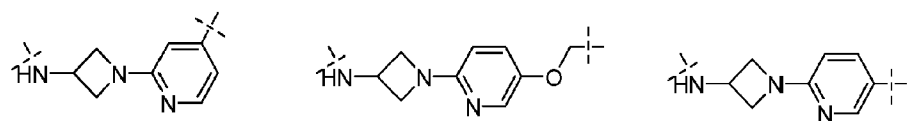
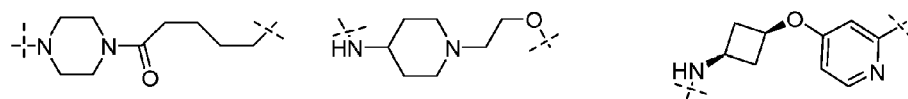
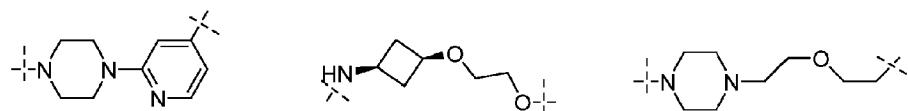
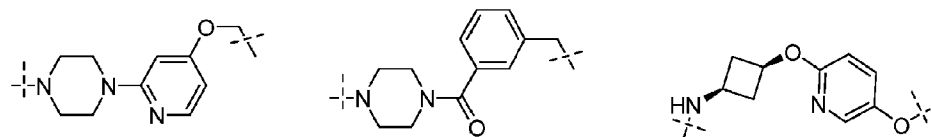


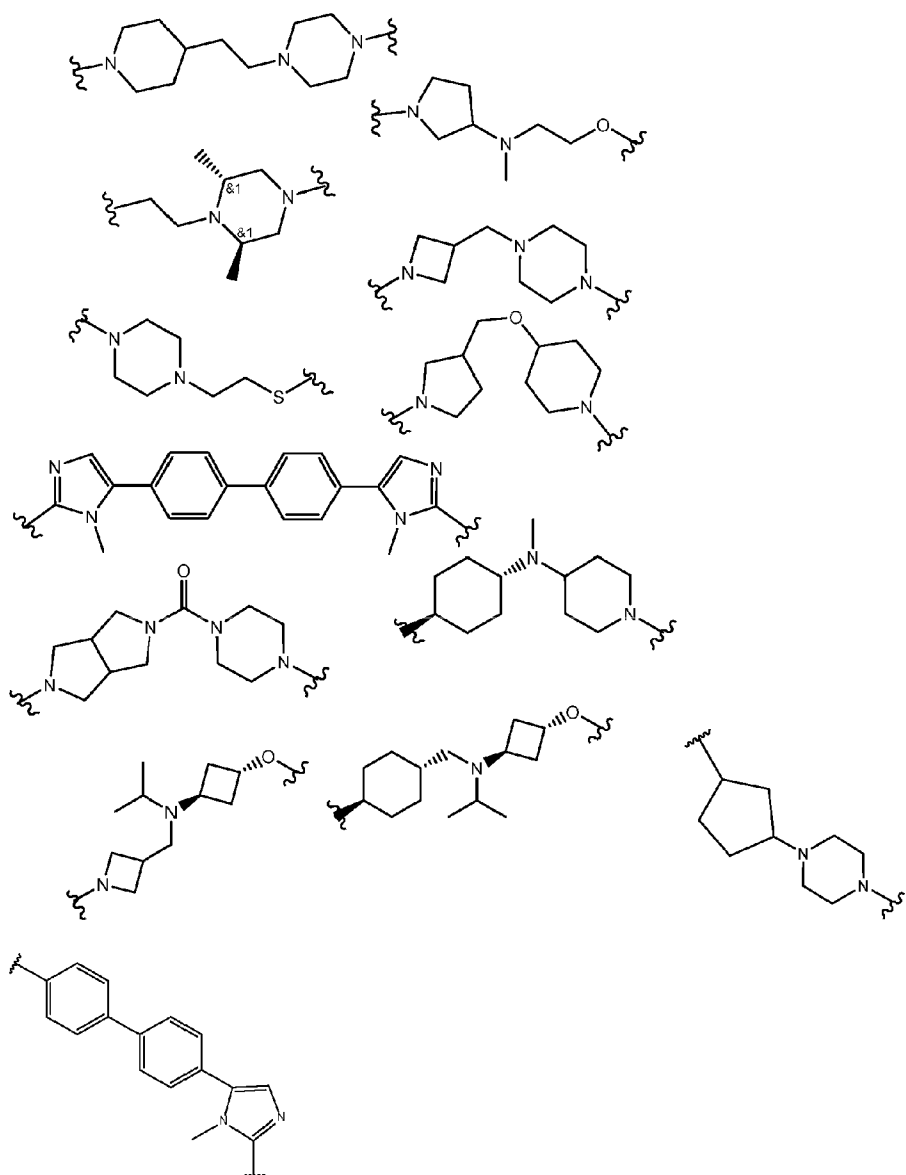
25











5 en las que n y m son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; y X es H. o F.

El grupo enlazador puede ser (poli)etilenglicol opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y alrededor de 100 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 1 y alrededor de 50 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 25 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 1 y 10 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 8 unidades de etilenglicol, y 1 y 6 unidades de etilenglicol, entre 2 y 4 unidades de etilenglicol, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos intercalados con átomos de O, N, S, P o Si opcionalmente sustituidos. El enlazador puede estar sustituido con un grupo arilo, fenilo, bencilo, alquilo, alquileno, o heterociclo. El enlazador puede ser asimétrico o simétrico.

En los compuestos como se describen aquí, el grupo enlazador puede ser cualquier resto adecuado como se describe aquí. Por ejemplo, el enlazador puede ser un grupo polietilenglicol sustituido o no sustituido, cuyo tamaño oscila de alrededor de 1 a alrededor de 12 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 10 unidades de etilenglicol, alrededor de 2 y alrededor de 6 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 5 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 2 y 4 unidades de etilenglicol.

También se describe aquí un compuesto que comprende un grupo ABM como se describe anteriormente que se une a una proteína diana (por ejemplo, un receptor de andrógenos) o polipéptido, que es ubiquitinado por una ubiquitina ligasa y está químicamente unido directamente al grupo ULM o a través de un resto enlazador L, o ABM es alternativamente un grupo ULM' que también es un resto de unión a ubiquitina ligasa, que puede ser igual o diferente al grupo ULM como se describe anteriormente y está unido directamente al grupo ULM directamente o a través del resto enlazador; y L es un resto enlazador como se ha descrito anteriormente que puede estar presente o ausente en

que una químicamente (de forma covalente) ULM a ABM, o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

El ULM puede mostrar actividad o unirse a una ubiquitina ligasa E3 con una IC_{50} de menos de alrededor de 200 μM . La IC_{50} puede determinarse según cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo un ensayo de polarización fluorescente.

Los compuestos bifuncionales descritos aquí pueden demostrar una actividad con una IC_{50} de menos de alrededor de 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 mM, o menos de alrededor de 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 μM , o menos de alrededor de 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 nM.

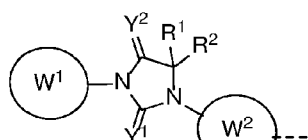
Aunque el grupo ULM y el grupo ABM pueden estar enlazados covalentemente al grupo enlazador a través de cualquier grupo que sea apropiado y estable para la química del enlazador, se prefiere que el enlazador esté independientemente enlazado covalentemente al grupo ULM y al grupo ABM preferiblemente a través de una amida, éster, tioéster, grupo ceto, carbamato (uretano), carbono o éter, cada uno de los cuales puede insertarse en cualquier lugar del grupo ULM y del grupo ABM para proporcionar la máxima unión del grupo ULM en la ubiquitina ligasa y del grupo ABM en la proteína diana a degradar. El enlazador puede estar unido a un grupo alquilo, alquileo, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, un grupo arilo o un grupo heterocíclico en los grupos ULM y/o ABM.

Restos de unión a andrógenos (ABM) ejemplares

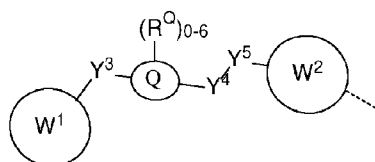
También se describen aquí restos de unión a AR (ABM), que se pueden acoplar a un enlazador y/o a un ULM como se describe aquí.

El ABM puede comprender un resto químico que se une al receptor de andrógenos (AR). En la bibliografía se han descrito diversos compuestos de unión al receptor de andrógenos, incluidos diversos derivados de andrógenos tales como testosterona, dihidrotestosterona, y metribolona (también conocida como metiltrienolona o R1881), y compuestos no esteroideos tales como bicalutamida, enzalutamida. Los expertos en la técnica apreciarán que estos compuestos de unión al receptor de andrógenos podrían usarse potencialmente como un resto ABM en un compuesto PROTAC. Tal bibliografía incluye, pero no se limita a, G. F. Allan et. al, Nuclear Receptor Signaling, 2003, 1, e009; R. H. Bradbury et. al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011 5442-5445; C. Guo et. al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012 2572-2578; P. K. Poutiainen et. al, J. Med. Chem. 2012, 55, 6316 - 6327 A. Pepe et. al, J. Med. Chem. 2013, 56, 8280 - 8297; M. E. Jung et al, J. Med. Chem. 2010, 53, 2779-2796.

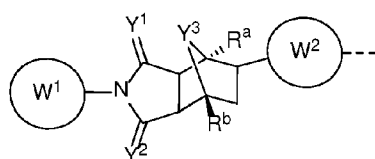
El ABM puede comprender una estructura seleccionada de, pero sin limitarse a, las estructuras que se muestran a continuación, en las que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto enlazador o un ULM:



ABM-a

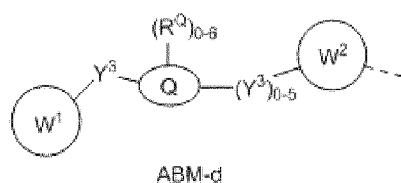


ABM-b



ABM-c

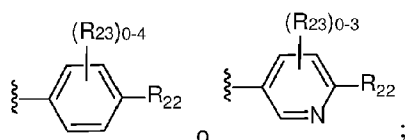
y



en las que:

- 5 W^1 es arilo, heteroarilo, bicíclico, o biheterocíclico, cada uno sustituido independientemente con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C=CH, alquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C₁₋₆), alcoxilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, o CF₃;
- 10 Y^1, Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1}, O, S;
- Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, CR^{Y1}R^{Y2}, C=O, C=S, SO, SO₂, heteroarilo, o arilo;
- 15 Q es un anillo de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C₁₋₆), halógeno, alcoxi de C₁₋₆, o 2 grupos R^Q, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);
- 20 R¹, R², R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, alquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C₁₋₆), halógeno, alcoxi de C₁₋₆, cíclico, heterocíclico, o R¹, R², junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);
- 25 W^2 es un enlace, alquilo de C₁₋₆, heteroalquilo de C₁₋₆, O, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2};
- cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), -OR^{W2A}, cicloalquilo de C₃₋₆, cicloheteroalquilo de C₄₋₆, alicíclico de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíclico, Oalquilo de C₁₋₃ (opcionalmente sustituido), OH, NH₂, NR^{Y1}R^{Y2}, CN; y
- 30 R^{W2A} es H, alquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado), o heteroalquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u Oalquilo de C₁₋₃.
- 35 W^2 puede acoplarse covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM o CLM como se describe aquí.

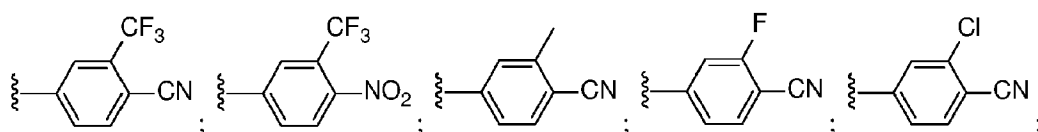
W^1 puede ser



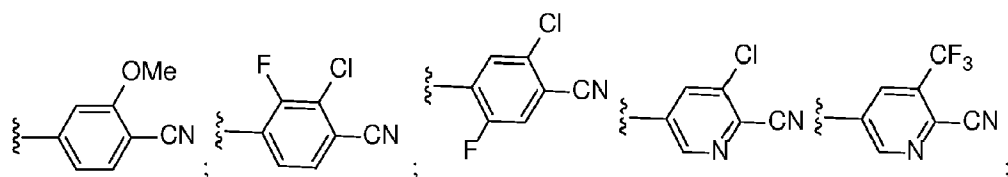
en los que cada R₂₂ es independientemente halo, H, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro, opcionalmente sustituidos; y

45 cada R₂₃ es independientemente H, halo, CF₃, alquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano o nitro, opcionalmente sustituidos.

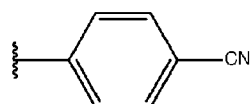
W^1 se pueden seleccionar del grupo que consiste en:



50



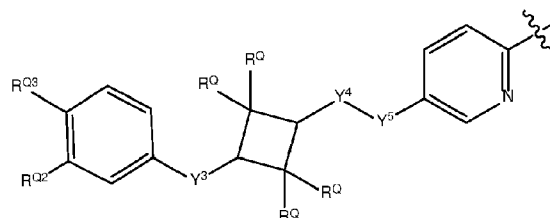
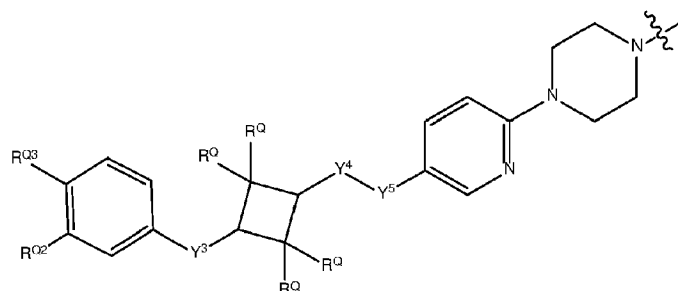
y



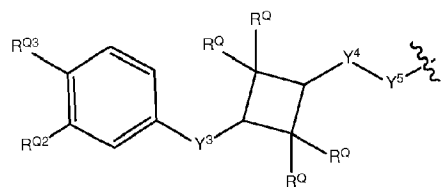
El ABM puede comprender una estructura seleccionada de las siguientes estructuras que se muestran a continuación, en las que un



indica el punto de unión de un enlazador o un ULM:



y



en las que:

R^{Q2} es un H, halógeno, CH_3 o CF_3 ;

R^{Q3} es H, halo, hidroxilo, nitro, CN, $C\equiv CH$, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), alcoxilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , o CF_3 ;

Y^3 , Y^4 , Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2} , $CR^{Y1}R^{Y2}$, $C=O$, heteroarilo, o arilo,

R^{Y1} , R^{Y2} son, cada uno independientemente, H, o alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6} , cíclico, o heterocíclico); y

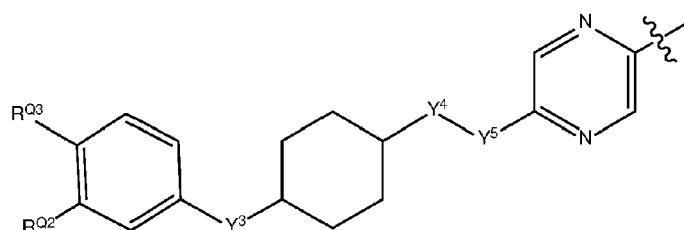
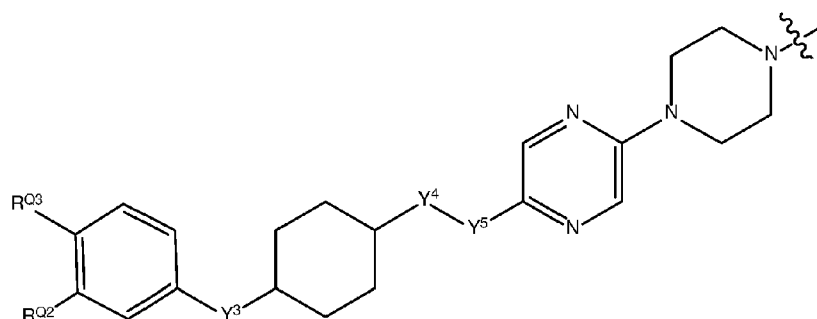
5 R^Q , cada uno independientemente, es H, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o alcoxilo de C_{1-6}), o dos R^Q , junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos.

Cada R^Q puede ser independientemente H o CH_3 . Alternativamente, R^{Q3} puede ser CN.

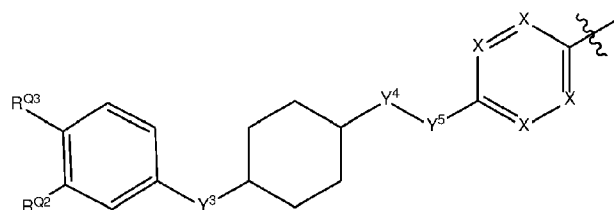
10 El ABM puede comprender una estructura seleccionada de las siguientes estructuras que se muestran a continuación, en las que un



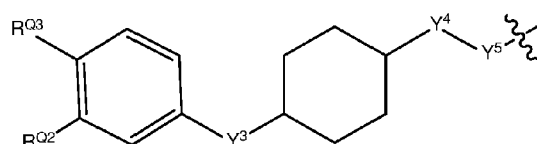
15 indica el punto de unión de un enlazador o un ULM:



20



y



25

en las que:

30 R^{Q2} es un H, halógeno, CN, CH_3 o CF_3 ; y

R^{Q3} es H, halo, hidroxilo, nitro, CN, $C\equiv CH$, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), alcoxilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , o CF_3 ;

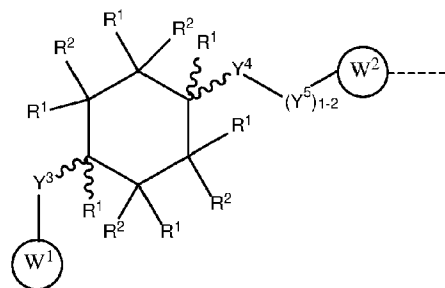
Y^3 , Y^4 , Y^5 son, cada uno independientemente, un enlace, O, NR^{Y2} , $CR^{Y1}R^{Y2}$, $C=O$, heteroarilo, o arilo; y

R^{Y1} , R^{Y2} son, cada uno independientemente, H, o alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6} , cíclico, o heterocíclico); y

X es N o C.

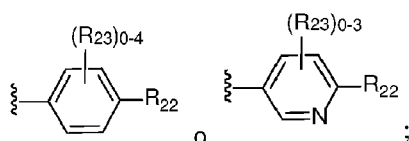
R^{Q3} puede ser un CN.

El ABM puede comprender una estructura que se muestra a continuación, en la que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto enlazador o un ULM o un CLM, en la que:



en las que:

W^1 es



cada R_{22} es independientemente H o -CN;

cada R_{23} es independientemente H, halo, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), alcoxi de C_{1-6} , o - CF_3 ;

Y^3 es un enlace u O;

Y^4 es un enlace o NH;

Y^5 es un enlace, $C=O$, heteroarilo de C_{1-6} , o arilo de C_{1-6} ;

R^1 , R^2 son, cada uno independientemente, H, o alquilo de C_{1-6} (lineal o ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o alcoxilo de C_{1-6});

W^2 es un enlace, arilo de C_{1-6} , heteroarilo de C_{1-6} , alicíclico de C_{1-6} , o heterocíclico de C_{1-6} , biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2} ; y

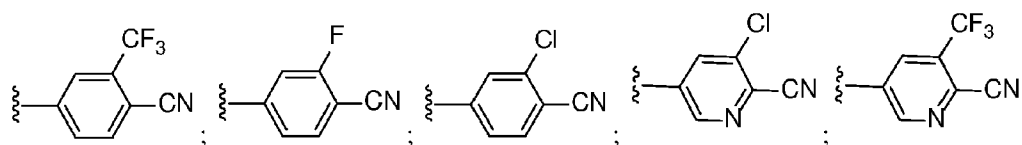
cada R^{W2} es independientemente H, o halo; y



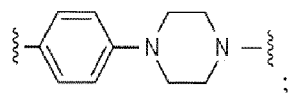
representa un enlace, que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

W^2 puede acoplarse covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM o CLM como se describe aquí.

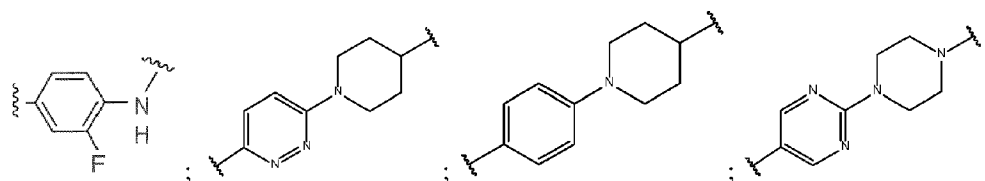
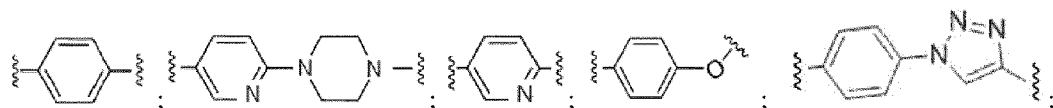
W^1 se pueden seleccionar del grupo que consiste en:



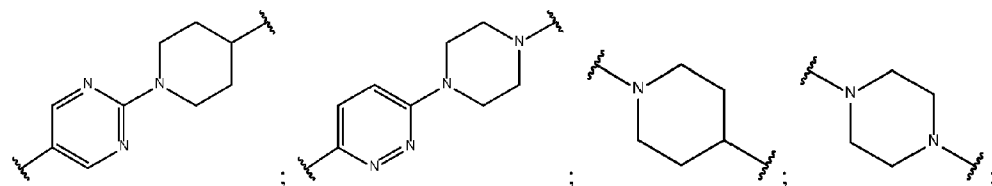
W² se pueden seleccionar del grupo que consiste en:



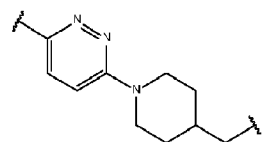
5



10

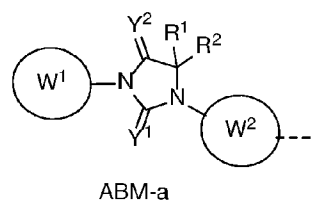


y



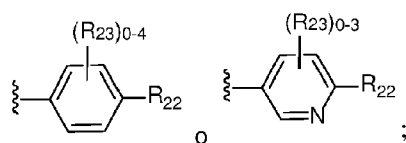
15

El ABM puede comprender una estructura seleccionada de, pero sin limitarse a, las estructuras que se muestran a continuación, en la que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto enlazador o un ULM:



20

en la que W¹ es



25

cada R₂₂ es independientemente H o -CN;

cada R₂₃ es independientemente H, halo, o -CF₃;

30 Y¹, Y² son, cada uno independientemente, O o S;

R¹, R² son, cada uno independientemente, H o un grupo metilo;

W² es un enlace, arilo de C₁₋₆, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2}; y

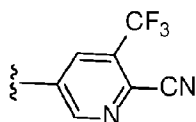
cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 o más F), Oalquilo de C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 o más -F).

W² puede acoplarse covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM o CLM como se describe aquí.

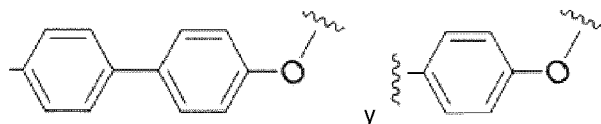
W¹ se pueden seleccionar del grupo que consiste en:



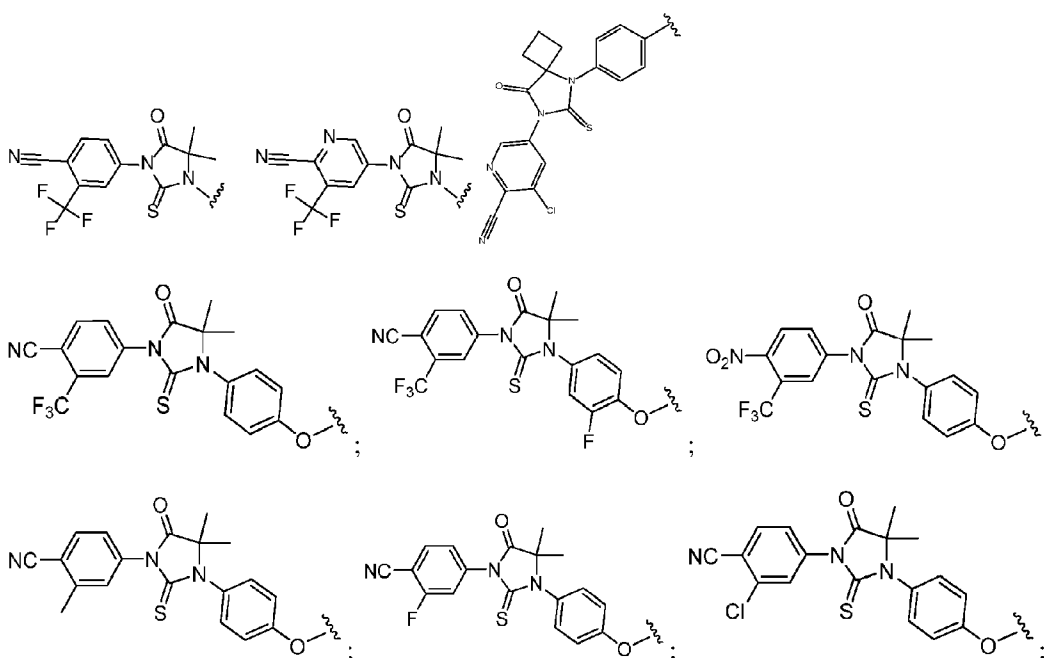
y

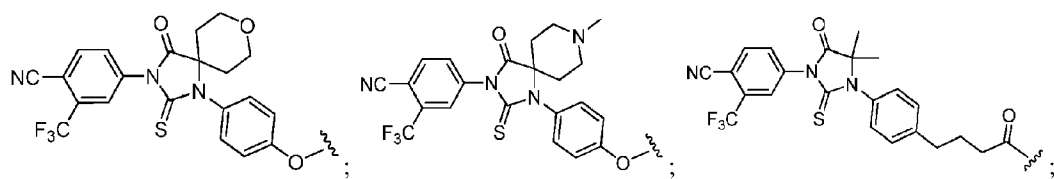
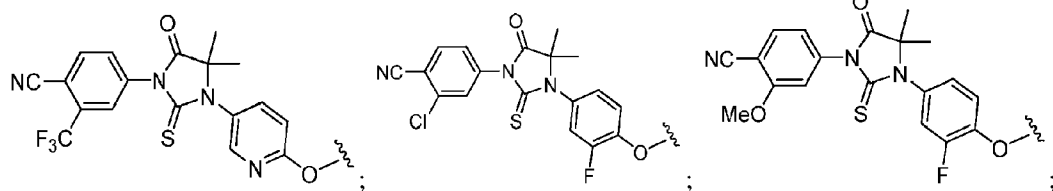
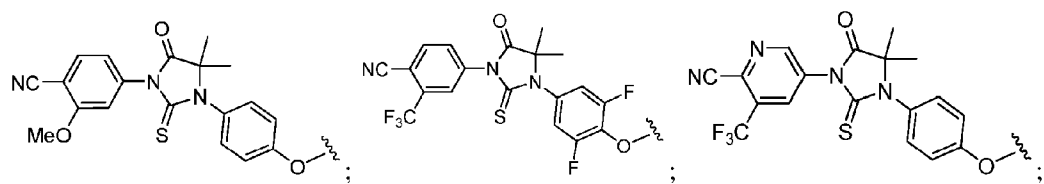


W² se puede seleccionar del grupo que consiste en:

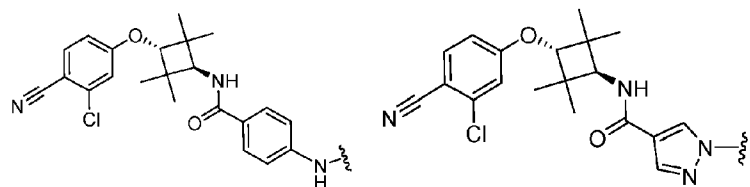
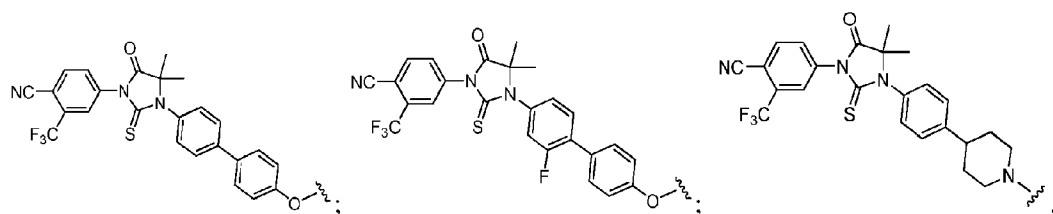


El ABM se puede seleccionar del grupo que consiste en:

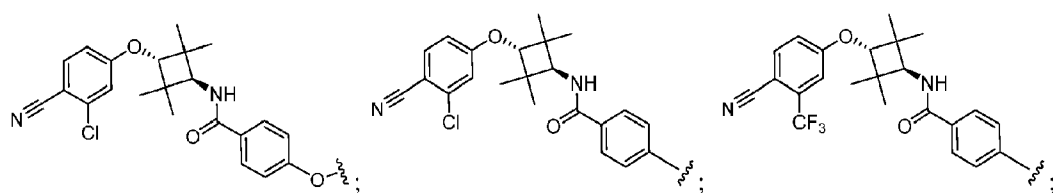
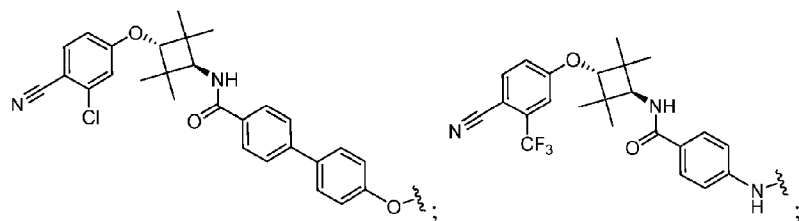
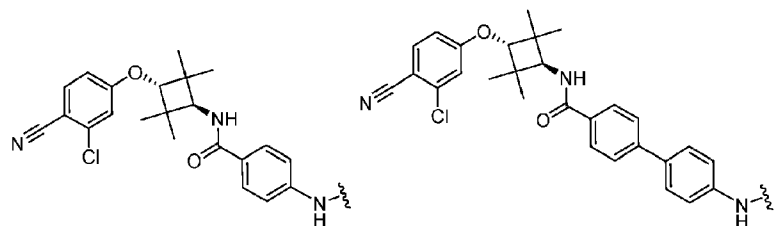




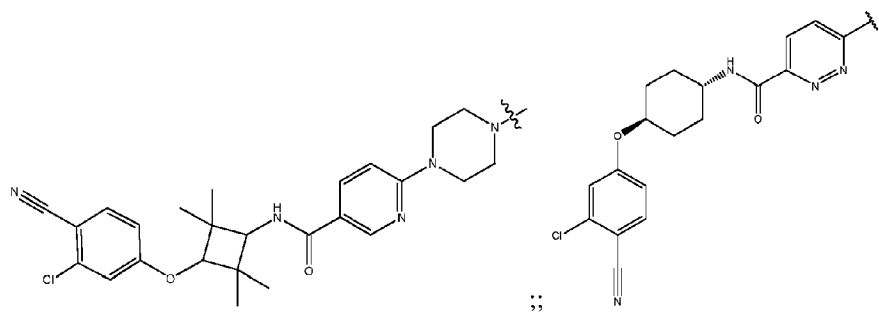
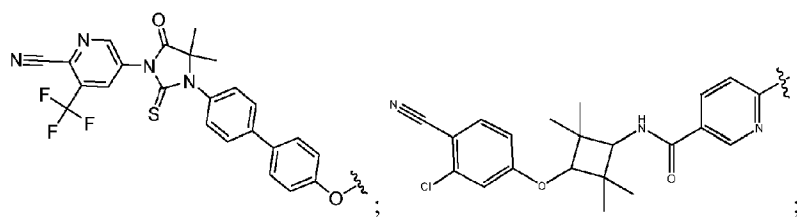
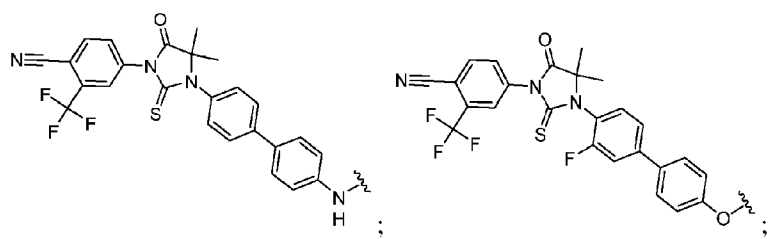
5



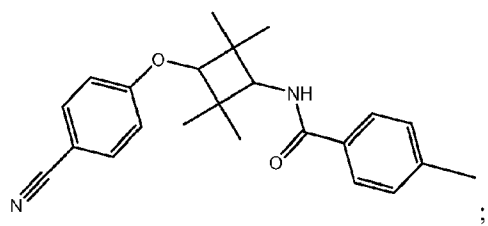
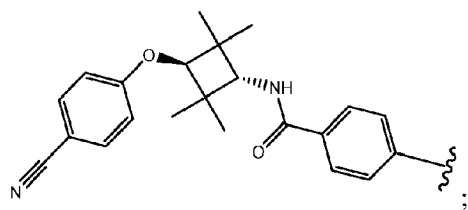
10



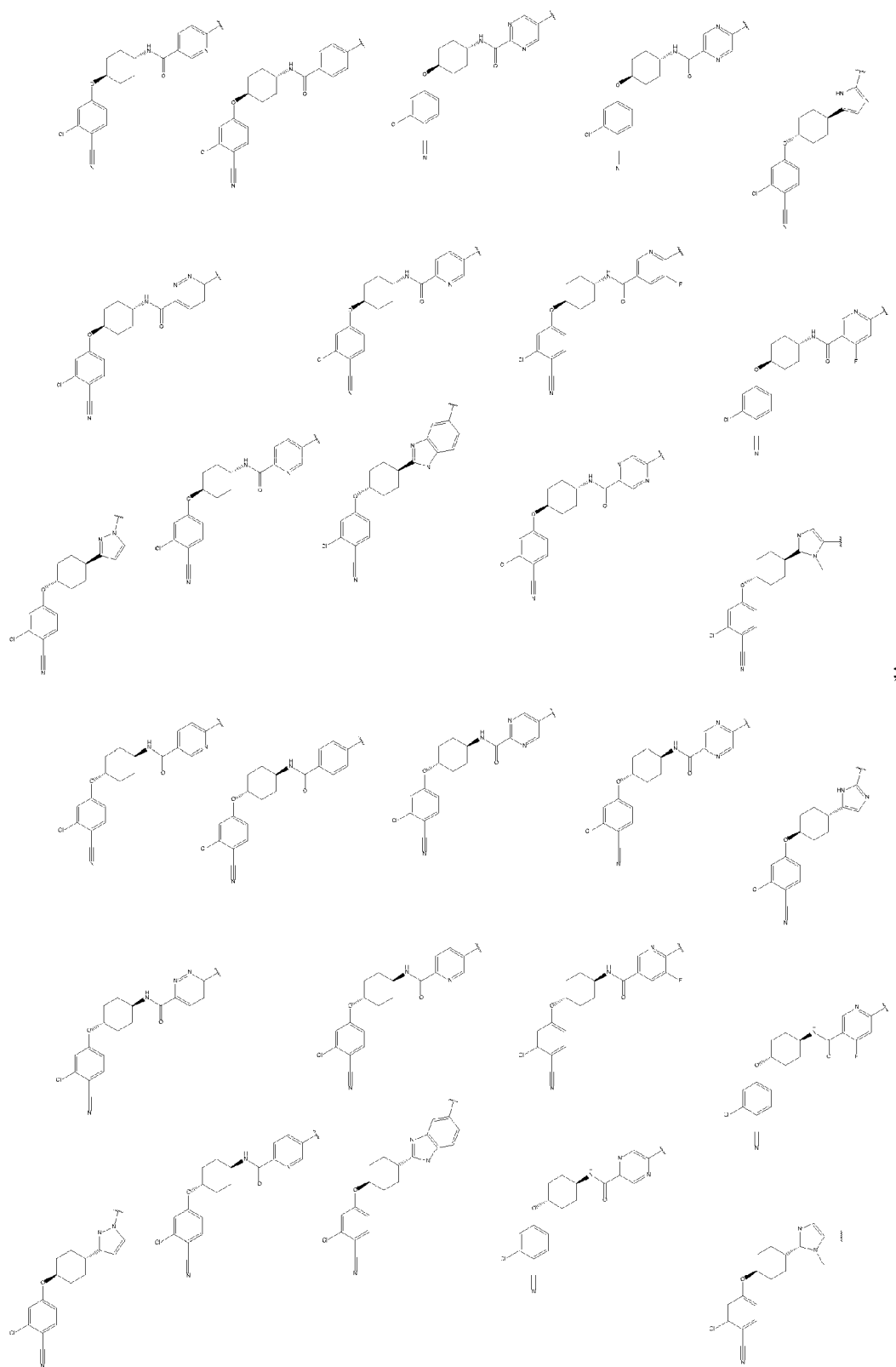
15



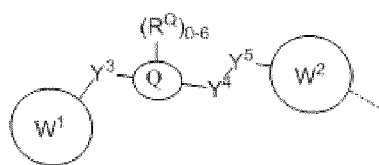
5



10



5 El ABM puede comprender la estructura:



ABM-b

en la que W^1 es arilo, o heteroarilo, cada uno sustituido independientemente con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C=CH, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), alcoxilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , o CF_3 ;

Y^3 , Y^4 , Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2} , $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2 , heteroarilo, o arilo;

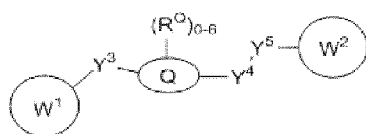
Q es un anillo alicíclico de 4 miembros con 0-2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q , cada R^Q es independientemente H, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), o 2 grupos R^Q , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

R^{Y1} , R^{Y2} son, cada uno independientemente, H, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6});

W^2 es un enlace, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} , O, alicíclico de C_{1-6} , heterocíclico, arilo, biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2} ; y

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más F), heteroalquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), $-OR^{W2A}$, Oalquilo de C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 o más -F), cicloalquilo de C_{3-6} , cicloheteroalquilo de C_{4-6} (opcionalmente sustituido), alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido), alicíclico de C_{1-6} (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo bicíclico (opcionalmente sustituido), arilo bicíclico, OH, NH_2 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, o CN; y R^{W2A} es H, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado), o heteroalquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u Oalquilo de C_{1-3} .

La descripción también proporciona un compuesto de unión al receptor de andrógenos, que comprende una estructura de:



ABM-c

en la que W^1 es arilo, heteroarilo, bicíclico o biheterocíclico, cada uno sustituido independientemente con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C=CH, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), alcoxilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , o CF_3 ;

Y^1 , Y^2 son cada uno independientemente NR^{Y1} , O, o S;

Y^3 , Y^4 , Y^5 son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2} , $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2 , heteroarilo, o arilo;

Q es un anillo aromático o alicíclico de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q , cada R^Q es independientemente H, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), o 2 grupos R^Q , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

R^1 , R^2 , R^a , R^b , R^{Y1} , R^{Y2} son, cada uno independientemente, H, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), o R^1 , R^2 , junto con el átomo al que están unidos, forman un sistema anular de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

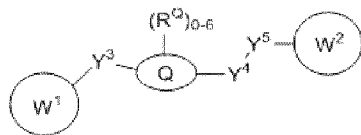
W^2 es un enlace, alquilo de C_{1-6} , heteroalquilo de C_{1-6} , O, alicíclico de C_{1-6} , heterocíclico, arilo, biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2} ;

cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más F), heteroalquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), $-OR^{W2A}$, Oalquilo de C_{1-3} (opcionalmente sustituido

con 1 o más -F), cicloalquilo de C₃₋₆, cicloheteroalquilo de C₄₋₆, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido), alicíclico de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), o heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo o arilo bicíclico, OH, NH₂, NR^{Y1}R^{Y2}, CN; y

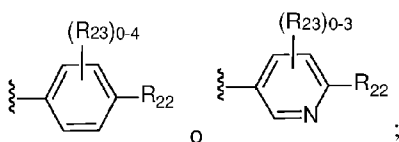
- 5 R^{W2A} es H, alquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado), o heteroalquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u Oalquilo de C₁₋₃.

Un resto de unión al receptor de andrógenos puede tener una estructura de:



ABM-e

en la que W¹ es



cada R₂₂ es independientemente H o -CN;

cada R₂₃ es independientemente H, halo, o -CF₃;

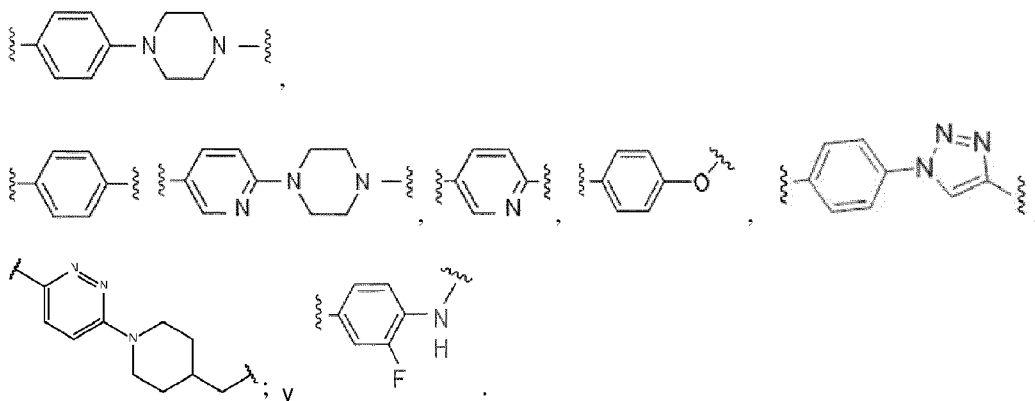
Y³ es un enlace u O;

Q es un anillo de 4 miembros, opcionalmente sustituido con 0-4 R^Q, cada R^Q es independientemente H o metilo; Y⁴ es un enlace o NH;

Y⁵ es un enlace, un C=O, o un C=S;

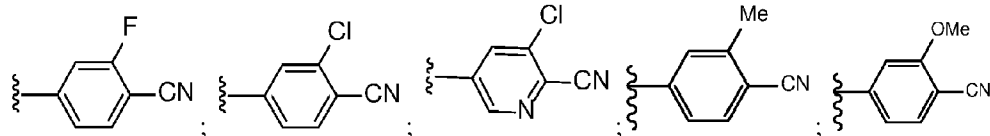
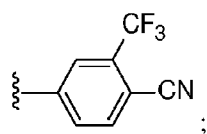
cada W² es independientemente un enlace, arilo o heteroarilo de C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2}, cada R^{W2} es independientemente H, halo, un anillo alicíclico de 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos, o un anillo aromático de 5 miembros con 1 o 2 o 3 heteroátomos.

W² se pueden seleccionar del grupo que consiste en:

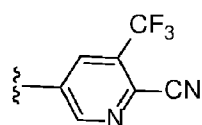


El W² puede acoplarse covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM o CLM como se describe aquí.

W¹ se pueden seleccionar del grupo que consiste en:

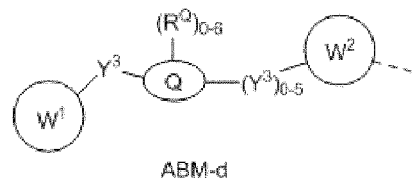


5 y



Un resto de unión a andrógenos puede tener una estructura de:

10



en la que W¹ es arilo, independientemente sustituido con 1 o más halo, CN;

15 Y³ son, cada uno independientemente, un enlace, NR^{Y2}, CR^{Y1}R^{Y2}, C=O;

Q es un anillo aromático de 5 miembros con 1 o 2 heteroátomos;

20 R^{Y1}, R^{Y2} son, cada uno independientemente, H, alquilo de C₁₋₆ (lineal, ramificado);

W² es un enlace, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2}; y

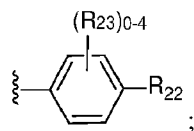
cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 o más F), Oalquilo de C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 o más -F).

25

El W² puede acoplarse covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM o CLM como se describe aquí.

W¹ puede ser

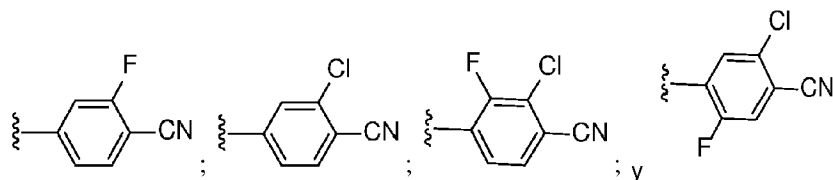
30



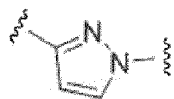
en la que cada R₂₂ es independientemente halo o CN; y

35 cada R₂₃ es independientemente H o halo.

W¹ se pueden seleccionar del grupo que consiste en:

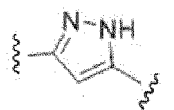


Q puede ser

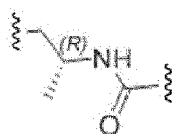


5

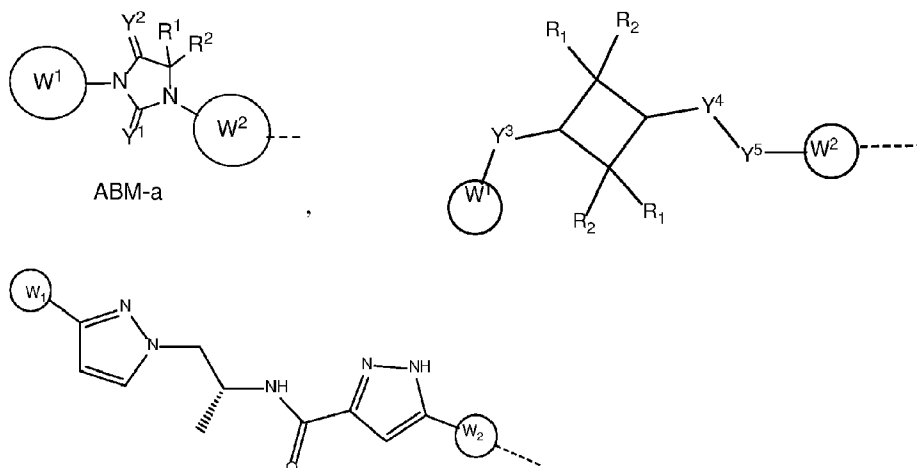
W² puede ser



10 (Y³)₀₋₅ puede ser



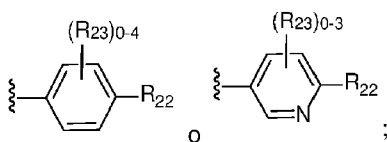
15 El ABM puede comprender una estructura seleccionada de, pero sin limitarse a, las estructuras que se muestran a continuación, en la que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto enlazador o un ULM:



20

en las que:

W¹ es



25

cada R₂₂ es independientemente H o -CN;

cada R₂₃ es independientemente H, halo, o -CF₃;

30

Y¹, Y² son, cada uno independientemente, O o S;

Y³, Y⁴, Y⁵ son, cada uno independientemente, un enlace, O, NR^{Y2}, CR^{Y1}R^{Y2}, C=O, C=S, SO, or SO₂;

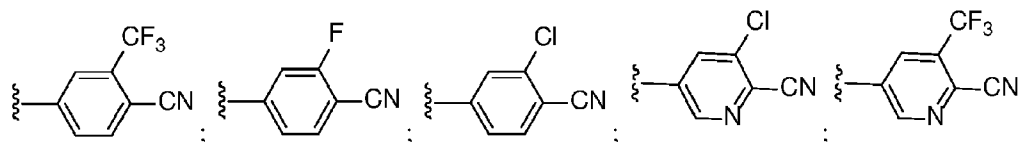
35 R¹, R² son, cada uno independientemente, H o un grupo metilo;

W² es un enlace, arilo de C₁₋₆, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2}; y

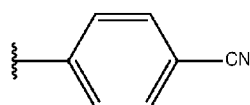
cada R^{W2} es independientemente H, halo, alquilo de C_{1-6} (opcionalmente sustituido con 1 o más F), cicloalquilo de C_{3-6} , cicloheteroalquilo de C_{4-6} , Oalquilo de C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 o más -F).

El W^2 puede acoplarse covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM o CLM como se describe aquí.

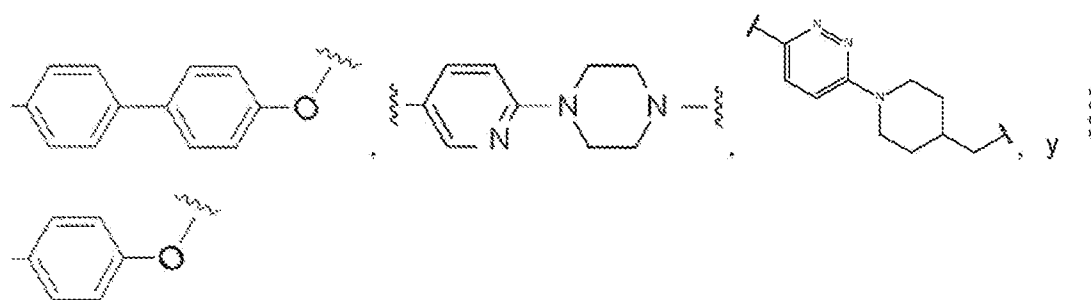
W^1 se pueden seleccionar del grupo que consiste en:



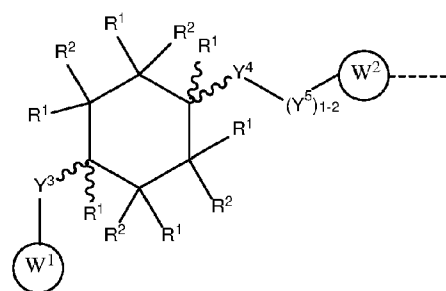
y



W^2 se puede seleccionar del grupo que consiste en:

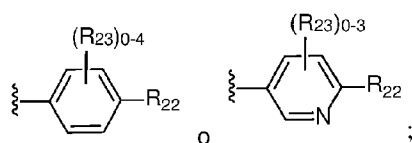


El ABM puede comprender una estructura que se muestra a continuación, en la que una línea discontinua indica el punto de unión de un resto enlazador o un ULM o un CLM:



en la que:

W^1 es



cada R_{22} es independientemente H o -CN;

cada R_{23} es independientemente H, halo, o -CF₃;

Y³ es un enlace u O;

Y⁴ es un enlace o NH;

Y⁵ es un enlace, C=O, heteroarilo de C₁-C₆, o arilo de C₁-C₆;

R¹, R², son cada uno independientemente H, o alquilo de C₁-C₆ (lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, o alcoxilo de C₁-C₆);

W² es un enlace, arilo de C₁-C₆, heteroarilo de C₁-C₆, alicíclico de C₁-C₆, o heterocíclico de C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2}; y

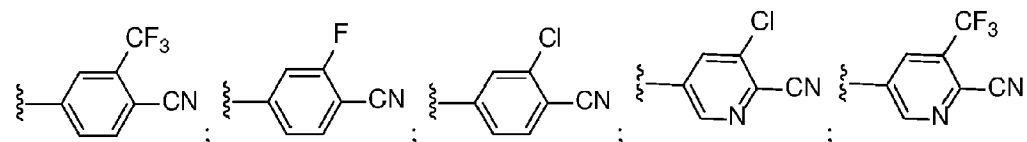
cada R^{W2} es independientemente H, o halo; y



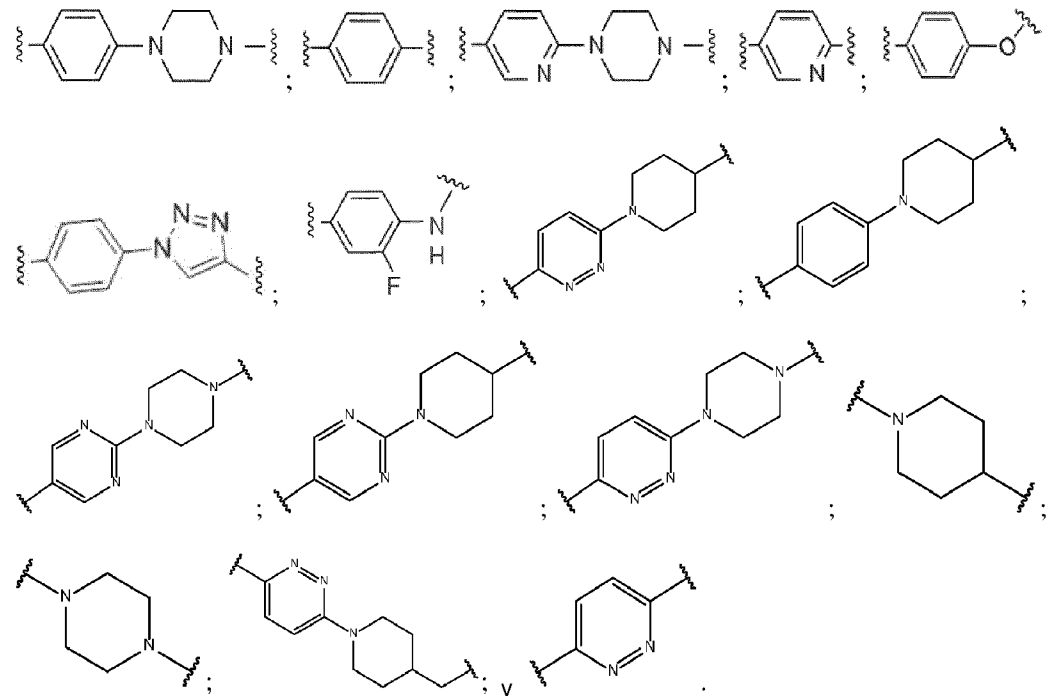
representa un enlace, que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

El W² puede acoplarse covalentemente a uno o más grupos ULM o CLM, o un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM o CLM como se describe aquí.

W¹ se pueden seleccionar del grupo que consiste en:



W² se puede seleccionar del grupo que consiste en:



El compuesto de ABM que se une al receptor de andrógenos se puede seleccionar del grupo que consiste en:

trans-2-Cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo;

cis-2-Cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo;

trans 6-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridazin-3-carboxamida;

trans N-[3-(3-Cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo;

trans 4-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

trans 5-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazin-2-carboxamida;

trans 2-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida;

4-Metoxi-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

trans 1-(2-Hidroxietil)-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

trans 6-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida;

trans 4-[(5-Hidroxipentil)amino]-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida;

y trans 2-[(5-[(4-[(3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil)fenil)aminopentil]oxi)acetato de terc-butilo];

y N-[(1r,3r)-3-(4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-metilbenzamida.

El término "hidrocarbilo" significará un compuesto que contiene carbono e hidrógeno, y que puede estar completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático, e incluye grupos arilo, grupos alquilo, grupos alqueno y grupos alquilino.

El término "no sustituido" significará sustituido únicamente con átomos de hidrógeno. Un intervalo de átomos de carbono que incluye C₀ significa que el carbono está ausente y se reemplaza con H. Por lo tanto, un intervalo de átomos de carbono que es C₀-C₆ incluye átomos de carbono de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y para C₀, H está en lugar de carbono.

El término "sustituido" u "opcionalmente sustituido" significará independientemente (es decir, cuando hay más de un sustituyente, cada sustituyente es independiente de otro sustituyente) uno o más sustituyentes (independientemente hasta cinco sustituyentes, preferiblemente hasta tres sustituyentes, a menudo 1 o 2 sustituyentes en un resto en un compuesto según la presente descripción, y puede incluir sustituyentes que a su vez pueden estar sustituidos) en una posición de carbono (o nitrógeno) en cualquier lugar de una molécula dentro del contexto, e incluye como sustituyentes

hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano (C=N), nitro (NO₂), halógeno (preferiblemente, 1, 2 o 3 halógenos, especialmente en un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferiblemente, C₁-C₁₀, más preferiblemente, C₁-C₆), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido, por ejemplo bencilo o benzoílo), grupo alcoxi (preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo, incluyendo fenilo y fenilo sustituido), tioéter (alquilo de C₁-C₆ o arilo), acilo (preferiblemente, acilo de C₁-C₆), éster o tioéster (preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo), incluyendo éster de alquilo (de modo que la unión se realice en el grupo alquilo, en lugar de en la función éster, que está

preferiblemente sustituida con un grupo alquilo de C₁-C₆ o arilo), preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo, halógeno (preferiblemente, F o Cl), amina (incluyendo una alquilenamina cíclica de cinco o seis miembros, que incluye además una alquil C₁-C₆ amina o una dialquil C₁-C₆ amina, cuyos grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo -N(alquilo de C₀-C₆)C(O)(O- alquilo de C₁-C₆) opcionalmente sustituido (que puede estar

opcionalmente sustituido con una cadena de polietilenglicol a la que se une además un grupo alquilo que contiene un solo halógeno, preferiblemente cloro), hidrazina, amido, que está preferiblemente sustituido con uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆ (incluyendo una carboxamida que está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆), alcohol (preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo), o ácido alcanoico (preferiblemente, alquilo de C₁-C₆ o arilo).

Los sustituyentes según la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, grupos -SiR₁R₂R₃, en los que cada uno de R₁ y R₂ es como se describe de otro modo aquí, y R₃ es H o un grupo alquilo de C₁-C₆, preferiblemente R₁, R₂, R₃ en este contexto es un grupo alquilo de C₁-C₃ (incluyendo un grupo isopropilo o t-butilo). Cada uno de los grupos descritos anteriormente puede estar unido directamente al resto sustituido, o alternatively, el sustituyente puede estar unido al resto sustituido (preferiblemente en el caso de un resto arilo o heteroarilo) a través de un grupo -(CH₂)_m- opcionalmente sustituido, o alternatively, un grupo -(OCH₂)_m-, -(OCH₂CH₂)_m- o -(CH₂CH₂O)_m- opcionalmente

sustituido, que puede estar sustituido con uno cualquiera o más de los sustituyentes descritos anteriormente. Grupos alquilo -(CH₂)_m- o -(CH₂)_n- u otras cadenas, tales como las cadenas de etilenglicol, como se identificaron anteriormente, pueden sustituirse en cualquier parte de la cadena. Los sustituyentes preferidos en los grupos alquilo incluyen halógeno o grupos alquilo de C₁-C₆ (preferiblemente C₁-C₃), que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C₁-C₆), hasta tres grupos halo (preferiblemente F), o una

cadena lateral de un aminoácido como se describe aquí, y amida opcionalmente sustituida (preferiblemente carboxamida sustituida como se describe anteriormente) o grupos uretano (a menudo con uno o dos sustituyentes alquilo de C₀-C₆, grupo o grupos los cuales pueden estar sustituidos adicionalmente). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo (a menudo un solo grupo metileno) está sustituido con uno o dos grupos alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupo alquilo de C₁-C₄, más a menudo grupos metilo u O-metilo o una cadena lateral de un aminoácido como se describe de otro modo aquí. En la presente descripción, un resto en una molécula puede estar

opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes, preferiblemente hasta tres sustituyentes. Muy a menudo, en la presente descripción, los restos que están sustituidos, están sustituidos con uno o dos sustituyentes.

El término "sustituido" (siendo cada sustituyente independiente de cualquier otro sustituyente) también significará, dentro de su contexto de uso, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halógeno, amido, carboxamido, sulfona, incluyendo sulfonamida, ceto, carboxi, éster de C₁-C₆ (oxiéster o carboniléster), ceto de C₁-C₆, uretano -O-C(O)-NR₁R₂ o -N(R₁)-C(O)-O-R₁, nitro, ciano, y amina (incluyendo especialmente un alquileo de C₁-C₆-NR₁R₂, aminas mono- o di-alquilo de C₁-C₆ sustituidas que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos hidroxilo). Cada uno de estos grupos contiene, a menos que se indique lo contrario, dentro del contexto, entre 1 y 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los sustituyentes preferidos incluirán, por ejemplo, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -(CH₂)_m- (aquí, m y n están en contexto, 1, 2, 3, 4, 5 o 6), -S-, -S(O)-, SO₂- o -NH-C(O)-NH-, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nSH, -(CH₂)_nCOOH, alquilo de C₁-C₆, -(CH₂)_nO-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nOC(O)-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)O-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -(OCH₂)_nOH, -(CH₂O)_nCOOH, alquilo de C₁-C₆, -(OCH₂)_nO-(alquilo de C₁-C₆), -(CH₂O)_nC(O)-(alquilo de C₁-C₆), -(OCH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂, -S(O)₂-R_S, -S(O)-R_S (R_S es alquilo de C₁-C₆ o un grupo -(CH₂)_m- NR₁R₂), NO₂, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferiblemente F o Cl), dependiendo del contexto del uso del sustituyente. R₁ y R₂ son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo de C₁-C₆ (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferiblemente flúor). El término "sustituido" también significará, dentro del contexto químico del compuesto definido y del sustituyente usado, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido como se describe aquí de otro modo. Los grupos alquileo también pueden estar sustituidos como se describe aquí de otro modo, preferiblemente con grupos alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituidos (se prefiere metilo, etilo o hidroximetilo o hidroxietilo, proporcionando así un centro quiral), una cadena lateral de un grupo aminoácido como se describe aquí de otro modo, un grupo amido como se describe aquí anteriormente, o un grupo uretano O-C(O)-NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ son como se describen aquí de otro modo, aunque también se pueden usar muchos otros grupos como sustituyentes. Diversos restos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con 3 o más sustituyentes, preferiblemente no más de 3 sustituyentes, y preferiblemente con 1 o 2 sustituyentes. Cabe señalar que en los casos en que, en un compuesto en una posición particular de la molécula, se requiera sustitución (principalmente, debido a la valencia), pero no se indica sustitución, entonces ese sustituyente se interpreta o se entiende que es H, a menos que el contexto de la sustitución sugiera lo contrario.

Compuestos de AR-PROTAC ejemplares

Como se describió anteriormente, la descripción proporciona compuestos PROTAC bifuncionales que comprenden al menos un grupo ABM, un enlazador, y al menos un grupo ULM (o CLM) como se describe aquí.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto es el Compuesto 615: rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindol-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. También se describen aquí los compuestos 1-614 y 616-625 (es decir, las estructuras químicas descritas en la Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 7 de las Figuras 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente), y sales y polimorfos de los mismos.

Se describen aquí compuestos seleccionados del grupo que consiste en: 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azadodecan-12-il)oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]amino)etoxi)etoxi]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]-4,7,10,13,16-pentaoxa-1-azaoctadecan-18-il)oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]amino)etoxi)etoxi]etoxi]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (4); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]amino)etoxi)etoxi]propoxi]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azatetradecan-14-il)oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (6); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azatridecan-13-il)oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (7); 4-{3-[4-((1-[2-(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azadodecan-12-il)oxi]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (8); 4-{3-[4-((1-[2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azadodecan-12-il)oxi]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (9); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]amino)etoxi)propoxi]propoxi]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (10); 4-{4,4-dimetil-3-[4-((1-[2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]-4,7,10-trioxa-1-azatridecan-13-il)oxi)fenil]-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (11); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]amino)pentil)oxi]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (12); 4-{5-[3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]amino)propoxi)pentil]oxi]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (13); 4-{3-[4-((1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isindol-4-il]-1,4,7,10-tetraoxatridecan-13-il)oxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-

(trifluorometil)benzonitrilo (14); 6-{4-[2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)etil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (15); 6-{4-[2-(3-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)propoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (16); 4-(3-[4-[1-(2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (17); 4-{[5-(3-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)propoxi)etil]amino}pencilamino-3-fluoro-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (18); 6-[4-(2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (19); 6-{4-(2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)etil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (20); 6-(4-{3-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]propil(piperazin-1-il)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (21); 6-[4-[2-(2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (22); 4-{4-[4-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etil]piperazin-1-il]butil]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (23); 6-{4-[2-(3-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino)propoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (24); 6-[4-[2-(3-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)propoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (25); 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (26); 4-{3-[4-(3-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)propil]piperazin-1-il]propil]-N-[(1,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (27); 4-[5-(3-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)propoxi)pentil]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (28); 6-[4-[2-(3-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)propoxi)etil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (29); 4-(4-[4-[2-([2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi)etil]piperazin-1-il]butil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (30); 4-(4-[4-[2-([2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etil]piperazin-1-il]butil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (31); 4-{4-[4-(2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)etil]piperazin-1-il]butil]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (32); 6-[4-[5-([2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)pentil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (33); 4-(4-[4-[2-([2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi)etil]piperazin-1-il]butil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (34); 6-[4-[5-([2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi)pentil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (35); 4-(4-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]piperazin-1-il]butil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (36); 4-(4-[4-[2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino)etil]piperazin-1-il]butil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (37); 6-(4-[6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]hexil]piperazin-1-il)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (38); 4-(4-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]butil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (39); 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (40); 6-[4-[5-([2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi)pentil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (41); 6-[4-[5-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)pentil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil]piridin-3-carboxamida (42); 4-[4-[5-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)pentil]piperazin-1-il]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil]benzamida (43); 4-(5-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]pentil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (44); 4-(4-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]butil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (45); 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (46); 4-(4-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)butil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (47); 4-(5-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)pentil)-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (48); 4-[3-[2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etoxi]propil]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (49); 4-[4-(2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etoxi)butil]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (50); 4-[5-(2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etoxi)pentil]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (51); 4-[6-(2-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi)etoxi)hexil]-N-[(1,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (52); N-[(2R)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il]-5-{4-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-

cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il]-5-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]propoxi)metil]-1H-pirazol-3-carboxamida (56); 4-[4-(3-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil]benzamida (57); 6-[4-(6-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]amino}hexil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (58); N-[(2R)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il]-5-[(3-{4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etil)piperazin-1-il]propoxi)metil]-1H-pirazol-3-carboxamida (59); (60); 4-[4-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}pentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil]benzamida (61); 6-[4-[2-(4-{[2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]butoxi}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (62); 6-[4-[2-(4-{[2-(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]butoxi}etil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (63); 6-(4-{2-[(5-{[2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]pentil}oxi)etil]piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (64); 6-(4-{2-[(5-{[2-(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]pentil}oxi)etil]piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (65); 4-(4-{2-[(5-{[2-(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]pentil}oxi)etil]piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (66); 4-(4-{2-[(5-{[2-(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]pentil}oxi)etil]piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (67); 4-(4-[6-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]hexil]piperazin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (68); 4-(3-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]propil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (69); 4-[6-[4-[2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil]-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (70); 4-[6-[4-[2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil]-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (71); 6-[4-(6-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}hexil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (72); 6-[4-(6-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi}hexil)piperazin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (73); 4-[6-[4-[2-[(3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil]-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (74); i 4-[6-[4-[2-[(3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil]-N-[(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (75); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-(4-(6-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il]amino}hexil)piperazin-1-il]nicotinamida (76); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-(4-(2-(4-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il]piperazin-1-il]etil)piperazin-1-il]nicotinamida (77); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-(4-(2-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-il]etil)piperazin-1-il]nicotinamida (78); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-(4-(2-((5-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il]pentil}oxi)etil)piperazin-1-il]nicotinamida (79); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(4-(2-((5-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il]pentil}oxi)etil)piperazin-1-il]benzamida (80); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]hexil]benzamida (81); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]hexil]benzamida (82); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-((1R,4R)-5-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]nicotinamida (83); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il]benzamida (84); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]benzamida (85); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(5-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il]pentil)benzamida (86); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(5-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il]pentil)benzamida (87); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il]hexil]benzamida (88); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il]hexil]benzamida (89); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-(4-(6-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)hexil)piperazin-1-il]nicotinamida (90); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il]benzamida (91); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il]benzamida (92); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il]hexil]benzamida (93); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il]hexil]nicotinamida (94); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]pentil)benzamida (95); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il]nicotinamida (96); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]butil)benzamida (97); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]pentil)benzamida (98); N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-4-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il]benzamida (99);

N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamida (100); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((1S,4S)-5-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)hexil)benzamida (101); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinamida (102); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)hexil)nicotinamida (103); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butil)benzamida (104); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamida (105); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azetidina-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamida (106); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (107); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)piperazin-1-il)nicotinamida (108); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)hexil)nicotinamida (109); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (110); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)nicotinamida (111); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)nicotinamida (112); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piperidin-4-il)nicotinamida (113); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (114); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)nicotinamida (115); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)benzamida (116); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)azetidina-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)nicotinamida (117); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (118); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)nicotinamida (119); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)nicotinamida (120); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)butil)nicotinamida (121); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (122); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)butil)nicotinamida (123); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida (124); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)nicotinamida (125); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (126); N-((1r,3r)-3-(3,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (127); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(5-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)azetidina-1-il)pentil)nicotinamida (128); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (129); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)piperidin-1-il)butil)nicotinamida (130); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (131); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (132); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)etil)-3,5-difluorobenzamida (133); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S,5R)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (134); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il)nicotinamida (135); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-il)nicotinamida (136); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)nicotinamida (137); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)nicotinamida (138); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (139); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (140); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)etil)benzamida (141); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxamida (142); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-

tetrametilciclobutil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (143); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (144); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (145); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)nicotinamida (146); N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)butoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (147); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)propil)benzamida (148); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (149); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (150); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-((2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (151); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (152); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (153); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-3-oxopiperazin-1-il)nicotinamida (154); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)butil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (155); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (156); 2-cloro-4-(3-(4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)benzonitrilo (157); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (158); 2-cloro-4-(5-(4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)-3-fluorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)benzonitrilo (159); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (160); N-((1r,3r)-3-(3,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (161); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)nicotinamida (162); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(7-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)nicotinamida (163); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(2-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-2,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(4H)-il)nicotinamida (164); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)azetidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (165); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)-2,6-difluorobenzamida (166); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida (167); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)benzamida (168); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)benzamida (169); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)benzamida (170); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((1R,4R)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)benzamida (171); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)benzamida (172); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3,5-difluorobenzamida (173); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (174); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((1R,4R)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (175); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((1S,4S)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (176); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorobenzamida (177); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((1r,3r)-3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)benzamida (178); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-5-fluoronicotinamida (179); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (180); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (181); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (182); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)benzamida (183); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)benzamida (184); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-

cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (185); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (186); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (187); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (188); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)azetidin-1-il)benzamida (189); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (190); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida (191); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)ciclohexil)benzamida (192); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)nicotinamida (193); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (194); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (195); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((1s,3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)metil)ciclobutil)piperazin-1-il)benzamida (196); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-2-fluorobenzamida (197); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)etil)benzamida (198); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)benzamida (199); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-(((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)benzamida (200); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (201); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((2S,6R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etil)benzamida (202); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)-[1,3'-biazetidin]-1'-il)benzamida (203); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)etil)piperazin-1-il)benzamida (204); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(1-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)azetidin-3-il)piperazin-1-il)benzamida (205); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)azetidin-3-il)piperazin-1-il)etil)benzamida (206); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((2R,6R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etil)benzamida (207); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (208); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((2S,6S)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etil)benzamida (209); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)benzamida (210); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)pirrolidin-1-il)benzamida (211); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5,7-dioxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]pirazin-2-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (212); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (213); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (214); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((4aR,6R,8aS)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)octahidroisoquinolin-2(1H)-il)nicotinamida (215); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)etil)azetidin-1-il)benzamida (216); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)benzamida (217); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((1r,3R)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclobutil)benzamida (218); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((1s,3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclobutil)benzamida (219); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((4aR,6S,8aR)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)octahidroisoquinolin-2(1H)-il)nicotinamida (220); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((4aR,6R,8aR)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)octahidroisoquinolin-2(1H)-il)nicotinamida (221); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (222); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pirrolidin-1-il)benzamida (223); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)azetidin-3-il)piperazin-1-il)benzamida (224); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-il)benzamida (225); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-

il)piperazine-1-carbonil)pirrolidin-1-il)benzamida (226); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (227); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (228); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)benzamida (229); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-N-metilpirrolidina-3-carboxamida (230); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (231); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((2S,4R,6R)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (232); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((2S,4S,6R)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (233); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((2S,6S)-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (234); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)propil)azetidin-1-il)benzamida (235); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(7-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)nicotinamida (236); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((1r,3r)-3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)metil)(metil)amino)piperidin-1-il)benzamida (237); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(1'-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)amino)benzamida (238); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperazin-1-il)benzamida (239); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((1r,3r)-3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)benzamida (240); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((1S,4S,5R)-5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida (241); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((1S,4S,5S)-5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida (242); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (243); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)benzamida (244); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)azetidin-1-il)pirrolidin-1-il)benzamida (245); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(5-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzamida (246); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (247); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)benzamida (248); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)benzamida (249); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)benzamida (250); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)benzamida (251); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)benzamida (252); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((2S,6R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)hexil)benzamida (253); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etil)oxetan-3-il)metil)benzamida (254); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (255); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((1S,4S)-5-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)hexil)benzamida (256); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (257); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((1R,4R)-5-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)hexil)benzamida (258); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-((1R,4R)-5-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)hexil)benzamida (259); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)oxetan-3-il)metil)benzamida (260); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperidin-4-il)nicotinamida (261); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperidin-4-il)nicotinamida (262); N-((1r,3r)-3-((5-ciano-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (263); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida (264); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida (265); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida (266); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-

((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (267); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (268); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (269); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)benzamida (270); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (271); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (272); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)benzamida (273); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)butil)nicotinamida (274); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1'-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridine]-6-carboxamida (275); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(5-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)nicotinamida (276); N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (277); N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (278); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((2R)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)nicotinamida (279); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1'-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridine]-5-carboxamida (280); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-2-oxopiperazin-1-il)nicotinamida (281); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(1-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperidin-4-il)benzamida (282); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(1-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperidin-4-il)benzamida (283); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzamida (284); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (285); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)azetidin-1-il)nicotinamida (286); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(3-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)azetidin-1-il)nicotinamida (287); 4-(3-(4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (288); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (289); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)etil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida (290); N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida (291); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-((3S)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)picolinamida (292); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (293); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)nicotinamida (294); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(9-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)pirimidin-5-carboxamida (295); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((1R,4R)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)benzamida (296); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-2,6-difluorobenzamida (297); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)-2,6-difluorobenzamida (298); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzamida (299); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida (300); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3'-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (301); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzamida (302); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3'-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (303); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)etil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (304); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-2-carboxamida (305); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidin-2-carboxamida (306); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (307); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)benzamida (308); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-

il)oxi)azetidin-1-il)etil)piperazin-1-il)benzamida (309); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-metilpirimidin-5-carboxamida (310); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (311); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)benzamida (312); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3'-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (313); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S,5R)-4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)benzamida (314); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (315); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (316); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-((3S)-4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)nicotinamida (317); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (318); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-2,6-difluorobenzamida (319); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)azetidin-1-il)benzamida (320); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metoxi)pirrolidin-1-il)benzamida (321); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (322); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (323); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)benzamida (324); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metoxi)pirrolidin-1-il)benzamida (325); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((3R,5R)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (326); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (327); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (328); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)butil)piperazin-1-il)benzamida (329); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)azetidin-3-il)propil)benzamida (330); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)butil)piperazin-1-il)benzamida (331); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-3-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (332); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (333); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3R)-3-(((1r,3R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (334); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piperidin-1-il)benzamida (335); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piperidin-1-il)benzamida (336); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)metil)azetidin-1-il)benzamida (337); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((3S)-3-(((1r,3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (338); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-fluoronicotinamida (339); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)(metil)amino)piperidin-1-il)benzamida (340); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)(metil)amino)piperidin-1-il)benzamida (341); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(((4aR,6S,8aS)-6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)octahidroisquinolin-2(1H)-il)nicotinamida (342); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorobenzamida (343); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)benzamida (344); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (345); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (346); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)benzamida (347); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)azetidin-3-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (348); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)benzamida (349); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-

il)metil)piperazin-1-il)-4-fluoronicotinamida (350); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)azetid-3-il)metil)azetid-1-il)benzamida (351); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)benzamida (352); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-((1'-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-1,4'-bipiperidin-4-il)oxi)benzamida (353); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (354); N-((1r,3r)-3-(4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (355); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (356); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(6-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)benzamida (357); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (358); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida (359); N-((1r,3r)-3-(2-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida (360); 2-cloro-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (361); 2-cloro-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (362); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)pirimidin-2-carboxamida (363); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida (364); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((3S,5S)-4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (365); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etoxi)propil)benzamida (366); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclobutil)-4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)oxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzamida (367); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-((5-(2-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)pentil)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (368); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(2-((5-(2-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)pentil)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (369); (2S)-1-(4-(((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoi)fenil)-N-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)butil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (370); (2R)-1-(4-(((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoi)bencilo)-N-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (371); (2S)-1-(4-(((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoi)bencilo)-N-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (372); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)benzamida (373); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(S-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (374); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(2-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida (375); 4-(3-(4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (376); 2-cloro-4-(3-(4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)benzonitrilo (377); 4-(5-(4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (378); N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (379); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)picolinamida (380); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)picolinamida (381); 4-(3-(6-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (382); 4-(3-(4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazine-1-carbonil)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (383); N-((1r,3S)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-((1S,4S)-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)benzamida (384); 4-(5-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoi)piridin-2-il)-1-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)-1-metilpiperazin-1-io (385); 4-(3-(2-((5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (386); 4-(3-(2-((6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (387); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-fluorobenzamida (388); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)oxi)propil)piperazin-1-il)benzamida (389); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)azetid-3-il)etil)benzamida (390); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2,6-difluorobenzamida (391); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)oxi)propil)piperazin-1-il)benzamida (392); 4-(3-(2-(2-(4-((1-(2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (393); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(3-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)azetid-3-il)propil)benzamida (394); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)azetid-3-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (395); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (396); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (397); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (398); N-((1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (399); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)nicotinamida (400); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (401); N-((1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (402); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (403); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (404); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (405); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (406); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (407); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (408); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)benzamida (409); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)benzamida (410); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida (411); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (412); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (413); N-((1r,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (414); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida (415); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)benzamida (416); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (417); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (418); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)-4-metilciclohexil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (419); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida (420); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)picolinamida (421); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-5-fluoronicotinamida (422); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida (423); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (424); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida (425); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida (426); N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (427); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)nicotinamida (428); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (429); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(4-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (431); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(1-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (432); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(2-(3-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propoxi)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida (433); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida (434); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)pentil)piperazin-1-il)picolinamida (435); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)propil)picolinamida (436); 6-(4-(4-((2-(1-butil-

2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilpiridazin-3-carboxamida (437); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (438); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (439); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (440); carbonato de (3-(5-(4-(1-(4-(1-(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y metilo (441); carbonato de (3-(5-(4-(1-(4-(1-(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y etilo (442); carbonato de (3-(5-(4-(1-(4-(1-(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo e isopropilo (443); carbonato de (3-(5-(4-(1-(4-(1-(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y (tetrahidro-2H-piran-4-ilo) (444); (2-acetamidoetil)carbamoil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (445); (2-(2-aminoacetamido)etil)carbamoil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (446); (2-((S)-2-aminopropanamido)etil)carbamoil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (447); (2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)etil)carbamoil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (448); (2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-3-metilbutanamido)etil)carbamoil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (449); carbonato de (3-(5-(4-(1-(4-(1-(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y (2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo) (450); 2-cloro-4-(3-(3-fluoro-4-(5-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)benzonitrilo (451); 2-cloro-4-(5-(3-fluoro-4-(5-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pentil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)benzonitrilo (452); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (528); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metileno-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (529); rac-N-(1-(4-(1-(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)azetid-3-il)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-N-metilpiperidina-4-carboxamida (530); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida (531); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida (532); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (533); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (534); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (535); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(2-(2R,6R)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etil)benzamida (536); rac-N-((1r,3r)-3-(3,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (537); rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-2-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (538); rac-N-((1r,3r)-3-(2,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (539); rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (540); rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (541); N-((1r,4r)-4-(4-ciano-3-metilfenoxi)ciclohexil)-5-(4-(1-(1r,3r)-3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (542); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)tioetil)piperazin-1-il)benzamida (543); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (544); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6,7-difluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (545); rac-2-cloro-4-(1r,4r)-4-(5-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclohexil)oxi)benzonitrilo (546); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (547); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)ciclohexil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (548); rac-N-((1r,4r)-4-(4-ciano-3-metilfenoxi)ciclohexil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (549); rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-

1-11)metil)piperidin-1-il)benzamida (550); rac-N-((1r,3r)-3-((5-ciano-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-
 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (551); rac-N-
 ((1r,3r)-3-((5-cianopiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-
 5 il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (552); rac-N-((1r,3r)-3-(3,4-dicianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-
 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida
 (553); rac-N-((1r,3r)-3-((5-ciano-6-metilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-
 1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (554); rac-N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-
 10 cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((1R,4R,5S)-5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-
 il)piperazin-1-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida (555); rac-N-((1r,3r)-3-((5-ciano-3-
 metilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-
 10 il)metil)piperidin-1-il)benzamida (556); rac-N-((1r,3r)-3-((5-cianopirimidin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-((4-
 (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (557); rac-N-((1r,3r)-3-
 (4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-
 15 il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (558); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-4-((4-(2-(2,6-
 dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida (559); rac-N-((1r,4r)-4-(3-
 cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-
 il)pirimidin-5-carboxamida (560); rac-N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-((1R,4R,5R)-5-
 ((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-
 20 carboxamida (561); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-
 3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil(metil)amino)pirrolidin-1-il)benzamida (562); rac-N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-
 cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-((1R,3S)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-
 il)oxi)ciclopentil)piperazin-1-il)benzamida (563); rac-N-((1r,3r)-3-((6-ciano-5-metilpiridin-3-il)oxi)-2,2,4,4-
 tetrametilciclobutil)-4-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-
 25 il)benzamida (564); rac-N-((1r,3r)-3-((6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-((4-(2-
 (2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (565); rac-N-((1r,3r)-3-(3-
 cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-
 1-il)metil)azetidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (566); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-3-((4-(2-(2,6-
 dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (567); rac-N-((1r,3r)-
 3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-
 30 1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (568); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-4-((2-(2,6-
 dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-4-fluoronicotinamida (569); rac-N-((1r,4r)-4-
 (3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-
 il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (570); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-
 tetrametilciclobutil)-2-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-
 35 il)pirimidin-5-carboxamida (571); rac-N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-4-((4-(2-(2,6-
 dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-
 carboxamida (572); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-
 3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (573); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-
 cianofenoxi)ciclohexil)-2-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-
 40 il)pirimidin-5-carboxamida (574); rac-N-((1r,4r)-4-(4-ciano-3-metilfenoxi)ciclohexil)-2-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-
 1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (575); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-
 cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-
 1-il)metil)azetidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (576); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-
 tetrametilciclobutil)-6-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-
 45 il)piridazin-3-carboxamida (577); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-4-((4-(2-(2,6-
 dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (578); rac-N-((1r,4r)-
 4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-
 il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (579); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-
 cianofenoxi)ciclohexil)-2-4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-
 50 il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (580); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-
 cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisindolin-5-
 il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxamida (581); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-
 2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-
 il)etil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (582); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-
 55 6-4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-(2-
 morfolinoetoxi)nicotinamida (583); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-3-(((1r,3r)-3-((2-
 (2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)azetidin-1-il)pirimidin-5-
 carboxamida (584); rac-N-((1r,3r)-3-((5-ciano-6-etilpiridin-2-il)oxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-((4-(2-(2,6-
 dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (585); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-
 60 cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-
 il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)azetidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (586); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-
 cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-
 1-il)metil)azetidin-1-il)benzamida (587); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-1-((1-(2-
 (2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)benzamida (588); rac-N-((1r,3r)-3-(3-
 65 cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-3-(((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-
 4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)benzamida (589); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-4-

- ((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-oxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (590); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (591); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (592); rac-2-cloro-4-(((1r,4r)-4-(5-(4'-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)-1-metil-1H-imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)oxi)benzonitrilo (593); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (594); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6-difluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (595); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidín-1-il)benzamida (596); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida (597); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)pirimidin-5-carboxamida (598); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (599); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)picolinamida (601); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(6-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)hexil)nicotinamida (602); rac-2-cloro-4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)azetidín-1-il)fenil)-1H-imidazol-5-il)ciclohexil)oxi)benzonitrilo (603); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-3-carboxamida (604); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)propil)-1H-pirazol-3-carboxamida (605); rac-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-1-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-3-carboxamida (606); 3-cloro-5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)picolinonitrilo (607); 3-cloro-5-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)picolinonitrilo (608); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (609); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-3-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (610); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida (611); 3-cloro-5-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)picolinonitrilo (612); 3-cloro-5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)metil)piperidin-4-il)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)picolinonitrilo (613); 5-(4-((1-(2-(4-(6,7-dihidro-SH-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il)fenoxi)etil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-dione (614); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(5-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazine-1-carbonil)hexahidropirrol [3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzamida (616); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-((1r,4R)-4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)(metil)amino)ciclohexil)-1H-pirazol-3-carboxamida (617); 5-(4-((1-(4-(6,7-dihidro-SH-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-dione (618); rac-N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-5-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)azetidín-1-il)pirazin-2-carboxamida (619); N-((1r,3R)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-1-((1R,4R)-4-(((1r,3R)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-3-carboxamida (620); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (621); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3-metilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (622); N-((1r,3r)-3-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (623); N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-oxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (624); y N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oxi)ciclobutil)(isopropil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida (625).
- También se describe aquí una biblioteca de compuestos. La biblioteca comprende más de un compuesto, en el que cada compuesto tiene una fórmula de ABM-L-ULM, en la que ULM es un resto de unión a proteínas de la ruta de la ubiquitina (preferiblemente, un resto de ubiquitina ligasa E3 como se describe aquí), por ejemplo un CLM, y ABM es un resto de unión a proteína AR, en la que ABM está acoplado (preferiblemente, a través de un resto enlazador) a ULM, y en la que el resto de unión a proteínas de la ruta de la ubiquitina reconoce una proteína de la ruta de la ubiquitina, en particular, una ubiquitina ligasa E3.

La presente descripción incluye, cuando corresponda, las composiciones que comprenden las sales farmacéuticamente aceptables, en particular, las sales de adición de ácidos o bases de los compuestos de la presente descripción.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir, cuando corresponda, una forma de sal de uno o más de los compuestos descritos aquí que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos del tubo digestivo del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, cuando corresponda. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinos, tales como potasio y sodio, metales alcalino-térreos, tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre muchos otros ácidos y bases bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las sales de sodio y potasio son particularmente preferidas como sales de neutralización de los fosfatos, según la presente descripción.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos base antes mencionados útiles en esta descripción son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3 naftoato)], entre muchos otros.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para producir formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos o derivados según la presente descripción. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (p. ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalino-térreos (p. ej., calcio, zinc y magnesio), amonio o sales de adición de aminas solubles en agua, tales como N-metilglucamina (meglumina), y el alcanolamonio inferior, y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, entre otras.

Composiciones

La descripción también proporciona composiciones que comprenden compuestos como se describe aquí, incluyendo sus sales, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden ser composiciones terapéuticas o farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describe aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica de la presente descripción que puede combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedante y de la enfermedad tratada, del modo particular de administración. Generalmente, se administra una cantidad entre 0,1 mg/kg y 1000 mg/kg de peso corporal/día de ingredientes activos, dependiendo de la potencia del agente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz para el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación LD50/ED50. Se prefieren los compuestos que exhiben grandes índices terapéuticos. Si bien se pueden usar compuestos que exhiben efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado para diseñar un sistema de administración que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado, para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y de los estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el método de la presente descripción, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración plasmática circulante que incluya la IC50 (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición de los síntomas a la mitad del máximo) según se determina en cultivo celular. Dicha información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

Las composiciones de la presente descripción pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y también pueden administrarse en formulaciones de liberación controlada. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tal como seroalbúmina humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato

de prolamina, fosfato ácido de disodio, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol, y grasa de lana.

El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz para la indicación deseada, sin causar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las afecciones mencionadas aquí está en el intervalo de alrededor de 10 ng/kg a 300 mg/kg, preferiblemente 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente 0,5 a alrededor de 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor/paciente por día. Una dosificación tópica típica oscilará de 0,01 a 5% p/p en un vehículo adecuado.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, incluyendo, pero sin limitarse a, aquella que contenga menos de 1 mg, de 1 mg a 3000 mg, preferiblemente 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. A menudo es conveniente una dosis oral de alrededor de 25-250 mg.

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

La concentración de compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las velocidades de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Debe notarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos aquí son sólo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas, para administrarse en intervalos de tiempo variables.

Si se administra por vía intravenosa, los vehículos preferidos son disolución salina fisiológica o disolución salina amortiguada con fosfato (PBS).

Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica.

Las suspensiones liposomales también pueden ser vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe en la patente U.S. n.º 4.522.811. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar disolviendo lípido o lípidos apropiados (tales como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidilcolina, araquidol fosfatidilcolina, y colesterol) en un disolvente inorgánico que luego se evapora, dejando una película delgada de lípido seco en la superficie del recipiente. A continuación, se introduce en el recipiente una disolución acuosa del principio activo. A continuación, el recipiente se agita a mano para liberar el material lipídico de los lados del recipiente y para dispersar los agregados de lípidos, formando así la suspensión liposomal.

Modos de administración

Las composiciones terapéuticas que comprenden los compuestos descritos aquí pueden estar en cualquier forma de dosificación adecuada configurada para administrarse por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, o tópica, incluyendo transdérmica, en forma líquida, en crema, gel, o sólida, por vía rectal, nasal, bucal, vaginal, o a través de un reservorio implantado, o en forma de aerosol.

El término "parenteral", como se usa aquí, incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional, e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Los compuestos descritos aquí pueden administrarse en dosis únicas o divididas, por vía oral, parenteral o tópica. La administración del compuesto activo puede oscilar desde continua (goteo intravenoso) hasta varias administraciones orales por día (por ejemplo, Q.I.D.), y puede incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente mejorador de la penetración), bucal, sublingual, y en supositorios, entre otras vías de administración. Los comprimidos orales con recubrimiento entérico también se pueden

usar para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos a partir de una vía de administración oral. La forma de dosificación más eficaz dependerá de la farmacocinética del agente particular escogido, así como de la gravedad de la enfermedad en el paciente.

5 También se puede usar la administración de compuestos como pulverizaciones, nieblas, o aerosoles, para administración intranasal, intratraqueal o pulmonar. Los compuestos como se describen aquí pueden administrarse en formas de liberación inmediata, liberación intermedia, o liberación sostenida o controlada. Las formas de liberación sostenida o controlada se administran preferiblemente por vía oral, pero también en forma de supositorio y transdérmica, u otras formas tópicas. Las inyecciones intramusculares en forma de liposomas también se pueden usar
10 para controlar o mantener la liberación del compuesto en un sitio de inyección.

Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas aquí pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo como
15 una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, disolución de Ringer, y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente
20 aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como Ph. Helv o un alcohol similar.

25 Las composiciones farmacéuticas que se describen aquí se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina o comprimidos en comprimidos. Para los fines de administración terapéutica oral, el compuesto activo o su derivado profármaco se puede incorporar con excipientes y usarse en forma de comprimidos,
30 trociscos, o cápsulas. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o los materiales adyuvantes se incluyen como parte de la composición.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina;
40 un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo, o aroma de naranja. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de las unidades de dosificación
45 pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo recubrimientos de azúcar, goma laca, o agentes entéricos.

El compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar como componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar, o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos
50 activos, sacarosa como agente edulcorante, y ciertos conservantes, tintes y colorantes y sabores.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas que se describen aquí pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, y por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas, y polietilenglicoles.
55

Las composiciones farmacéuticas de la descripción también se pueden administrar por vía tópica. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tubo digestivo inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente), o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicamente aceptables. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. En ciertos aspectos preferidos de la descripción, los compuestos pueden recubrir una endoprótesis que se va a implantar quirúrgicamente en un paciente, para inhibir o reducir la probabilidad de que se produzca una oclusión en la endoprótesis en el paciente.
60
65

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

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en disolución salina estéril isotónica con pH ajustado, o, preferiblemente, como disoluciones en disolución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta descripción también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar como disoluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción, para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

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

También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad o afección particular que se está tratando.

Un paciente o sujeto que necesite una terapia que use compuestos como los descritos aquí puede tratarse administrando al paciente (sujeto) una cantidad eficaz del compuesto, incluyendo sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, ya sea solo o en combinación con otros agentes conocidos.

Coadministración

Los estados mórbidos o afecciones que pueden tratarse usando compuestos o composiciones según la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, cáncer (p. ej., cáncer de próstata), y la enfermedad de Kennedy. En ciertas realizaciones, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de un agente biológicamente activo o bioactivo adicional, por ejemplo un agente eficaz para el tratamiento del cáncer, que se coadministra.

El término “coadministración” o “terapia de combinación” significará que se administran al paciente al menos dos compuestos o composiciones al mismo tiempo, de manera que se pueden encontrar cantidades o concentraciones eficaces de cada uno de los dos o más compuestos en el paciente en un momento dado en el tiempo. Aunque los compuestos según la presente descripción se pueden coadministrar a un paciente al mismo tiempo, el término abarca tanto la administración de dos o más agentes al mismo tiempo como en momentos diferentes, siempre que las concentraciones eficaces de todos los compuestos o composiciones coadministrados se encuentren en el sujeto en un momento dado. En ciertos aspectos preferidos de la presente descripción, uno o más de los presentes compuestos descritos anteriormente se coadministran en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, incluyendo especialmente un agente anticanceroso. En aspectos particularmente preferidos de la descripción, la coadministración de compuestos da como resultado una terapia sinérgica, incluida la terapia contra el cáncer.

En otro aspecto, la descripción proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de dos o más de los compuestos PROTAC descritos aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición comprende además una cantidad eficaz o sinérgica de otro agente bioactivo que no es un compuesto PROTAC.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de una cantidad eficaz de al menos un compuesto bifuncional según la presente descripción y uno o más de los compuestos descritos aquí, todos en cantidades eficaces, en combinación con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un vehículo, aditivo o excipiente, representan un aspecto adicional de la presente descripción.

La expresión “agente bioactivo” se usa para describir un agente, distinto de los compuestos PROTAC descritos aquí, que se usa en combinación con los presentes compuestos como un agente con actividad biológica para ayudar a

efectuar una terapia, inhibición y/o prevención/profilaxis para la que se usan los presentes compuestos. Los agentes bioactivos preferidos para uso aquí incluyen aquellos agentes que tienen una actividad farmacológica similar a aquella para la que se usan o administran los presentes compuestos, e incluyen, por ejemplo, agentes anticancerosos.

5 La expresión "agente anticanceroso adicional" se usa para describir un agente anticanceroso, que puede combinarse con compuestos PROTAC según la presente descripción para tratar el cáncer. Estos agentes incluyen, por ejemplo, everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor de del receptor de andrógenos, un
10 inhibidor de VEGFR, un inhibidor de EGFR TK, un inhibidor de aurora cinasa, un modulador de PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de EGFR TK, un inhibidor de IGFR-TK, un anticuerpo anti-HGF, un inhibidor de PI3 cinasa, un inhibidor de AKT, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control 1 o 2, un inhibidor de la cinasa de adhesión focal, un inhibidor de Map cinasa cinasa (mek), un anticuerpo trampa de VEGF, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulab, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossypol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, lucantona, LY317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258; 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal de acetato de [D- Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)_x, en la que x = 1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido suberil
25 analido hidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna Bacillus Calmette-Guerin (BCG), adriamicina, bleomicina, buserelina, busulfán, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gleevec, gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, citosina arabinósido, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina difitox, gefitinib, bortezomib, paclitaxel, paclitaxel sin cremophor, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR- 3339, ZK186619, topotecán, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, PEGfilgrastim, darbepoetina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulante de colonias de granulocitos – macrófagos, histreolina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dextrazoxano, alemtuzumab, ácido todo transretinoico, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza de nitrógeno, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorubicina liposomal, edwina-asparaginasa, estroncio 89, casopitant, netupitant, un antagonista del receptor de NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxyzina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa, darbepoetina alfa, y mezclas de los mismos.

Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un
60 método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Métodos de tratamiento

También se describen aquí métodos para modular la ubiquitinación y degradación de proteínas en un sujeto, p. ej.,
65 una célula, un tejido, mamífero, o paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto PROTAC como se describe aquí, o una composición que comprende una cantidad eficaz del mismo, a un

sujeto, en el que el compuesto o la composición que lo comprende es eficaz para modular la ubiquitinación de una proteína y la degradación de la proteína en el sujeto. En ciertas realizaciones, la proteína es un receptor de andrógenos (AR).

5 También se describe aquí un método para regular la actividad proteica del receptor de andrógenos en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad de un compuesto como se describe aquí a un paciente.

10 También se describen aquí un método para tratar un estado mórbido o afección en un paciente en el que la actividad proteica desregulada es responsable de dicho estado mórbido o afección, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto como se describe aquí para dicho paciente con el fin de regular dicha actividad proteica en dicho paciente. La proteína puede ser, por ejemplo, AR.

15 Los términos “tratar”, “tratando”, y “tratamiento”, etc., como se usan aquí, se refieren a cualquier acción que proporcione un beneficio a un paciente para el cual se pueden administrar los presentes compuestos, incluido el tratamiento de cualquier enfermedad o afección que se modula a través de la proteína a la que se unen los presentes compuestos. Los estados mórbidos o afecciones, incluido el cáncer, que pueden tratarse usando compuestos según la presente descripción se exponen anteriormente aquí.

20 También se describen aquí métodos para modular la ubiquitinación y degradación de la proteína AR en un sujeto, por ejemplo una célula, un tejido, un mamífero, o un paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se describe aquí, o una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto como se describe aquí, a un sujeto, en el que el compuesto o la composición que lo comprende es eficaz para modular la ubiquitinación de la proteína AR y la degradación de la proteína en el sujeto.

25 También se describen aquí métodos para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de AR en un sujeto, por ejemplo una célula, un tejido, un mamífero, o un paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se describe aquí, o una composición que comprende una cantidad eficaz del mismo, a un sujeto que lo necesita, en el que el compuesto o la composición lo que comprende es eficaz para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de AR en el sujeto.

30 Por ejemplo, la enfermedad o trastorno puede ser asma, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de próstata, enfermedad de Kenney, ciliopatías, paladar hendido, diabetes, cardiopatía, hipertensión, enfermedad inflamatoria intestinal, retraso mental, trastorno del estado de ánimo, obesidad, error de refracción, infertilidad, síndrome de Angelman, enfermedad de Canavan, celiaquía, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, hemocromatosis, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, fenilcetonuria, enfermedad renal poliquística, (PKD1) o 4 (PKD2) síndrome de Prader-Willi, drepanocitosis, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Turner. El método según la reivindicación 48 en el que cáncer es carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares, y carcinomas de células renales, cáncer de vejiga, intestino, mama, 35 cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, y estómago; leucemias; linfomas benignos y malignos, particularmente linfoma de Burkitt y linfoma no de Hodgkin; melanomas benignos y malignos; enfermedades mieloproliferativas; sarcomas, incluyendo sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, glioblastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, 45 meduloblastomas, tumores de células pineales, meningiomas, sarcomas menígeos, neurofibromas, y schwannomas; cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de colon, melanoma; carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms o teratocarcinomas. Por ejemplo, la enfermedad a tratar puede ser cáncer, por ejemplo cáncer de próstata, o enfermedad de Kennedy. El sujeto puede ser un ser humano.

50 También se describen aquí métodos para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad AR en un sujeto, por ejemplo una célula, un tejido, un mamífero, o un paciente humano, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se describe aquí, o una composición que comprende una cantidad eficaz del mismo, y una cantidad eficaz o sinérgica de otro agente bioactivo, a un sujeto que lo necesita, en el que la composición que lo comprende es eficaz para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de AR en el sujeto. La enfermedad a tratar puede ser cáncer, por ejemplo cáncer de próstata, o enfermedad de Kennedy. El sujeto puede ser un ser humano. El agente bioactivo adicional puede ser un agente anticanceroso.

60 También se describe aquí un método para tratar un estado mórbido mediante la degradación de una proteína o polipéptido a través del cual se modula un estado mórbido o afección, que comprende administrar a dicho paciente o sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto como se describe anteriormente aquí, opcionalmente en combinación con un agente bioactivo adicional. El método según la presente descripción se puede usar para tratar un 65 gran número de estados mórbidos o afecciones, incluyendo cáncer, en virtud de la administración de cantidades eficaces de al menos un compuesto descrito aquí.

También se describen aquí métodos para identificar los efectos de la degradación de proteínas de interés en un sistema biológico usando compuestos según la presente descripción.

5 Kits

También se describen aquí kits que comprenden compuestos o composiciones como se describe aquí. El kit puede promocionarse, distribuirse, o venderse como una unidad para llevar a cabo los métodos de la presente descripción. Además, los kits de la presente descripción pueden contener preferiblemente instrucciones, que describen un uso adecuado. Dichos kits se pueden usar convenientemente, por ejemplo, en entornos clínicos, para tratar pacientes que presenten síntomas de, por ejemplo, cáncer, cáncer de próstata o enfermedad de Kennedy.

EJEMPLOS

15 Química General - Análisis y Síntesis

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales/reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se monitorizaron mediante LC-MS y/o cromatografía en capa fina (TLC) sobre papel de aluminio revestido previamente con gel de sílice 60 F₂₅₄ (0,2 mm) o con un soporte de vidrio, y se visualizaron usando luz UV. La cromatografía ultrarrápida (denominada alternativamente "cromatografía ISCO") se realizó usando un ISCO CombiFlash RF 75 PSI o equivalente, con cartuchos de gel de sílice de fase normal RediSep. La TLC preparativa se realizó en placas Whatman LK6F Silica Gel 60A de tamaño 20x20 cm con un grosor de 1000 μ m o equivalente.

Los espectros de RMN ¹H (300 o 400 MHz) y de RMN ¹³C (100,6 MHz) se registraron en espectrómetros Bruker a temperatura ambiente, con TMS o el pico del disolvente residual como patrón interno. Las posiciones de línea o múltiplos se dan en (δ), y las constantes de acoplamiento (J) se dan como valores absolutos en Hercios (Hz). Las multiplicidades en los espectros de RMN ¹H se abrevian como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete), br o ancho (ampliado).

Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron en un sistema de purificación dirigido por UV Waters®, equipado con el módulo de gradiente binario 2545, el manipulador de muestras 2767, y el detector UV/visible 2489, controlado por el software MassLynx V4.1. Todo el trabajo de purificación se completó con las siguientes columnas: columna Atlantis Prep T3 OBD, columna SunFire Prep C18 OBD, y columna XBridge Prep Phenyl OBD. Las fases móviles fueron agua (con 0,1% de TFA o 0,01% de NH₄HCO₃) y acetonitrilo; todos los reactivos utilizados fueron de grado HPLC. El caudal fue 30 ml/min. Después de las columnas, un divisor de caudales de columna de LC 1:1000 permitió la transferencia de una pequeña porción del eluyente al detector UV. La fuente de electropulverización se ajustó a un voltaje capilar de 3,0 kV, un voltaje de cono de 30 V, una temperatura de fuente de 110°C, una temperatura de desolvatación de 350°C, un caudal de gas de desolvatación de 600 l/h, y un caudal de gas de cono de 60 l/h. Para el analizador, el multiplicador se fijó en 550 para el método de ajuste preparativo.

Los datos analíticos de LC-MS se recopilaron en un Shimadzu LCMS-2020 con una fase móvil de TFA al 0,05% en acetonitrilo (A) y TFA al 0,05% en agua de grado HPLC (B); 0,1% de FA en acetonitrilo (A) y 0,1% de FA en agua de grado HPLC (B); acetonitrilo (A) y bicarbonato de amonio 5 mM en agua de grado HPLC (B).

Shimadzu LCMS-2020 equipado con bombas LC-20AD o 30AD, SPD-M20A PDA y Alltech 3300 ELSD. El sistema usa las siguientes condiciones para 2,0 min, 2,6 min, 3 min, 3,6 min, 5 min o 5,6 min de tiempo de ejecución.

Ejecución de 2,0 minutos: columna Kinetex XB-C 18 100A, 2,6 μ m, 3,0 $\times$ 50 mm. El caudal es 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es 2,0 min, y los perfiles de gradiente son 0,01 min 10% A, 1,10 min 100% A, 1,60 min 100% A, 1,70 min 10% A, 2,00 min 10% A.

Ejecución de 2,6 minutos: columna Shim-pack VP-ODS, 2,2 μ m, 3,0 $\times$ 50 mm. El caudal es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es 2,6 min, y los perfiles de gradiente son 0,01 min 5% A, 1,20 min 100% A, 2,20 min 100% A, 2,30 min 5% A, 2,60 min 5% A.

Ejecución de 3,0 minutos: columna ACE UltraCore Super C18, 2,5 μ m, 3,0 $\times$ 50 mm. El caudal es 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es 3,0 min, y los perfiles de gradiente son 0,01 min 10% A, 2,00 min 95% A, 2,60 min 95% A, 2,70 min 10% A, 3,00 min 10% A.

Ejecución de 3,6 minutos: columna Shim-pack VP-ODS, 2,2 μ m, 3,0 $\times$ 50 mm. El caudal es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es 3,6 min, y los perfiles de gradiente son 0,01 min 5% A, 2,20 min 100% A, 3,20 min 100% A, 3,30 min 5% A, 3,60 min 5% A.

Ejecución de 5,0 minutos: columna ACE UltraCore Super C18, 2,5 μm , 3,0 $\times$ 50 mm. El caudal es 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es 5,0 min, y los perfiles de gradiente son 0,01 min 10% A, 4,00 min 60% A, 4,70 min 60% A, 4,80 min 10% A, 5,00 min 10% A.

- 5 Ejecución de 5,6 minutos: columna Shim-pack VP-ODS, 2,2 μm , 3,0 $\times$ 50 mm. El caudal es de 1,5 ml/min, el tiempo de ejecución es 5,6 min, y los perfiles de gradiente son 0,01 min 5% A, 3,00 min 50% A, 5,00 min 50% A, 5,20 min 5% A, 5,60 min 5% A

- 10 Alternativamente, los datos analíticos de LC-MS se recopilaron en un espectrómetro de masas Agilent infinity 1260 LC, Agilent 6230 TOF. El análisis se lleva a cabo en una columna Poroshell 120 EC C18 (50 mm $\times$ 3,0 mm de diámetro interno, 2,7 μm de diámetro de empaquetamiento) a 45°C.

Los disolventes empleados son:

- 15 A = disolución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua.

B = disolución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

Los gradientes empleados son los siguientes:

20

Tabla 1. Gradientes de columna ejemplares.

Tiempo (minutos)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
4.0	1	1	99
4.1	1	95	5
4.5	1	95	5

- 25 La detección UV es una señal promediada de una longitud de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registran en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo positivo.

A menos que se señale de otro modo, todos los compuestos se prepararon con una pureza de LC-MS >95%.

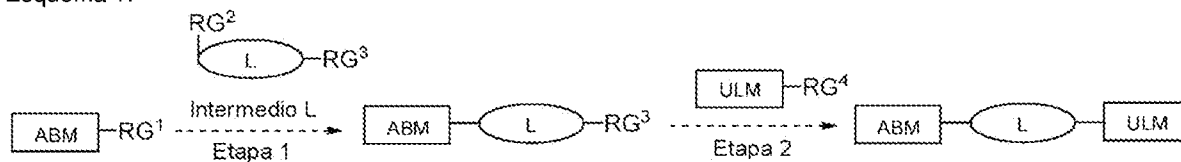
Síntesis Química

30

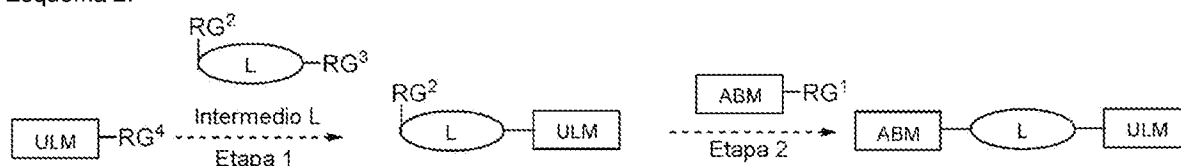
Un PROTAC de ABM-L-ULM, o sus sales farmacéuticamente aceptables, formas polimórficas, profármacos, formas de solvatos, y derivados de los mismos que contienen isótopos, pueden prepararse mediante los enfoques generales que se describen a continuación (Esquemas 1 y 2, y Esquemas Generales 1-122, 1A-22A, y 1B-25B), junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los expertos en la técnica.

35

Esquema 1:

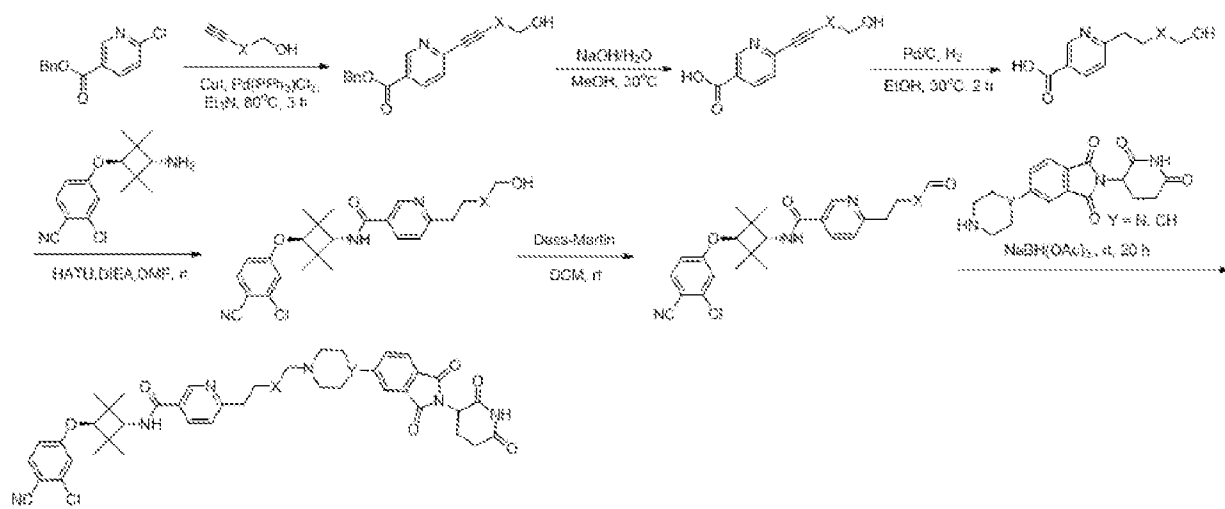


Esquema 2:

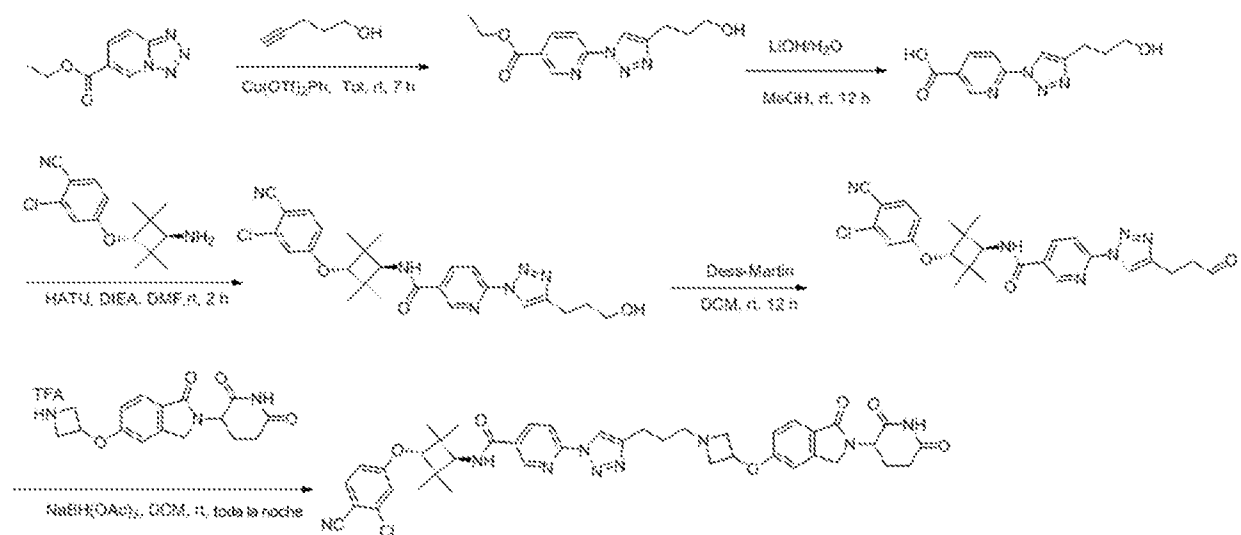


40

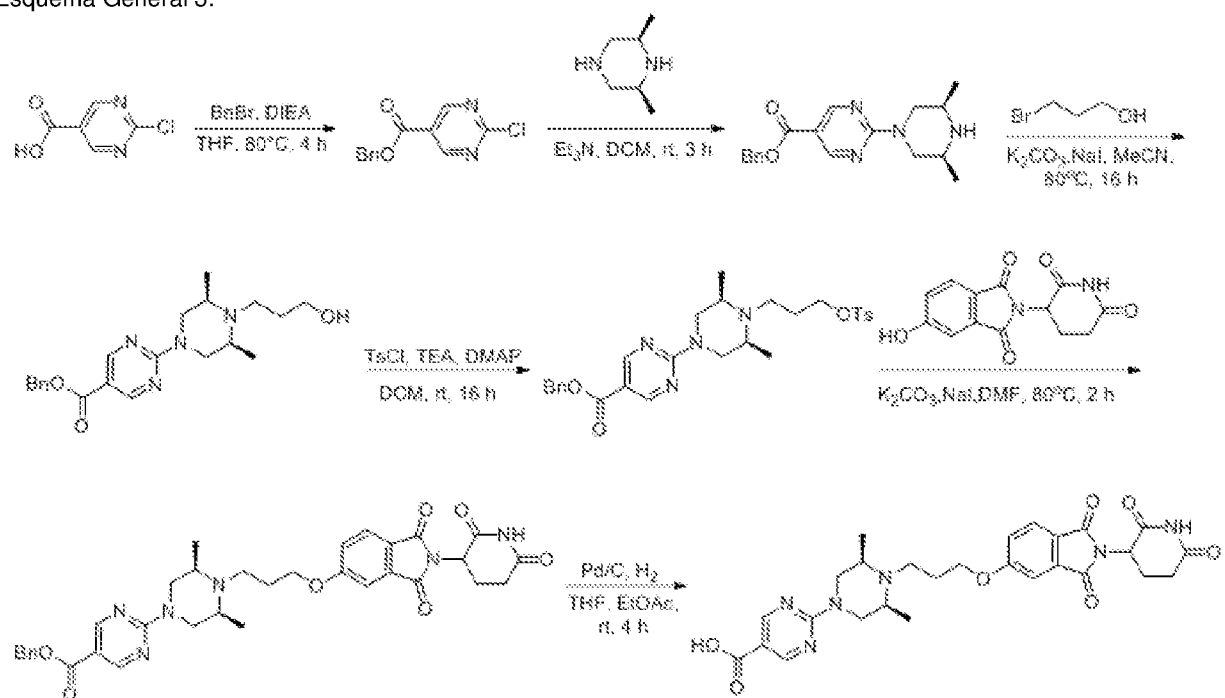
Esquema General 1:



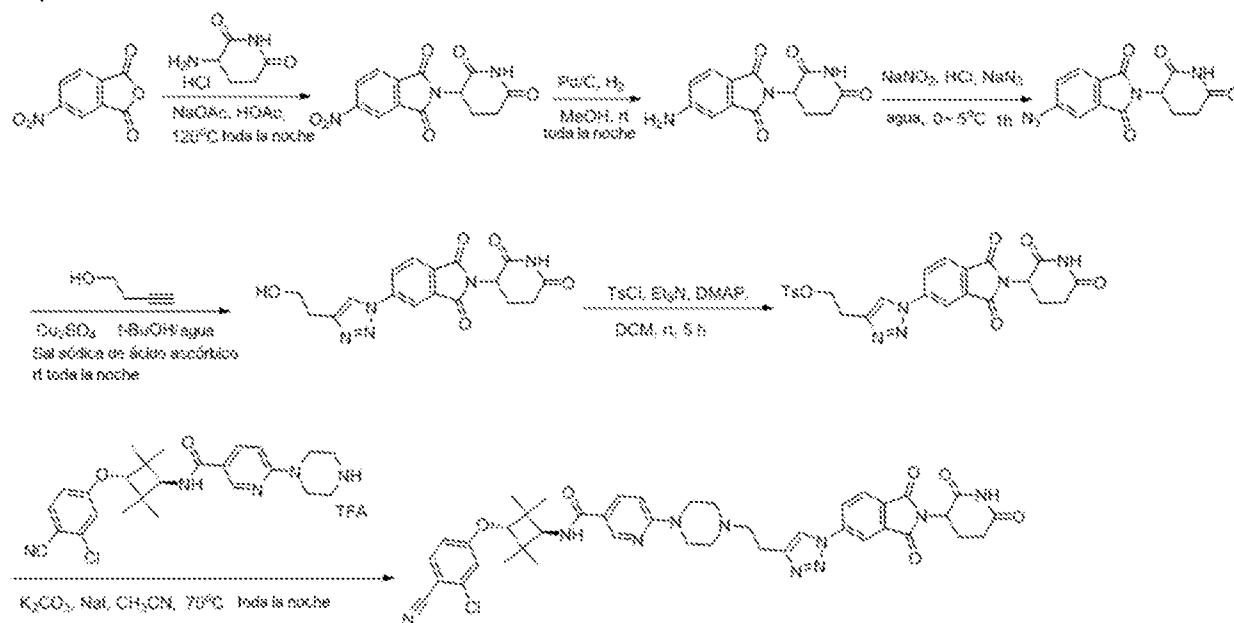
Esquema General 2:



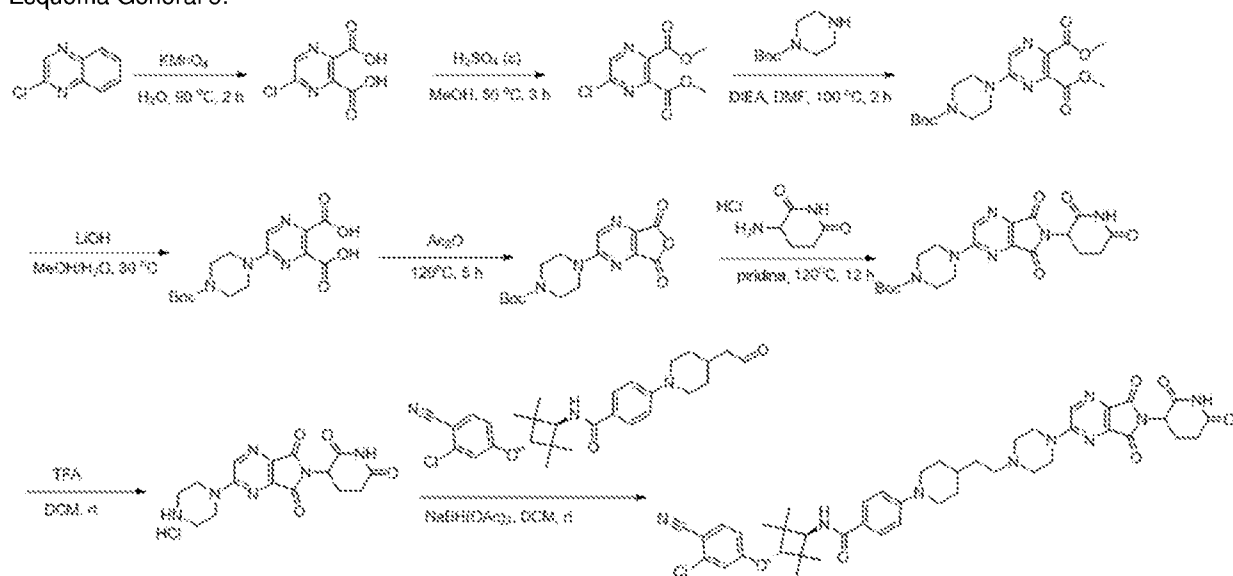
Esquema General 3:



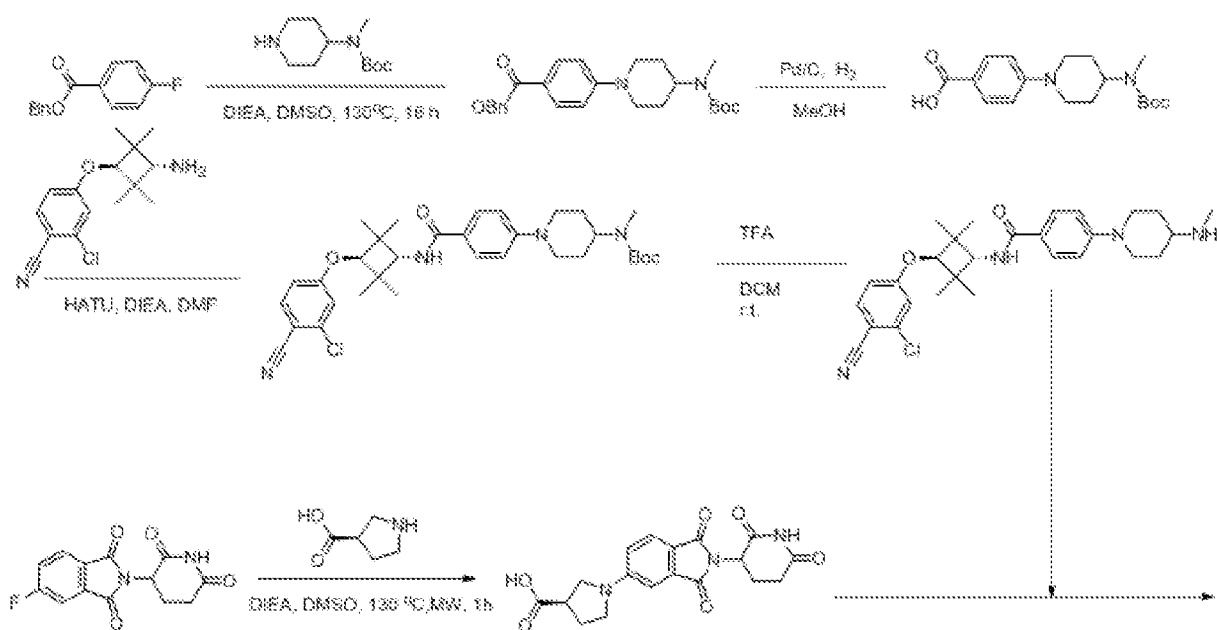
Esquema General 4:



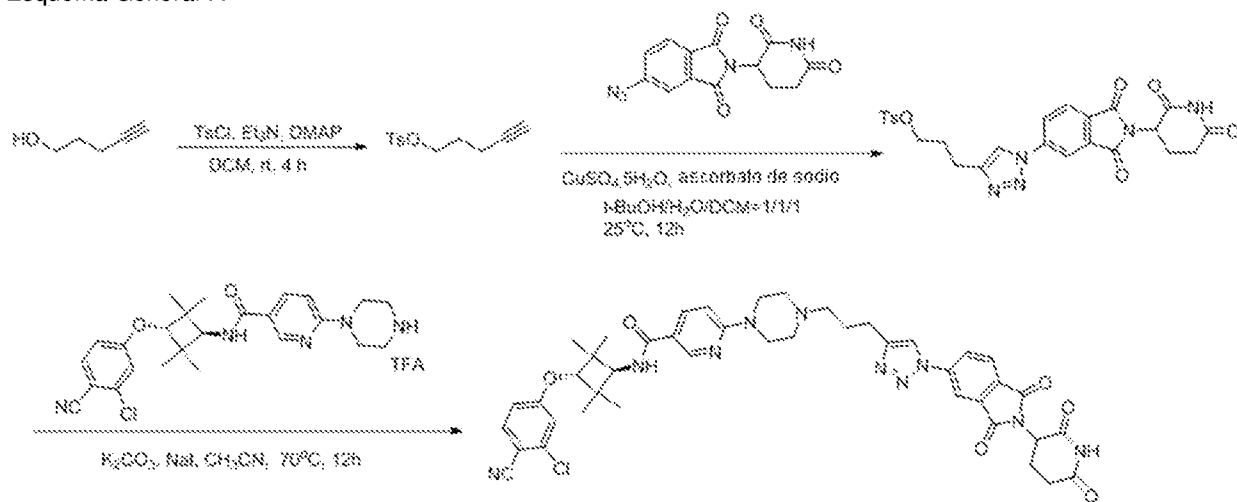
Esquema General 5:



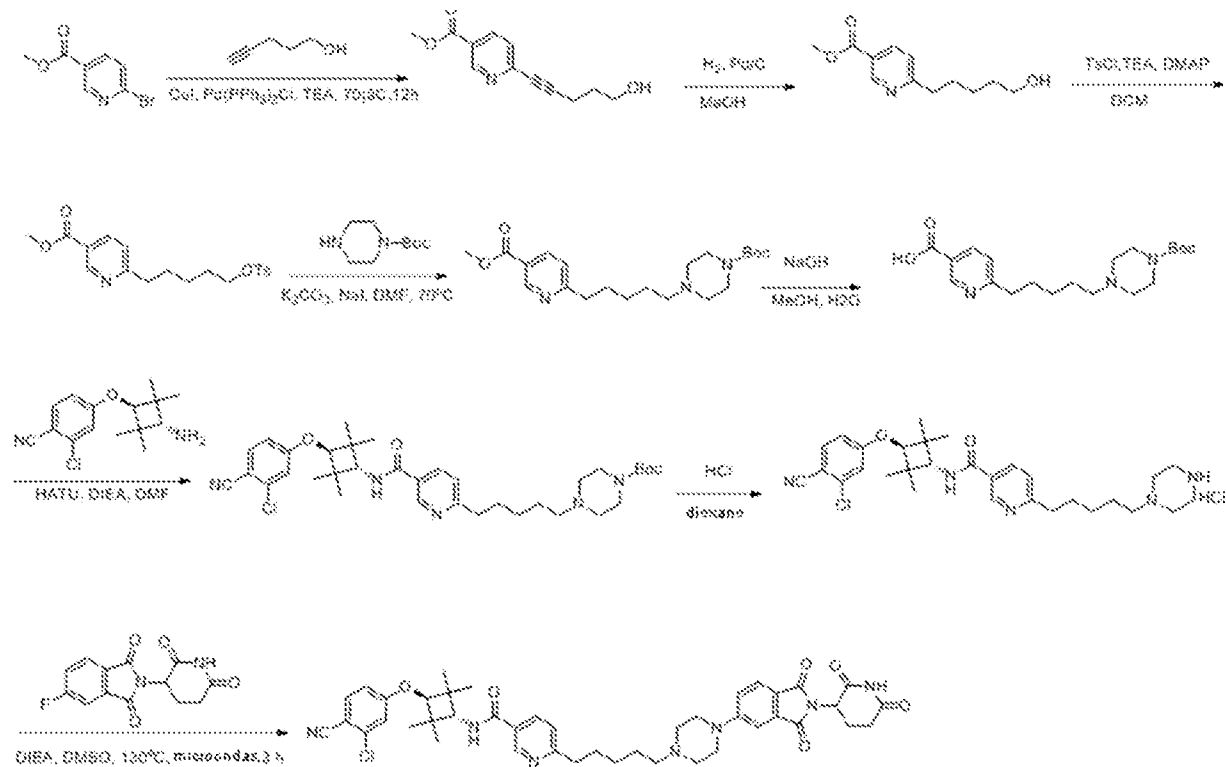
5 Esquema General 6:



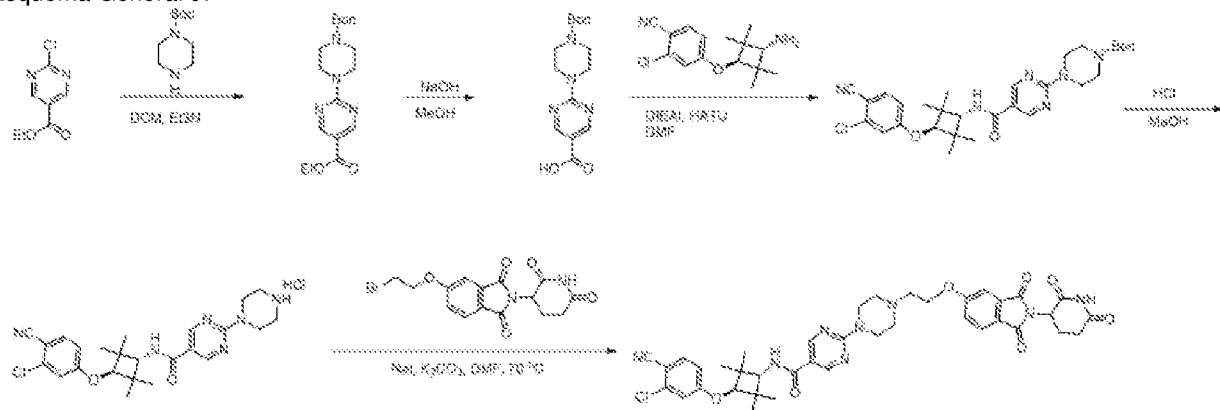
Esquema General 7:



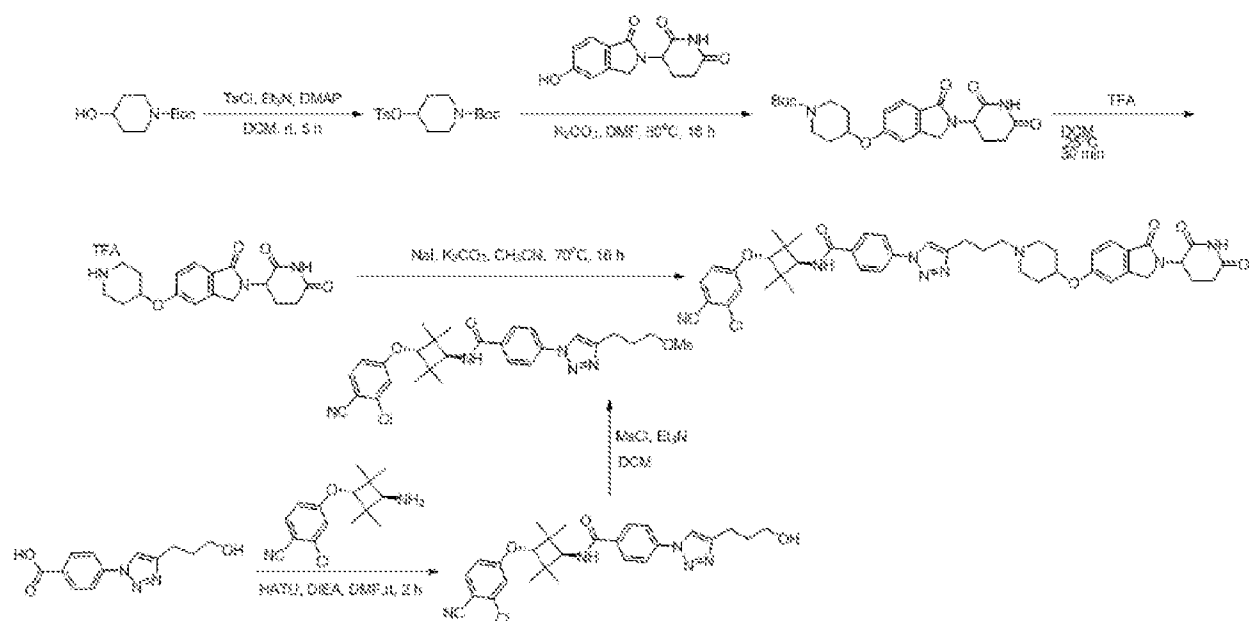
Esquema General 8:



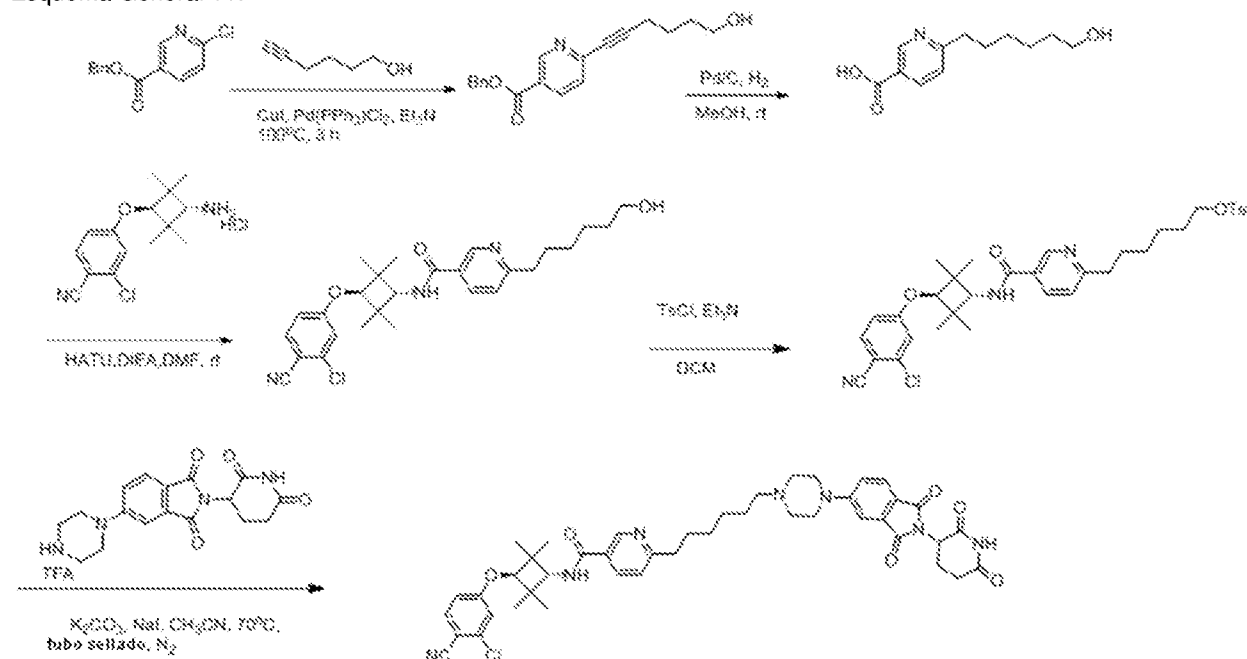
Esquema General 9:



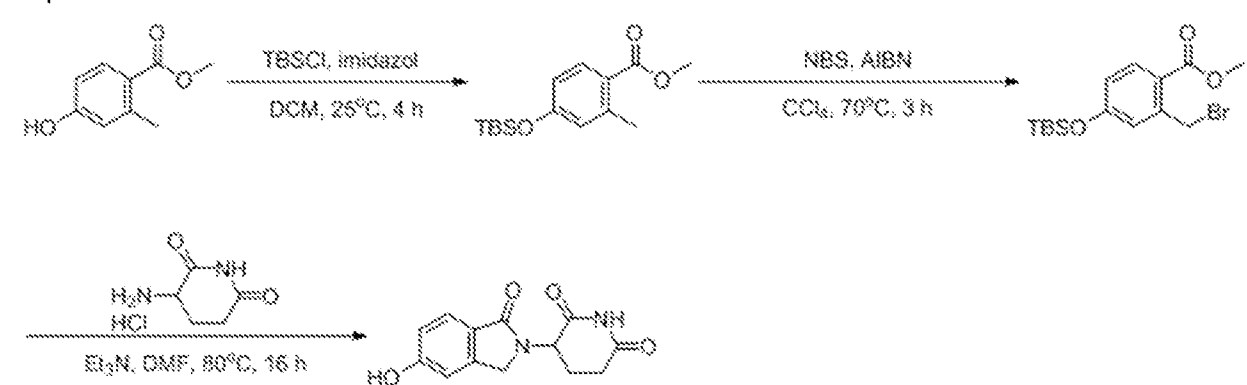
Esquema General 10:



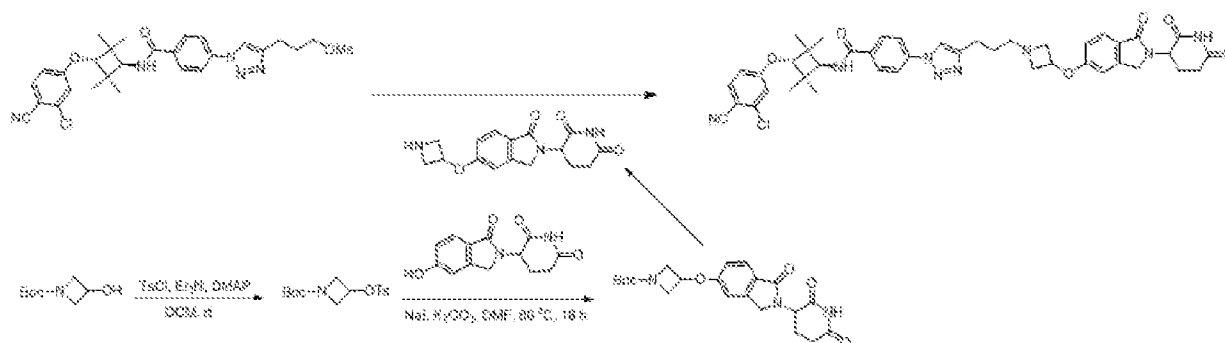
Esquema General 11:



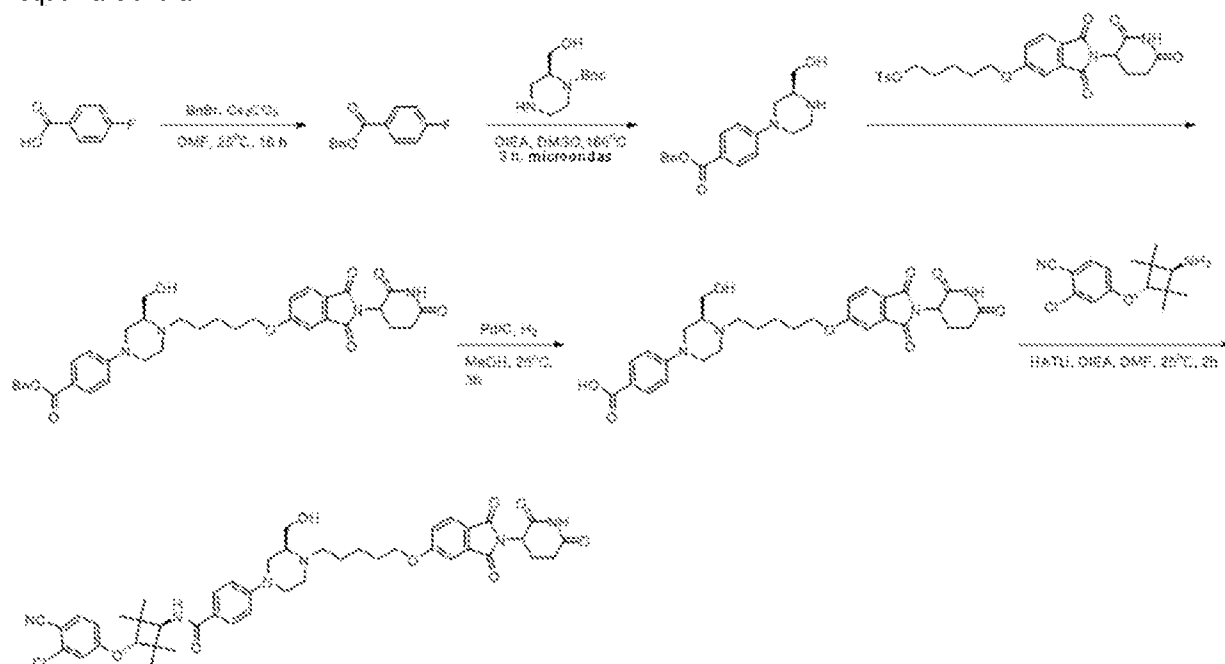
Esquema General 12:



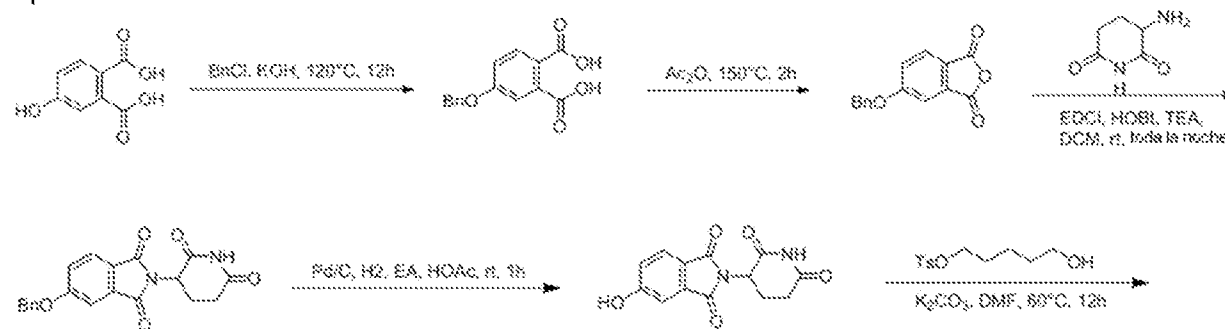
Esquema General 13:



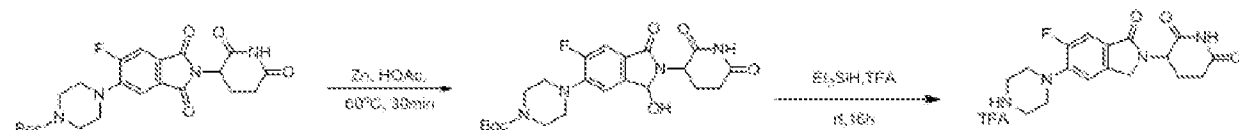
Esquema General 14:



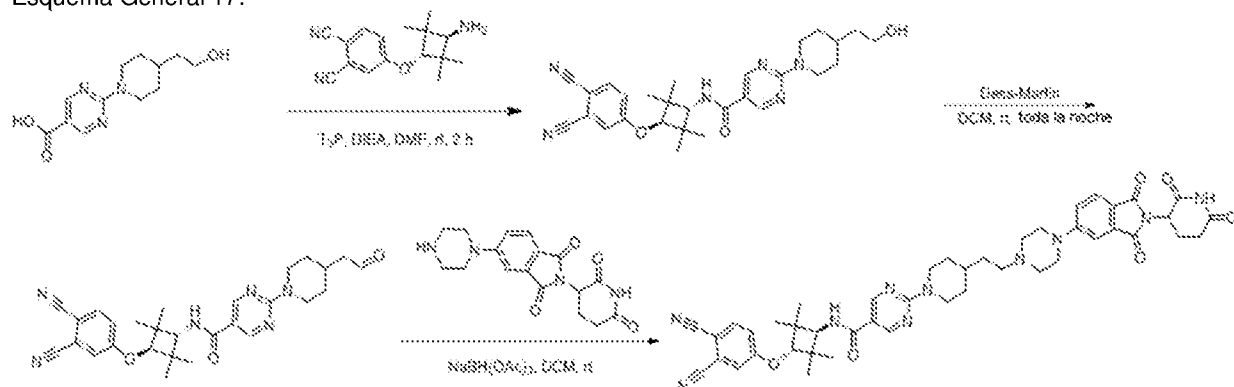
Esquema General 15:



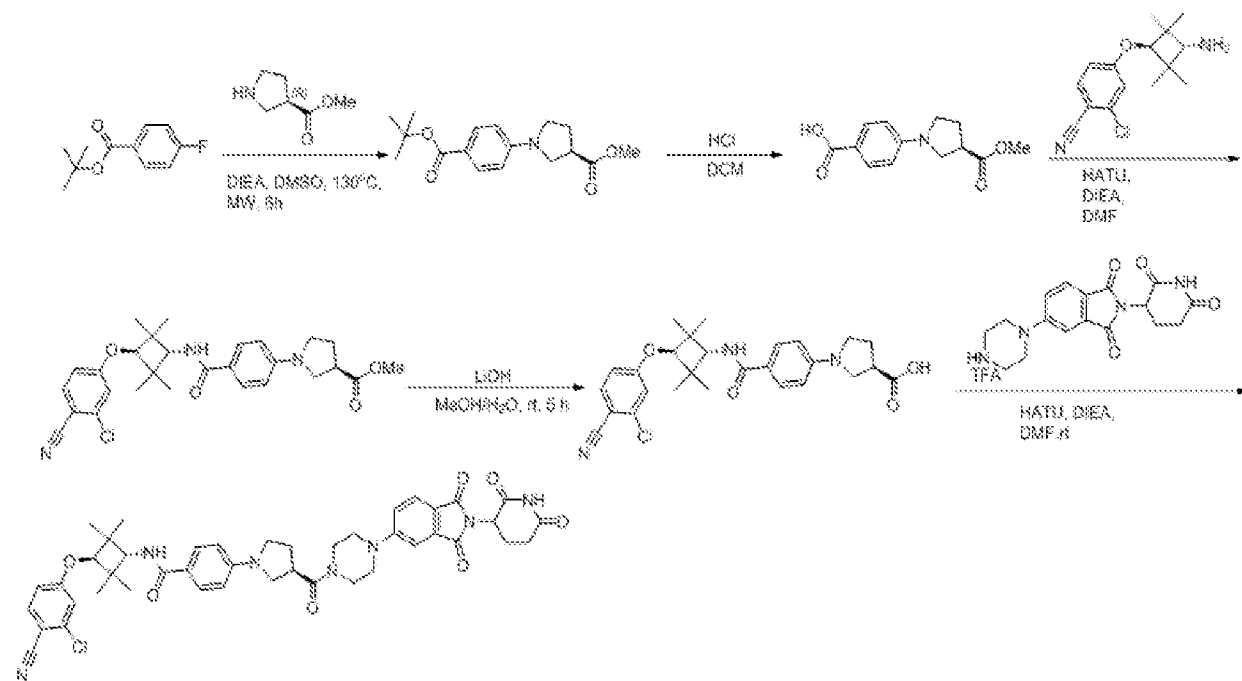
Esquema General 16:



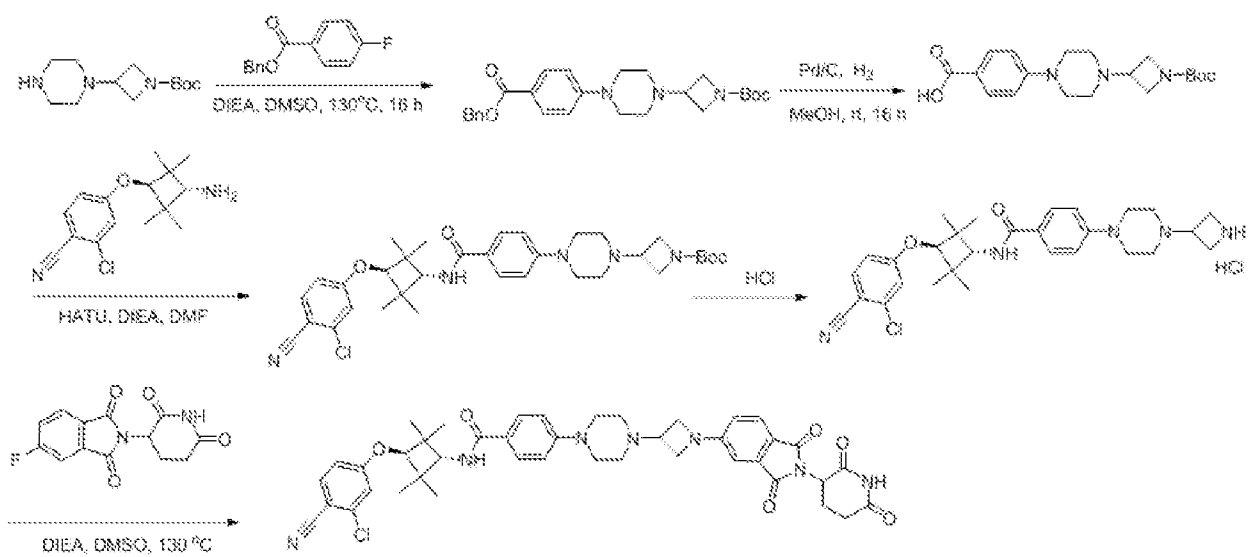
Esquema General 17:



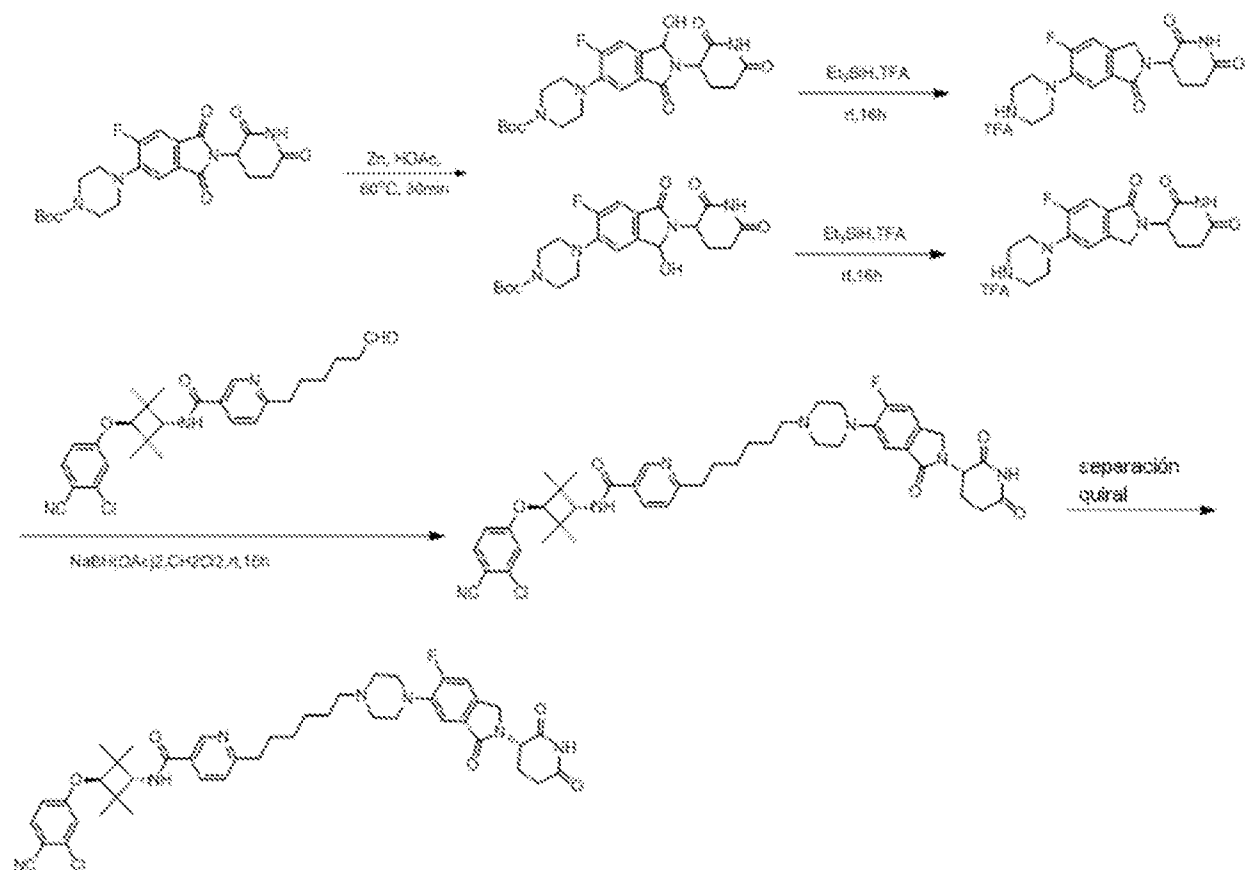
Esquema General 18:



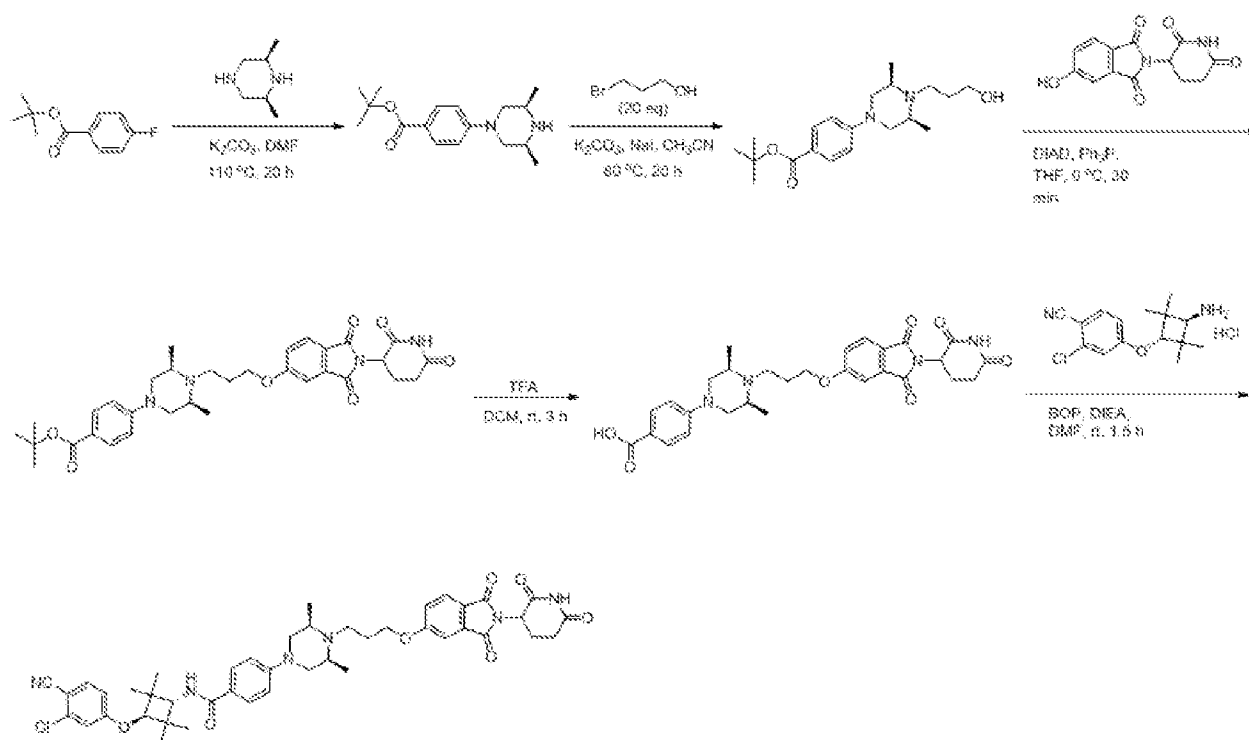
Esquema General 19:



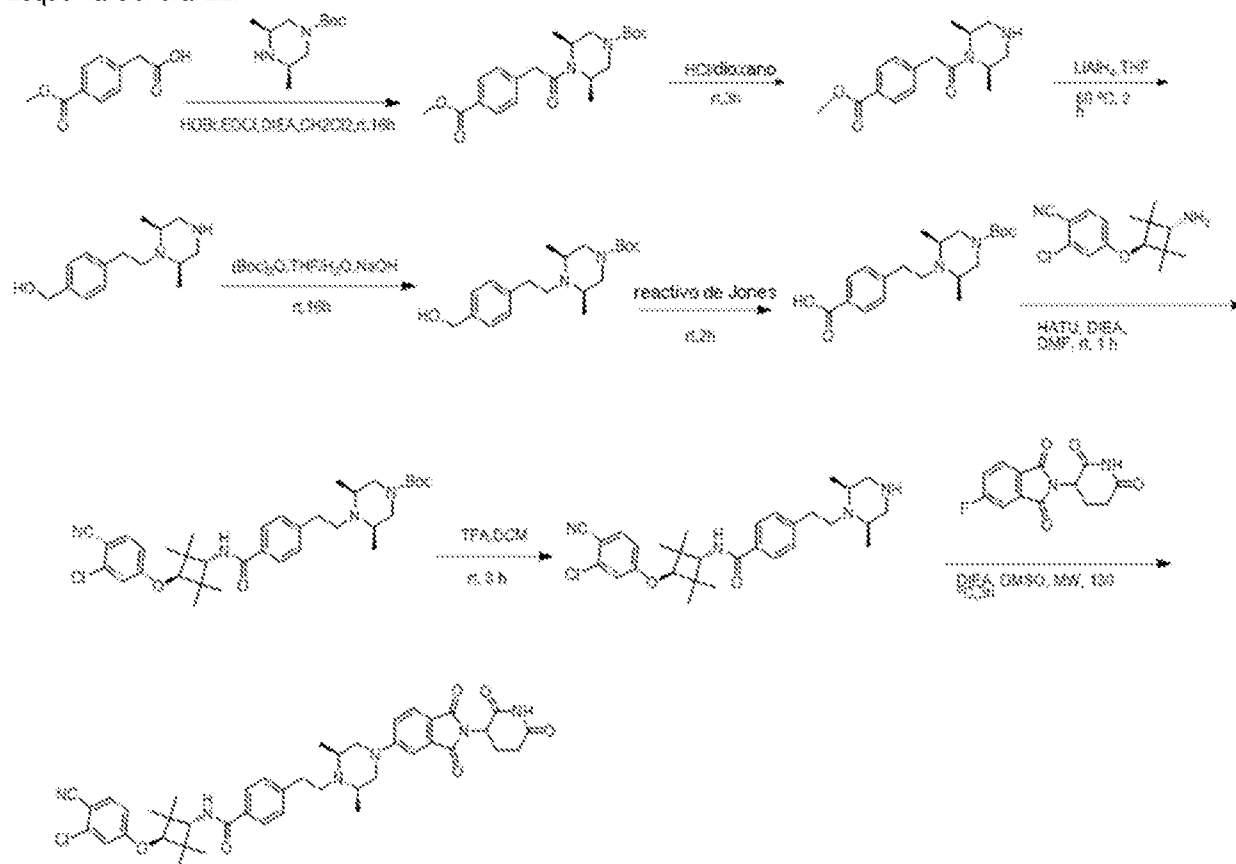
Esquema General 20:



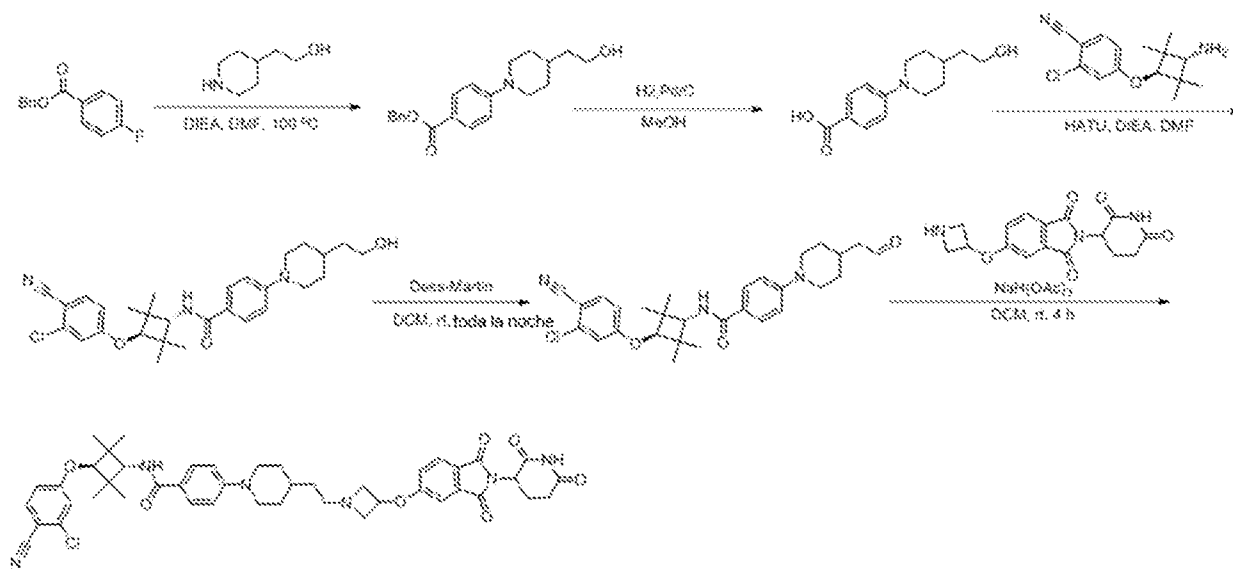
Esquema General 21:



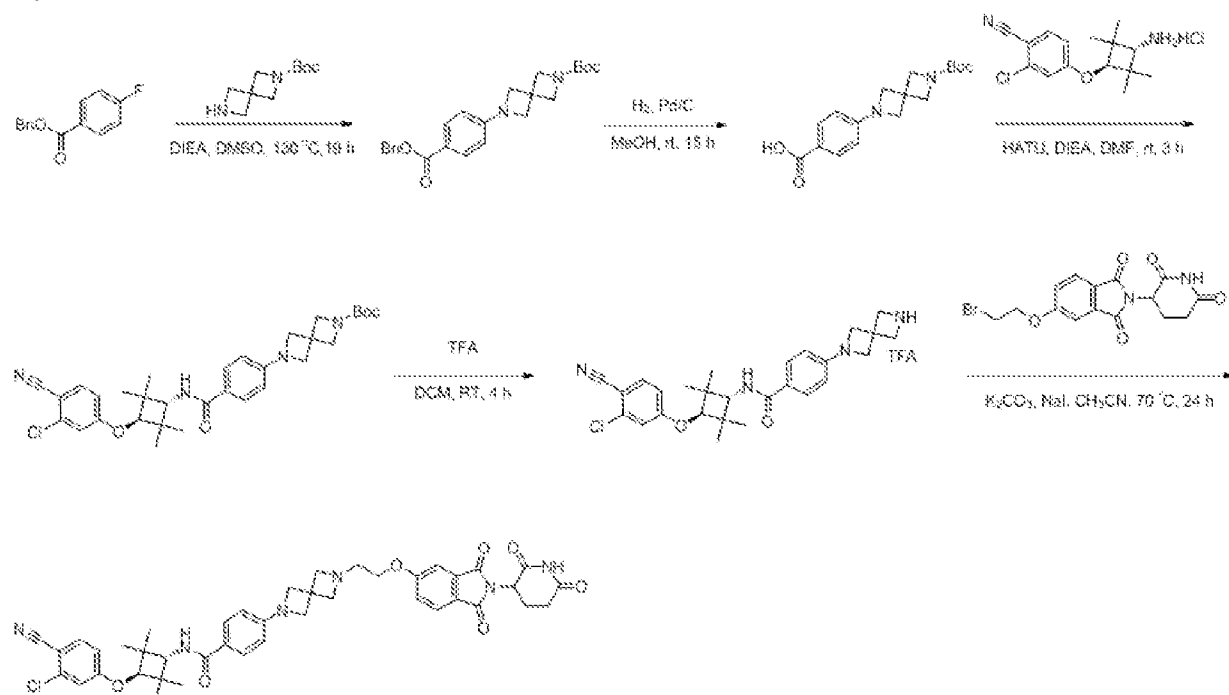
Esquema General 22:



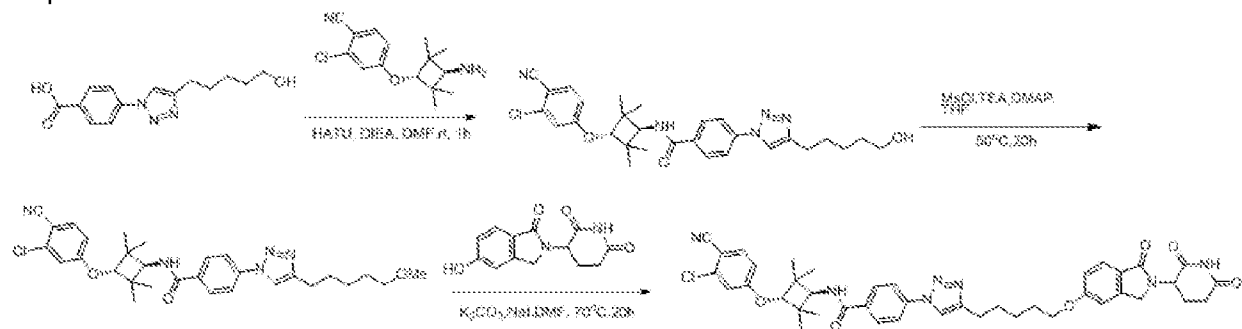
Esquema General 23:



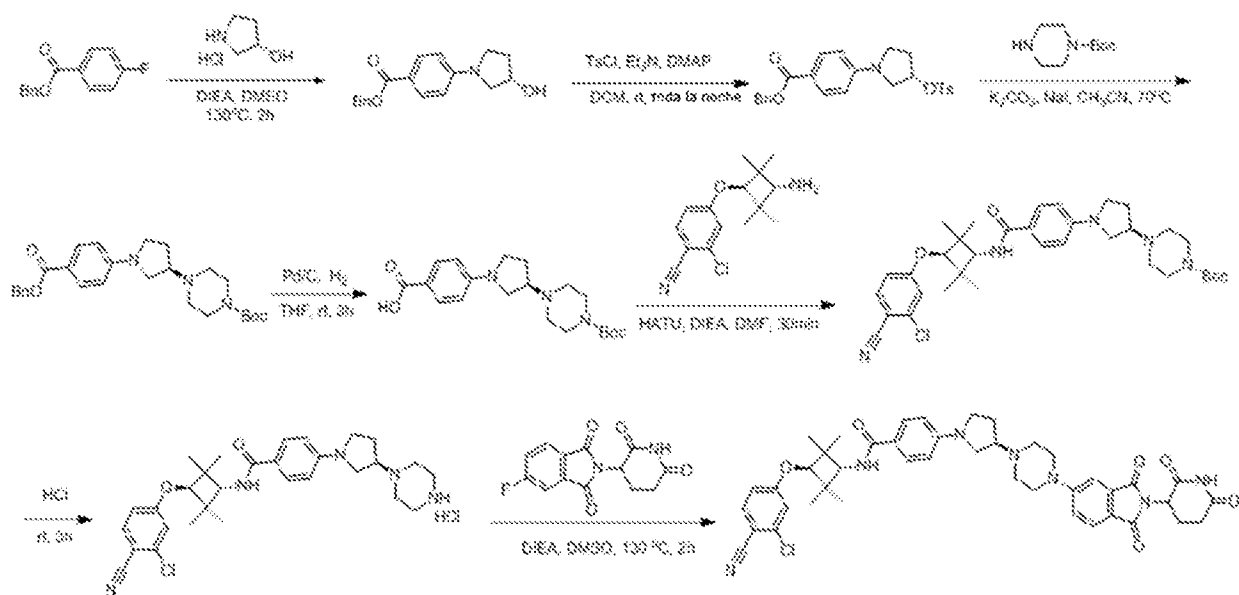
Esquema General 24:



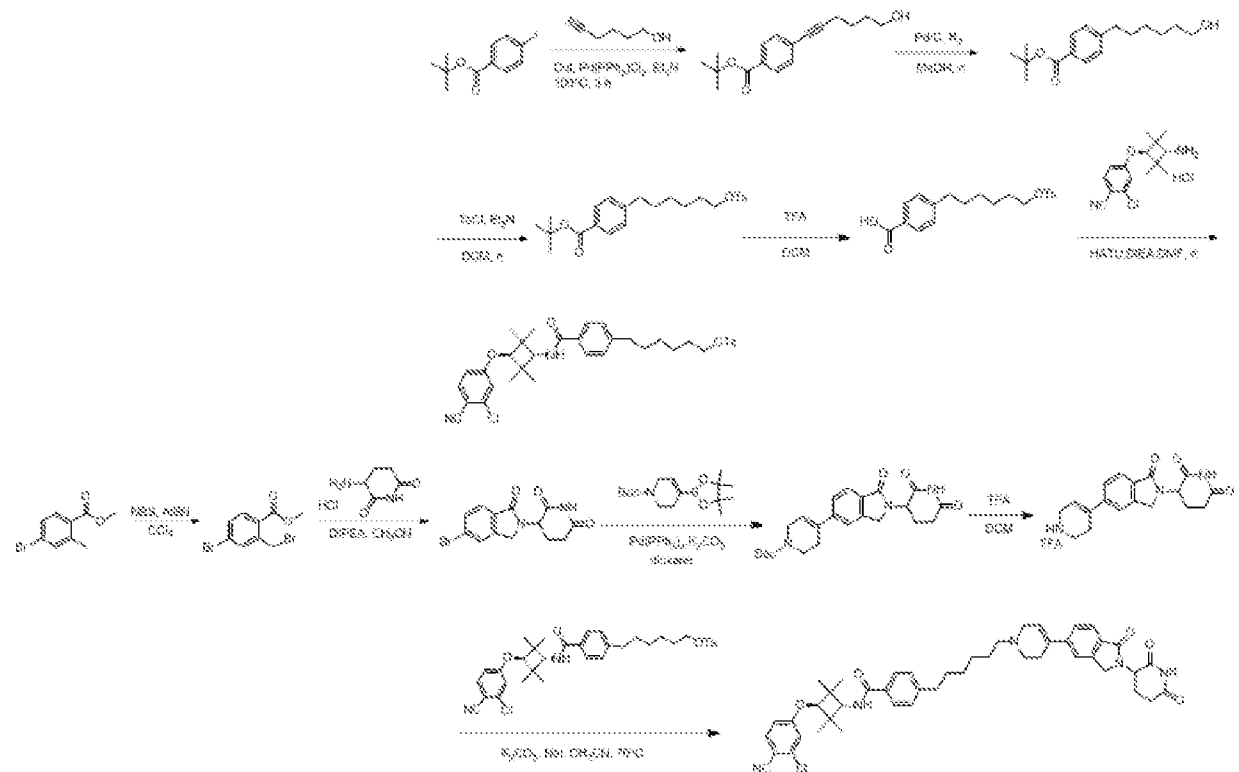
Esquema General 25:



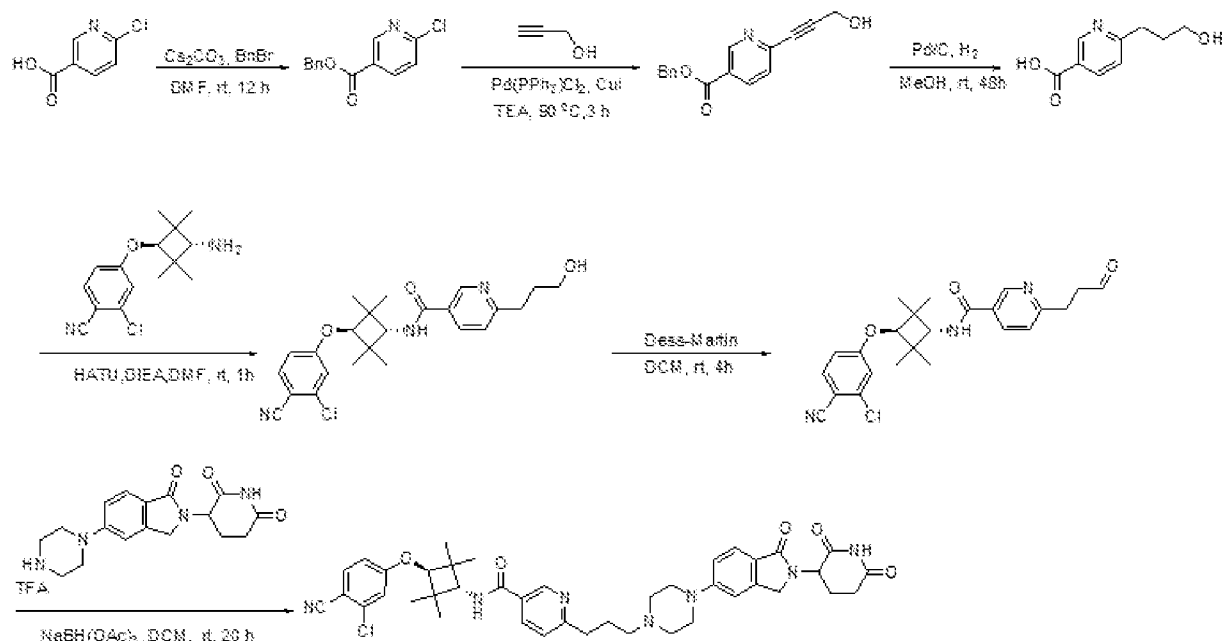
Esquema General 26:



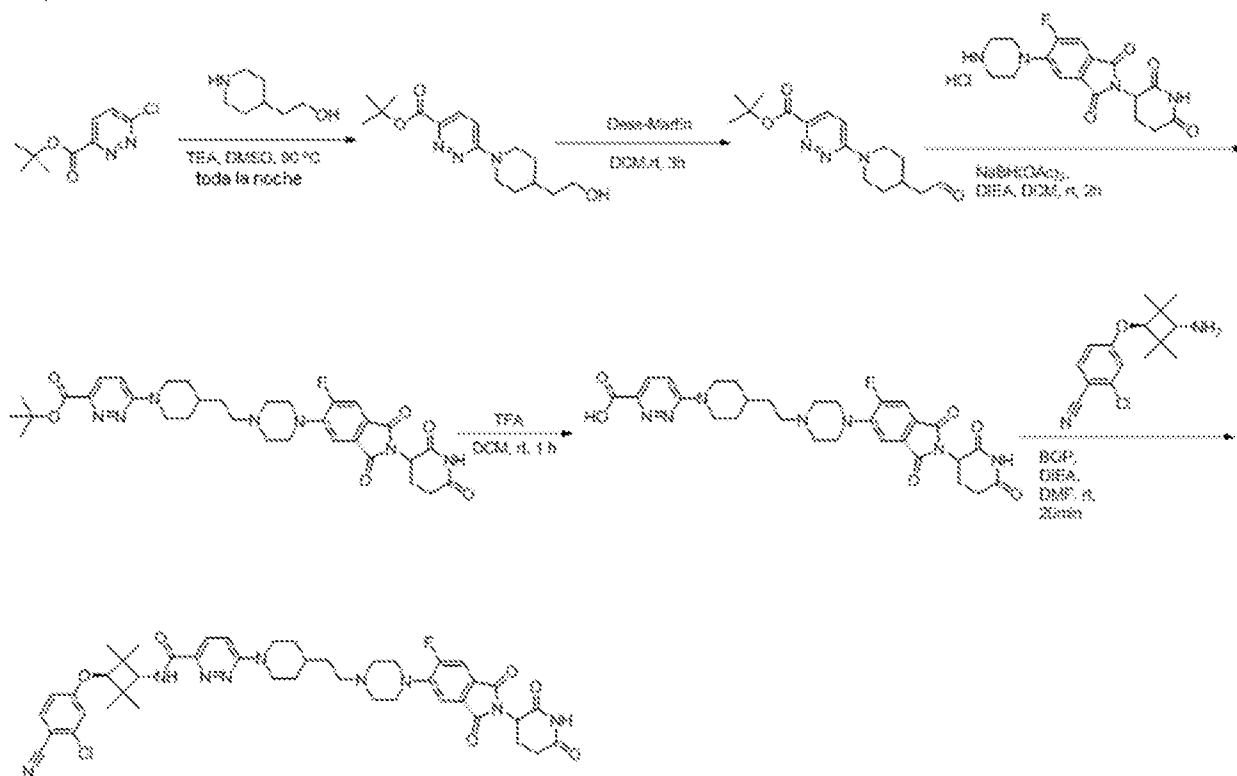
Esquema General 27:



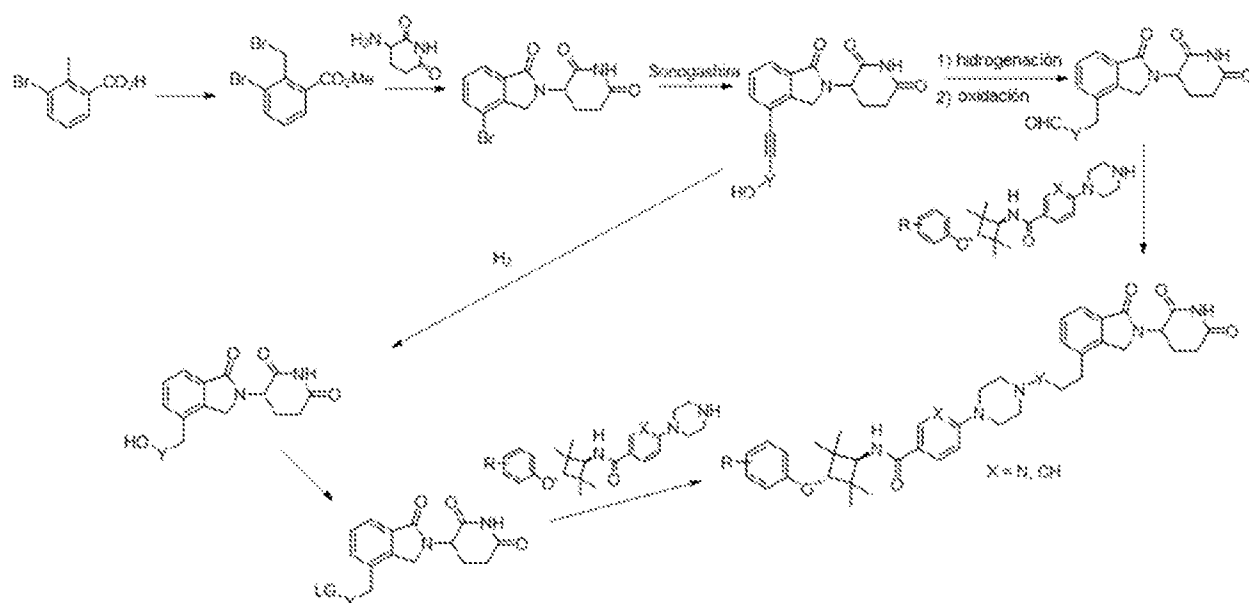
Esquema General 28:



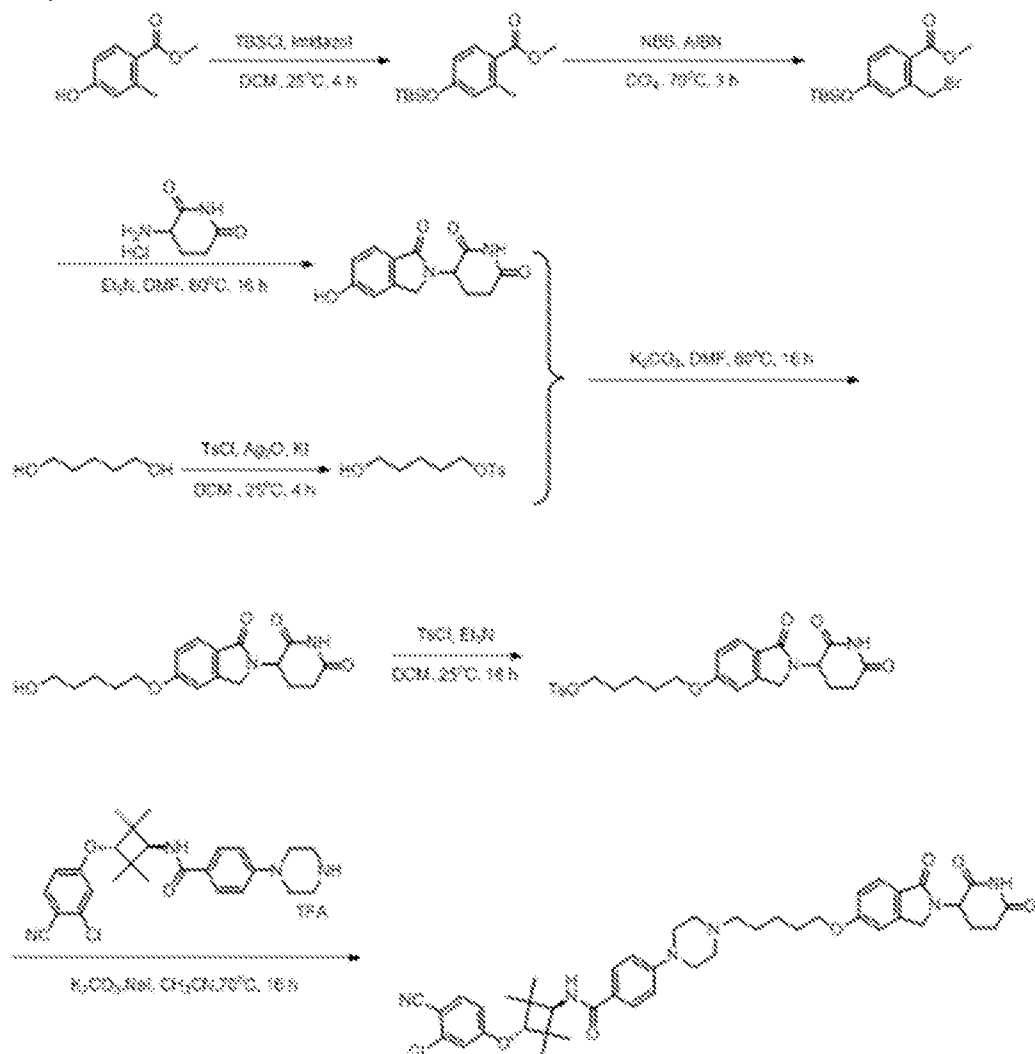
Esquema General 29:



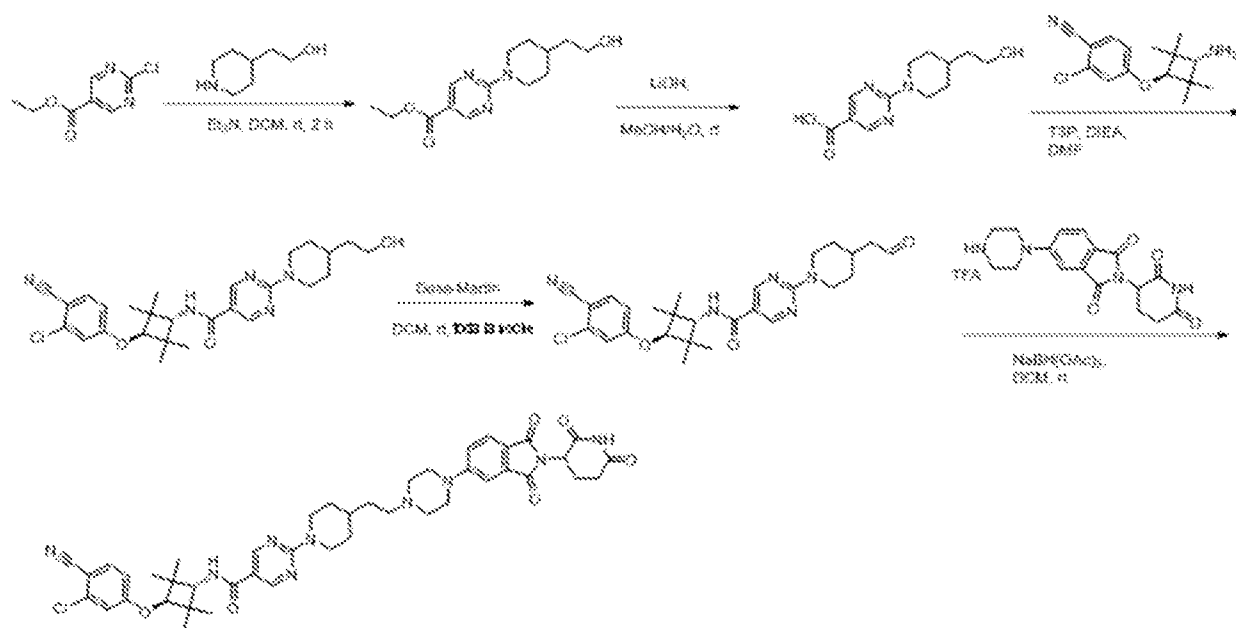
Esquema General 30:



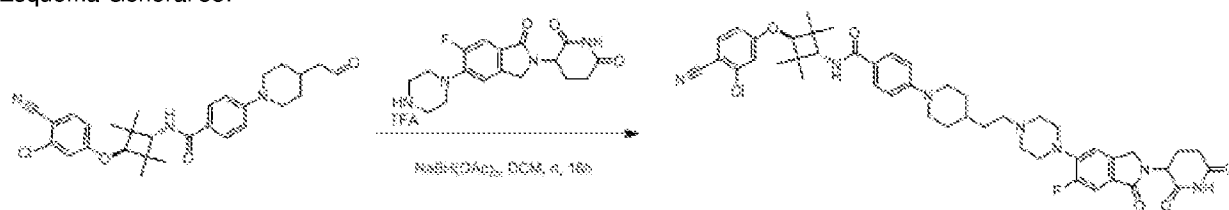
Esquema General 31:



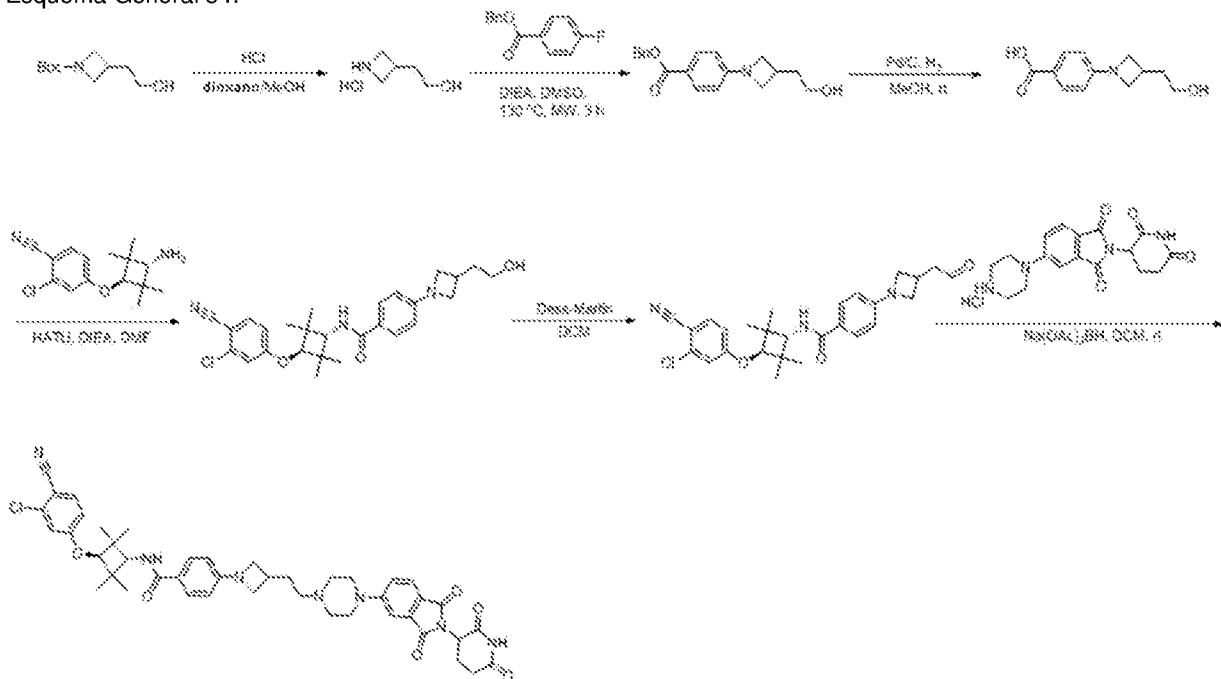
Esquema General 32:



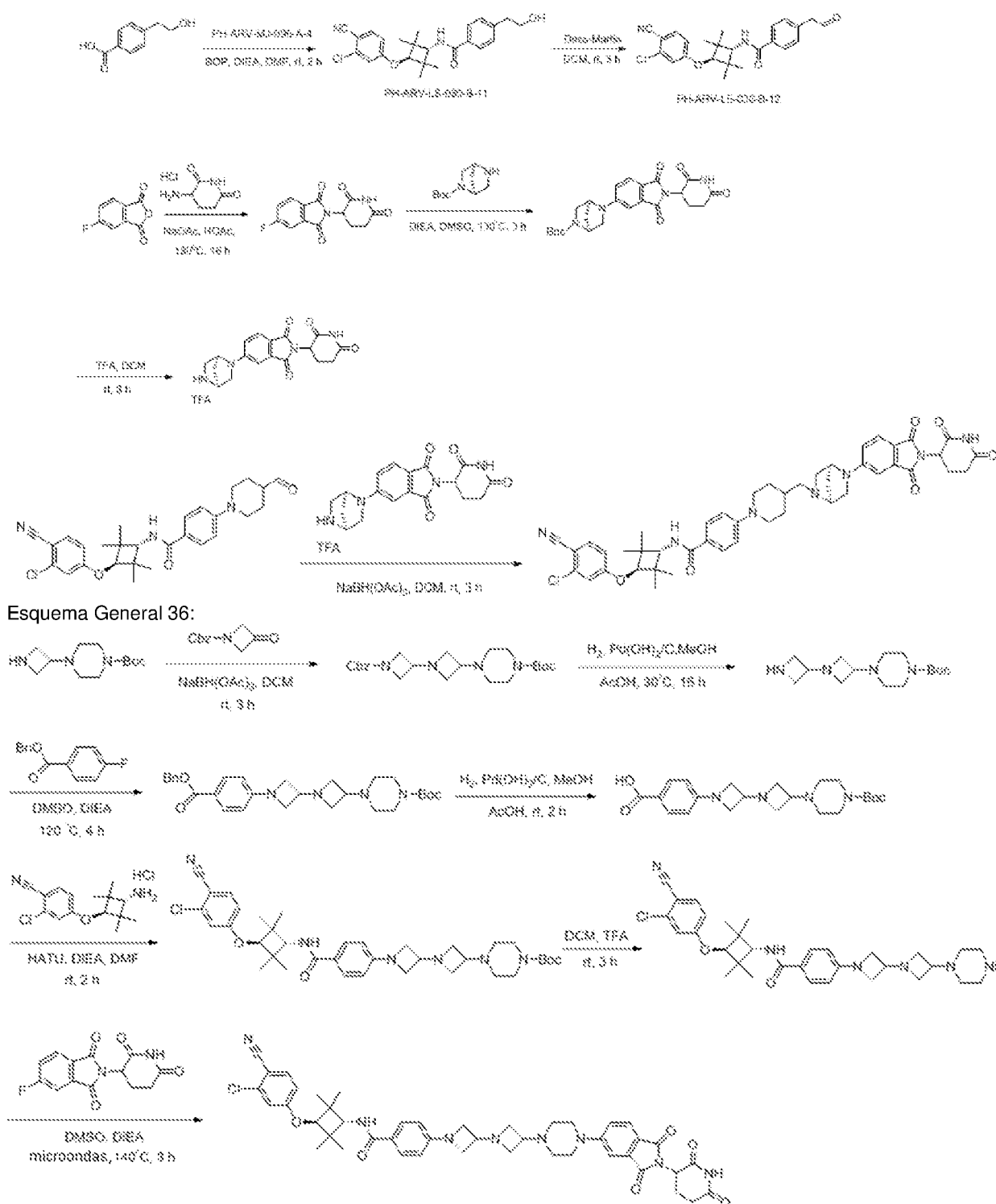
Esquema General 33:

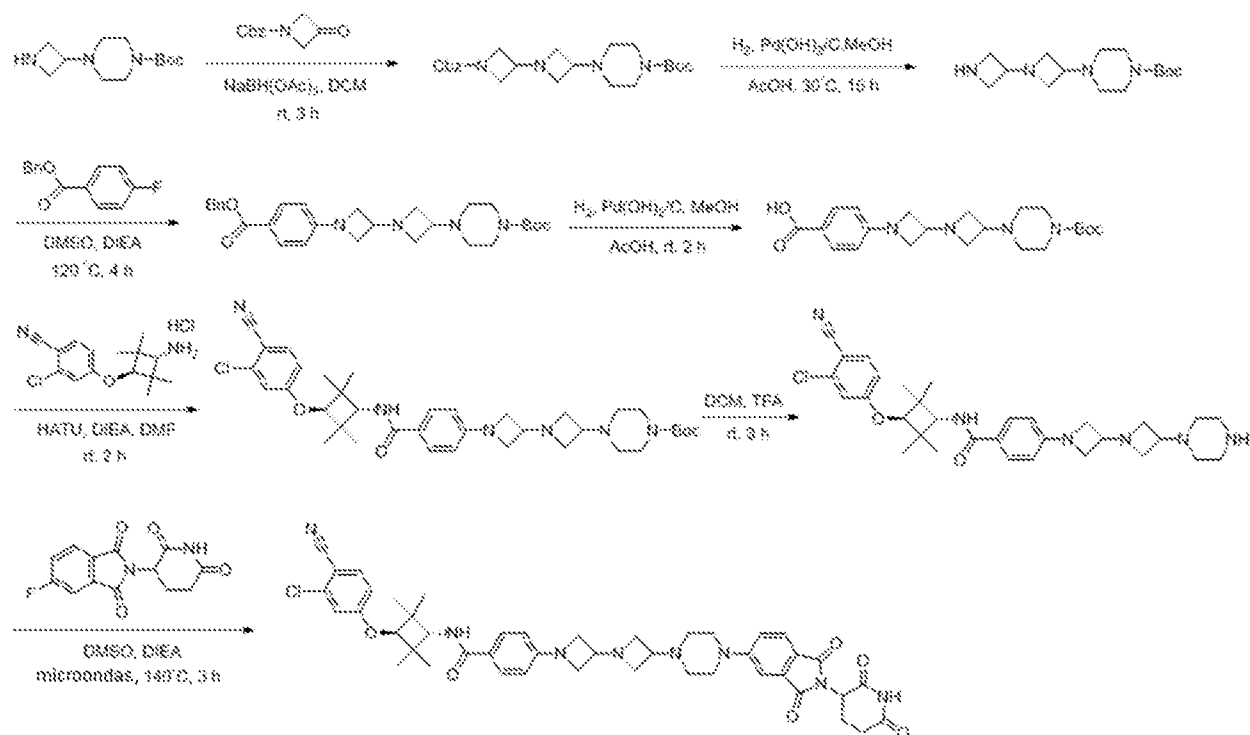


Esquema General 34:

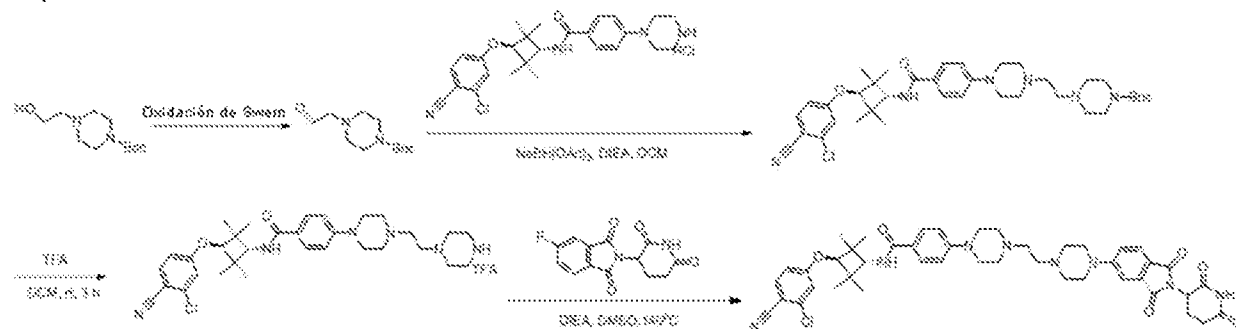


Esquema General 35:

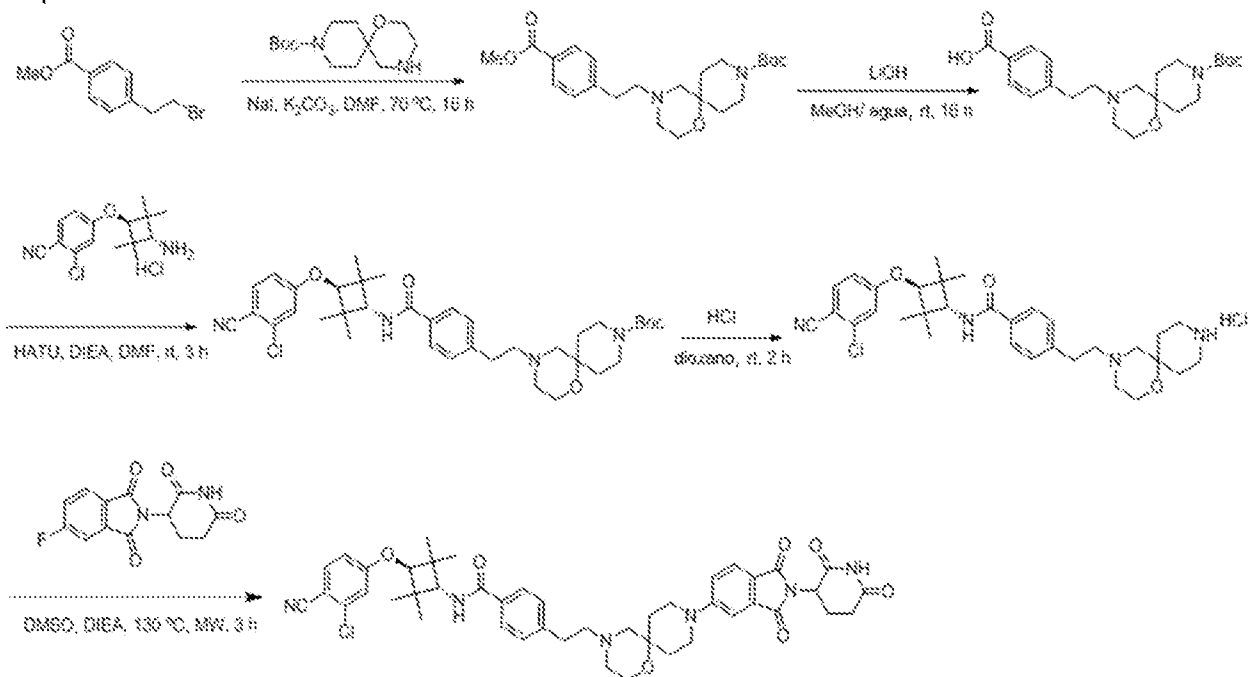




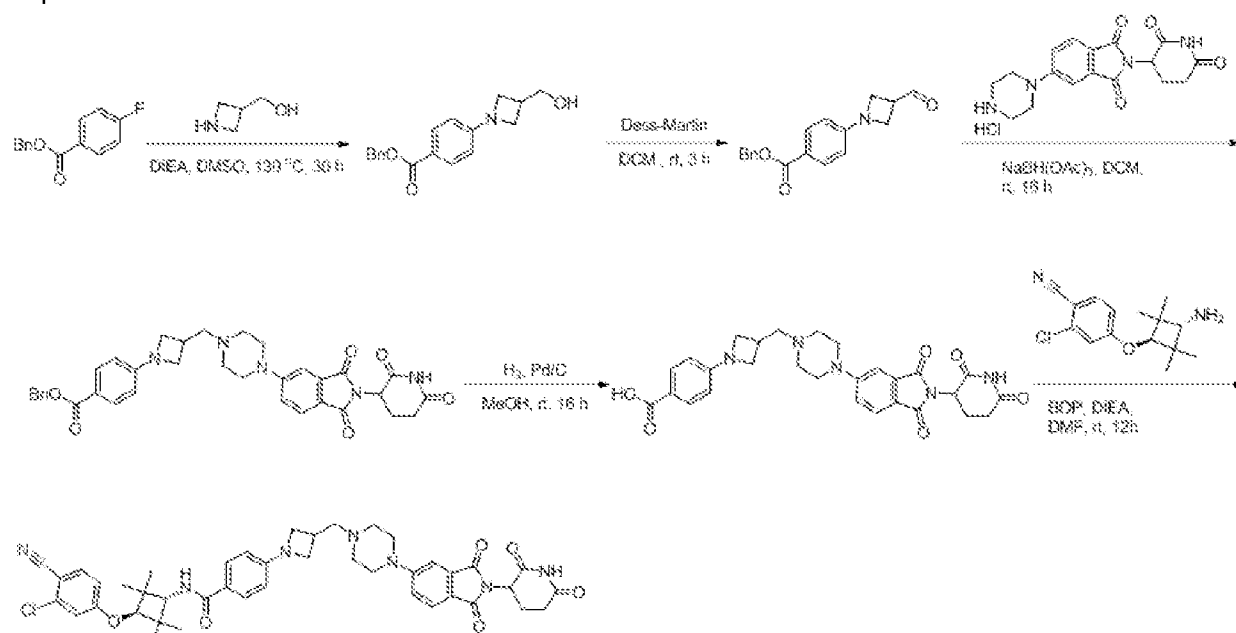
Esquema General 38:



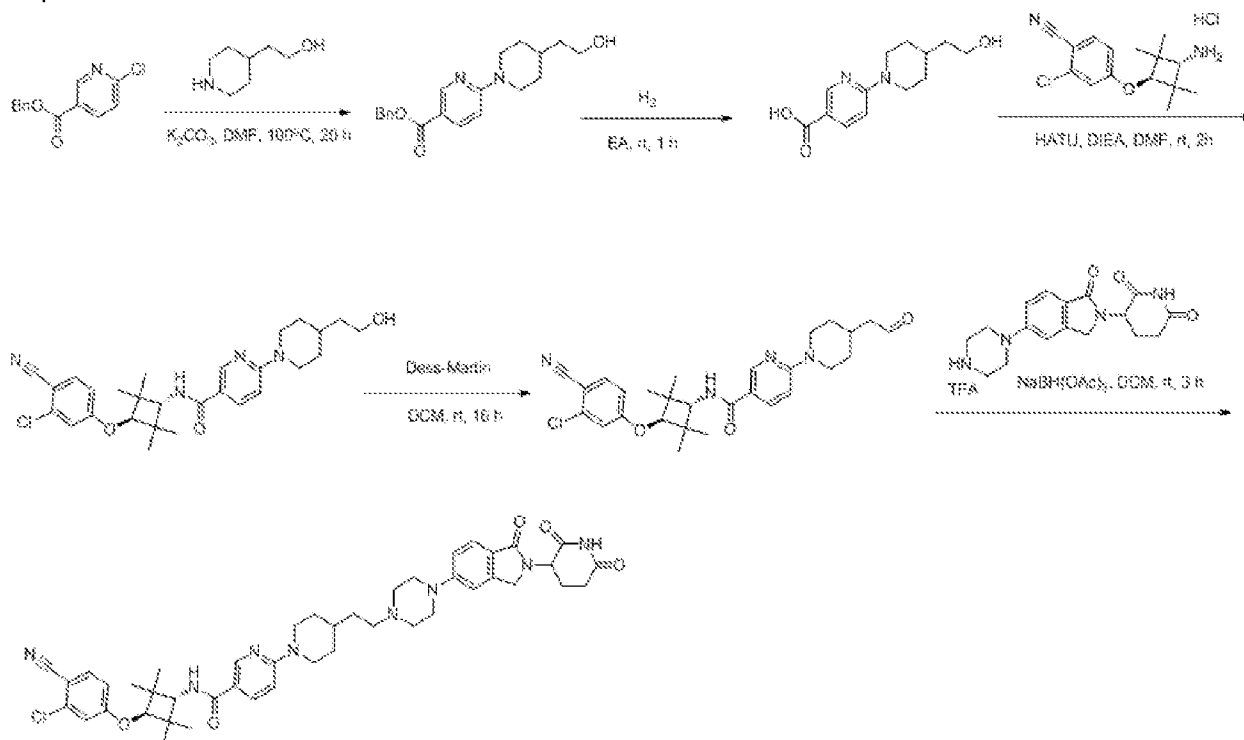
Esquema General 39:



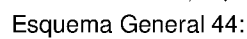
Esquema General 40:

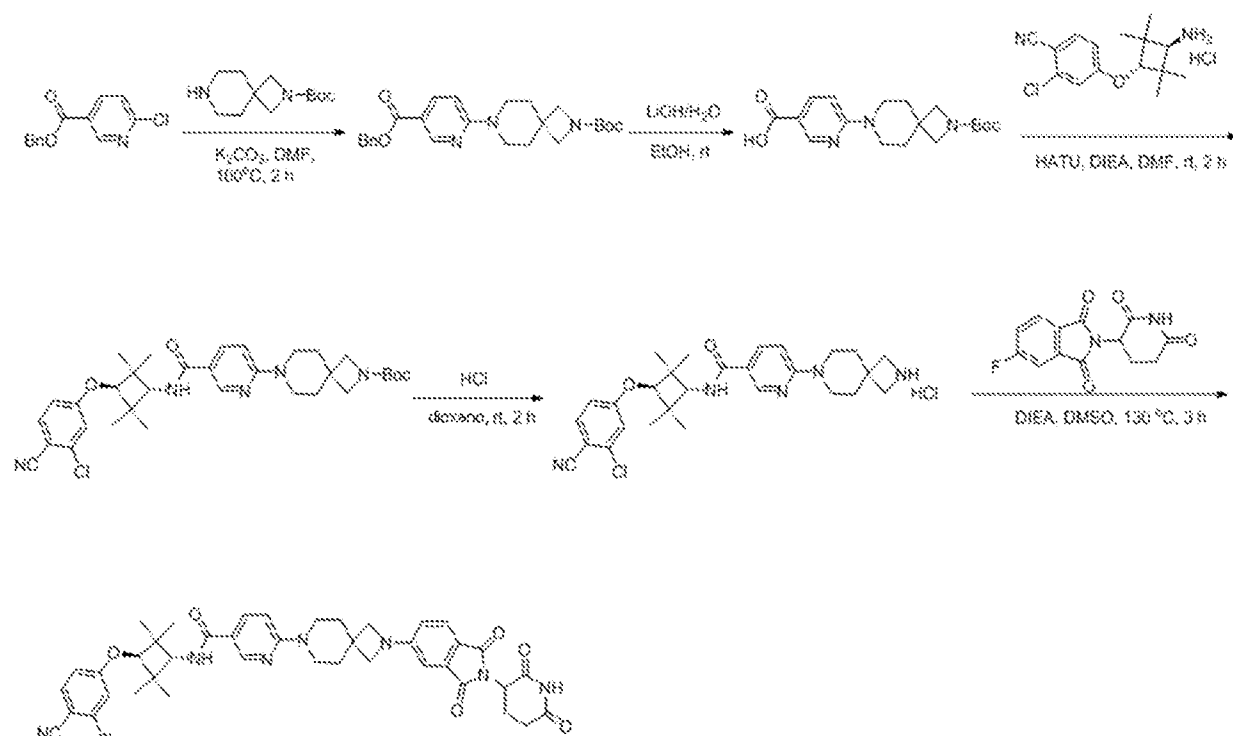


Esquema General 41:

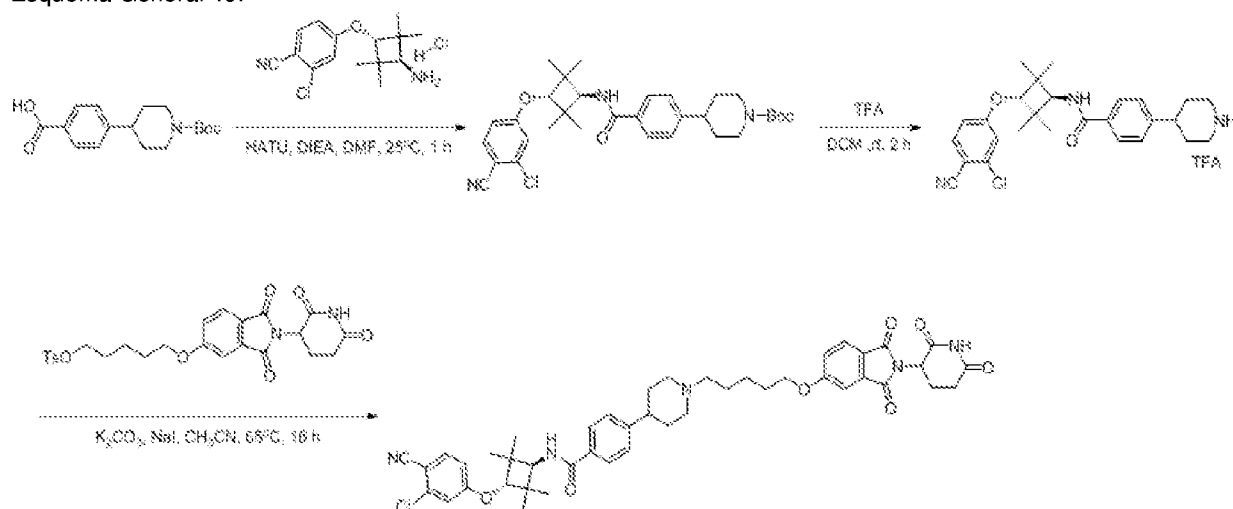


5 Esquema General 42:

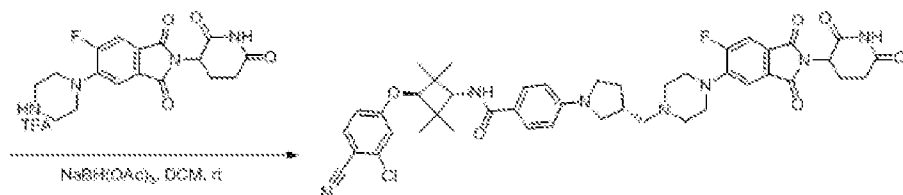
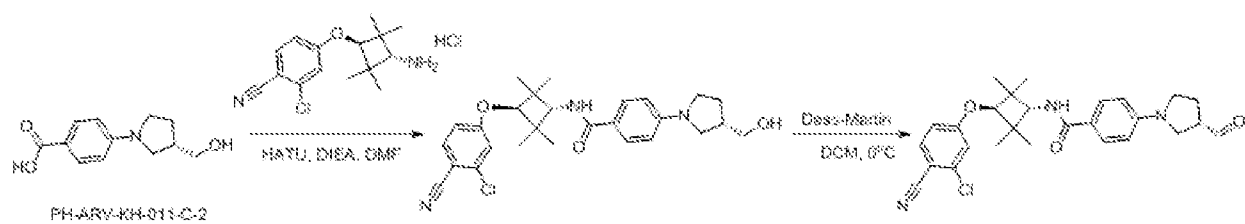




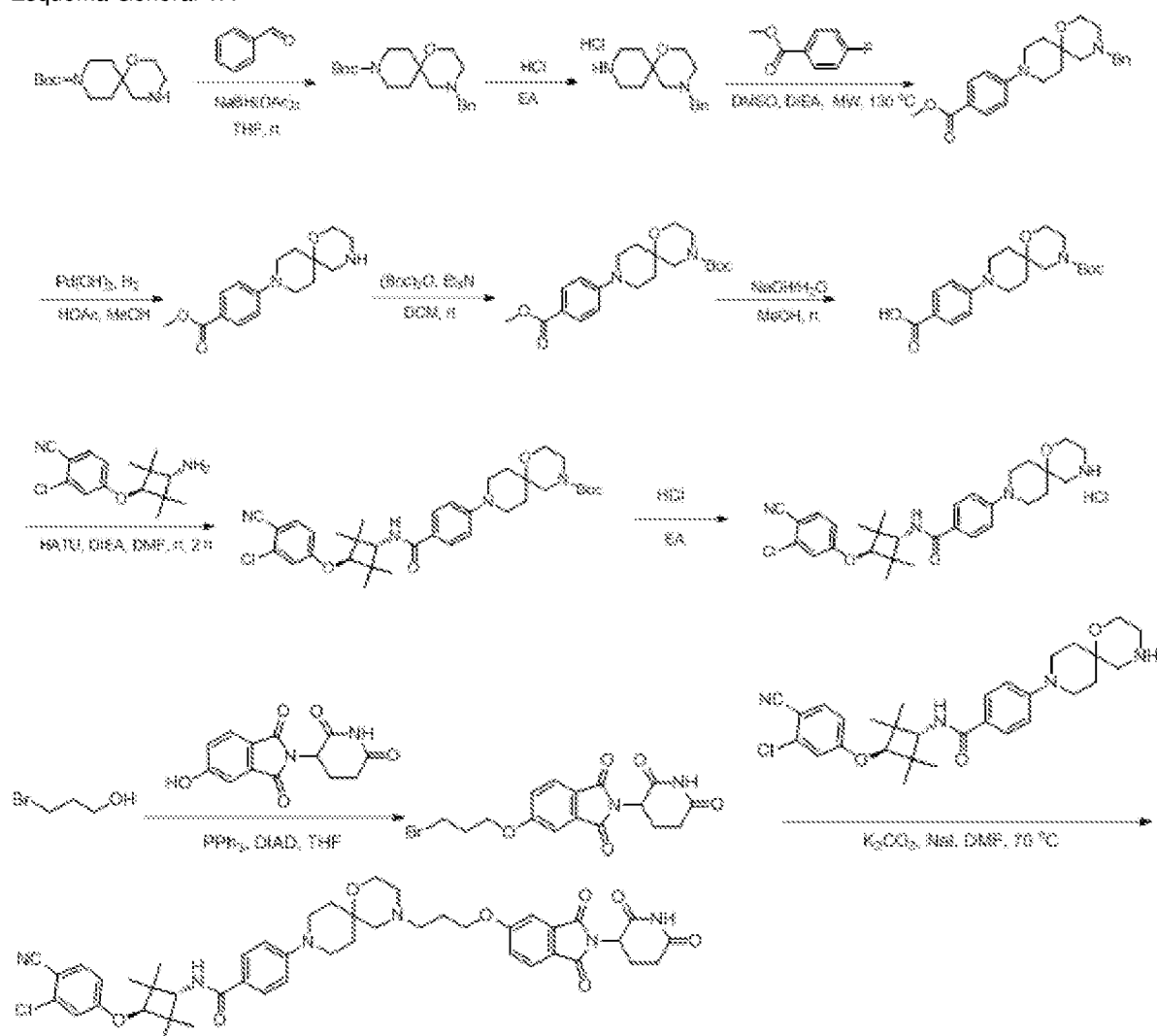
Esquema General 45:



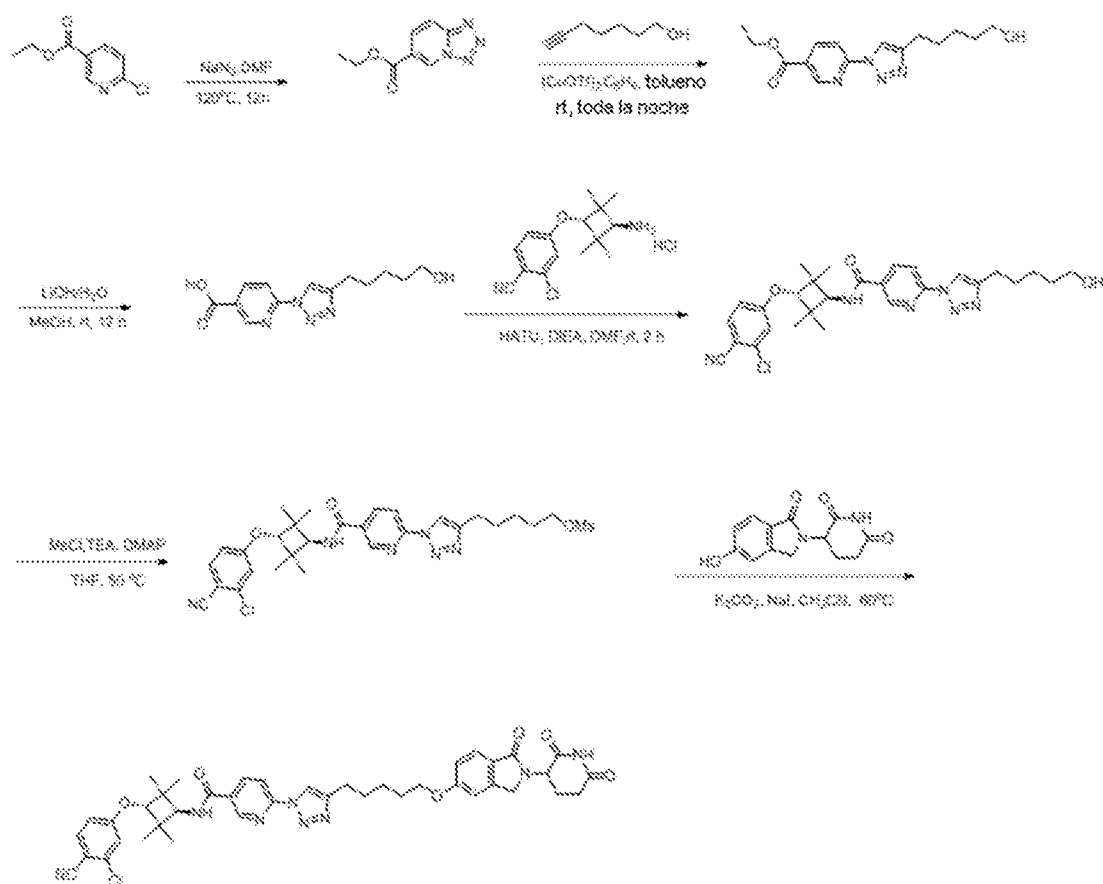
Esquema General 46:



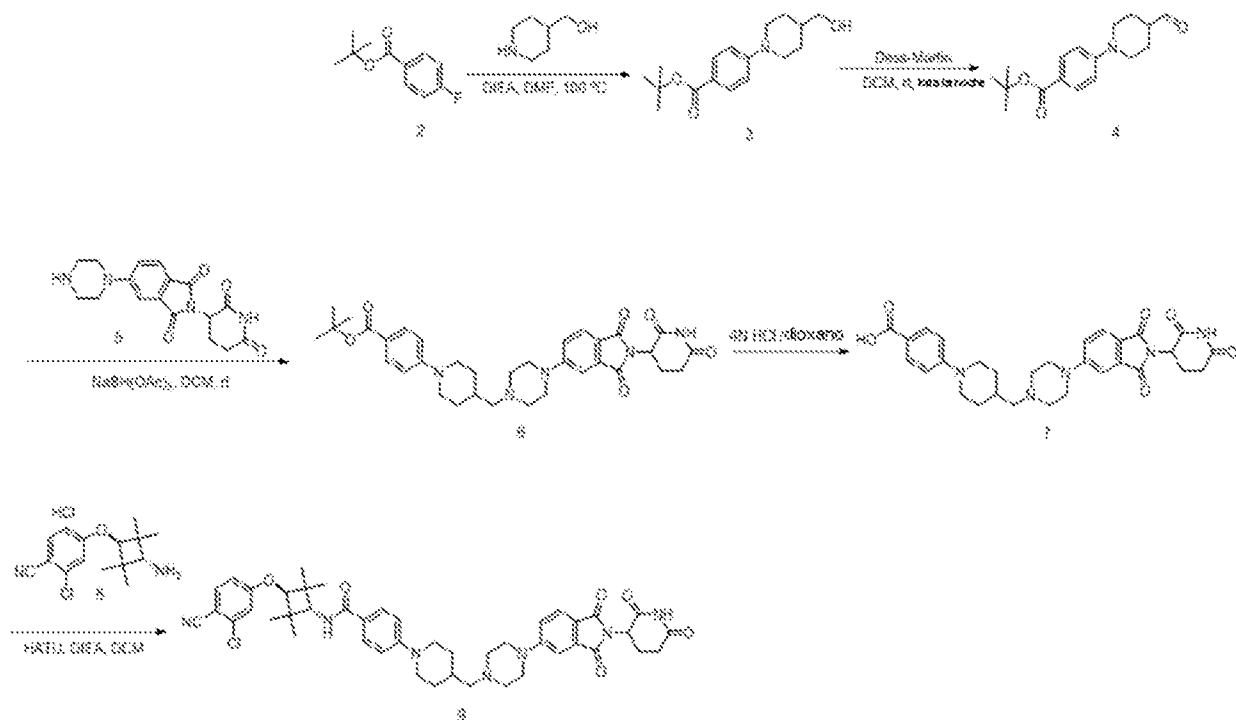
Esquema General 47:



Esquema General 48:



Esquema General 49:



- 5 A una disolución de 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butilo 3 (15 g, 51,4 mmol) en DCM (100 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (26,1 g, 61,6 mmol) en baño de agua con hielo, y la disolución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y se añadió EtOAc. La mezcla se hizo pasar a través de una capa de gel de sílice, se lavó con EtOAc, y el disolvente se evaporó para dar un bruto. (Se combinó con otro lote de bruto que partía de 10 g de material de partida para la purificación). El bruto se cargó en seco en ISCO

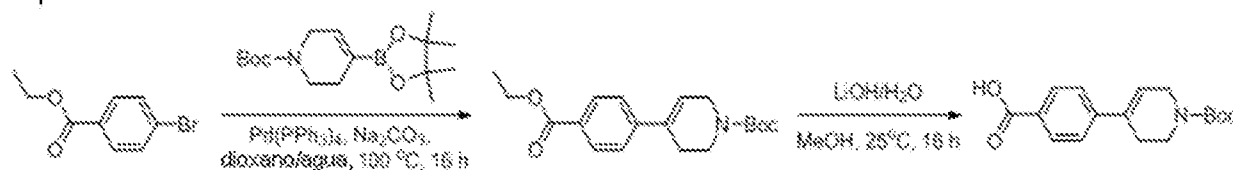
(0-10% MeOH/DCM) para la separación. Se obtuvo como producto un sólido de color amarillo claro, 16,11 g 4 (rendimiento 65%).

A una mezcla de 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de terc-butilo 4 (15,79 g, 54,2 mmol) y dihidrocloruro de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona 5 (22,5 g, 54,2 mmol) en DCM (500 ml) se añadió acetato de sodio (4,44 g, 54,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 minutos, y se sumergió en un baño de agua con hielo. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (20,0 g, 94,8 mmol) durante 10 min, y el baño se retiró después de 10 min adicionales. Después de 21 h, se añadieron agua (500 ml) y DCM (150 ml), la capa orgánica se eliminó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (150 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , y se evaporaron para dar un bruto 6, que se cargó en seco con gel de sílice en ISCO (0-10% MeOH/DCM, columna de 750 g) para la separación. Las fracciones se recogieron y se secaron, se intercambiaron con DCM dos veces, y se secaron a alto vacío durante 26 horas para proporcionar 18,15 g de 6 (rendimiento 60%) como un sólido amarillo.

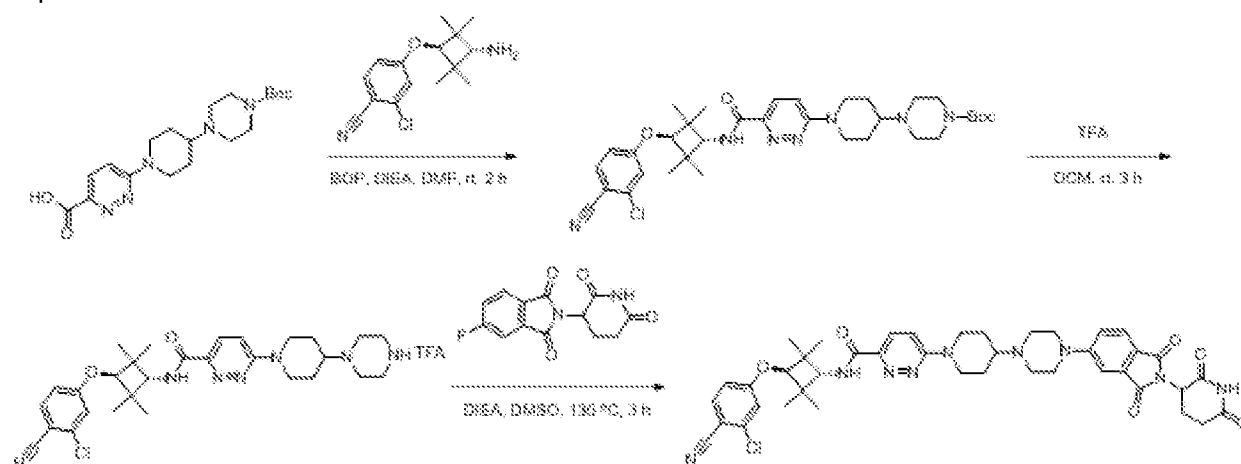
Se añadió HCl 4N en dioxano (40 ml, 29,3 mmol) a 4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoato de terc-butilo 6 (18,15 g, 29,3 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 7 horas. El disolvente se evaporó, y se intercambiaba con DCM dos veces, se secó a alto vacío durante la noche. Se intercambiaba con DCM nuevamente dos veces, se secó a alto vacío durante 8 horas para proporcionar 18,77 g (rendimiento 101%) de 7 como un sólido marrón claro.

A una disolución de hidrocloreto de 4-((1r,3r)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo 8 (8,9 g, 28,2 mmol) y dihidrocloruro de ácido 4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzoico 7 (18,7 g, 29,6 mmol) en DCM (300 ml) se añadió base de Hunig (24,2 ml, 140 mmol) y HATU (11,0 g, 29,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 17 h, momento en el que se lavó con NaHCO_3 sat. (250 ml) dos veces, se secó con Na_2SO_4 , y se evaporó hasta sequedad. El bruto se cargó en seco con gel de sílice en la columna. ISCO (0% 3CV, 0-10% MeOH/DCM 30 CV, columna de 750 g) separó la mezcla. El producto se secó en un horno de vacío calentado a 40°C durante 16 horas para dar 9 19,6 g (rendimiento 85%, 99,55% de pureza mediante un método analítico de 18 minutos) como un sólido amarillo.

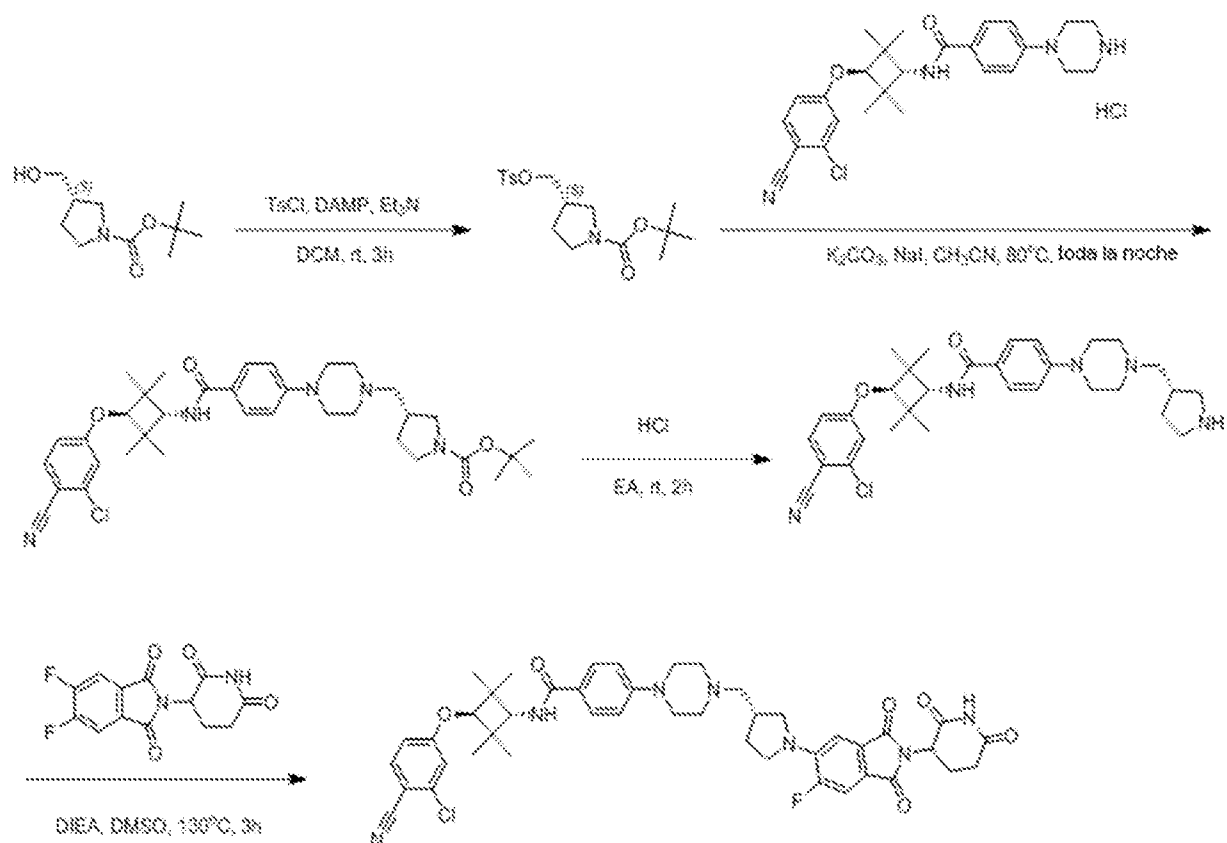
Esquema General 50:



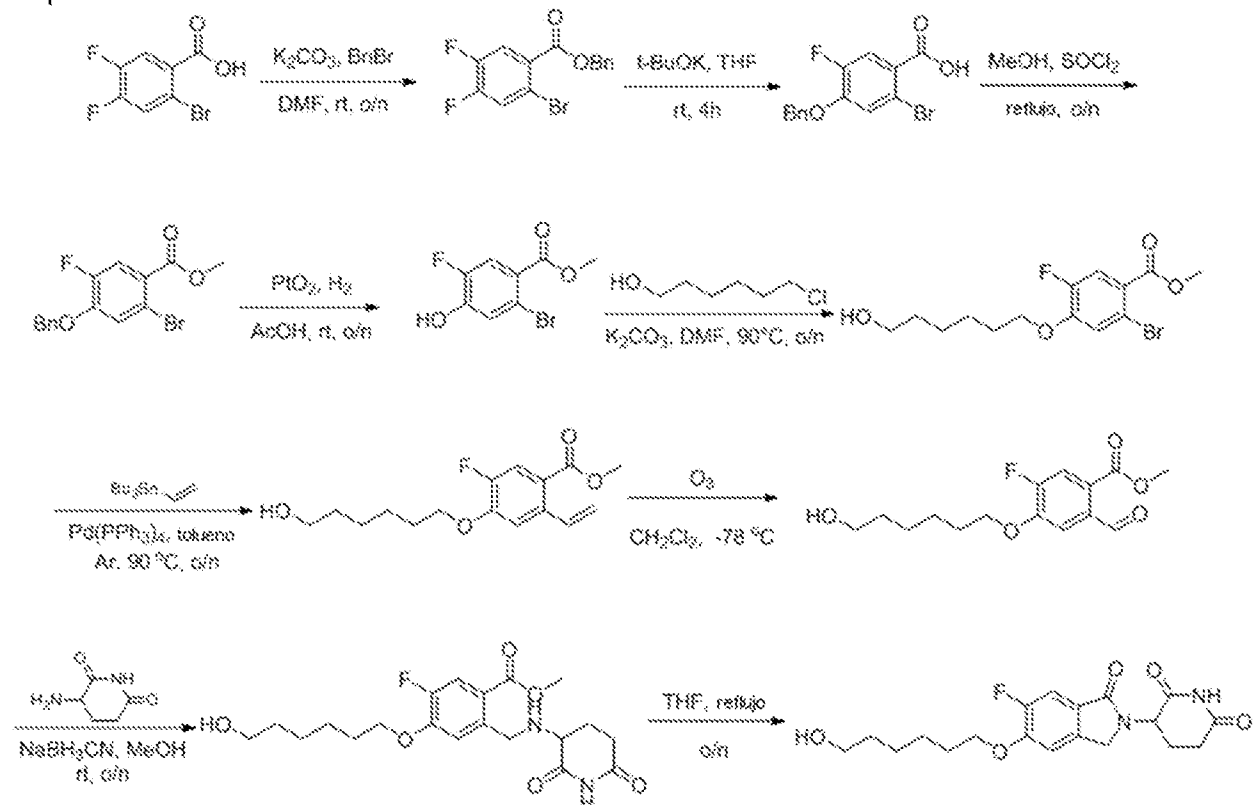
Esquema General 52:



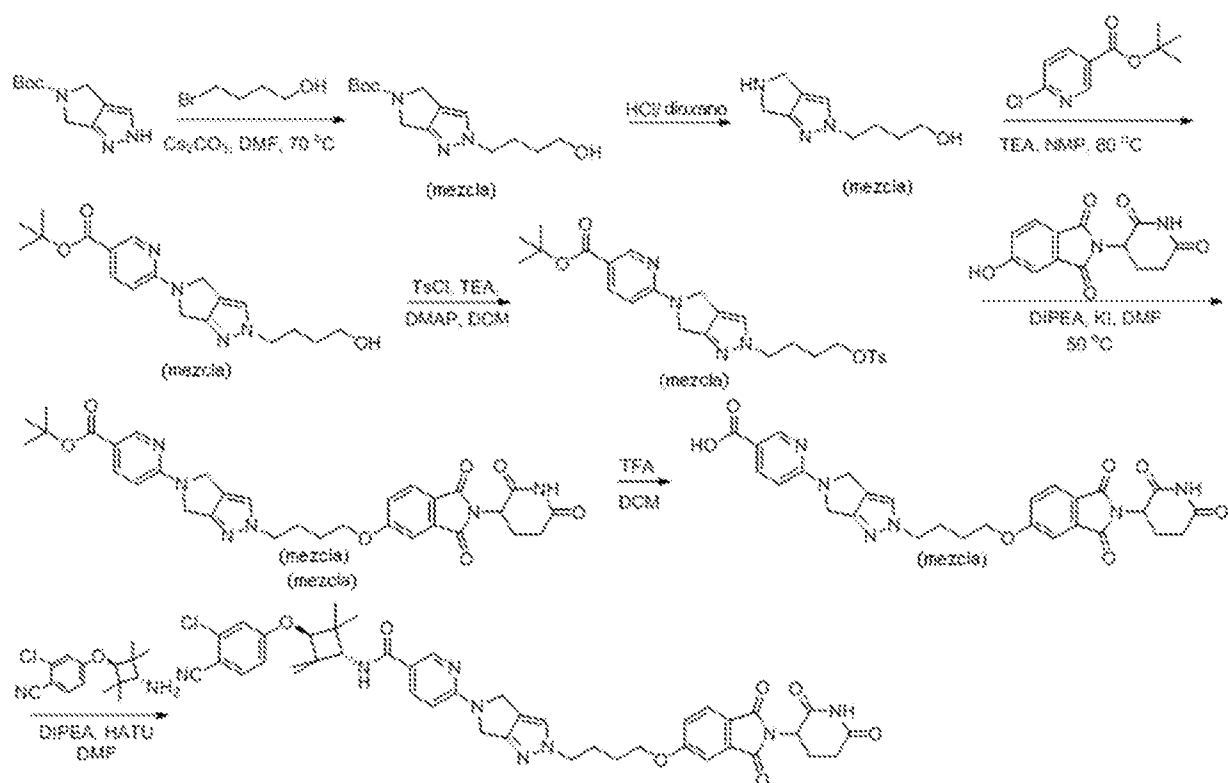
Esquema General 53:



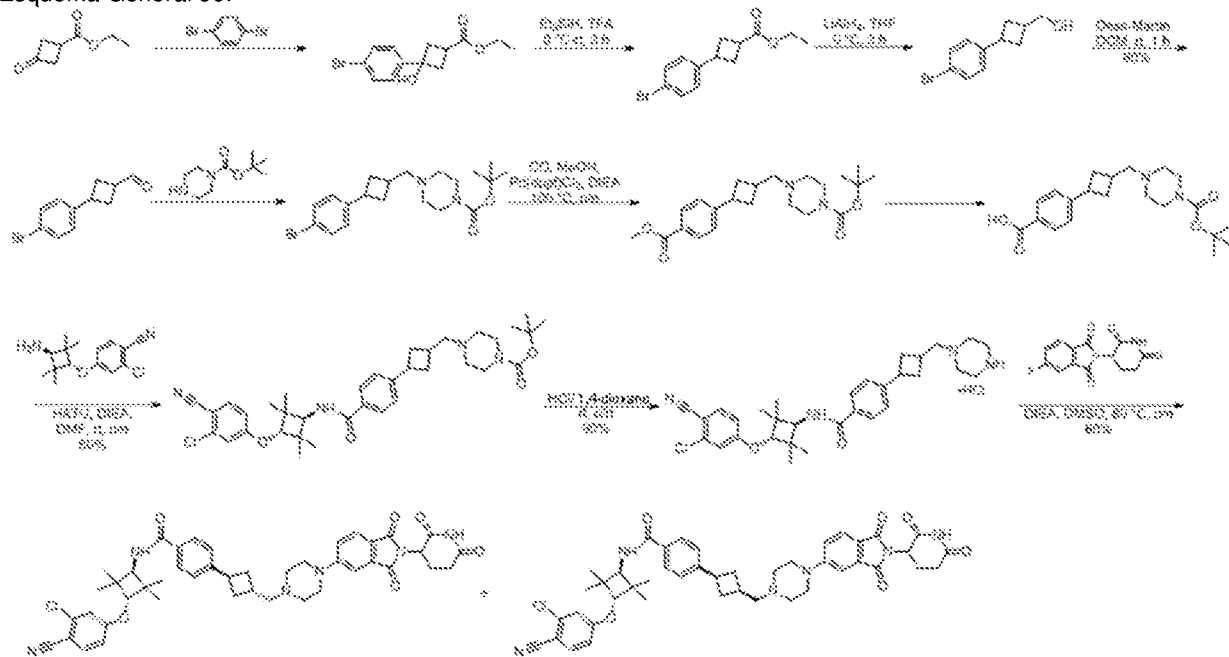
Esquema General 54:



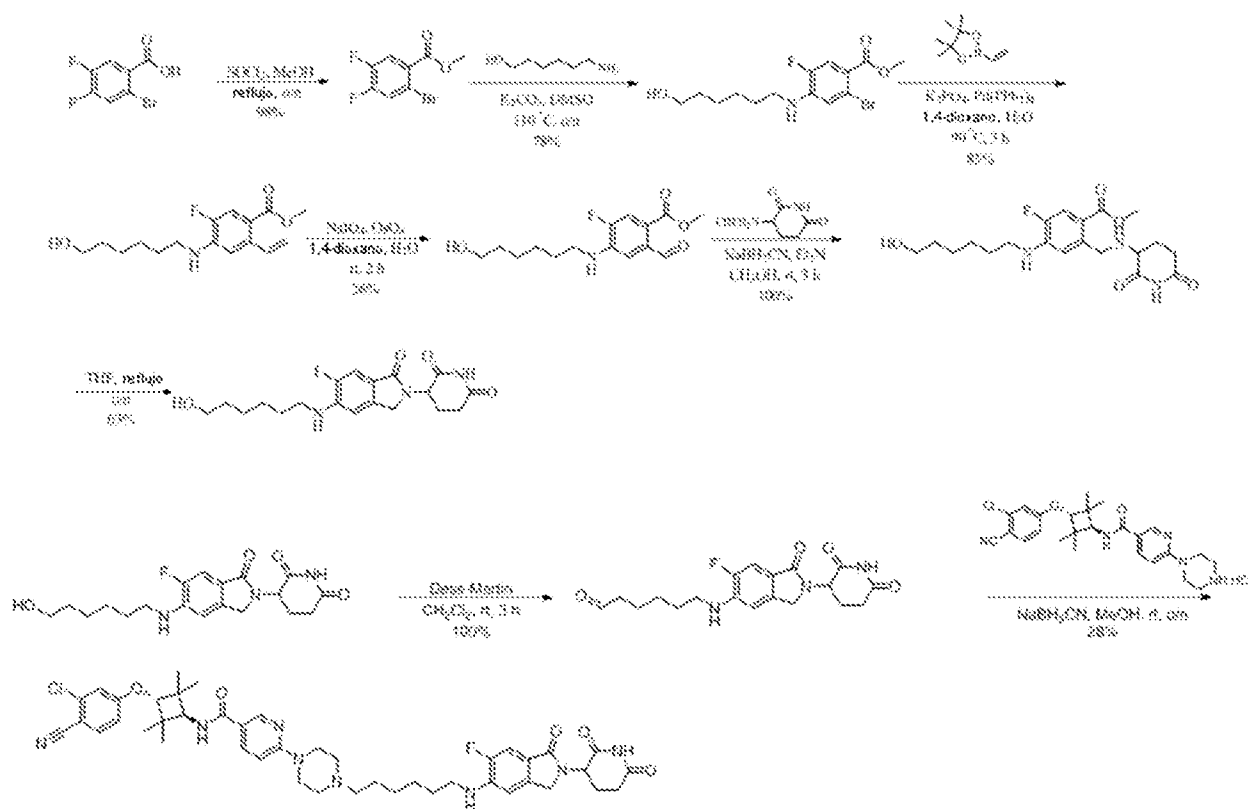
Esquema General 55:



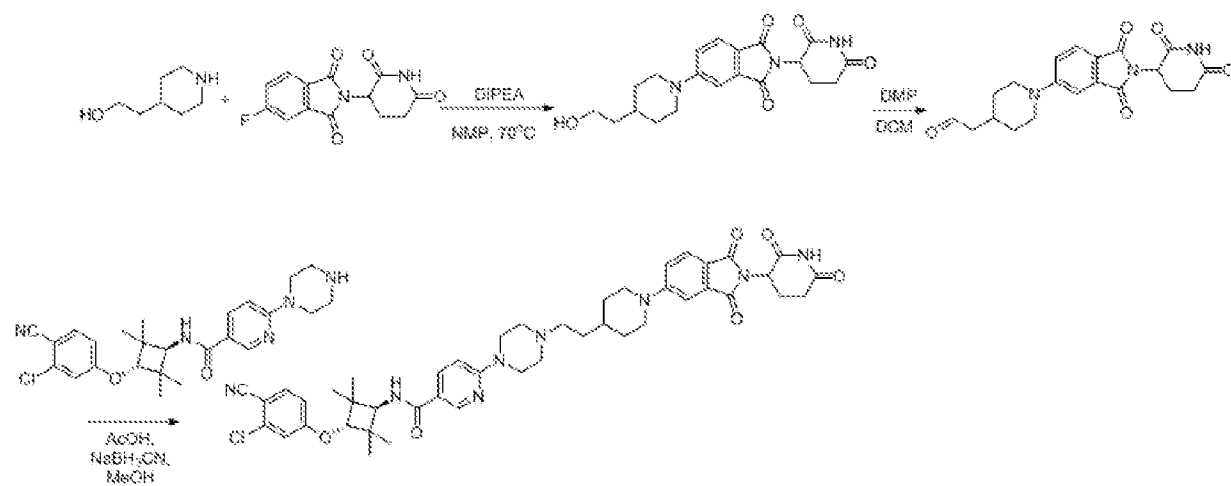
Esquema General 56:



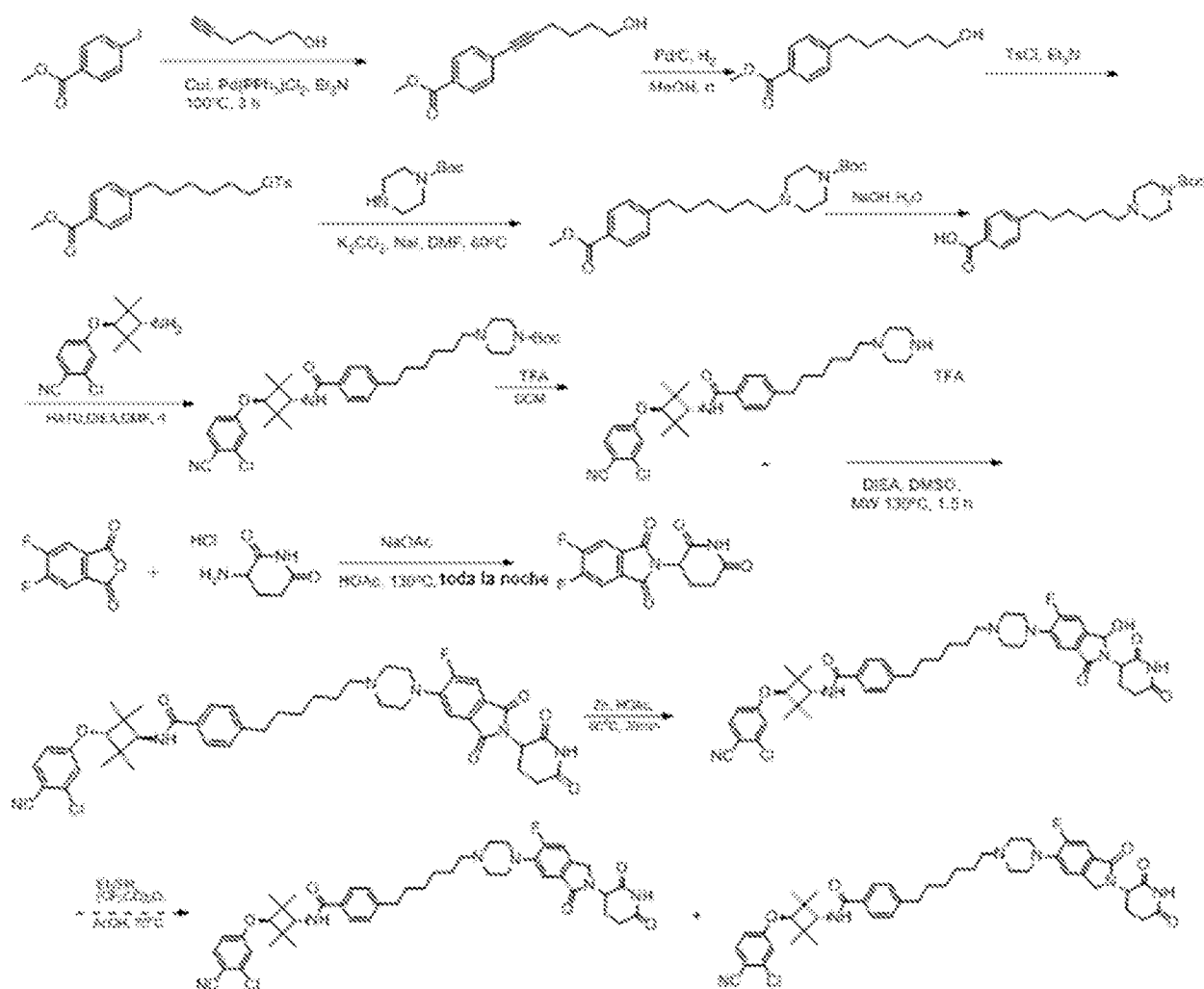
Esquema General 57:



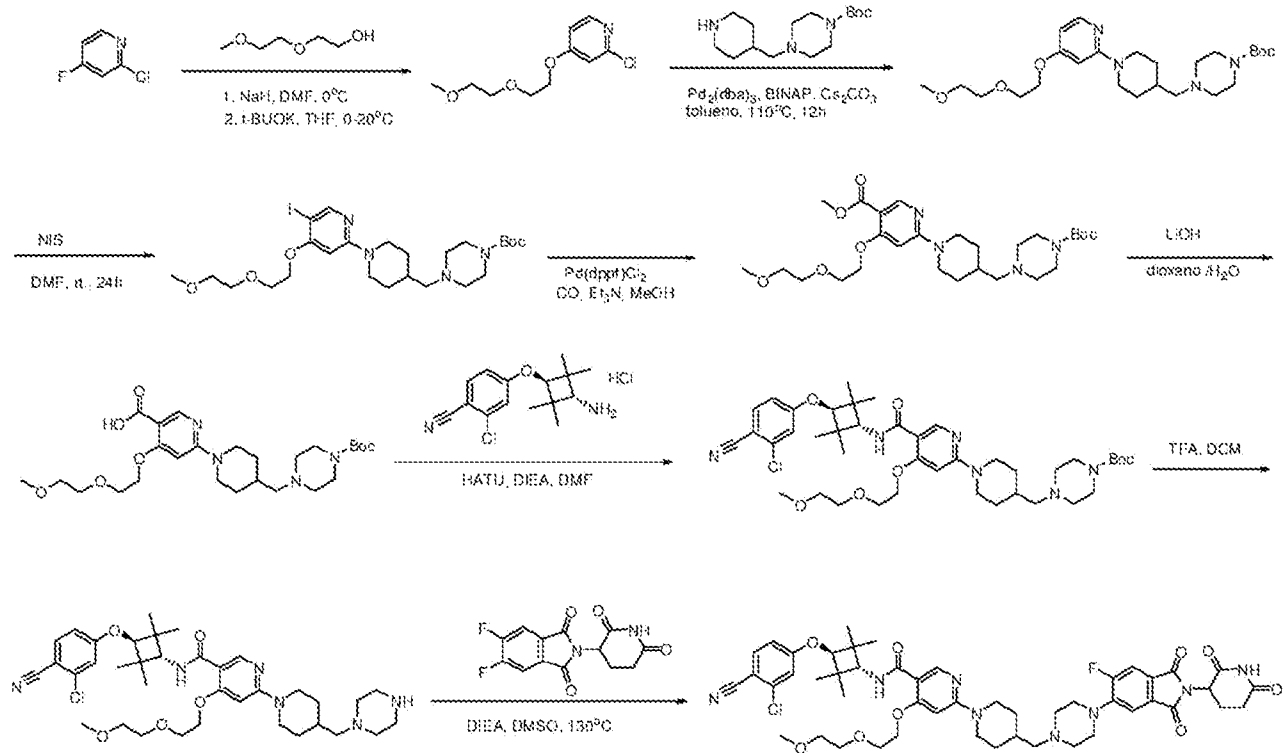
Esquema General 58:



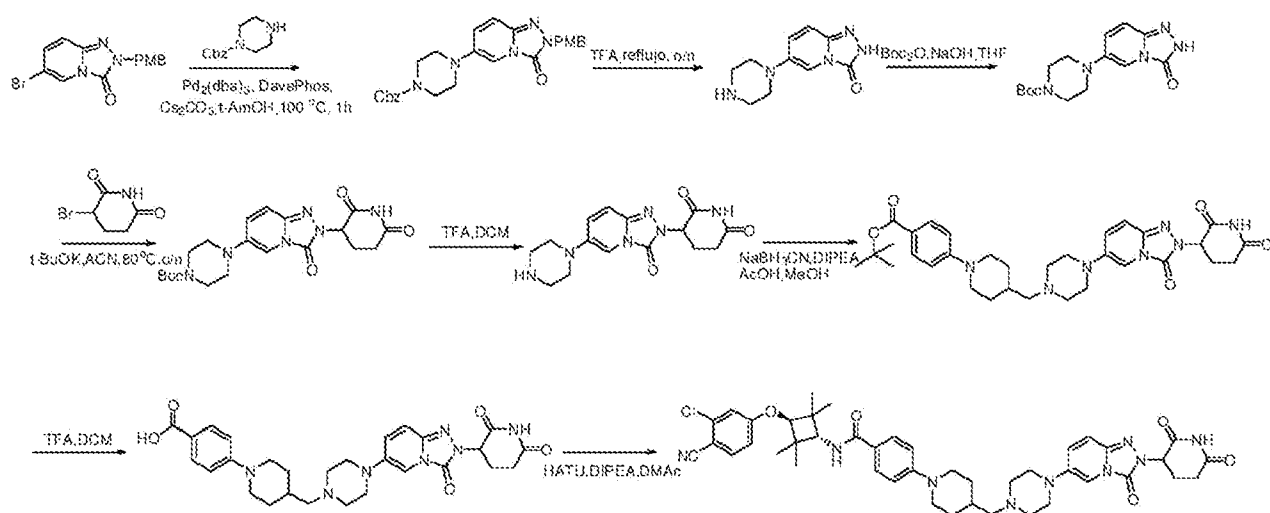
Esquema General 59:



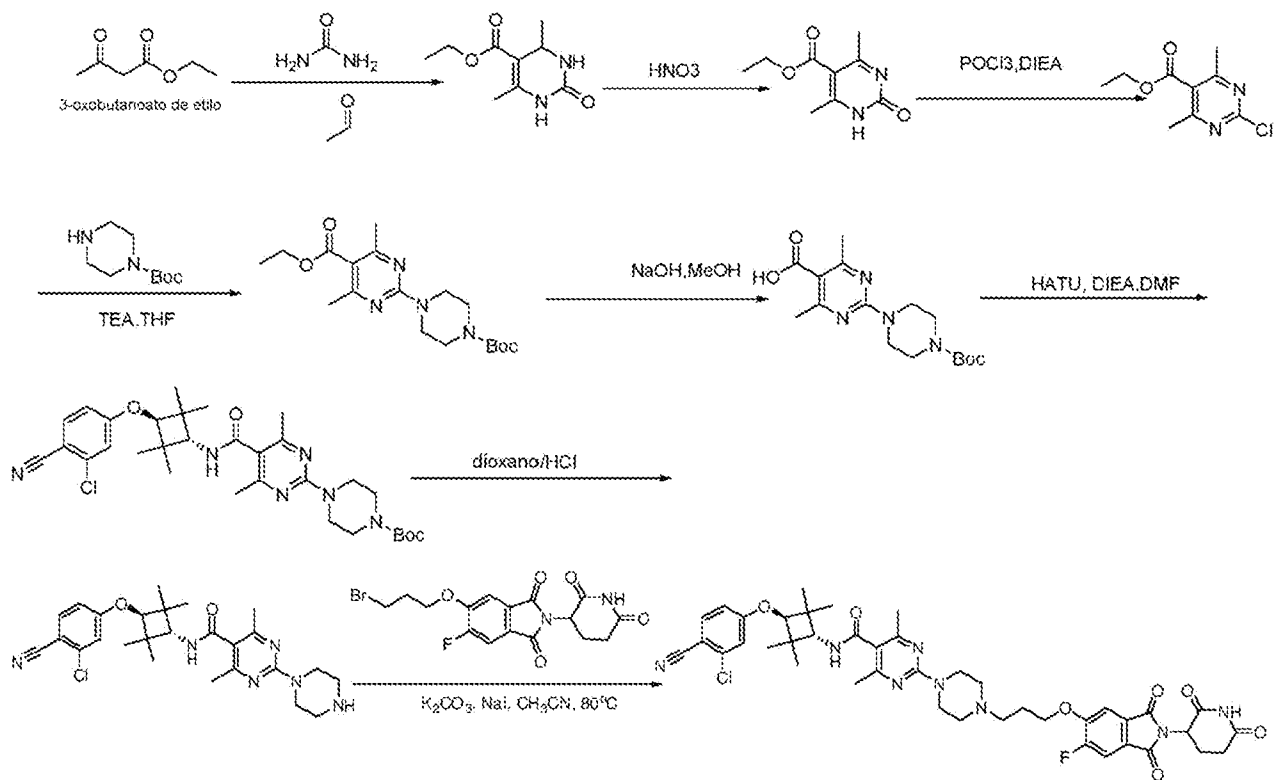
Esquema General 60:



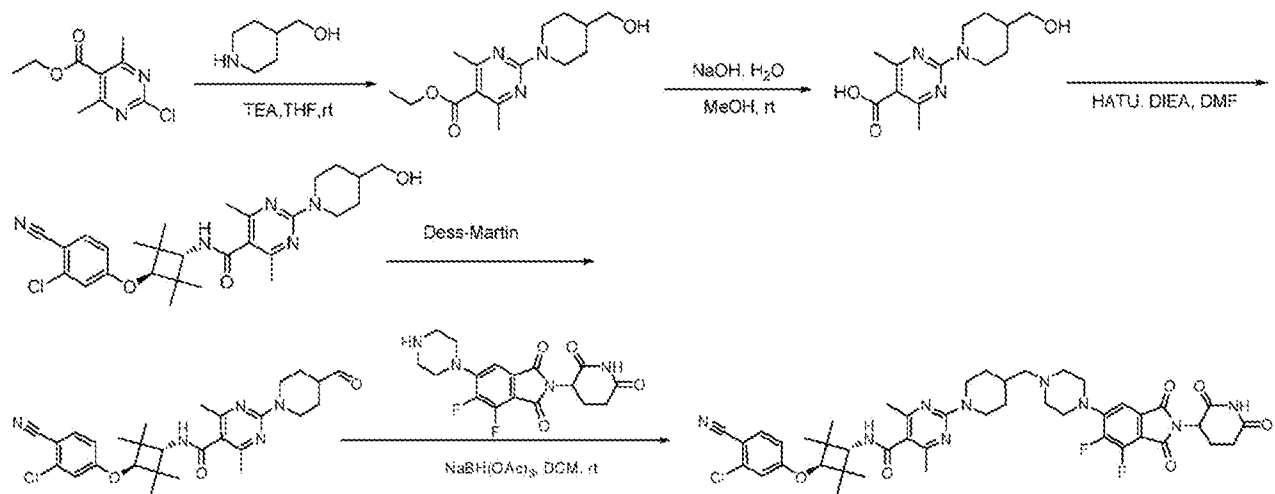
Esquema General 61:



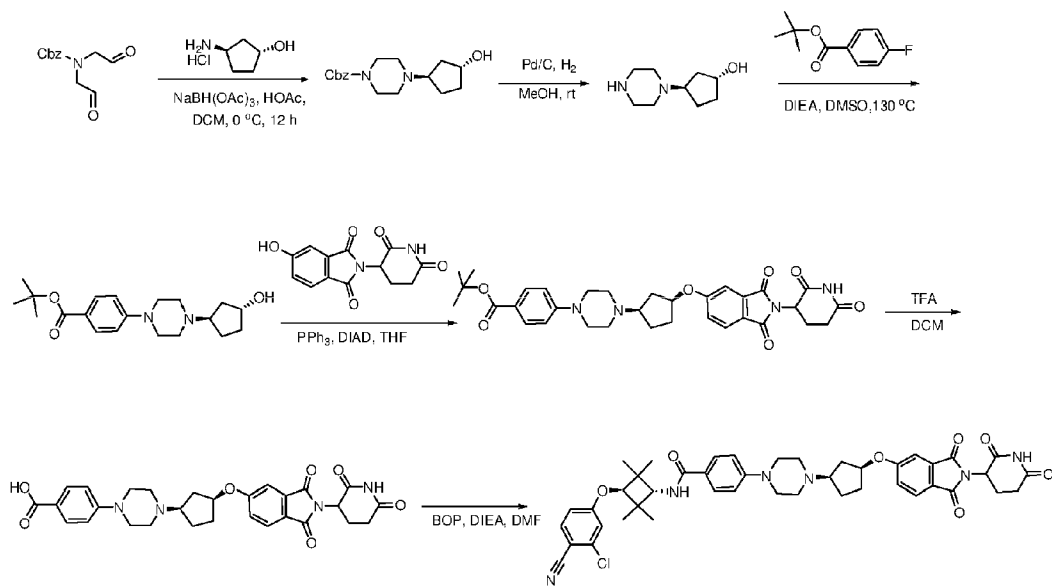
5 Esquema General 62:



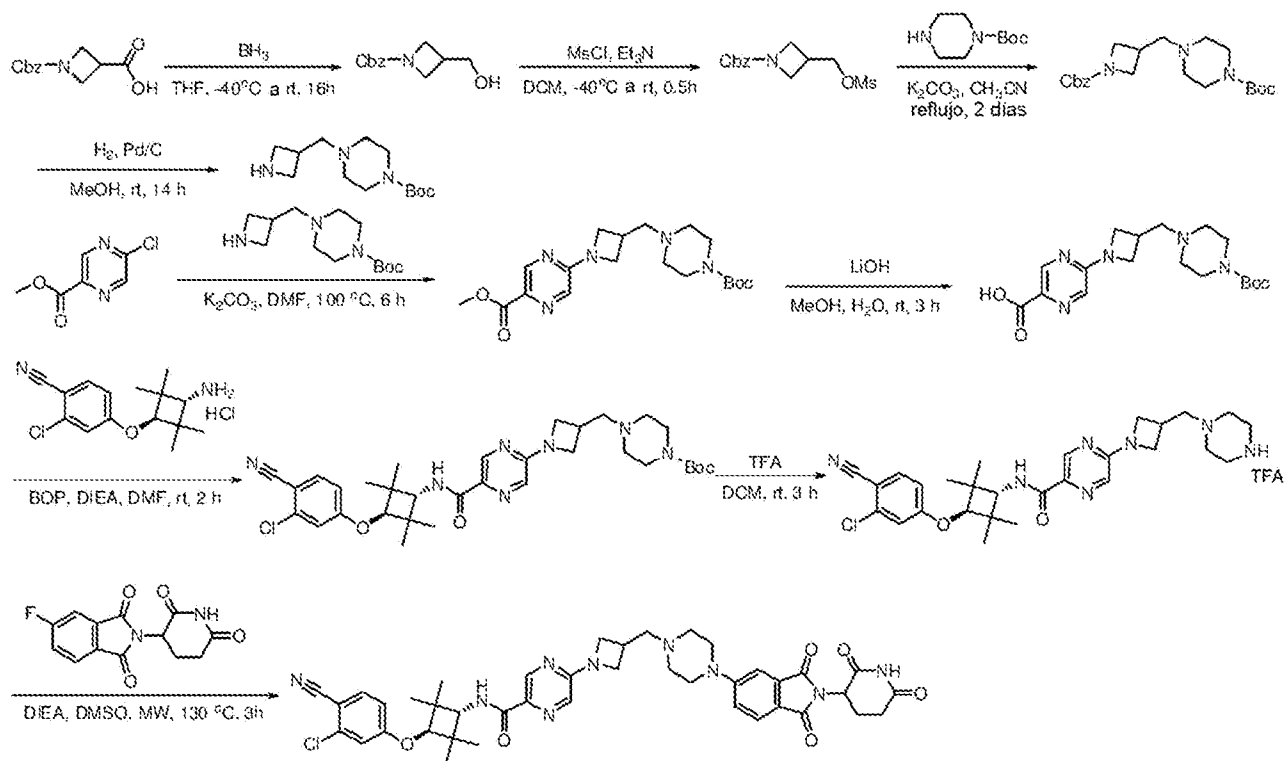
Esquema General 63:



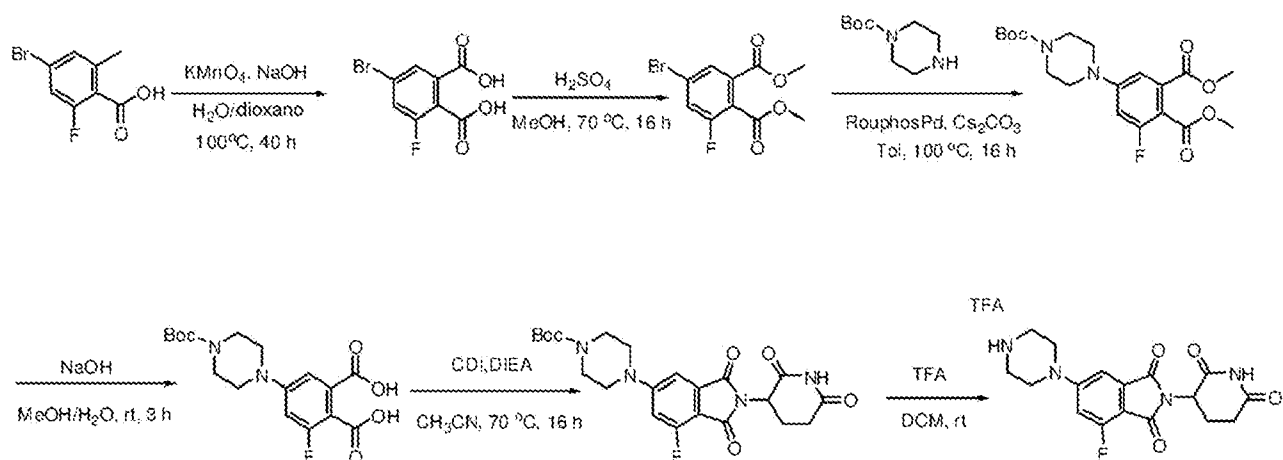
5 Esquema General 64:



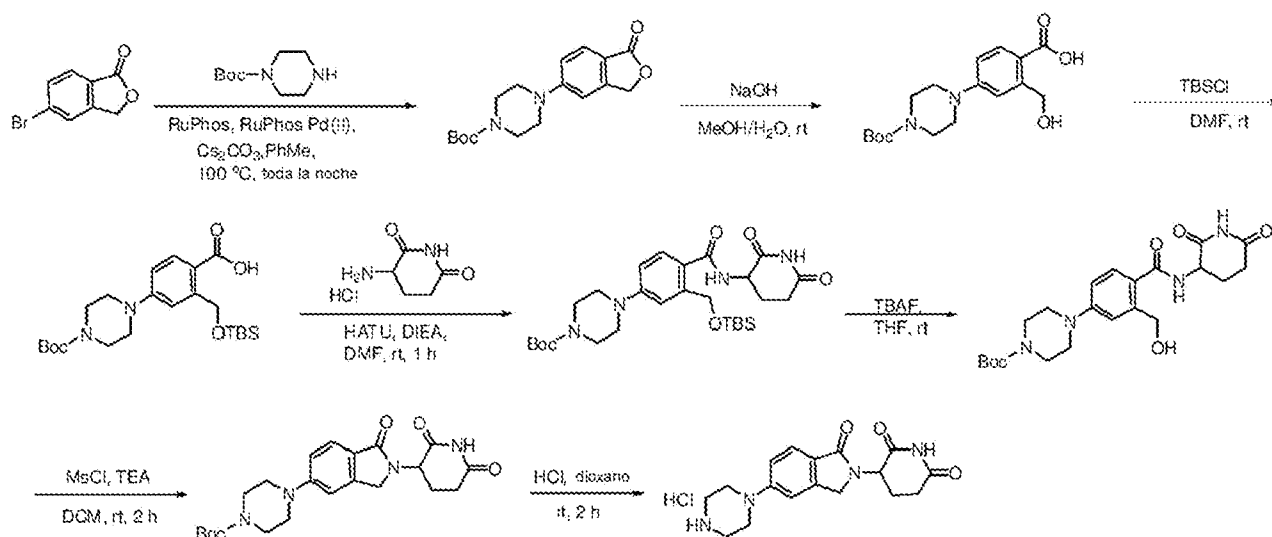
Esquema General 65:



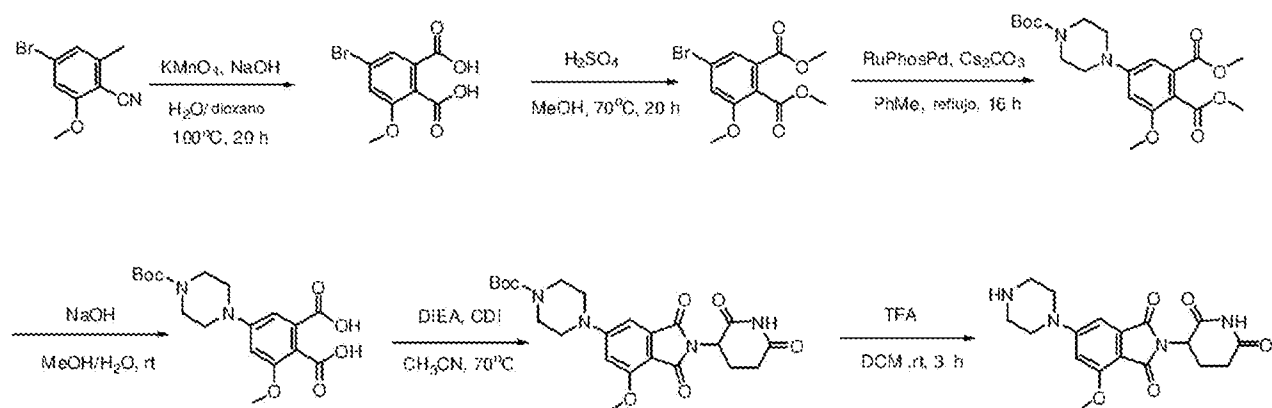
Esquema General 66:



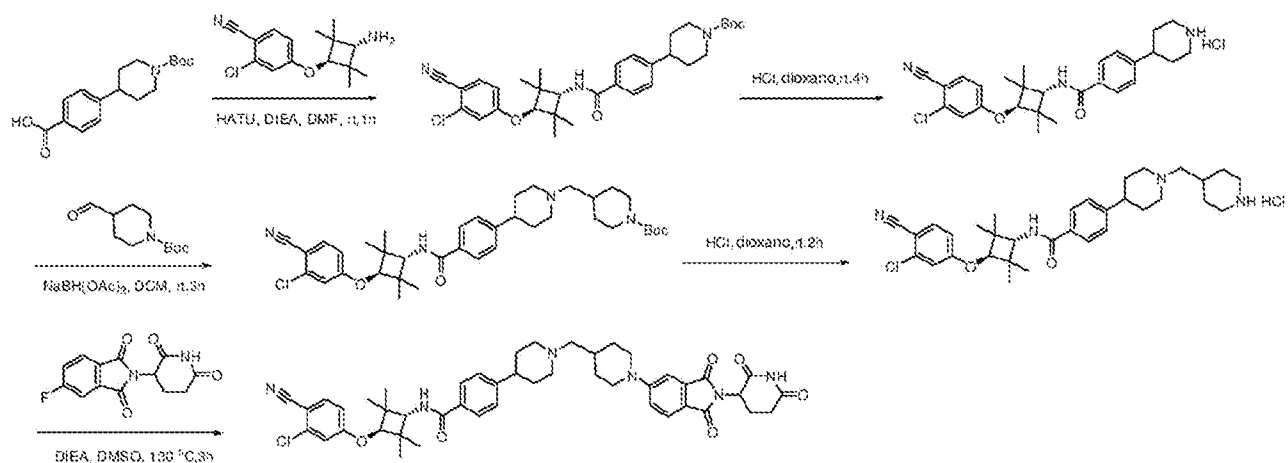
Esquema General 67:



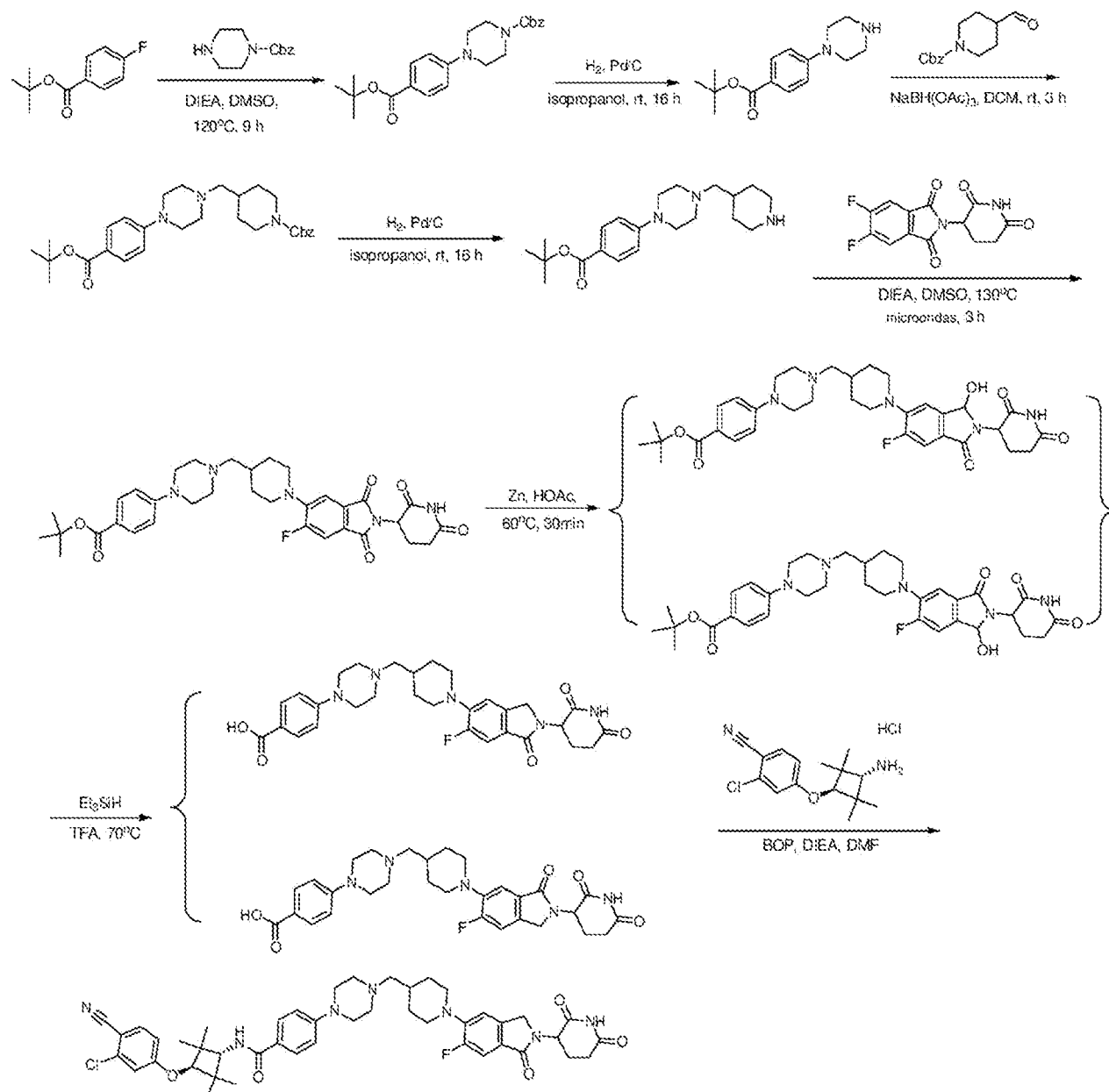
Esquema General 68:



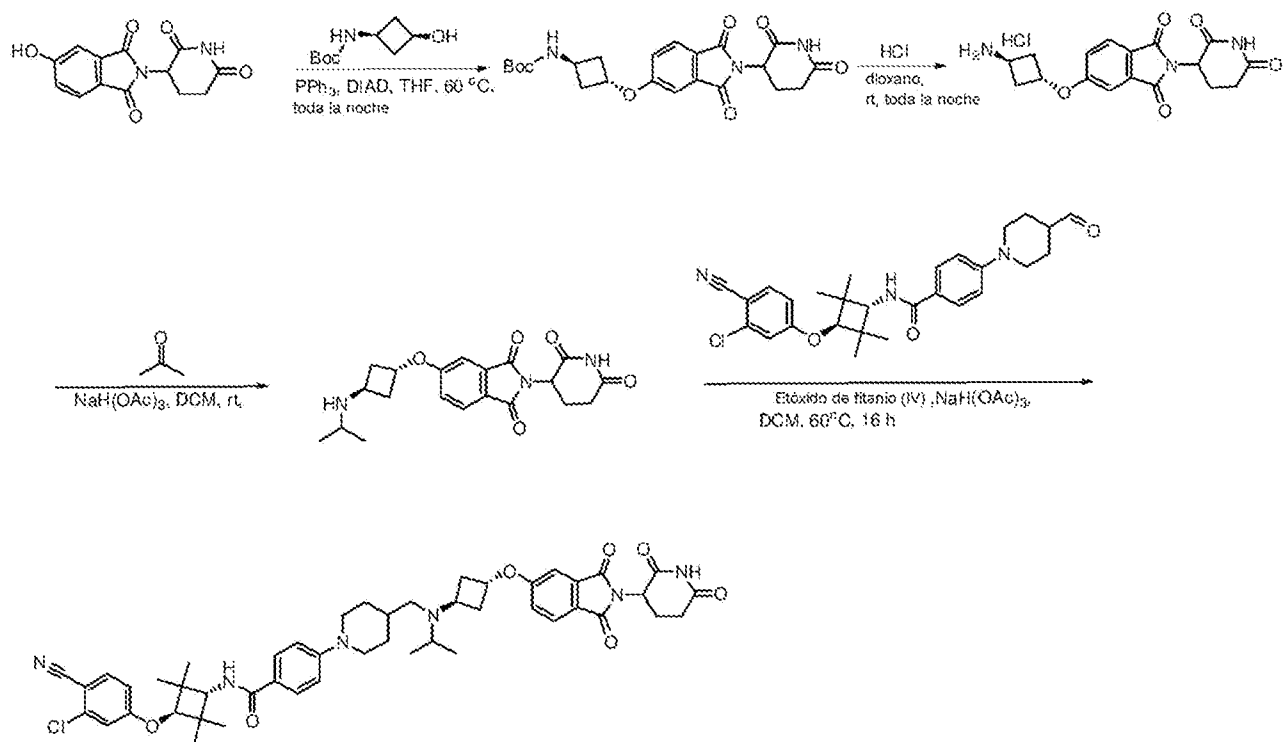
Esquema General 69:



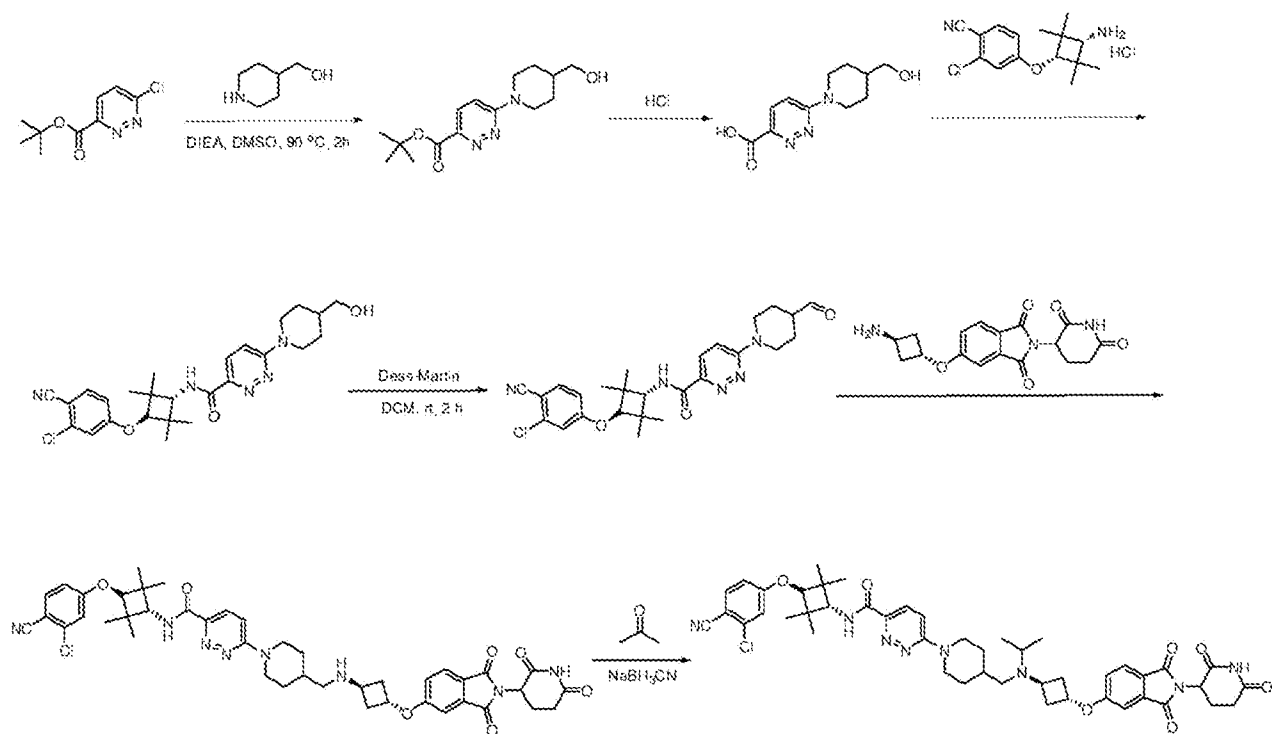
Esquema General 70:



Esquema General 71:

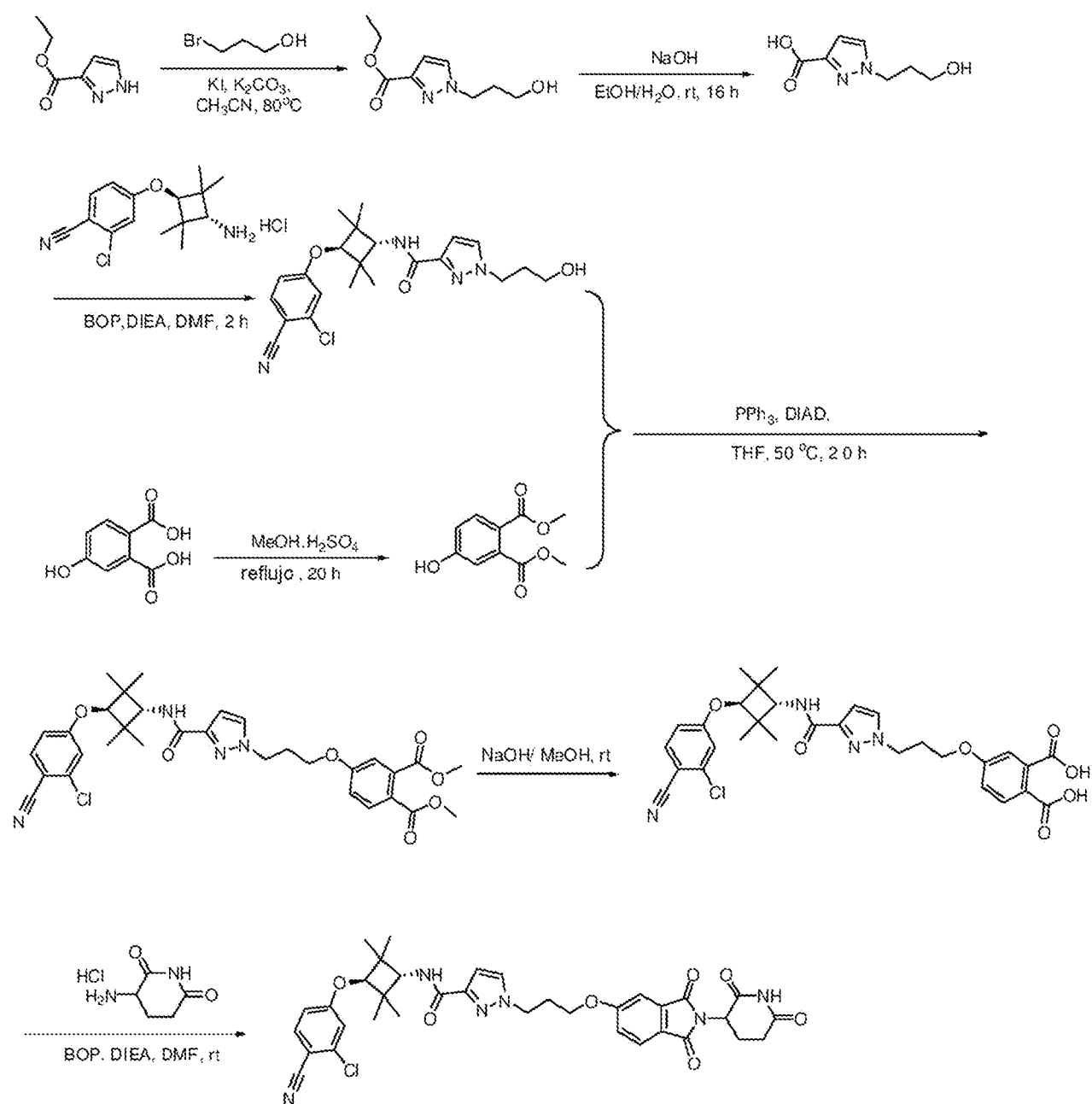


Esquema General 72:

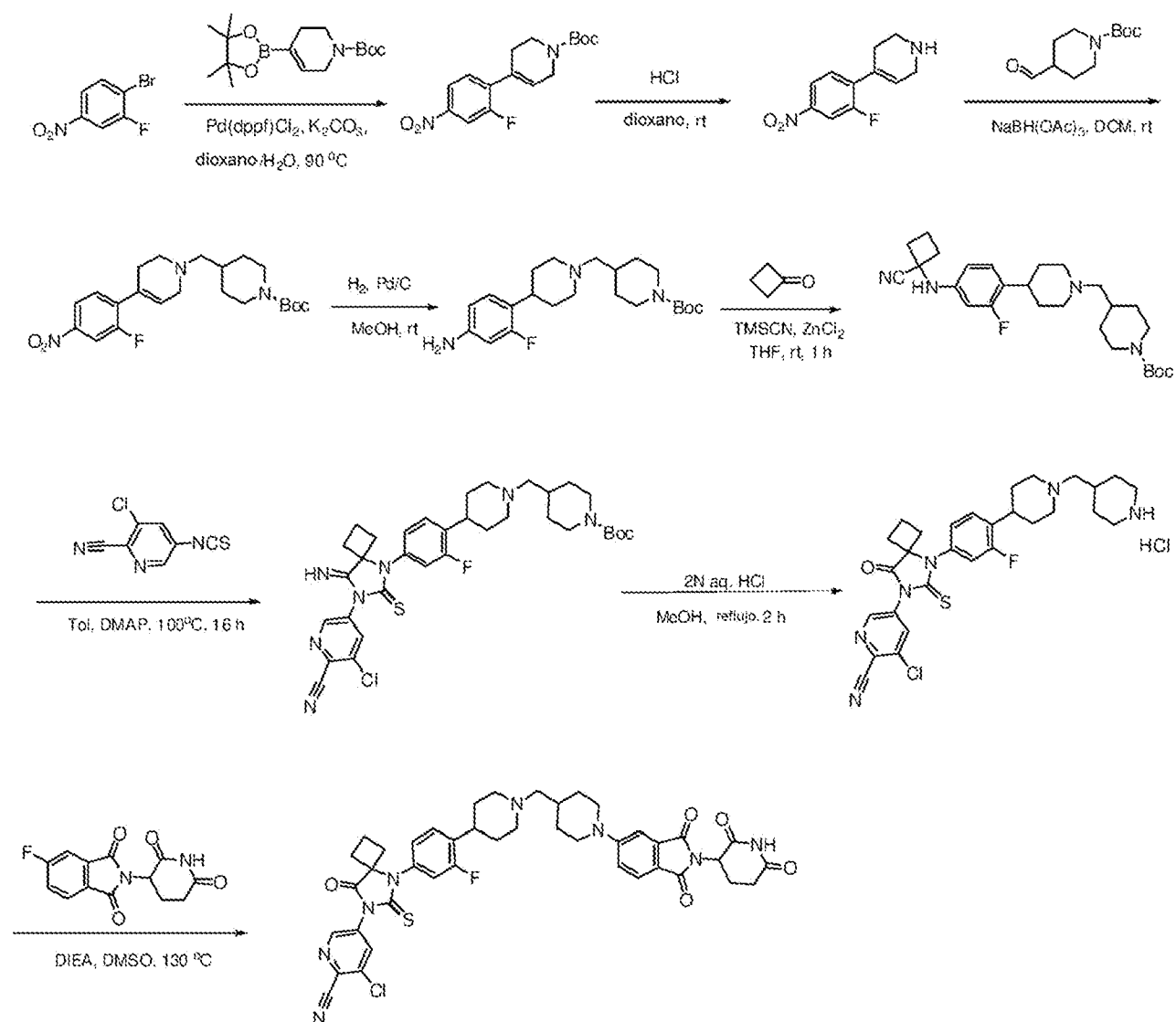


5

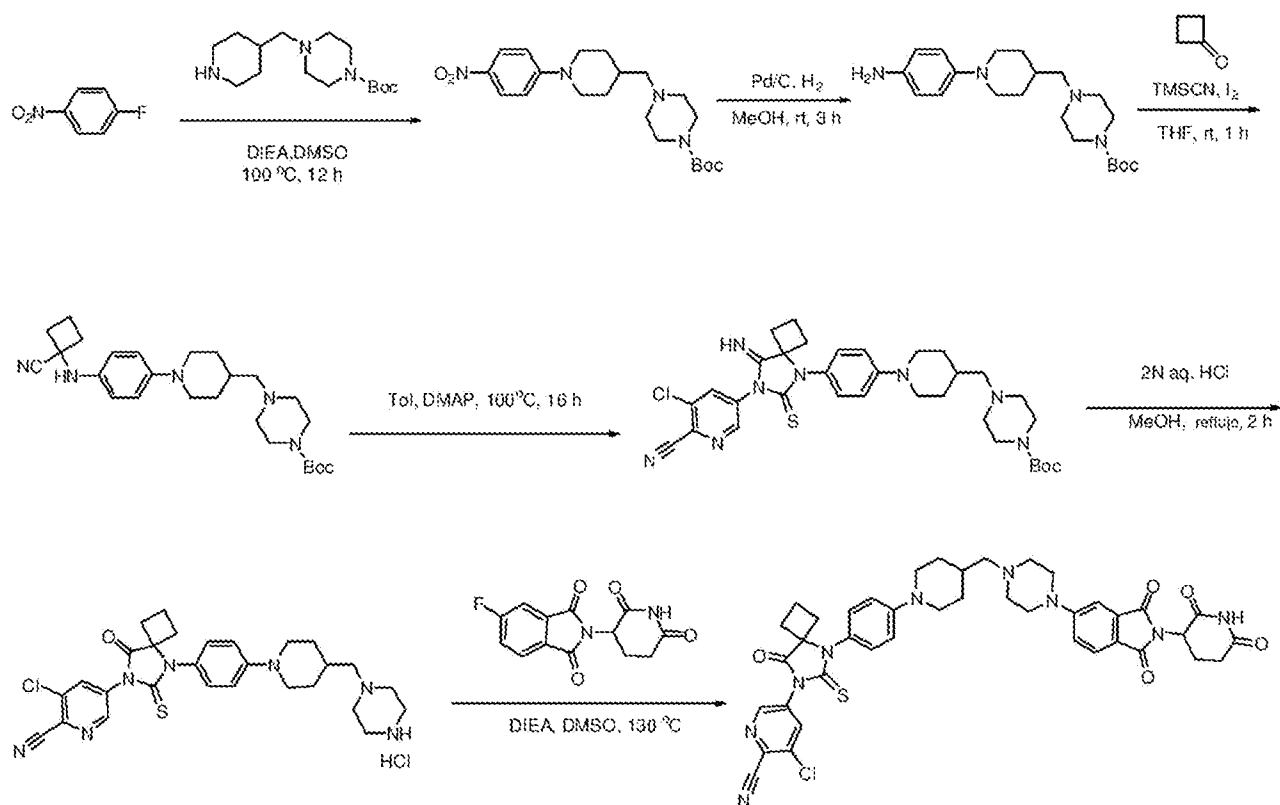
Esquema General 73:



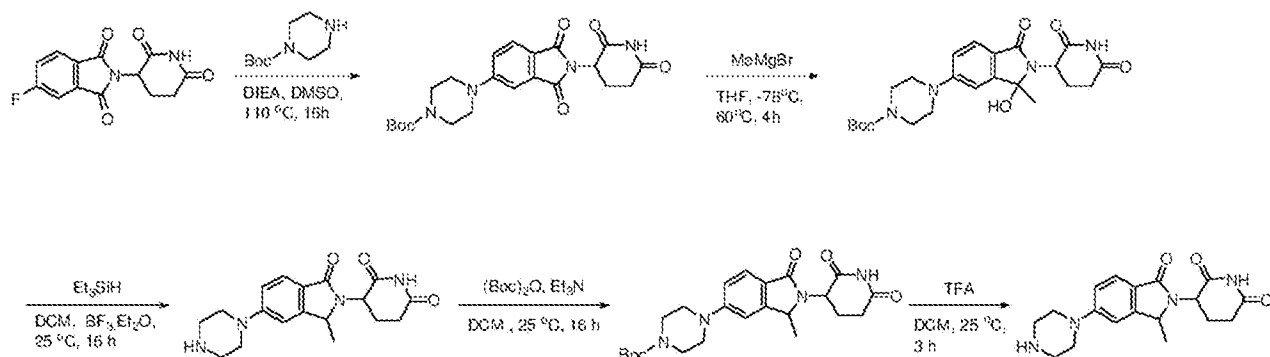
Esquema General 47:



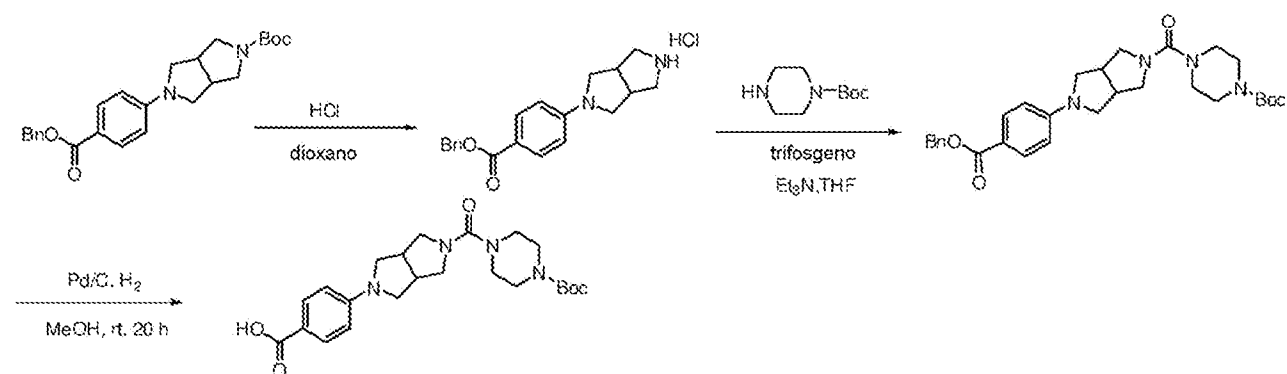
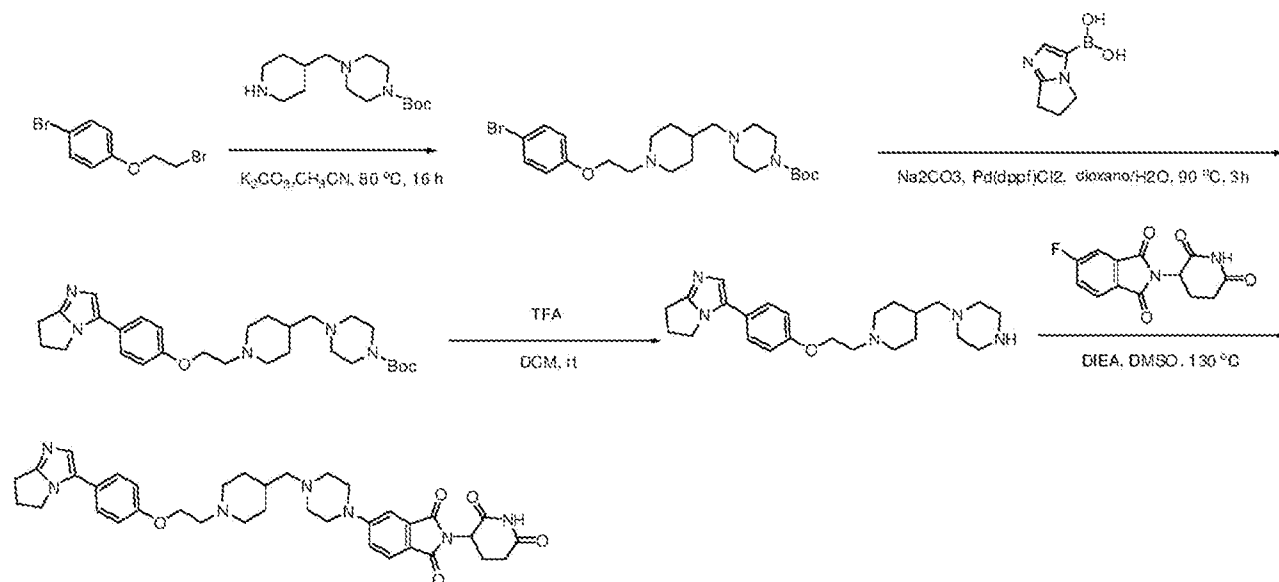
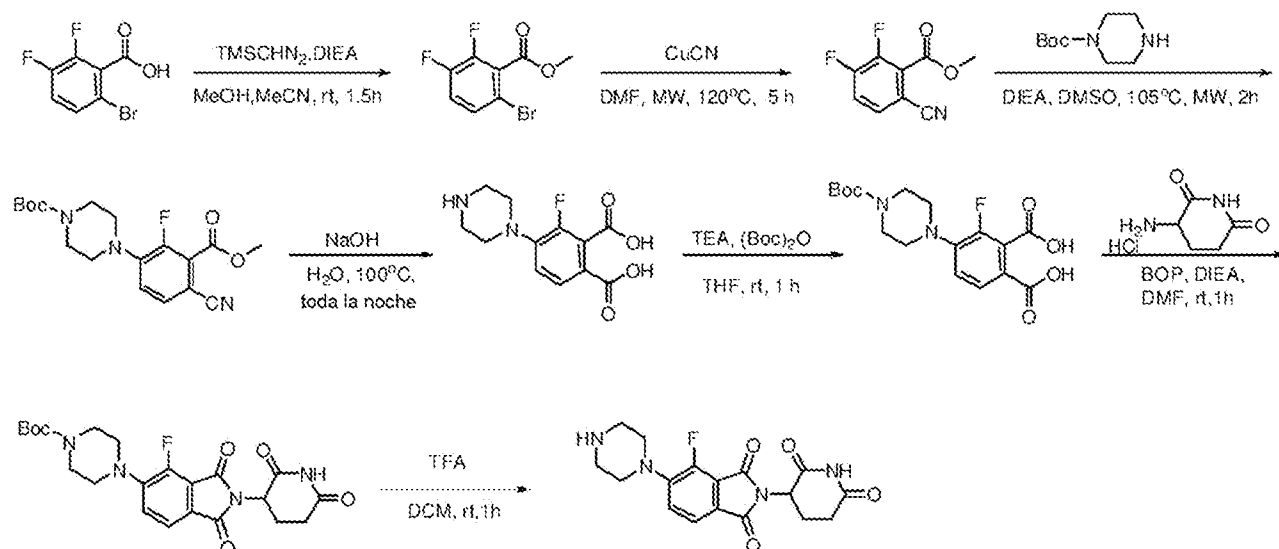
Esquema General 75:

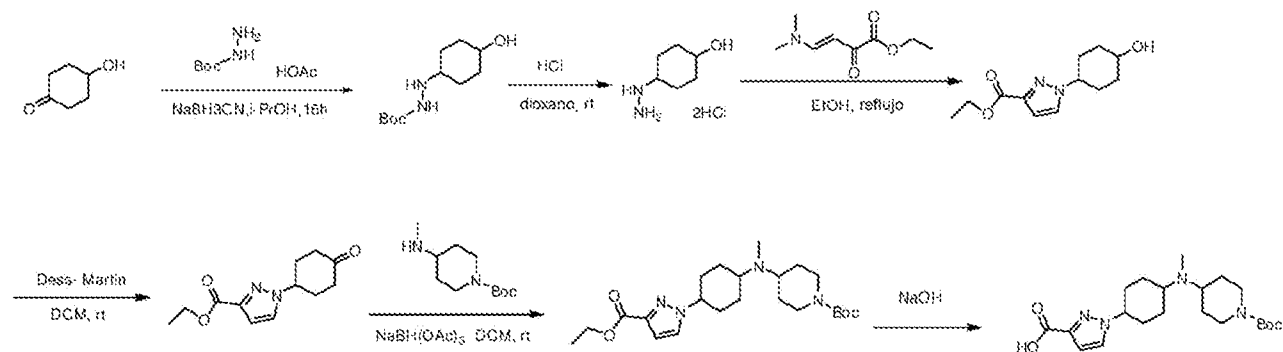


Esquema General 76:

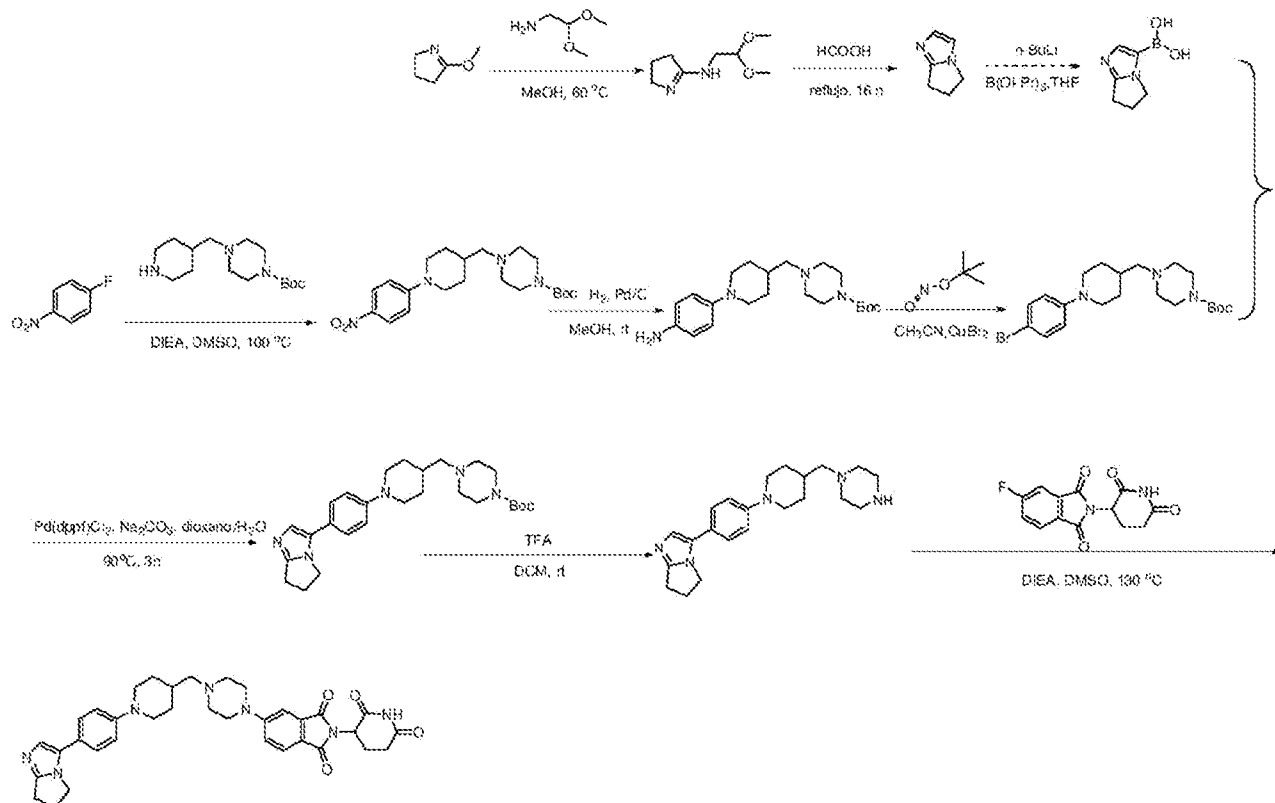


5 Esquema General 77:

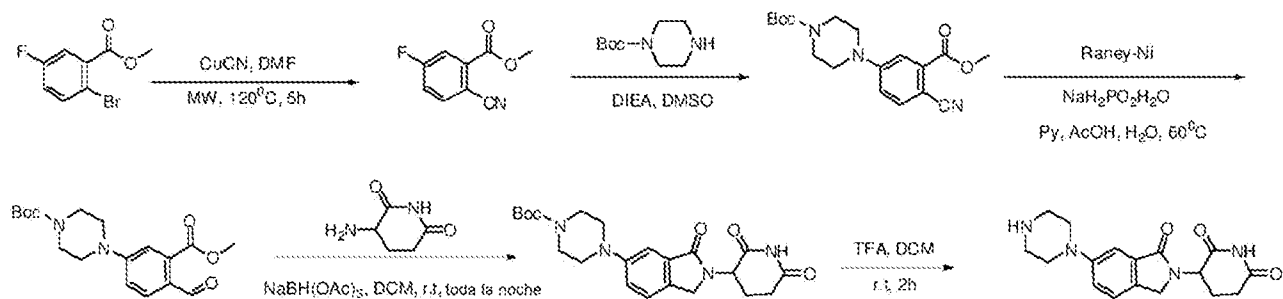




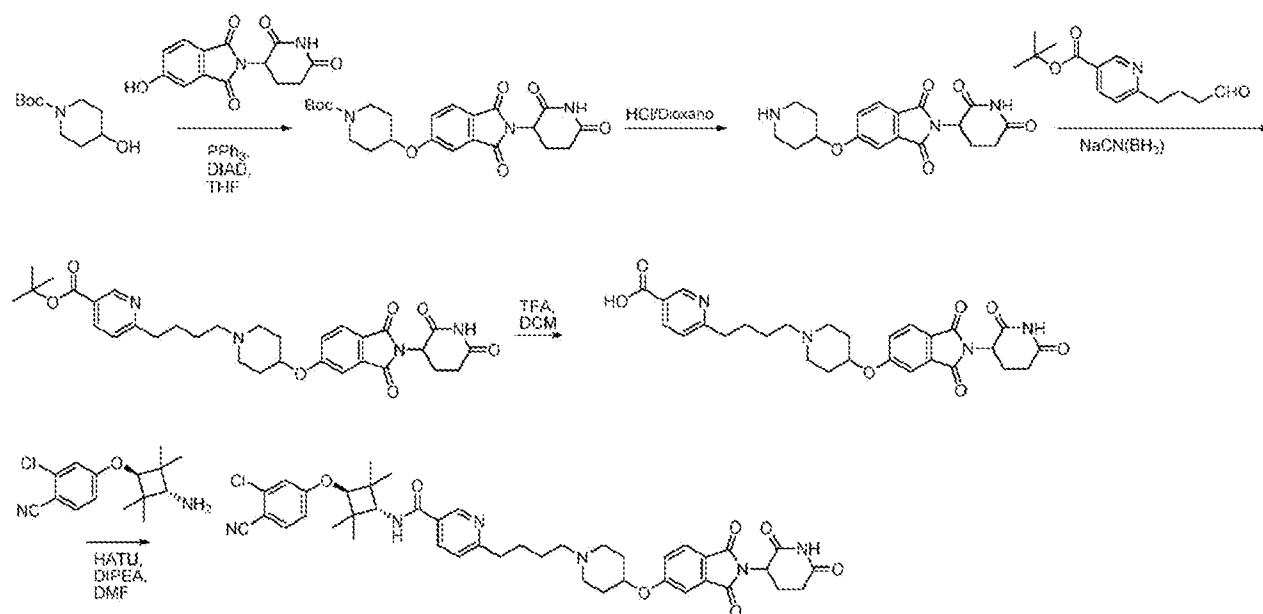
Esquema General 81:



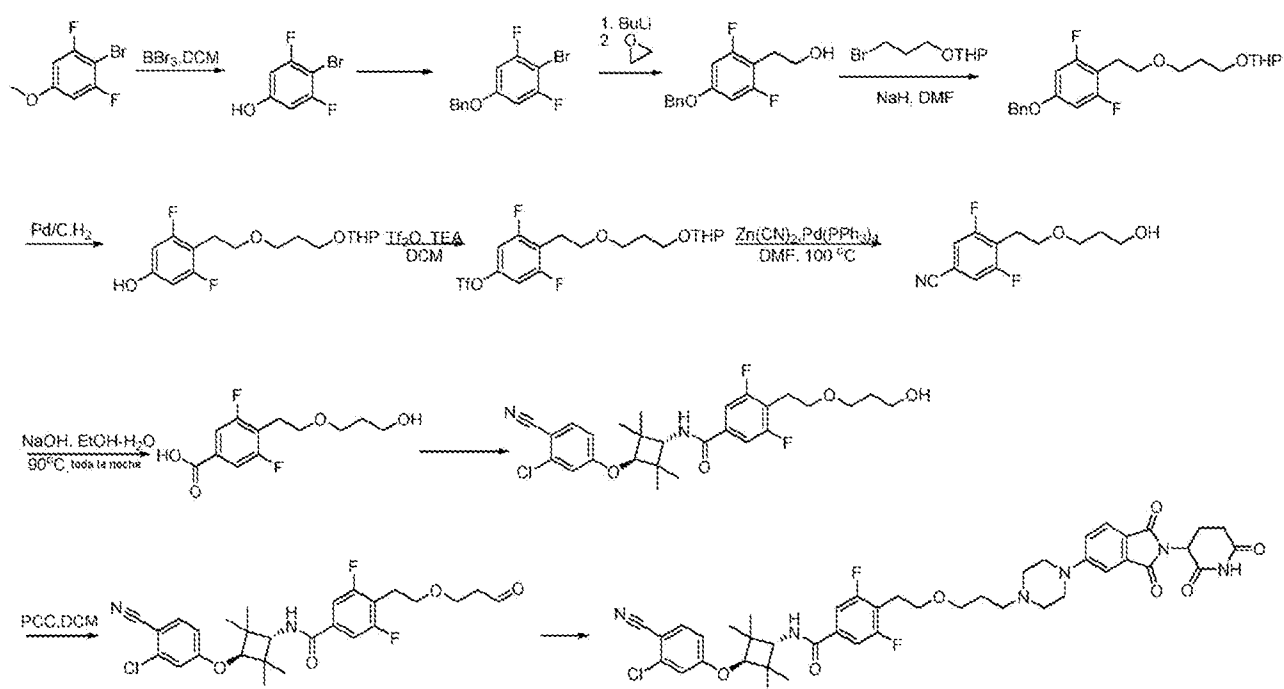
Esquema General 82:



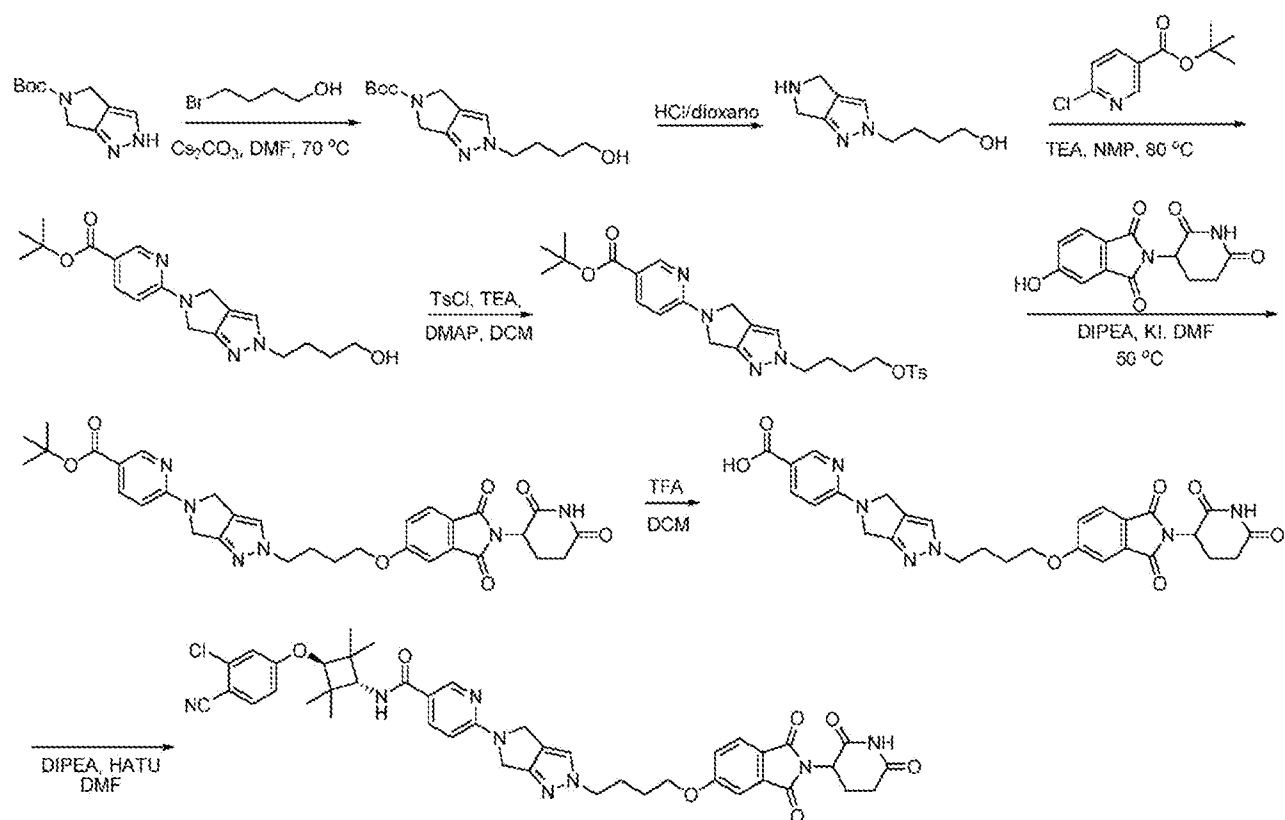
Esquema General 83:



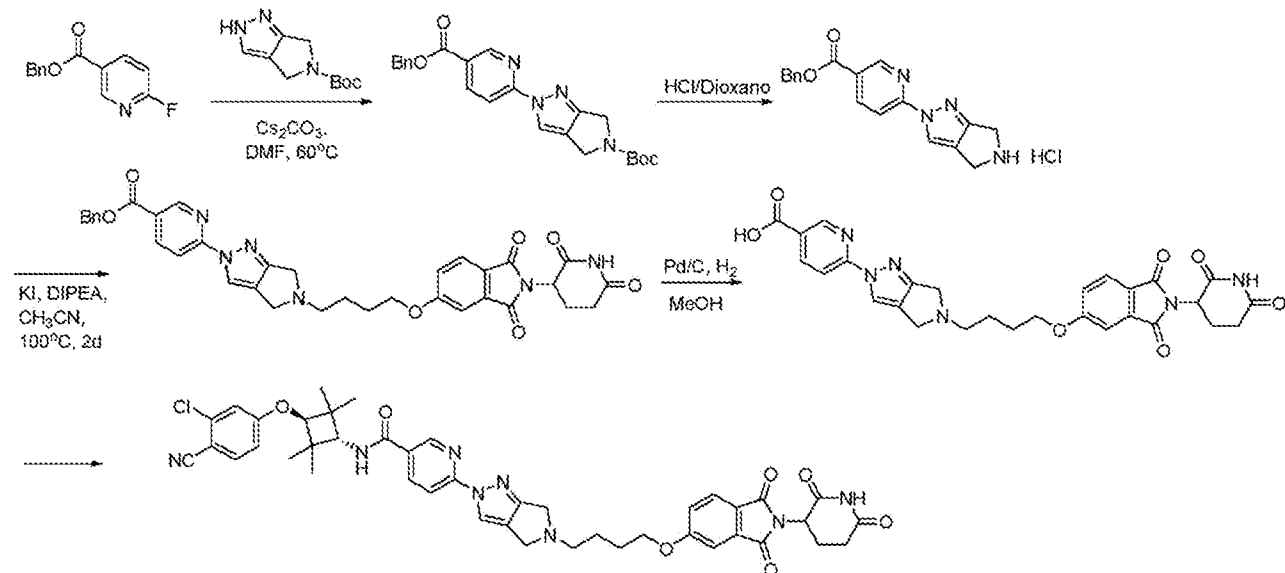
Esquema General 84:



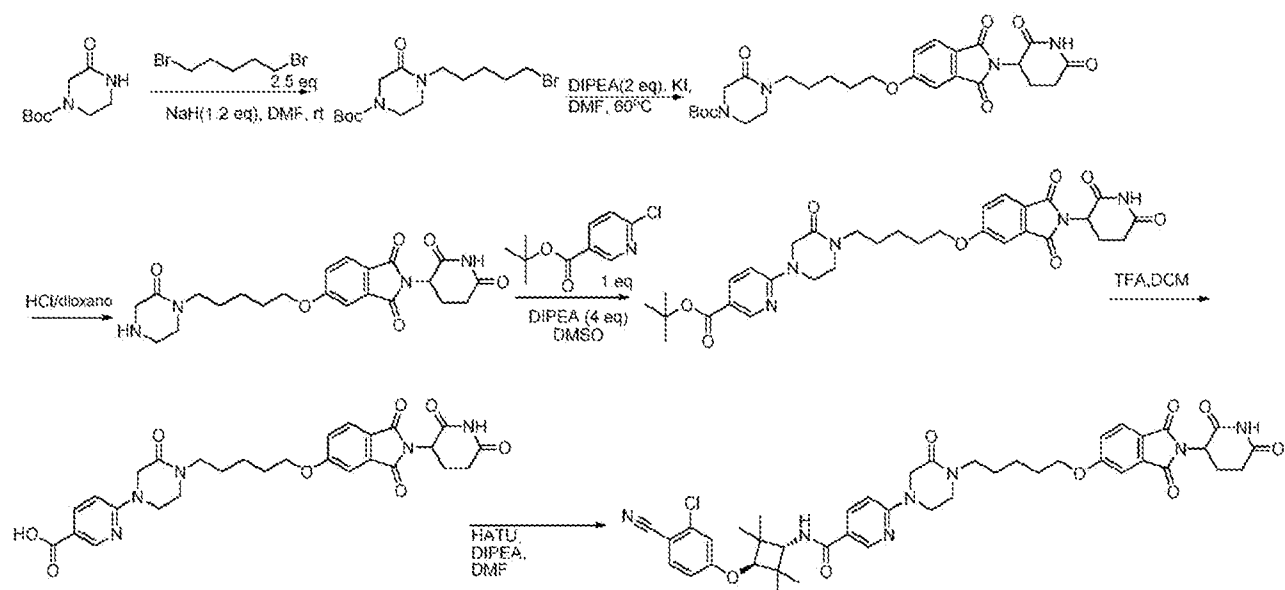
5 Esquema General 85:



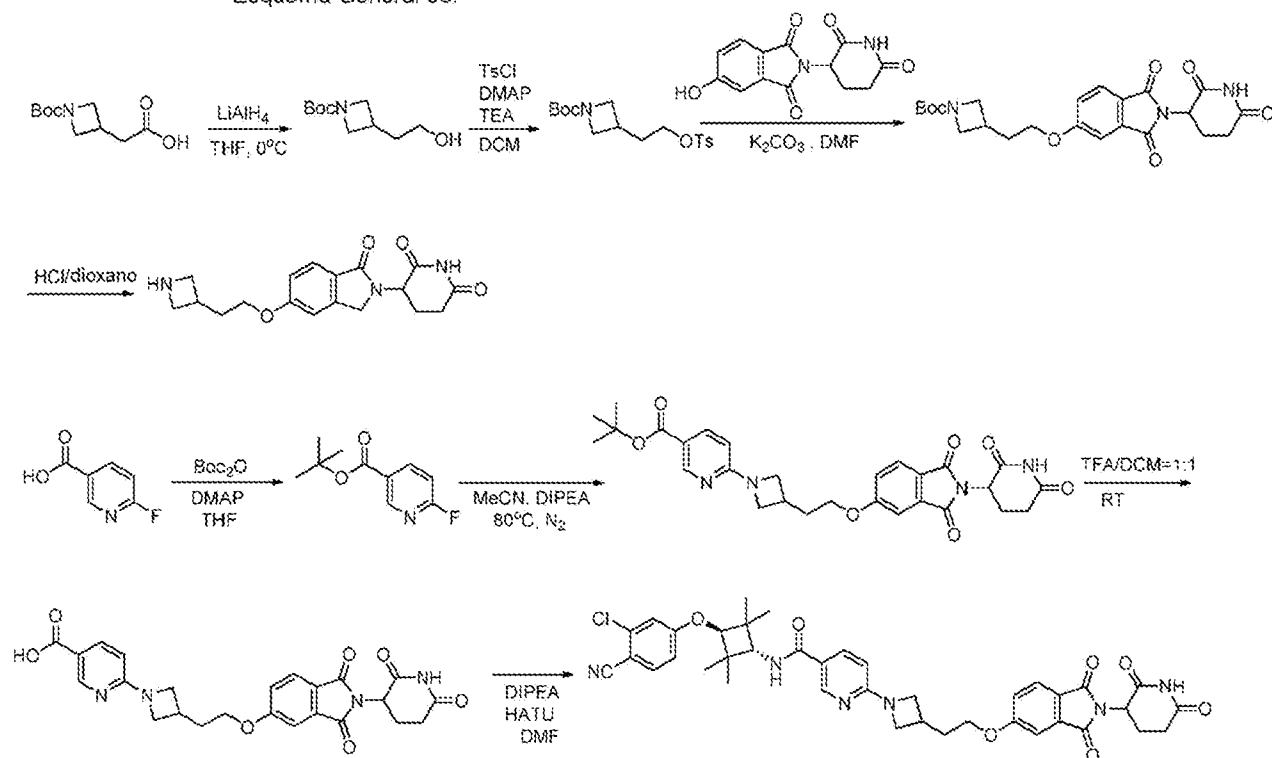
Esquema General 86:



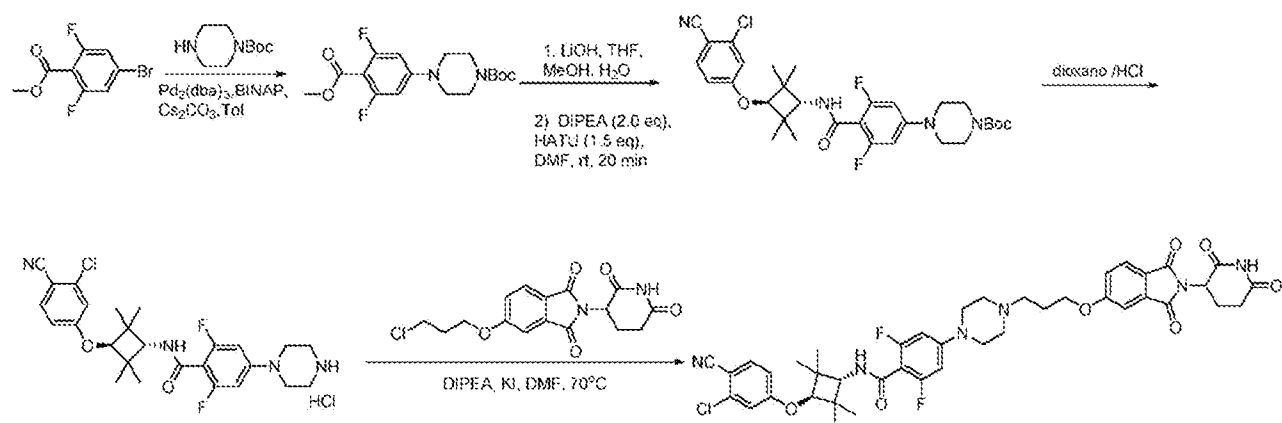
5 Esquema General 87:



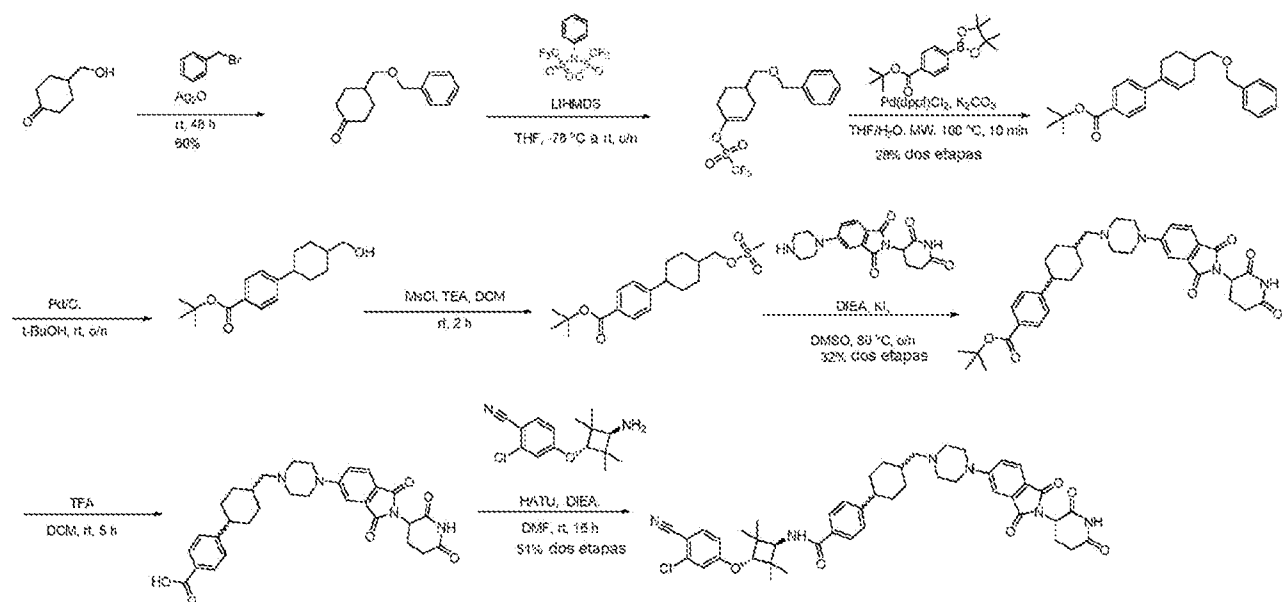
Esquema General 88:



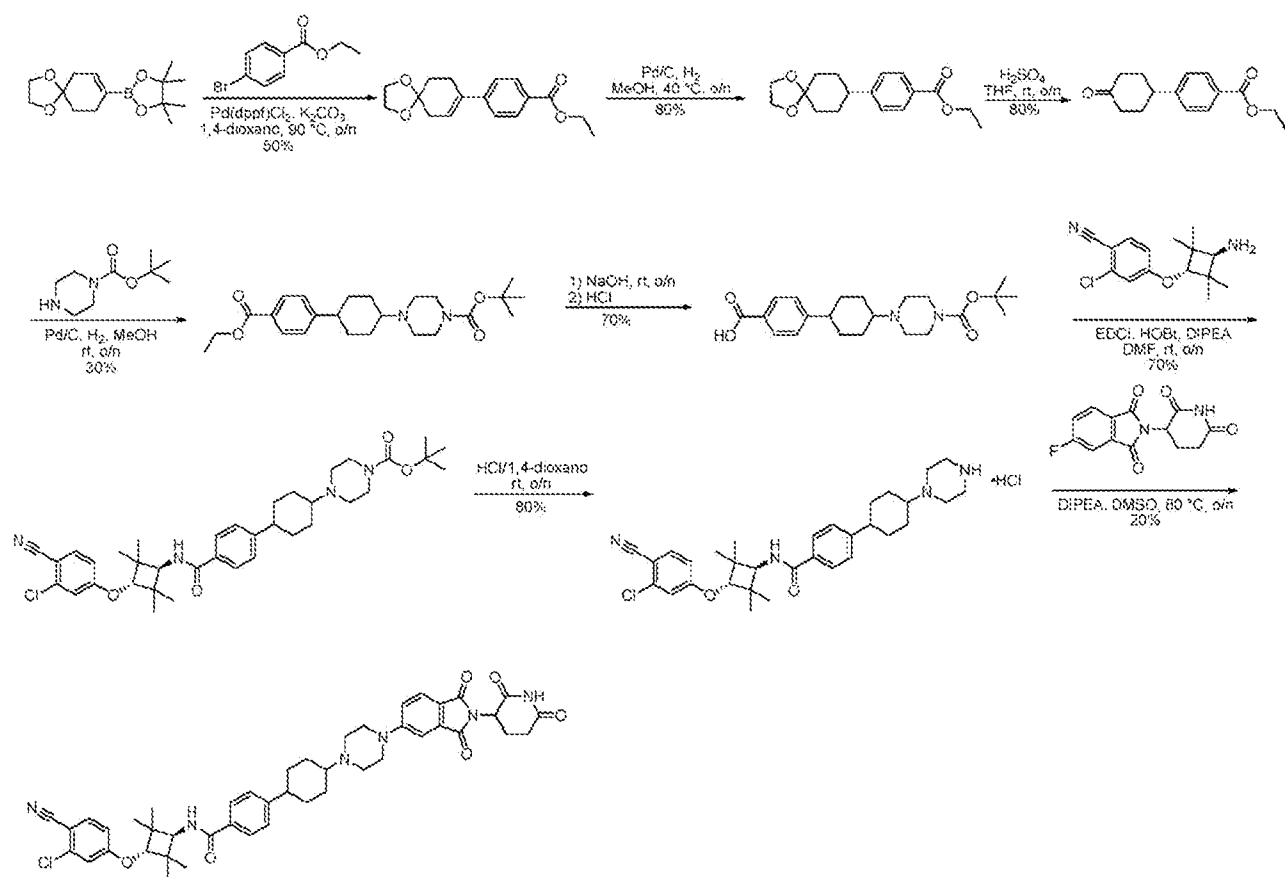
5 Esquema General 89:



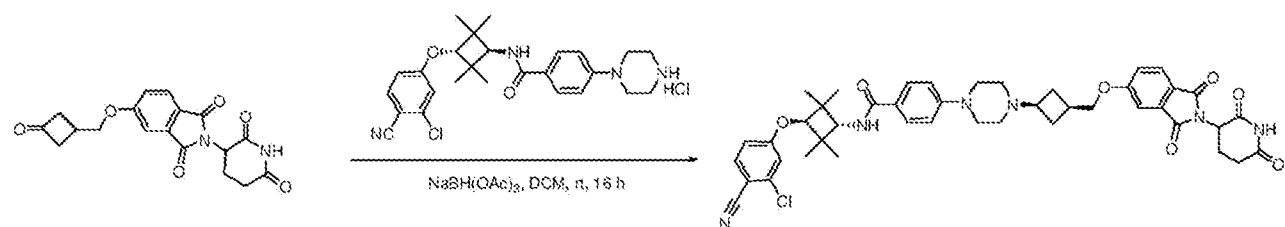
Esquema General 90:



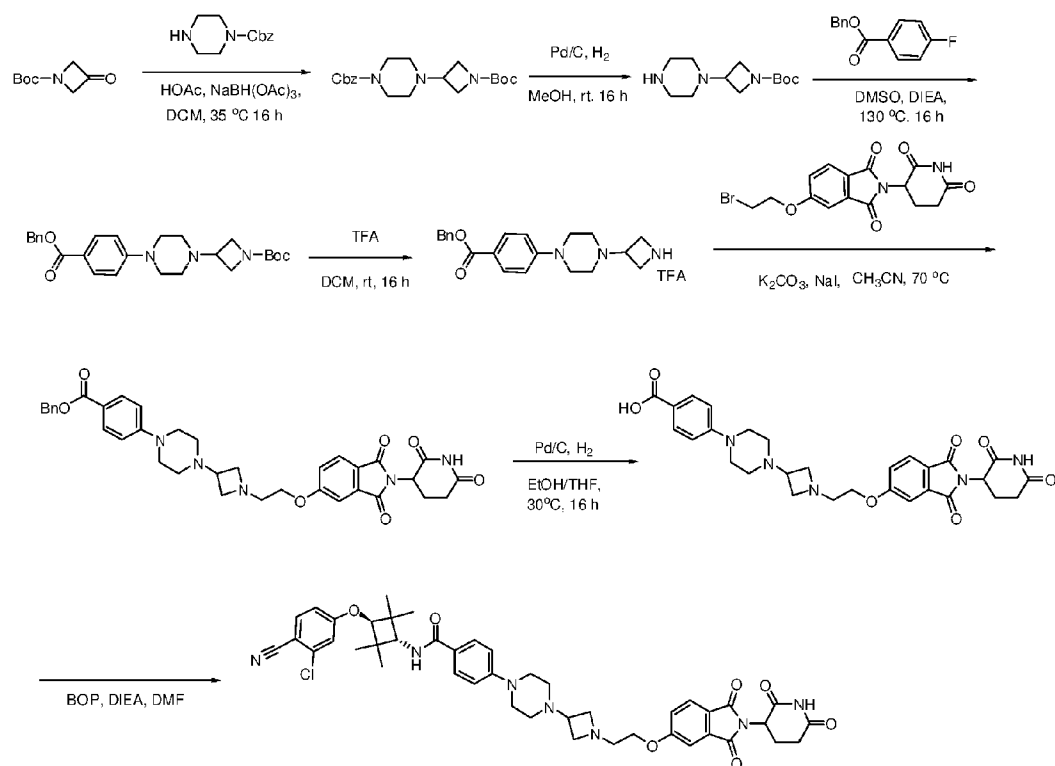
5 Esquema General 91:



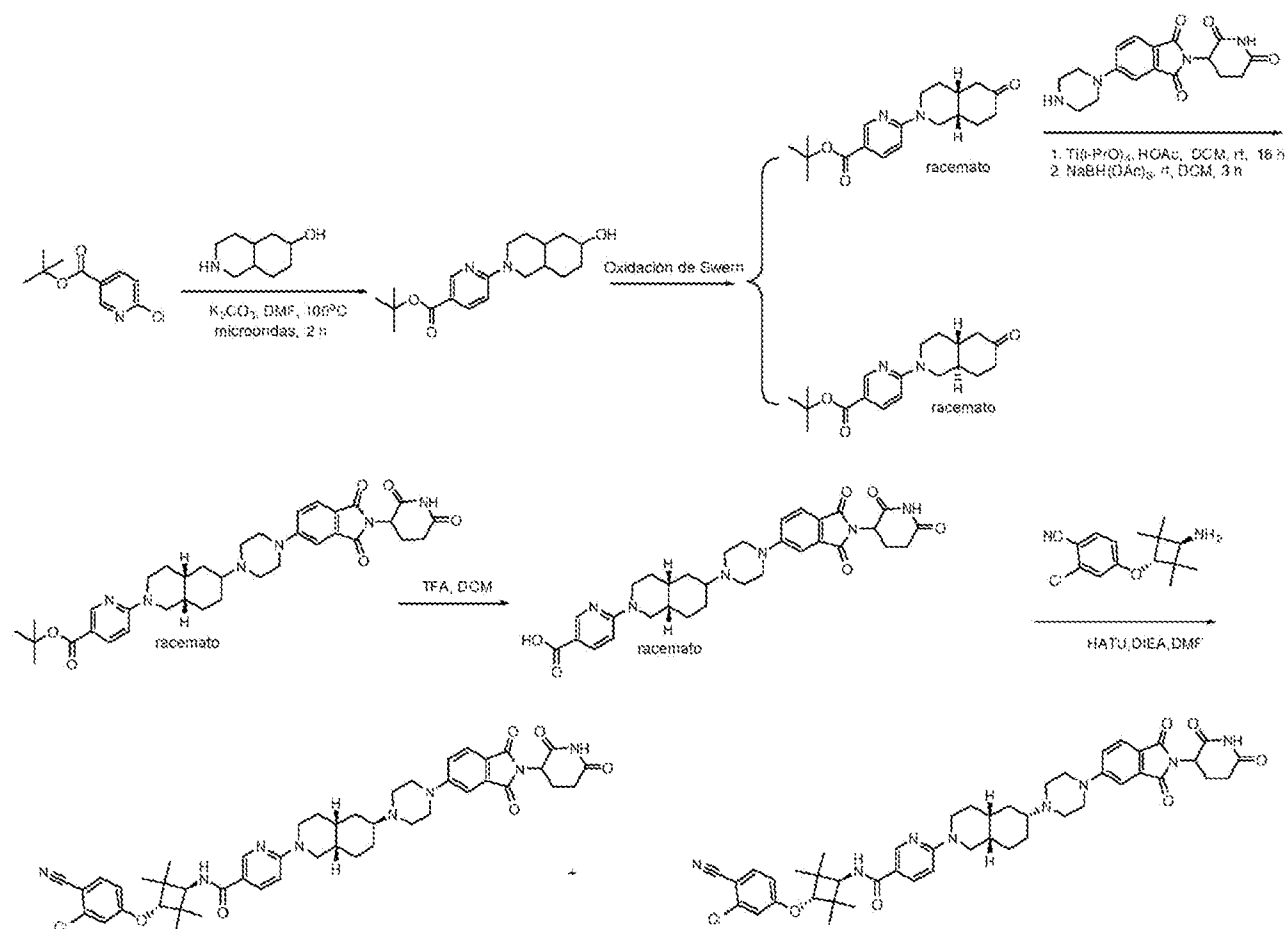
Esquema General 92:



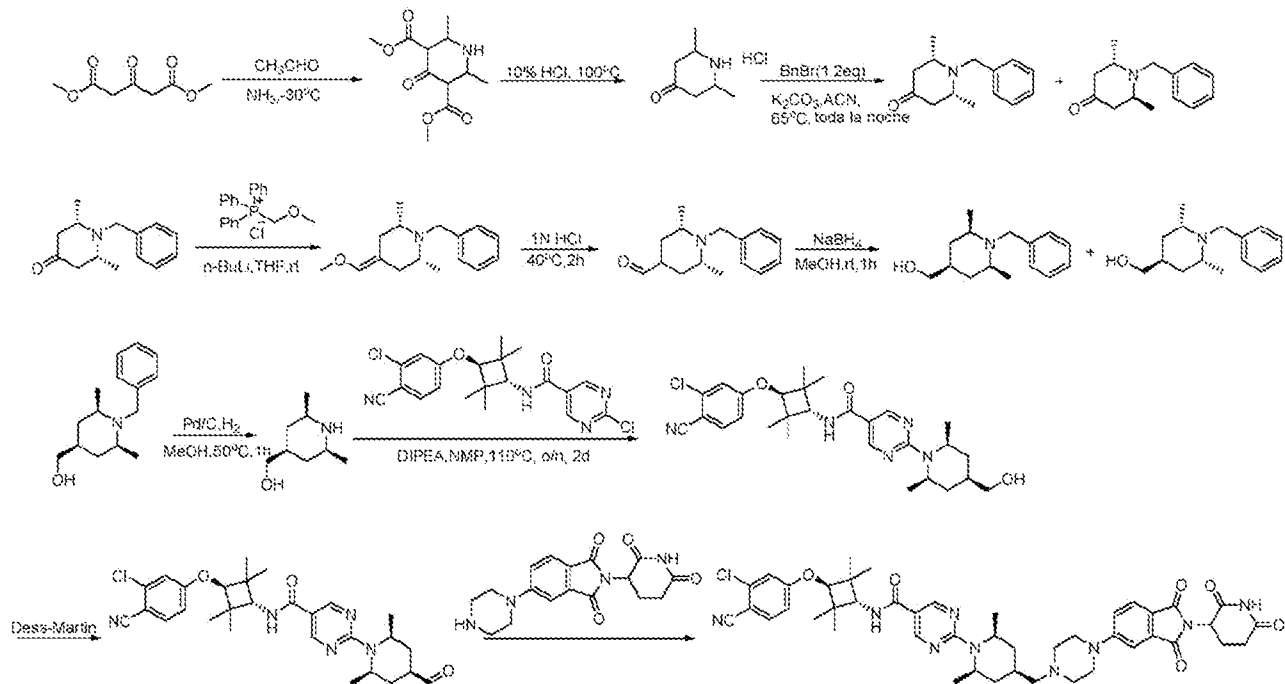
5 Esquema General 93:



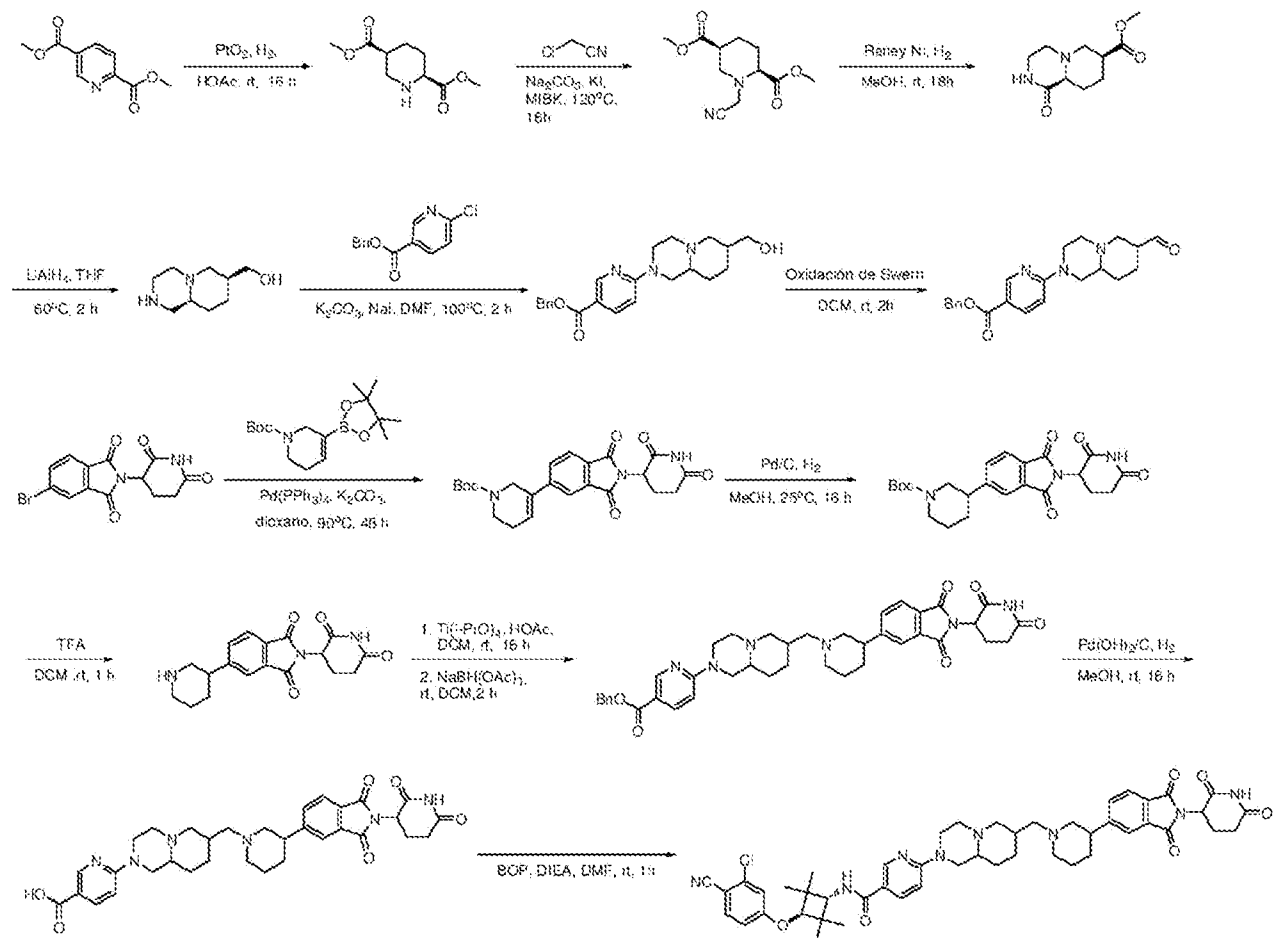
Esquema General 94:



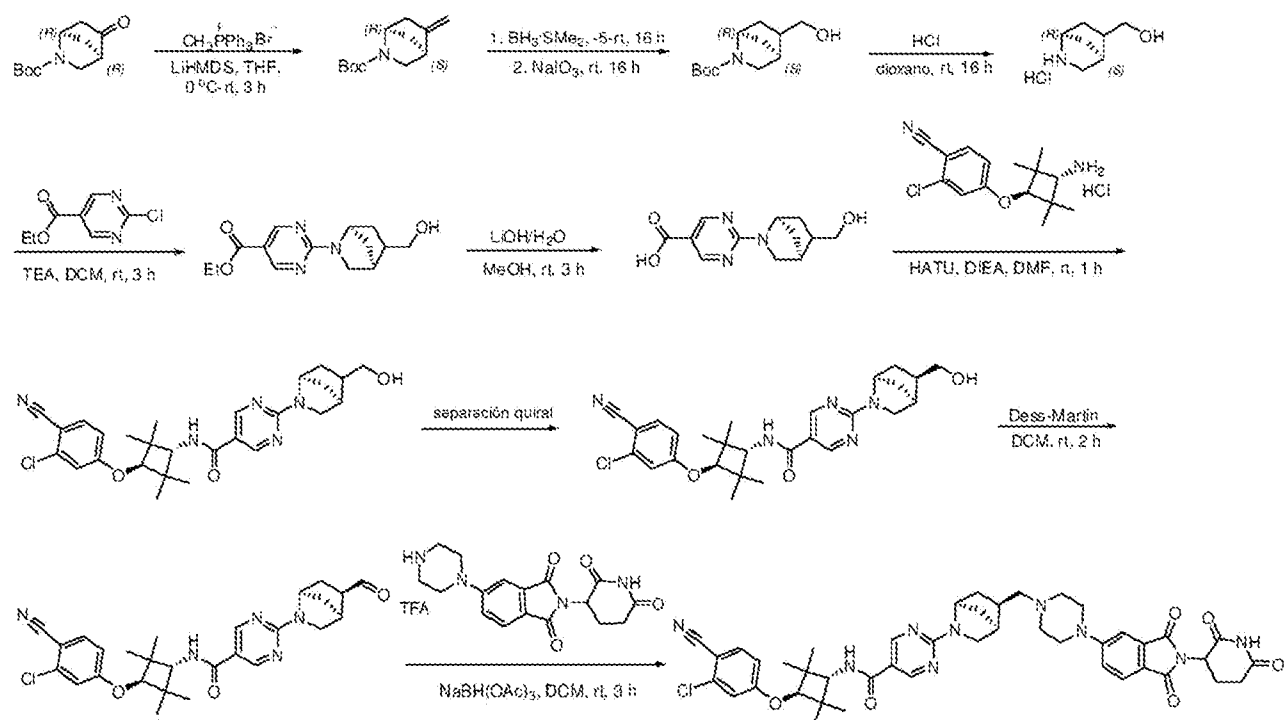
Esquema General 95:



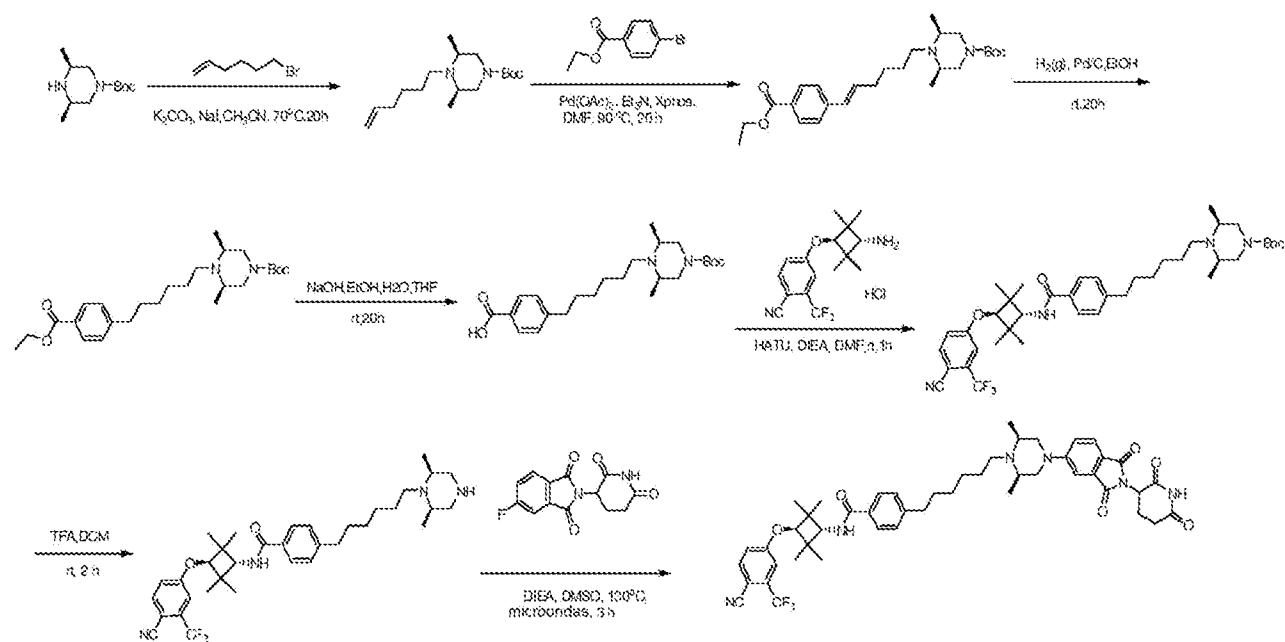
Esquema General 96:



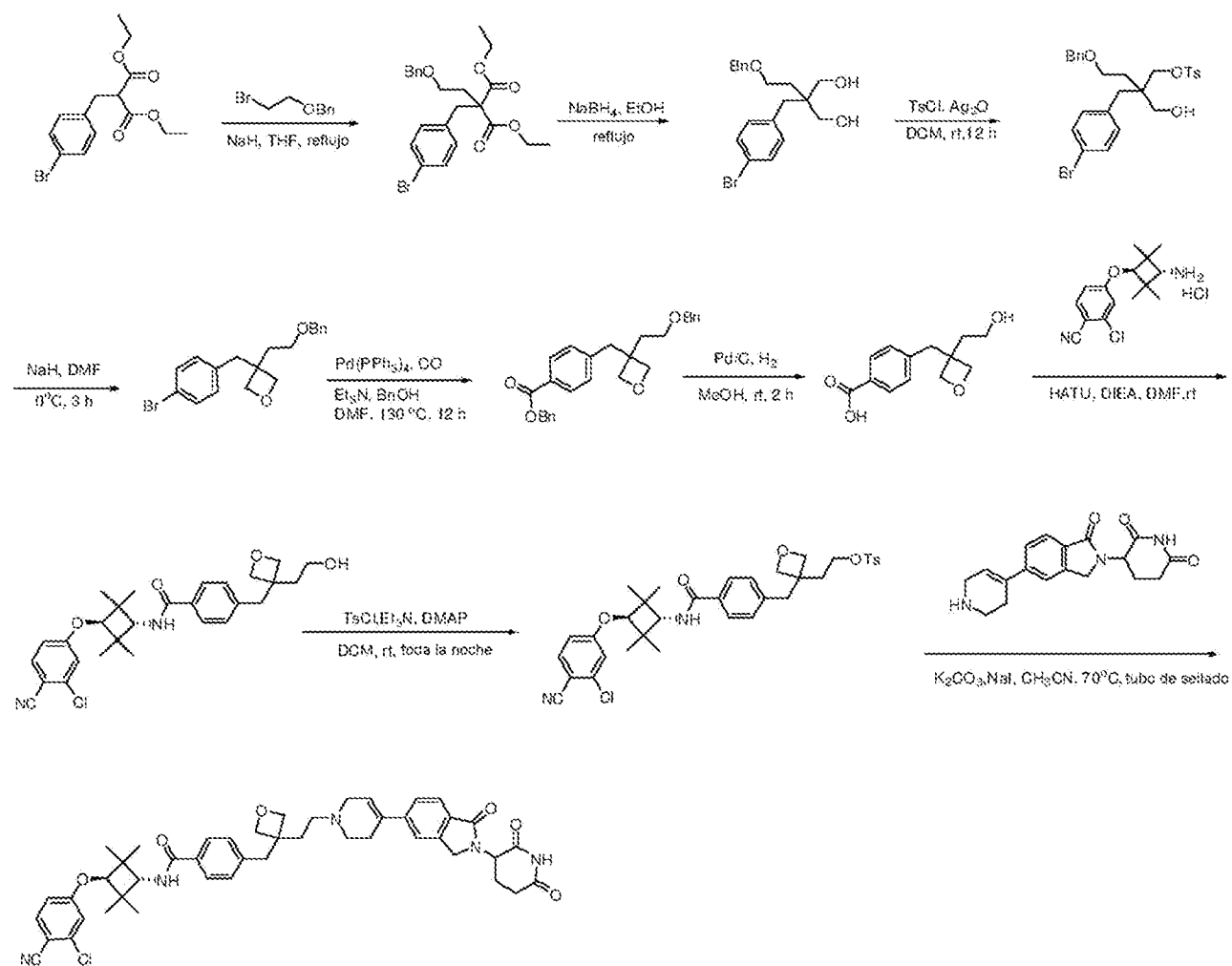
Esquema General 97:



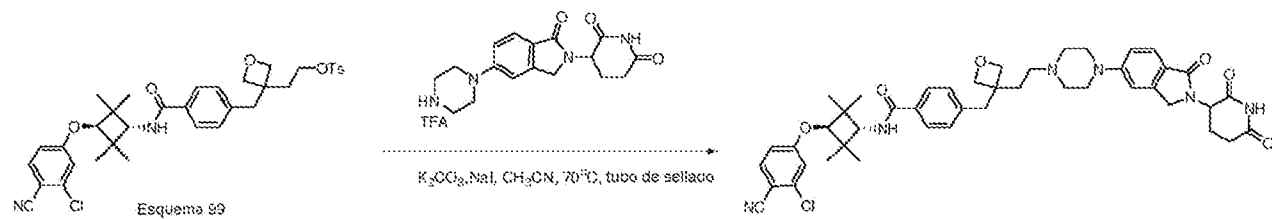
Esquema General 98:



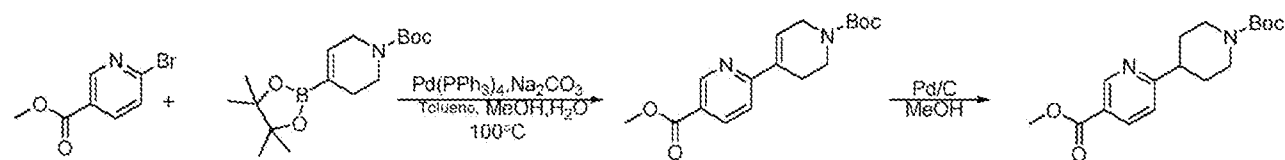
5 Esquema General 99:



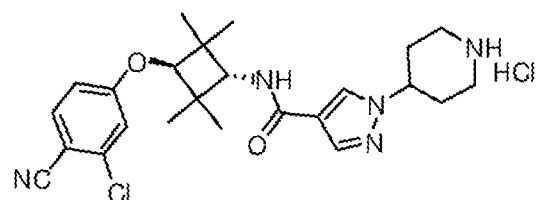
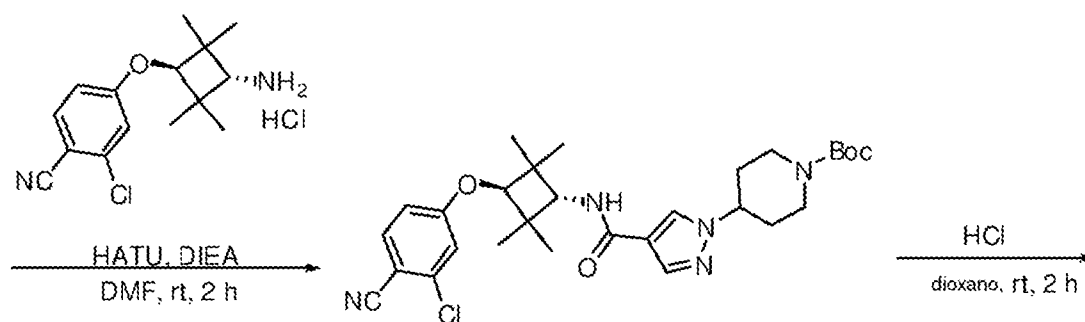
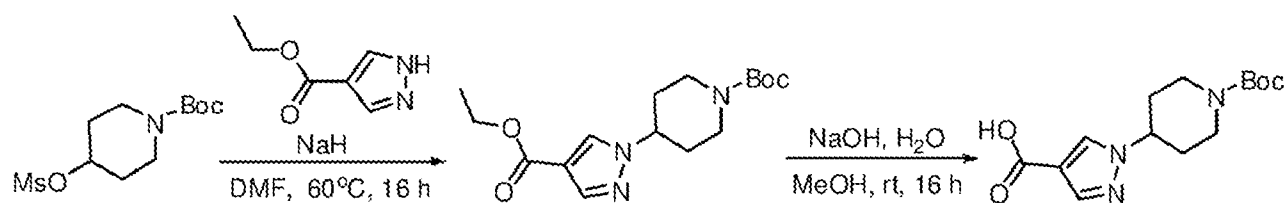
Esquema General 100:



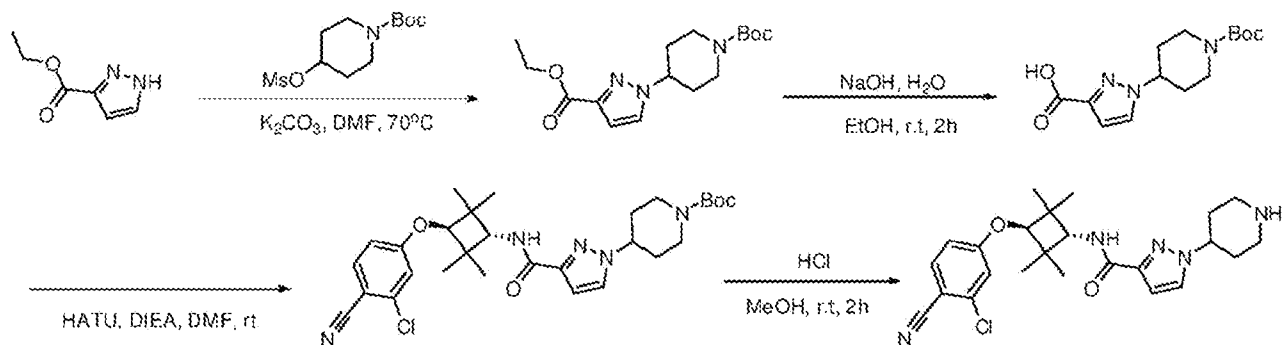
Esquema General 101:



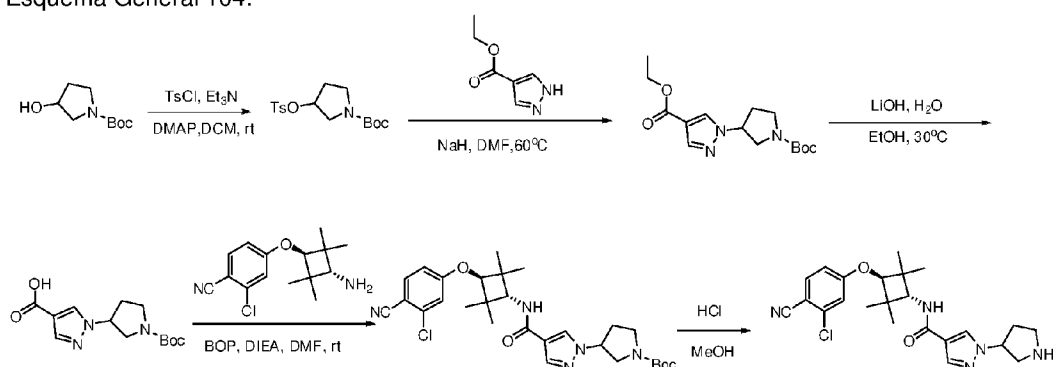
Esquema General 102:



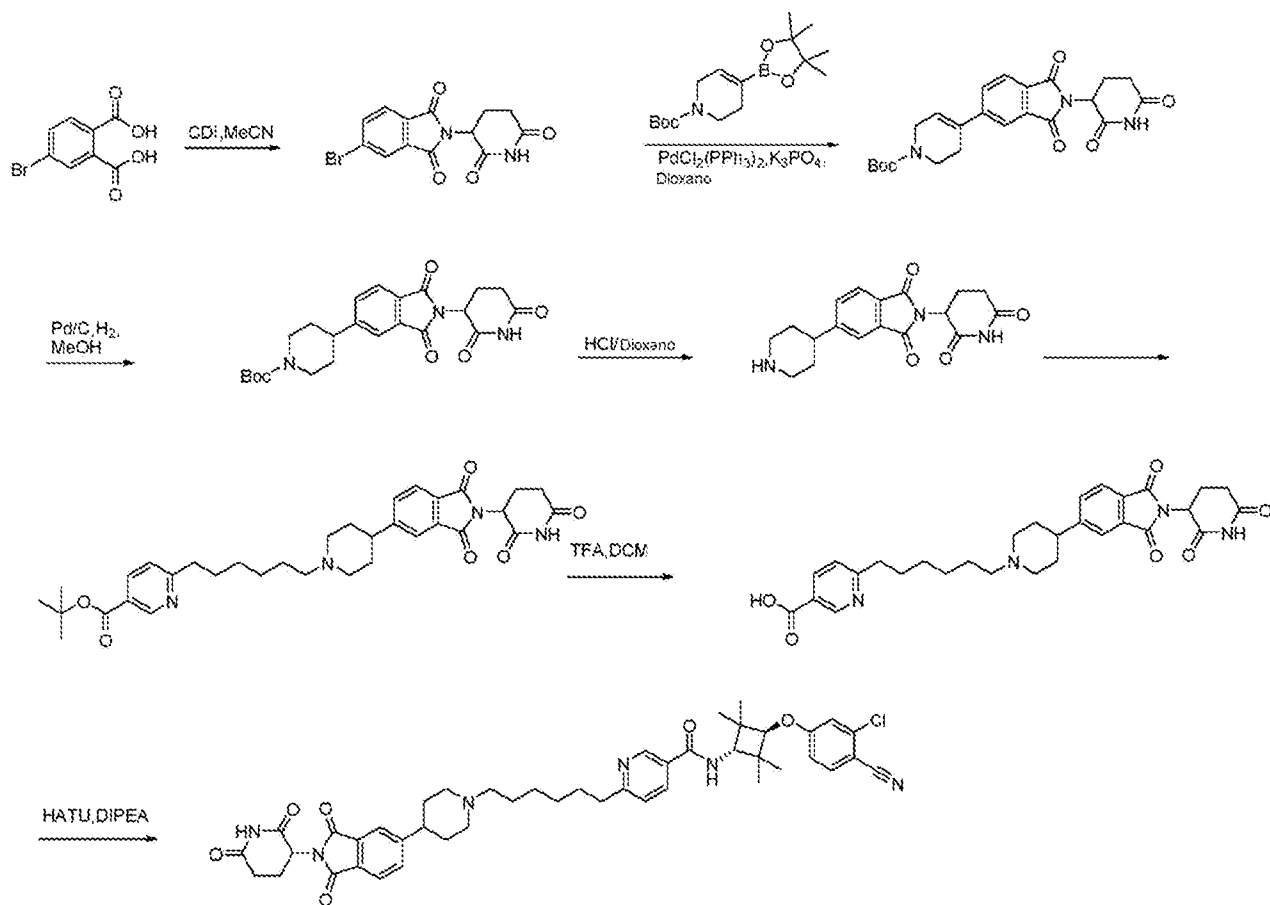
Esquema General 103:



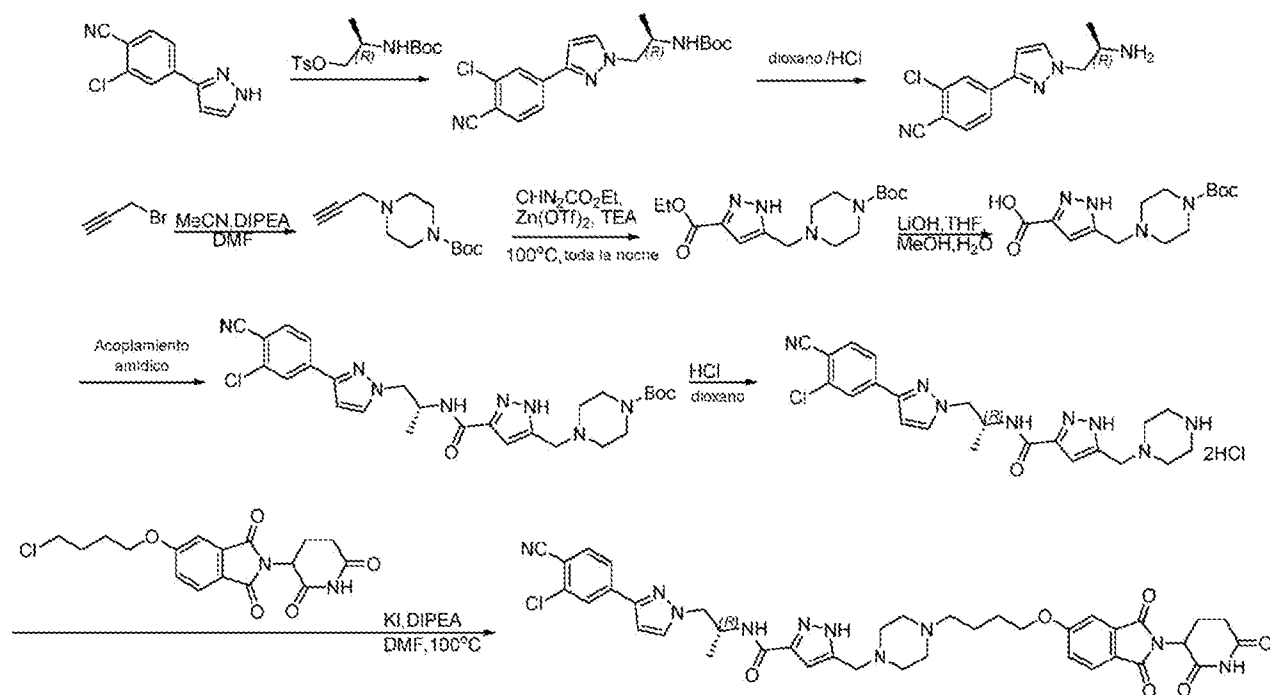
5 Esquema General 104:



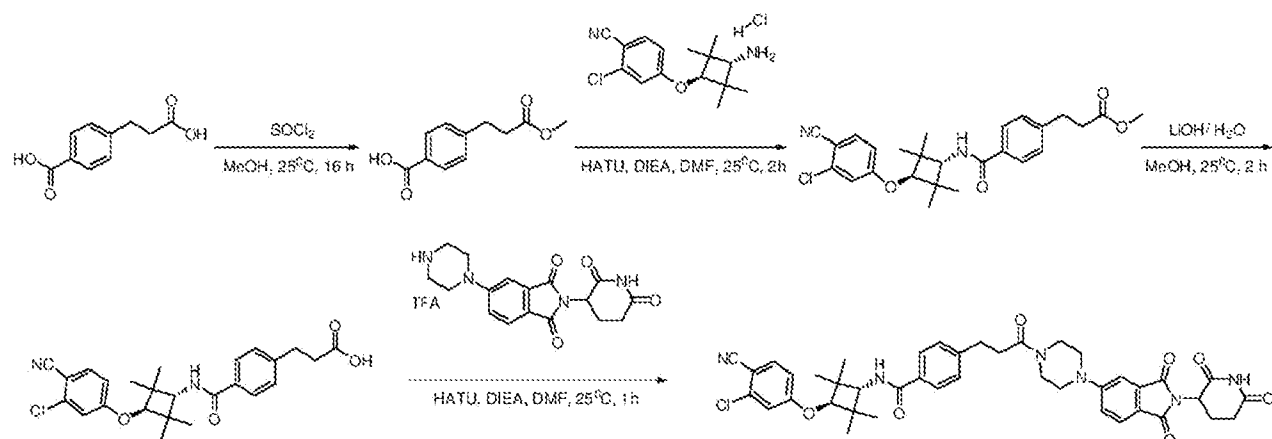
Esquema General 105:



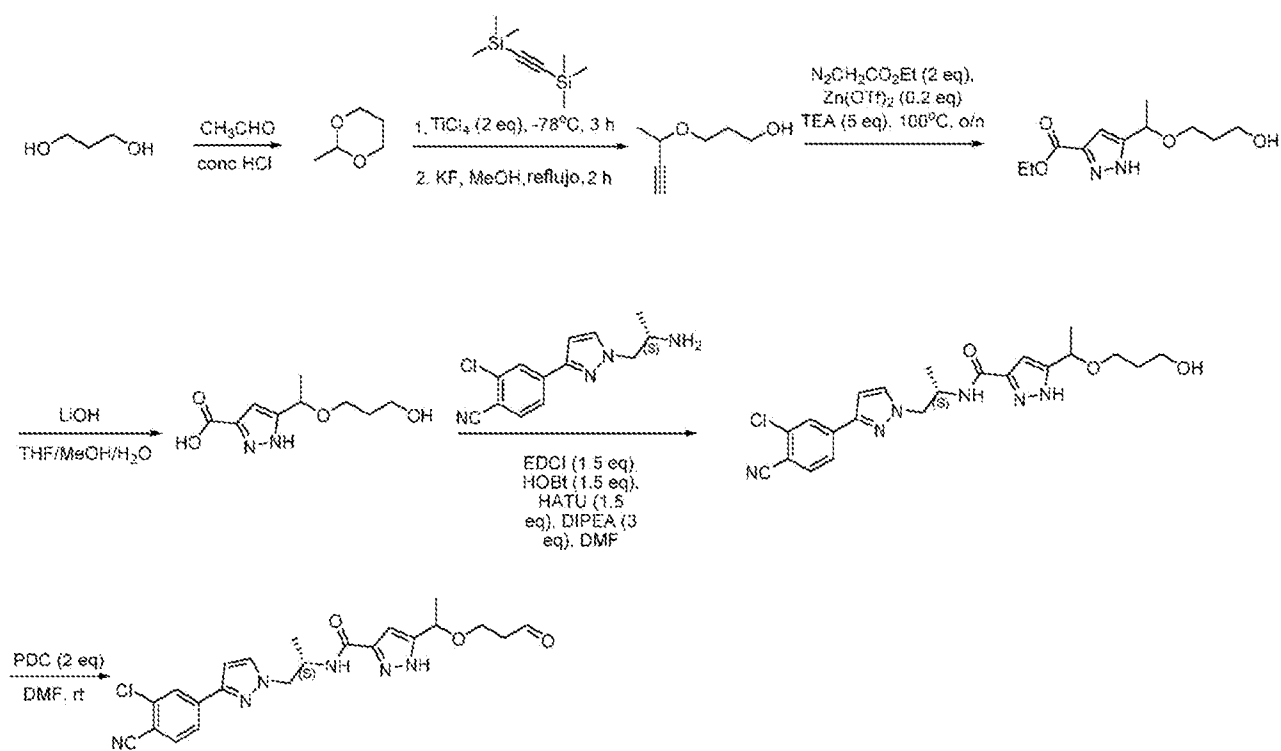
Esquema General 106:



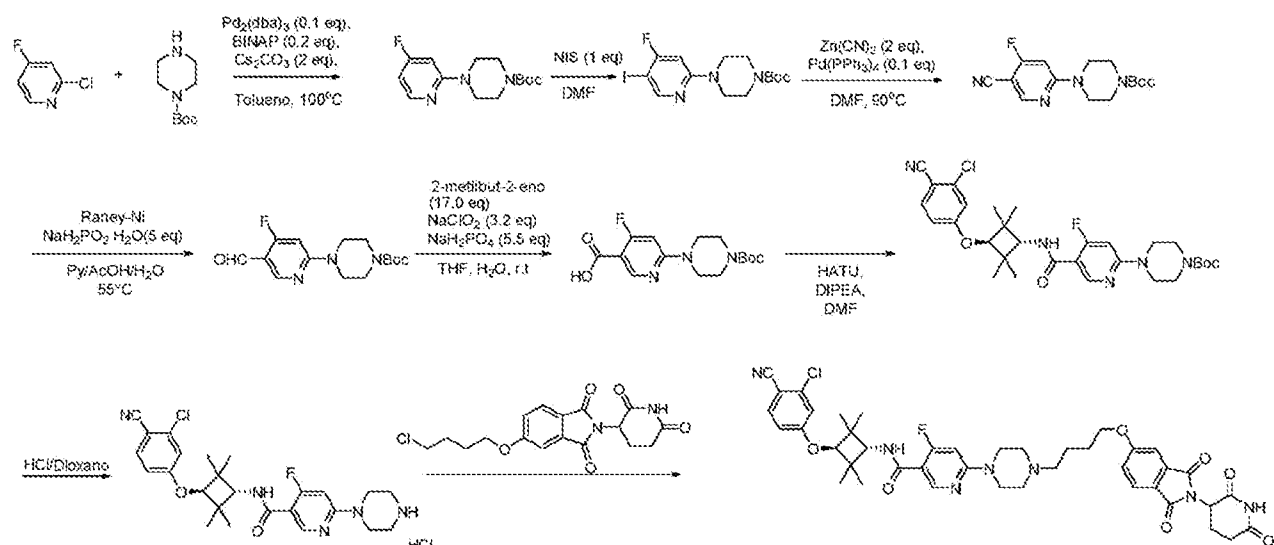
Esquema General 107:



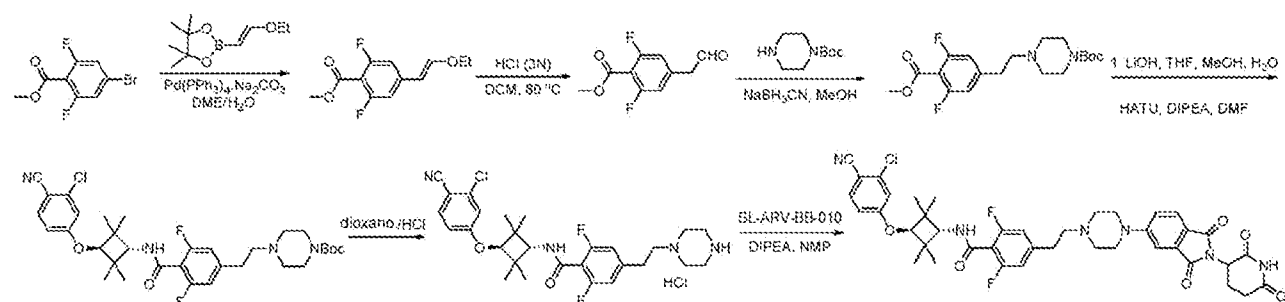
Esquema General 108:



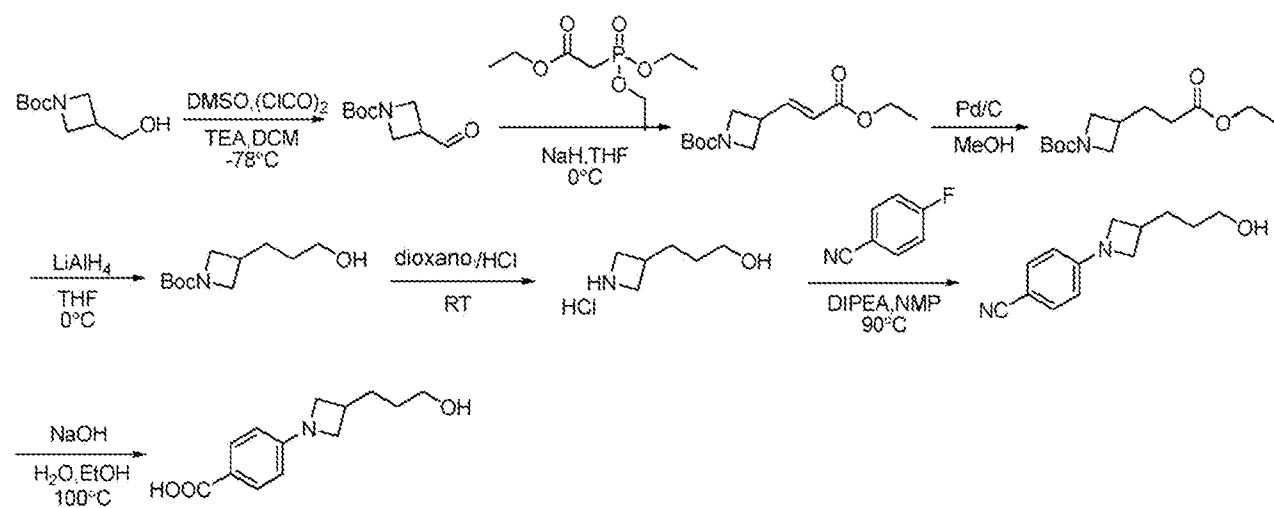
Esquema General 109:



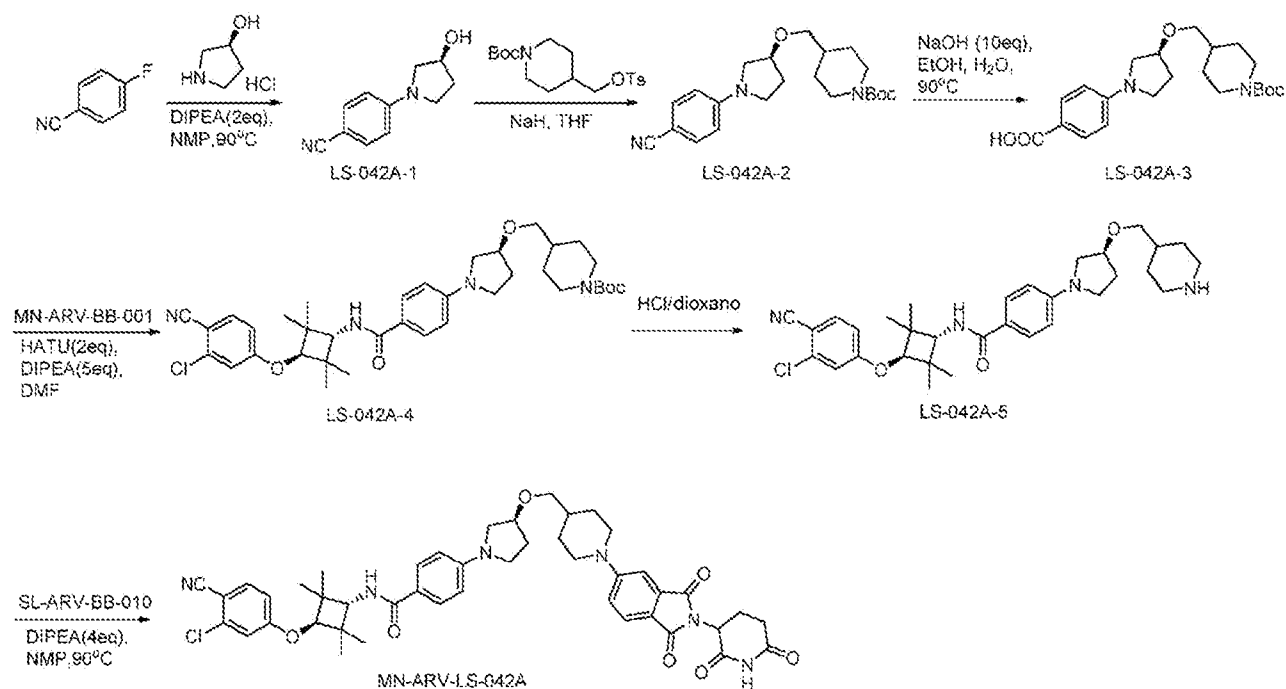
Esquema General 110:



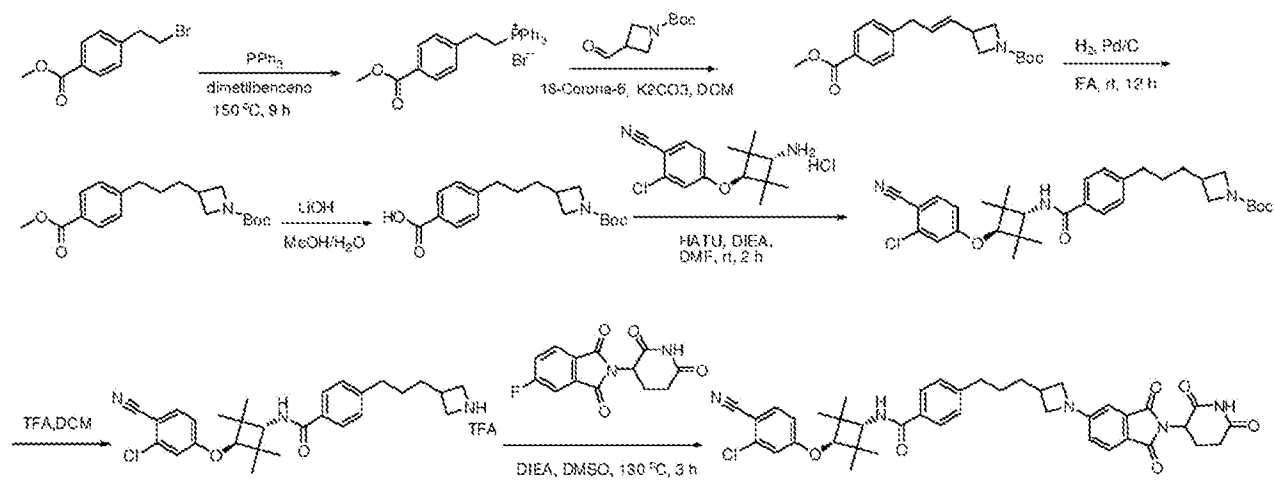
Esquema General 111:



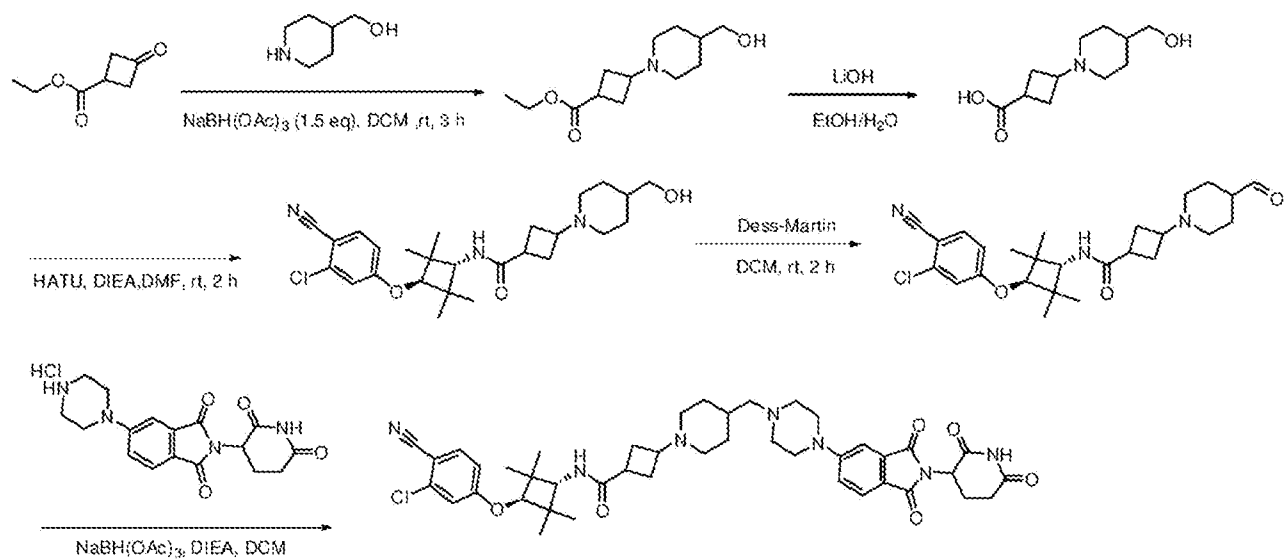
Esquema General 112:



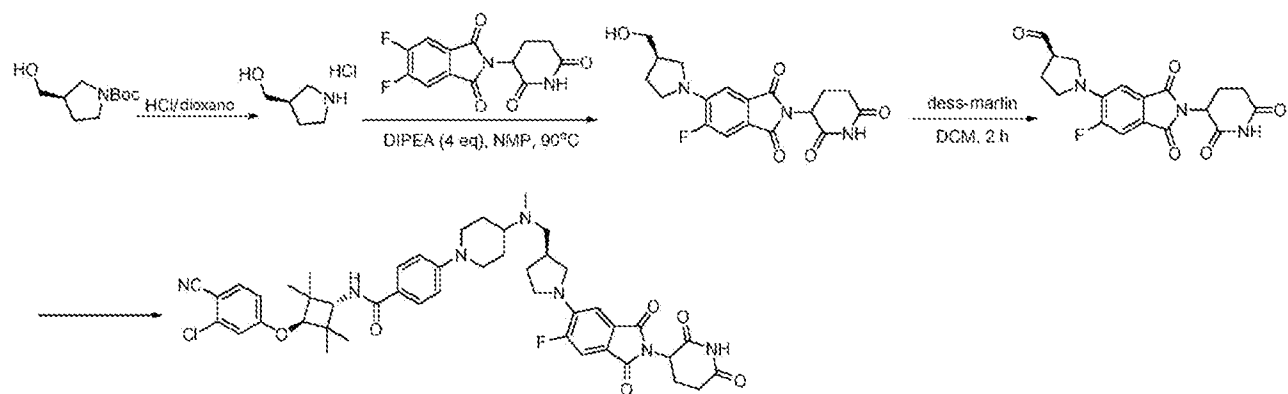
Esquema General 113:



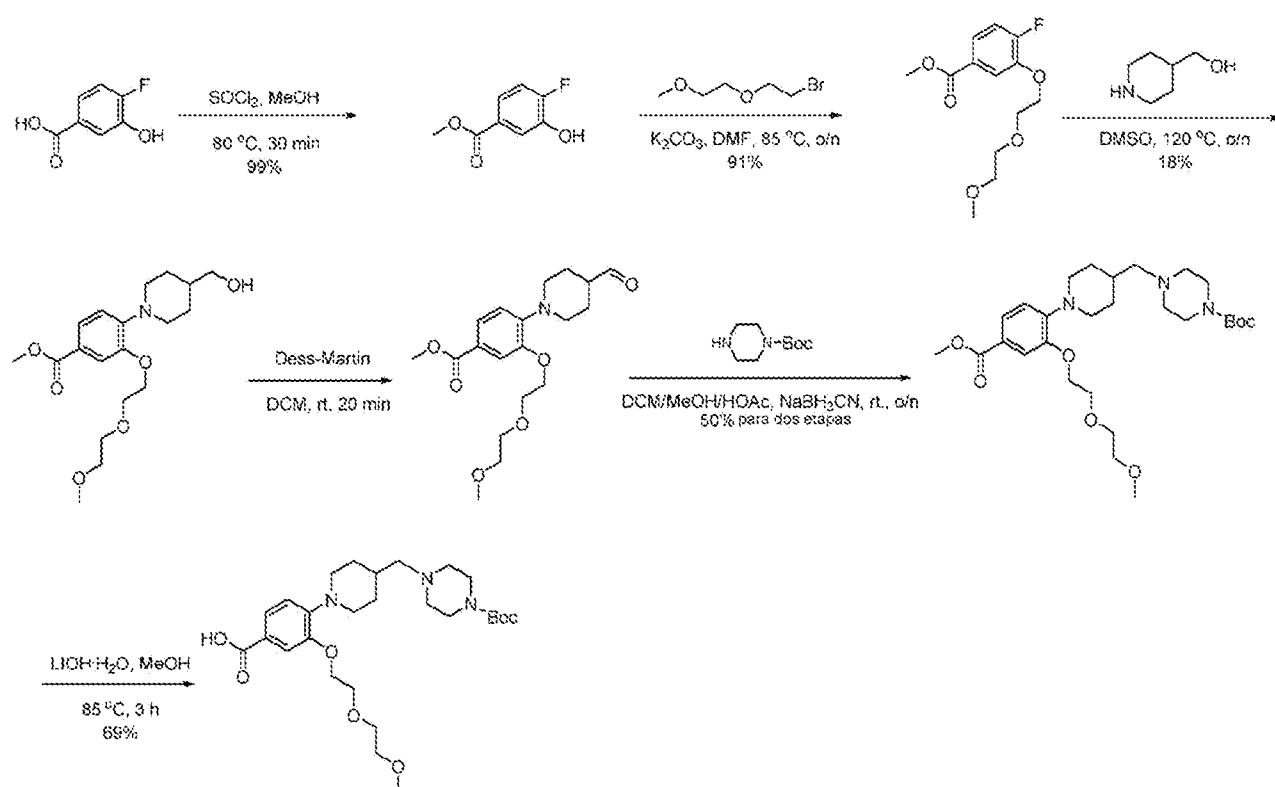
Esquema General 114:



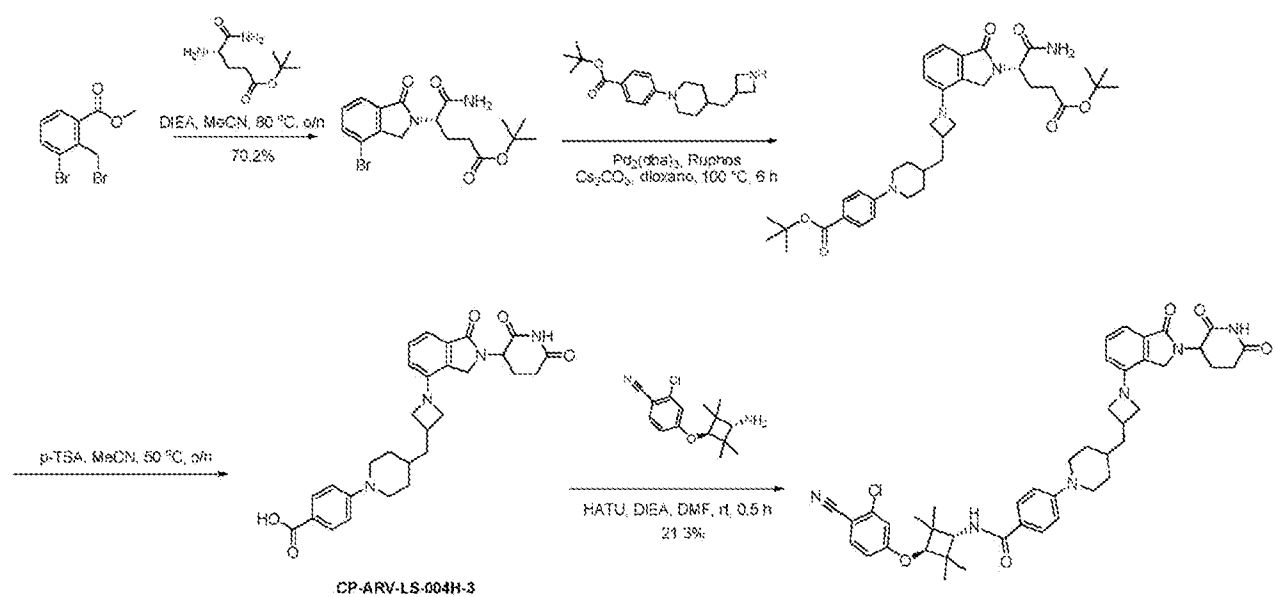
Esquema general 115:



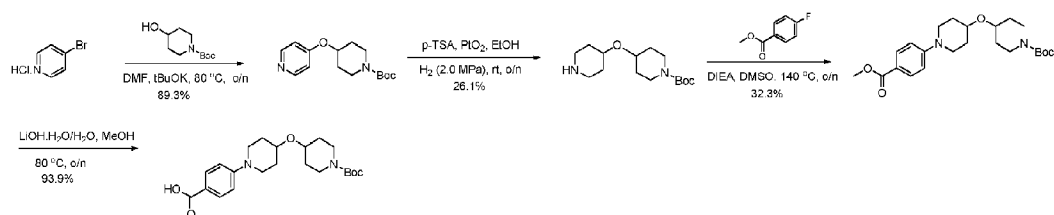
5 Esquema General 116:



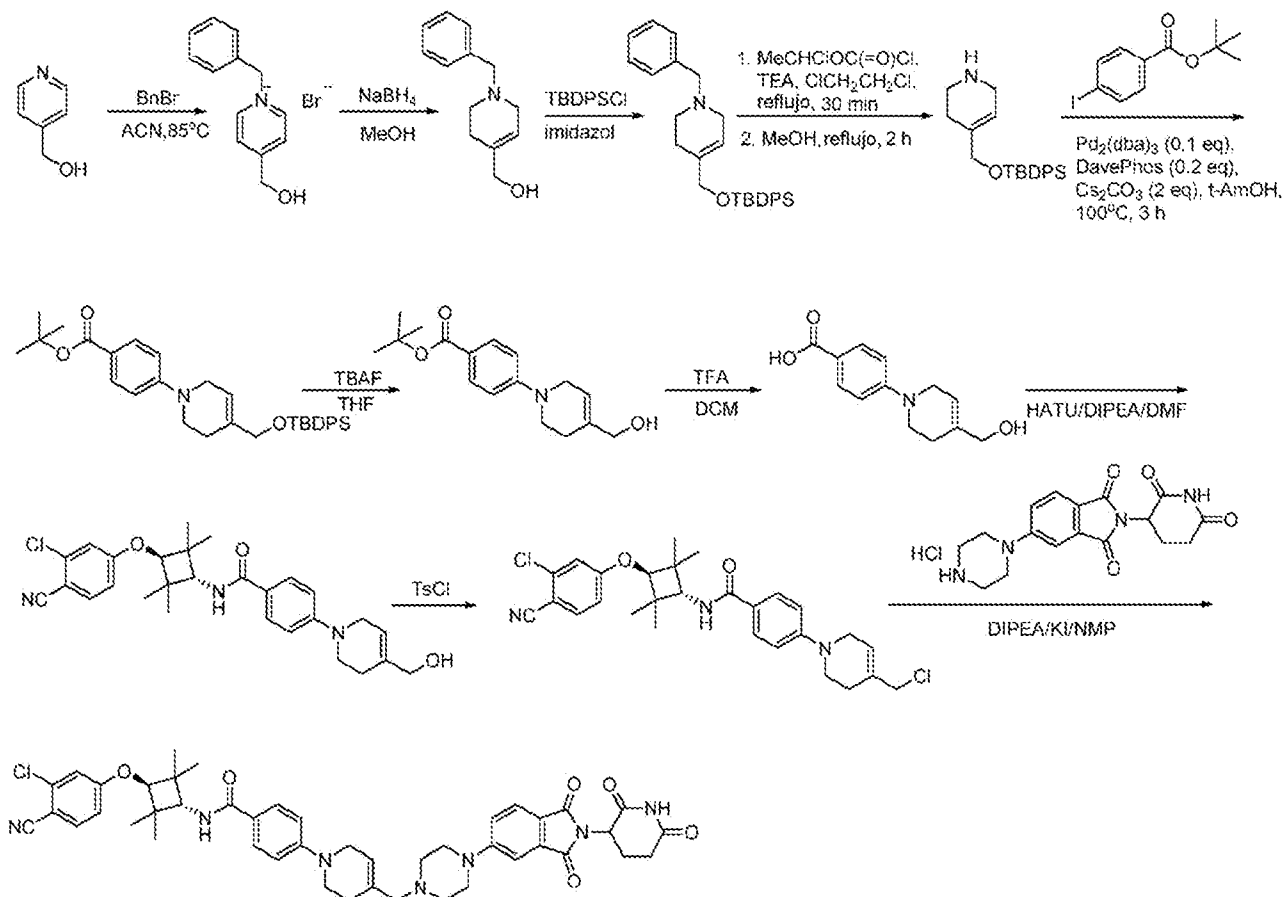
Esquema General 117:



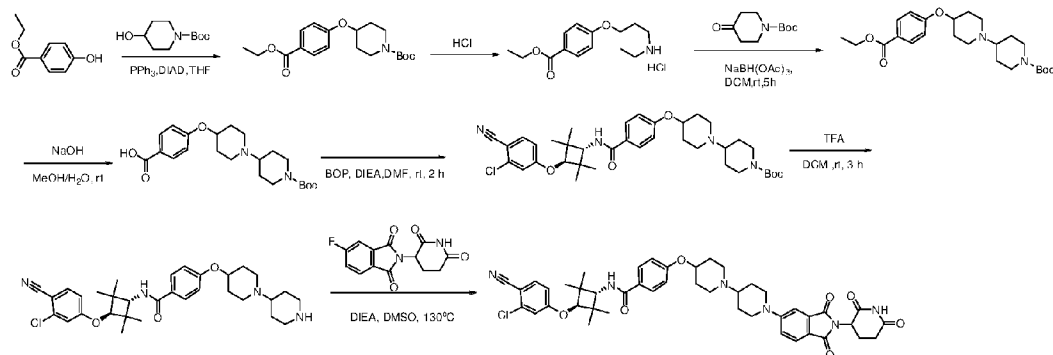
5 Esquema General 118:

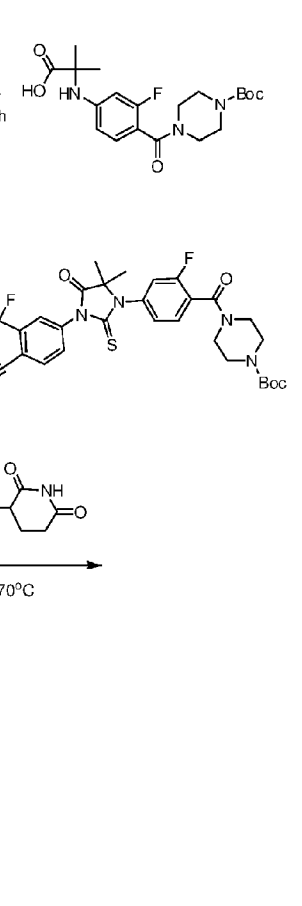
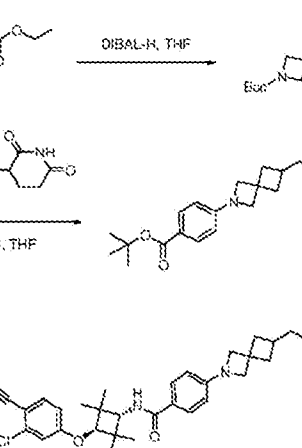


Esquema General 119:

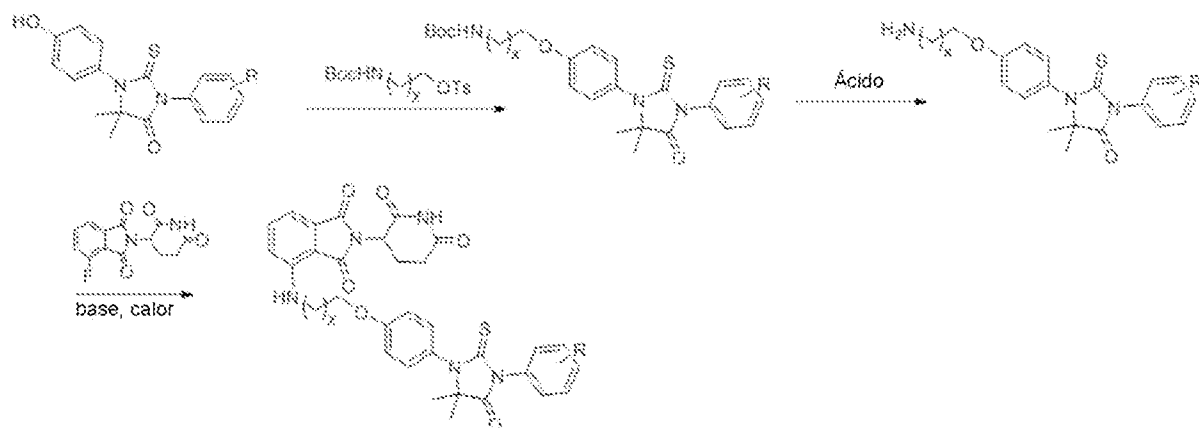


Esquema General 120:



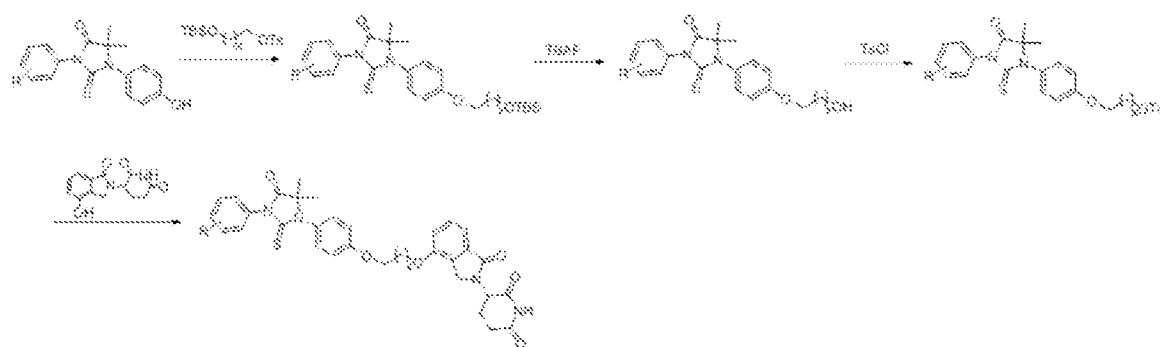


Esquema General 1



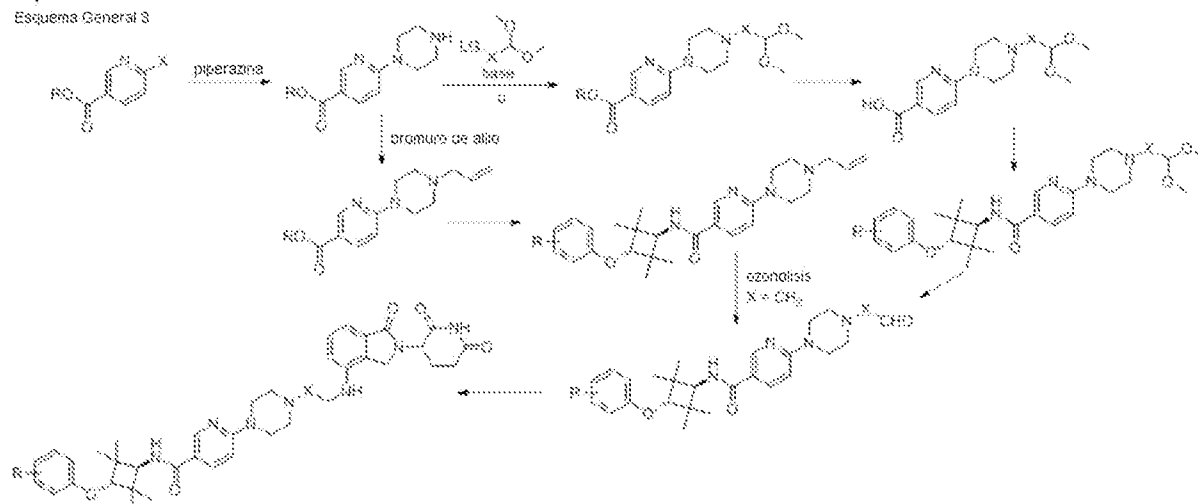
Esquema General 2A:

Esquema General 2



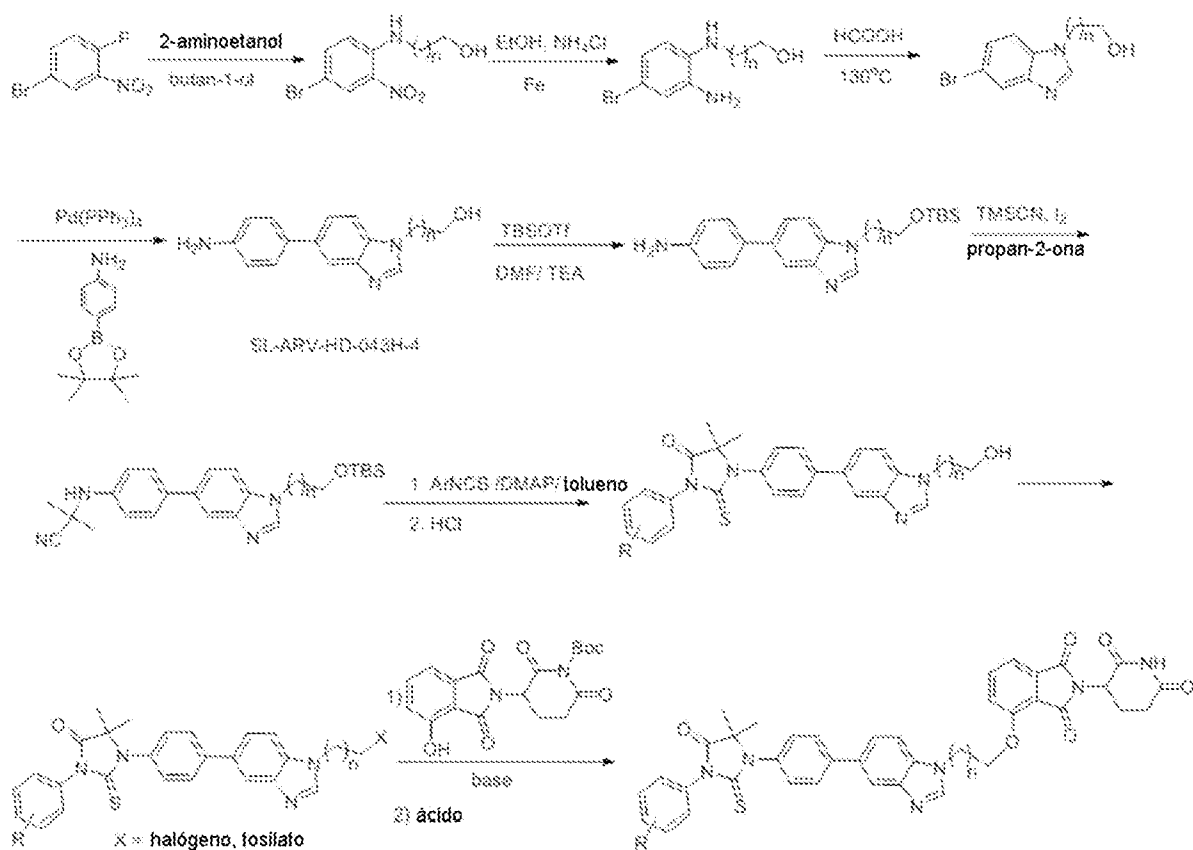
Esquema General 3A:

Esquema General 3

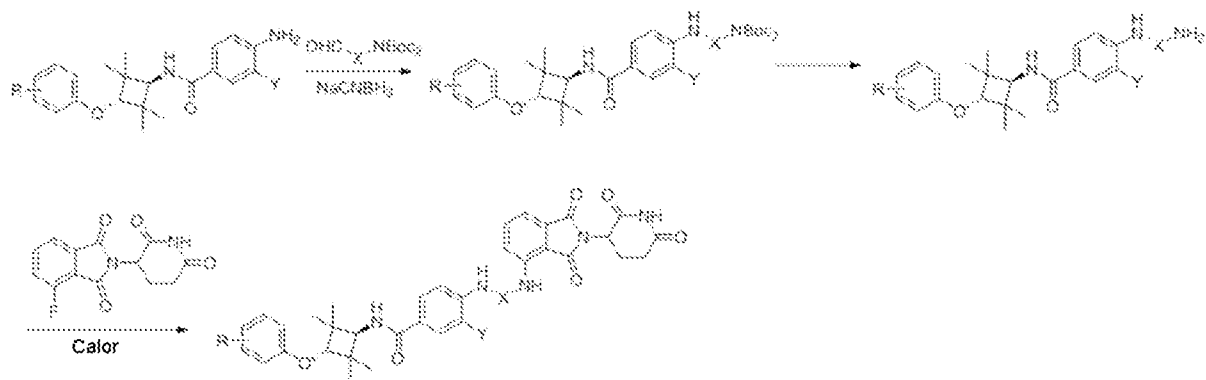


5

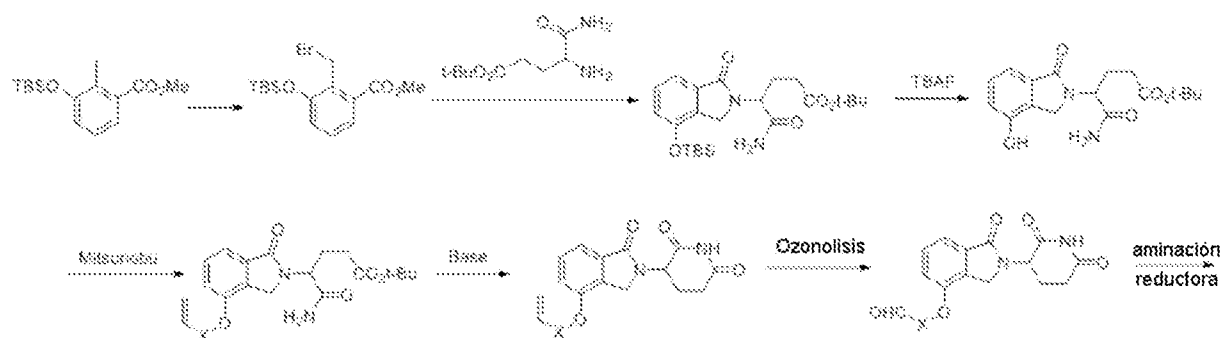
Esquema General 4A:



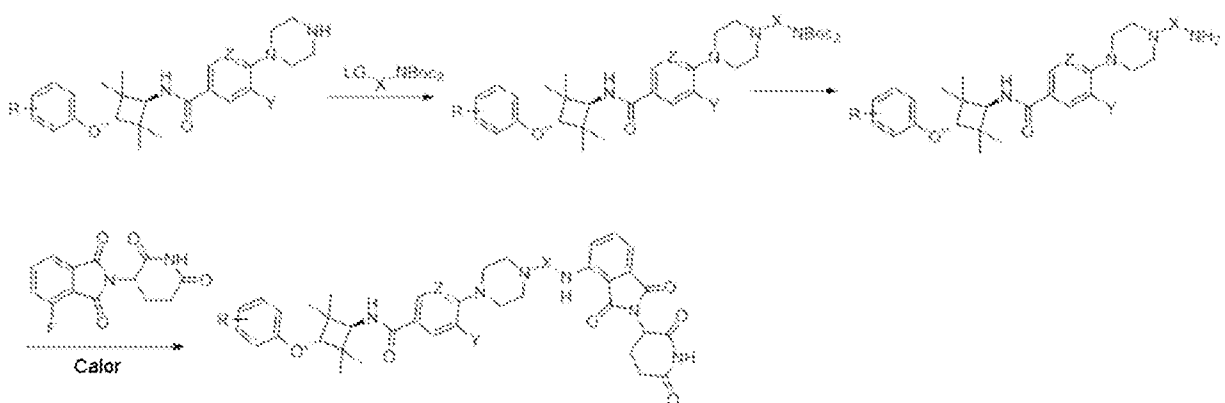
Esquema General 5A:



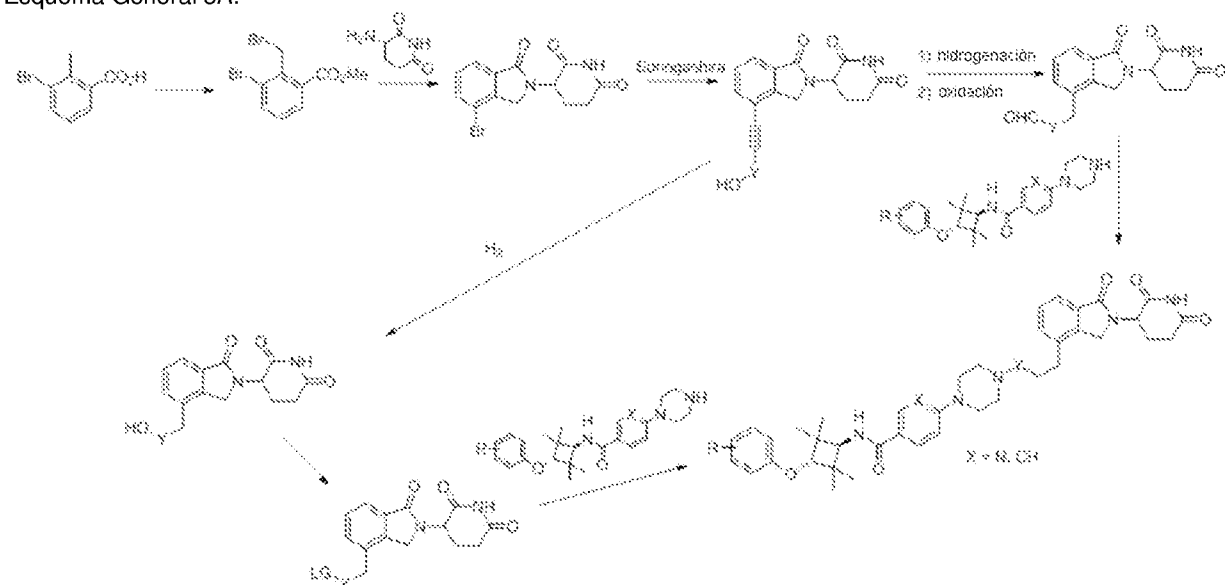
Esquema General 6A:



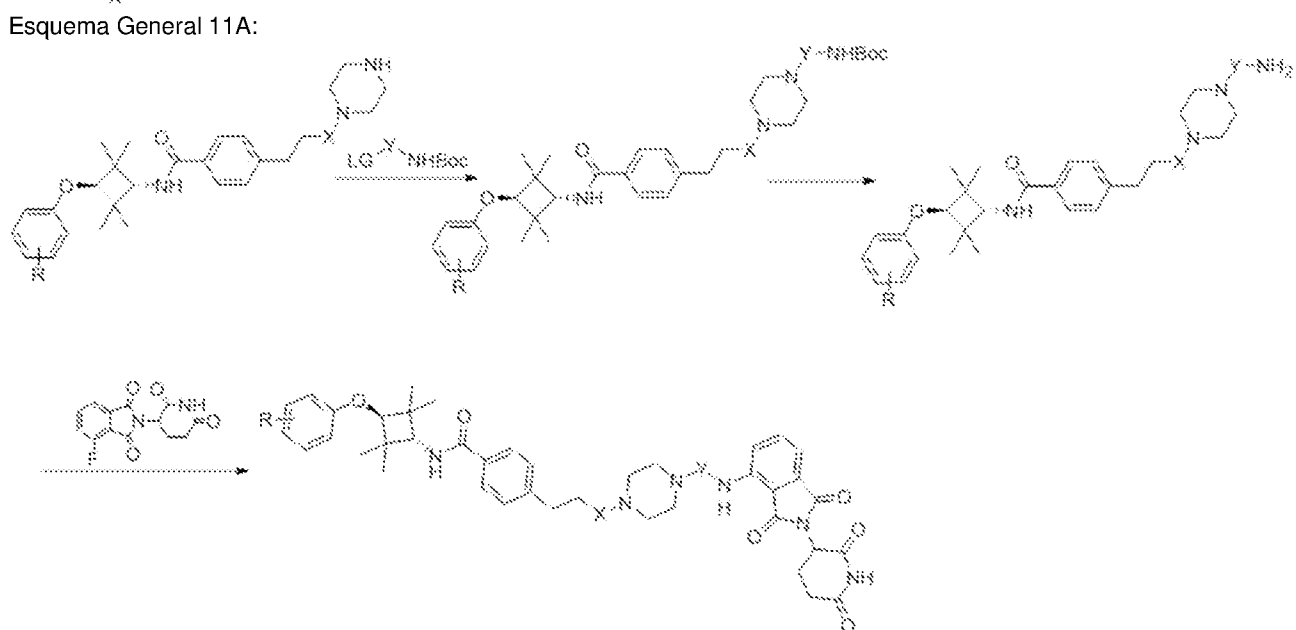
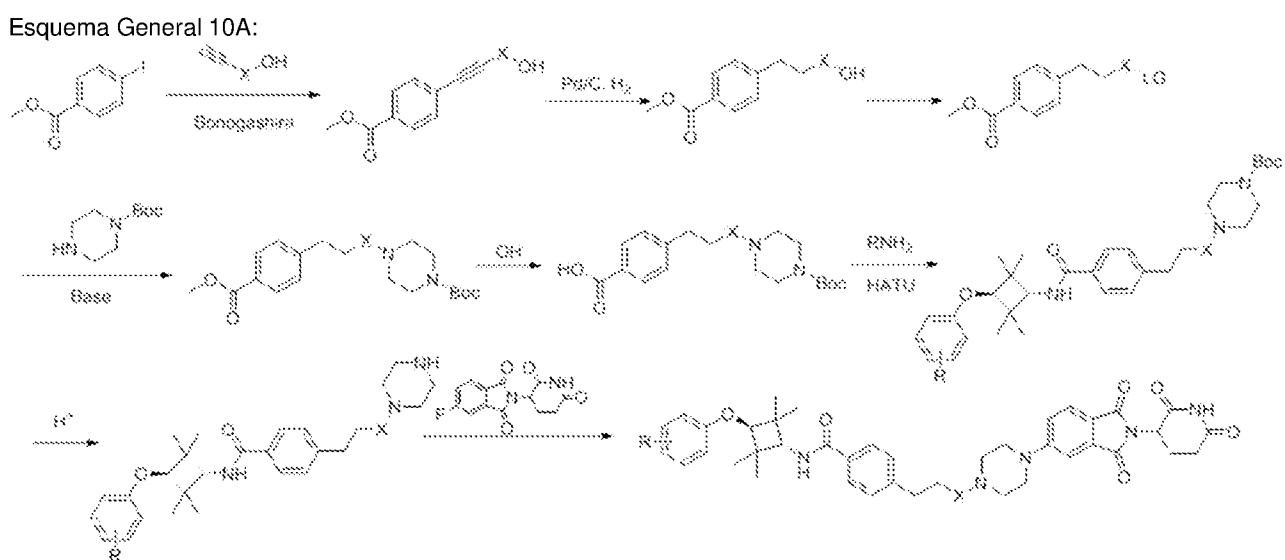
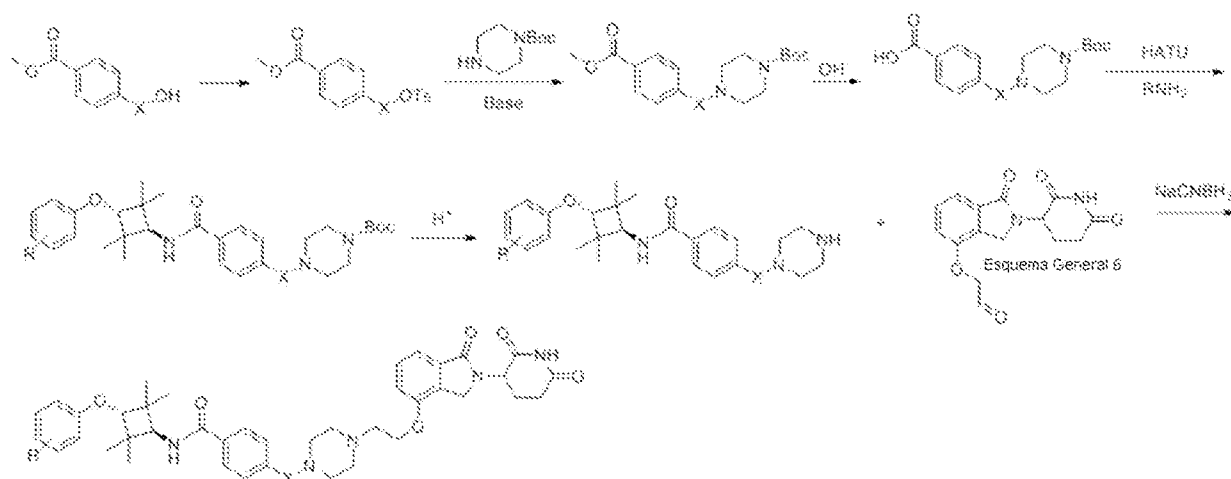
Esquema General 7A:

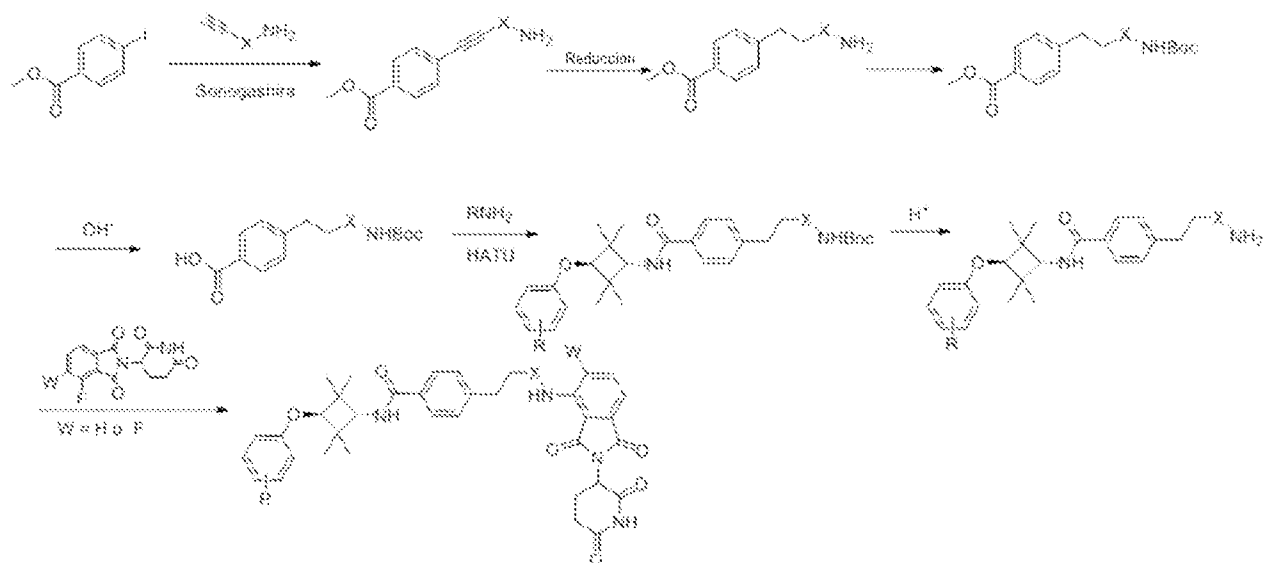


Esquema General 8A:

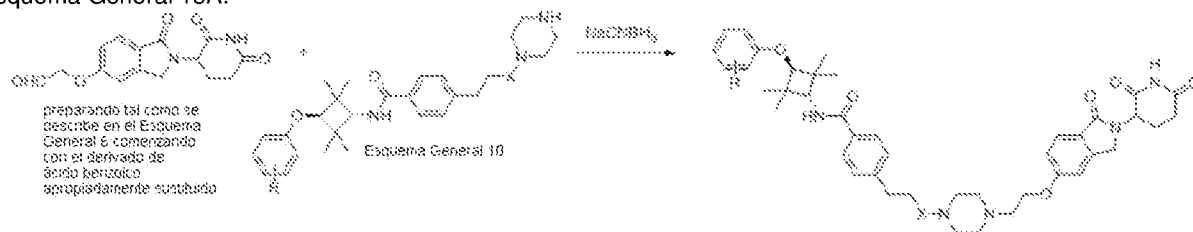


Esquema General 9A:

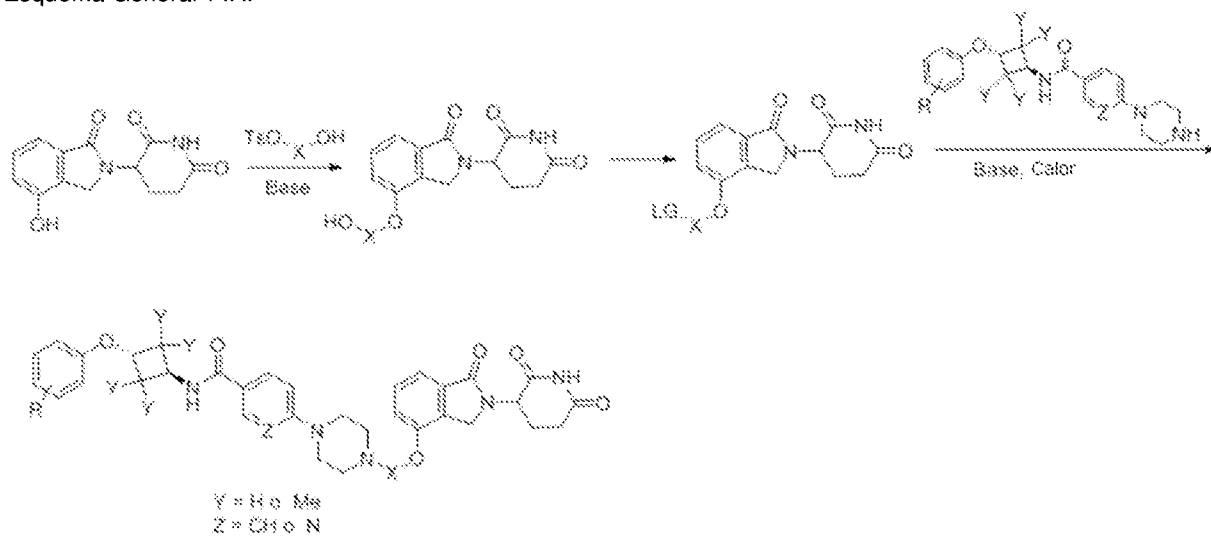




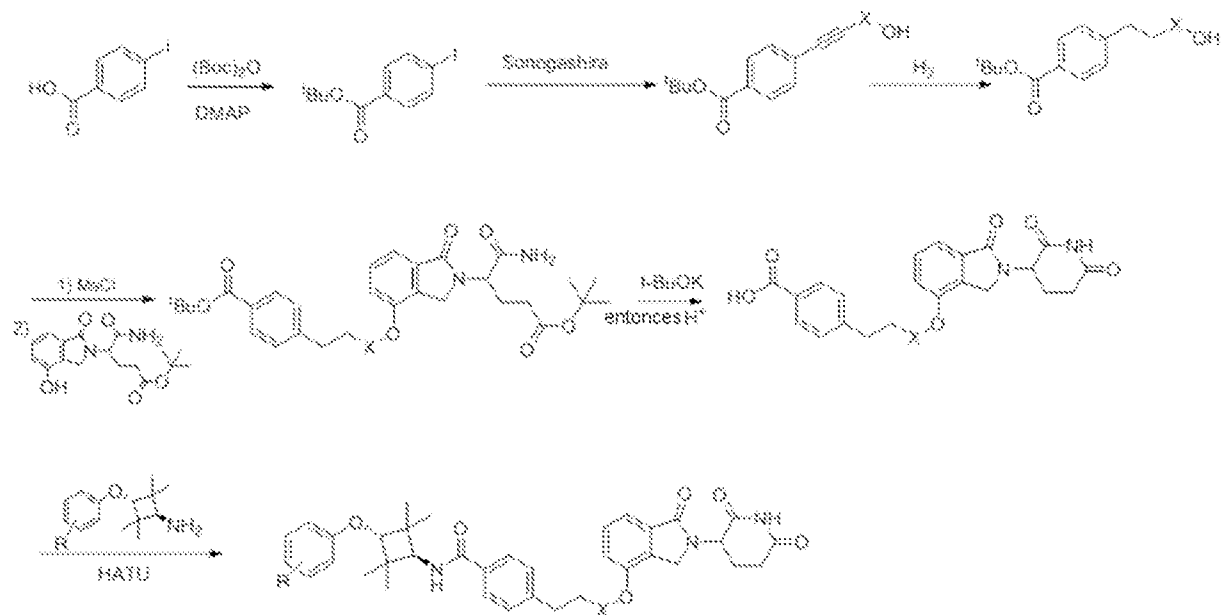
Esquema General 13A:



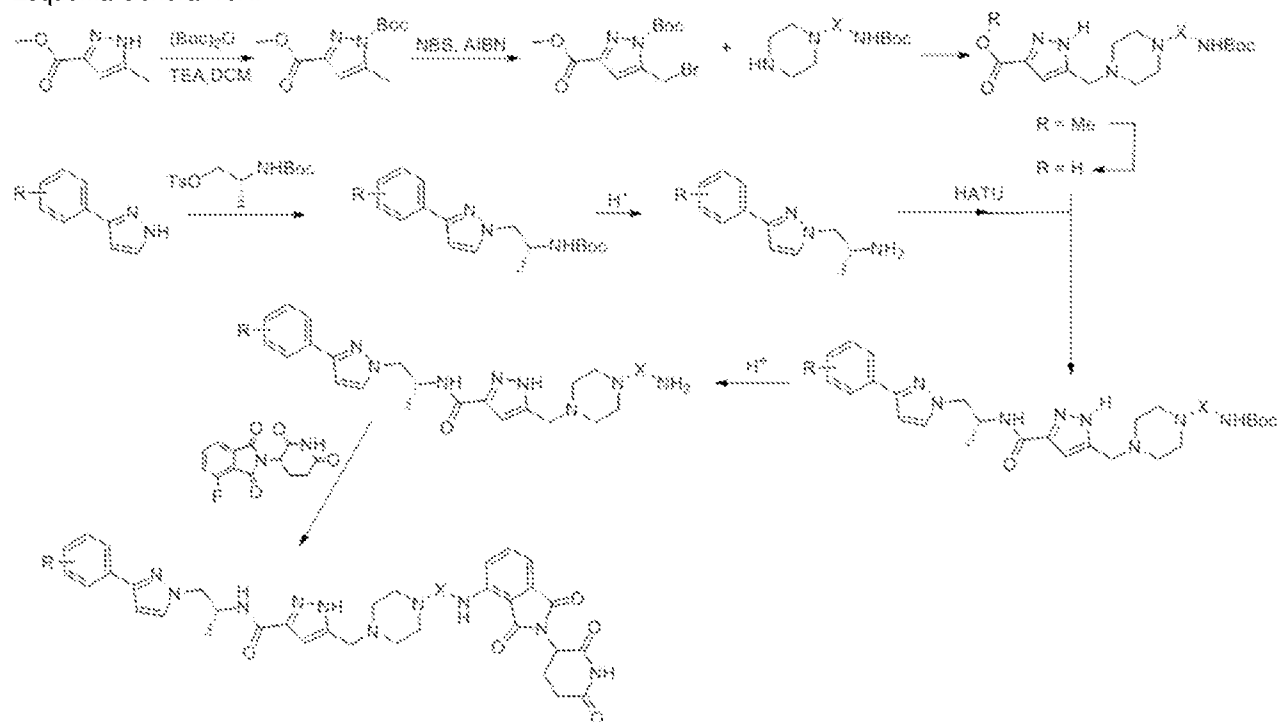
Esquema General 14A:



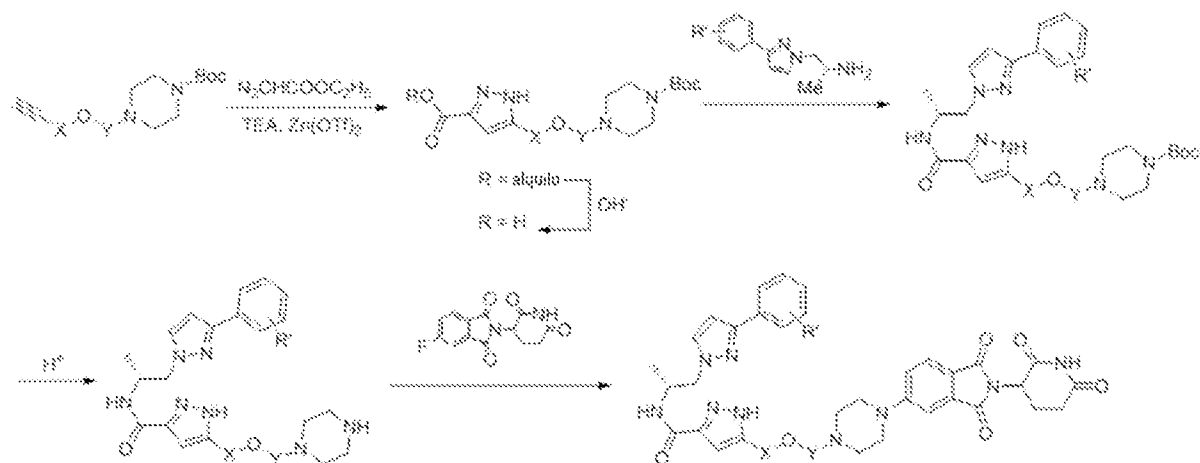
Esquema General 15A:



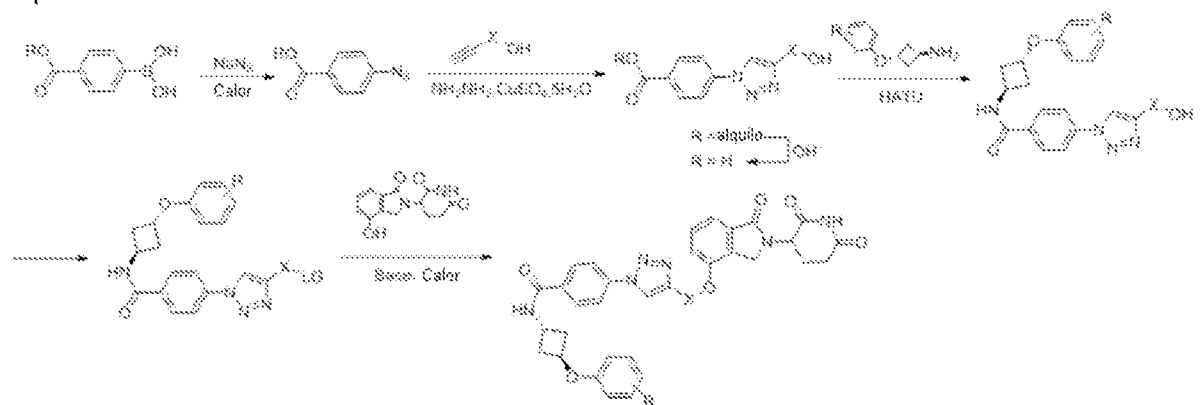
Esquema General 16A:



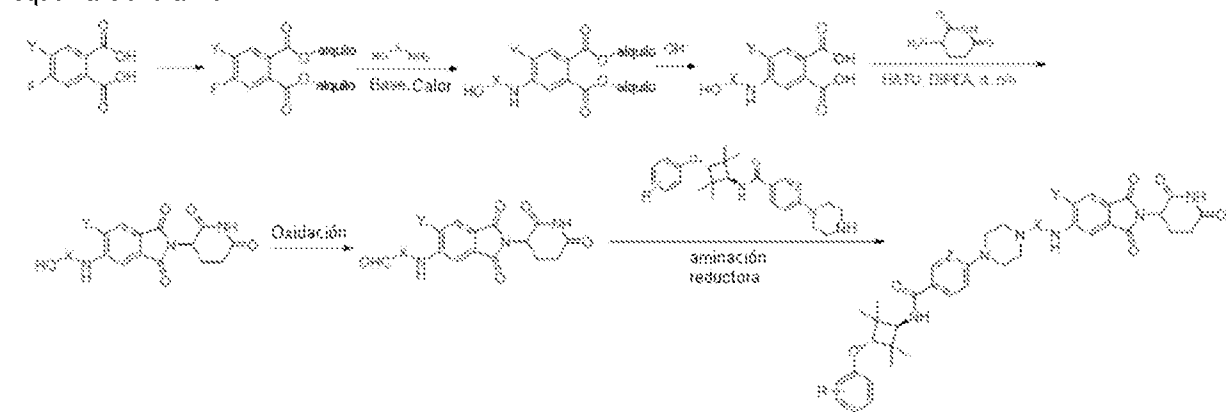
Esquema General 17A:



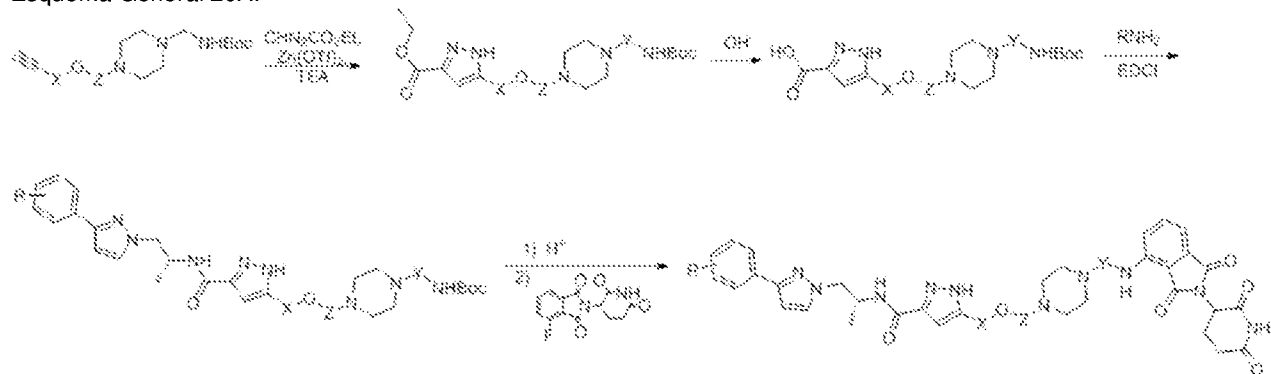
Esquema General 18A:



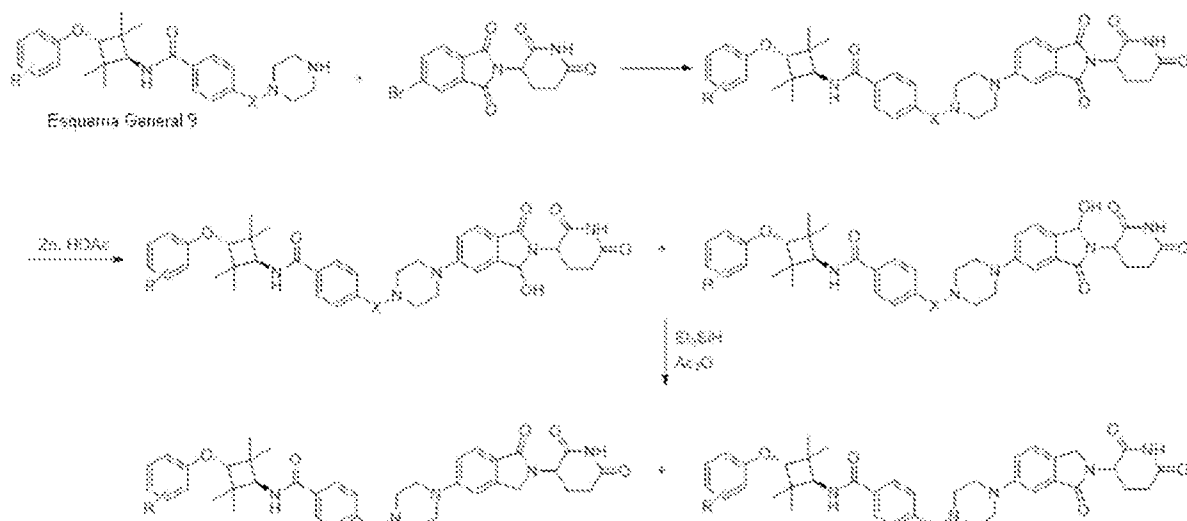
Esquema General 19A:



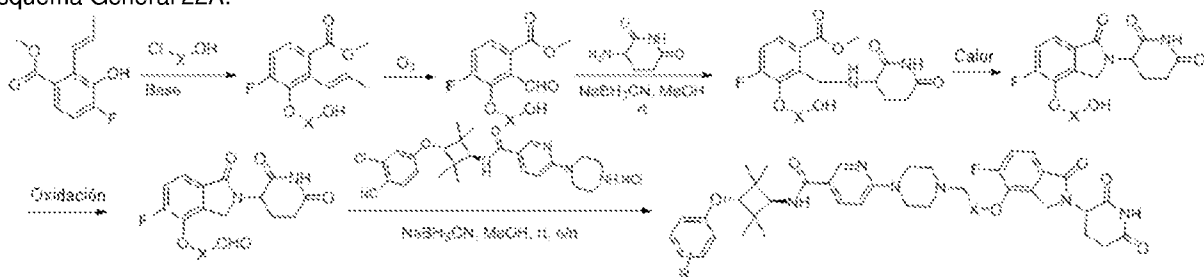
Esquema General 20A:



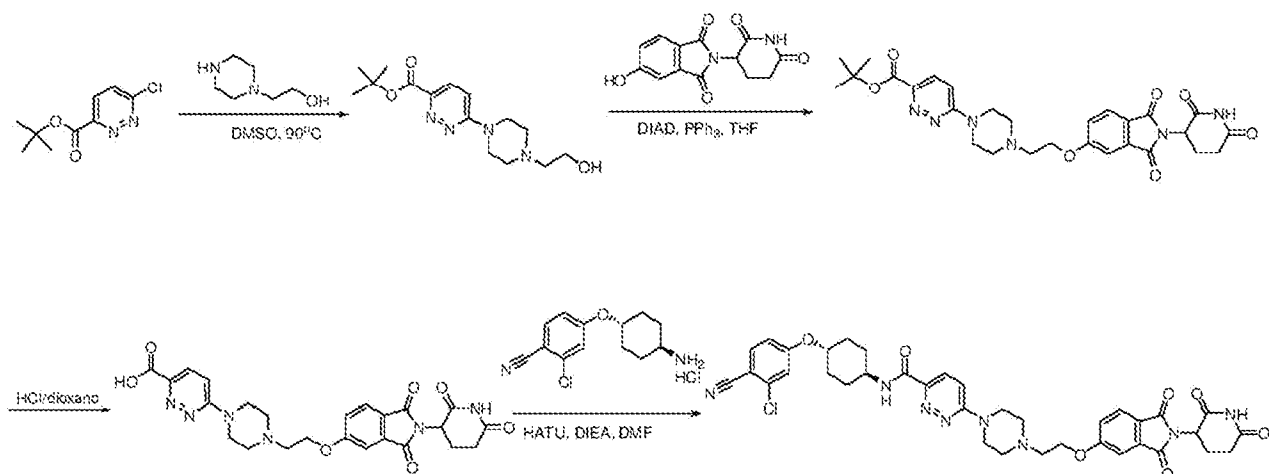
Esquema General 21A:



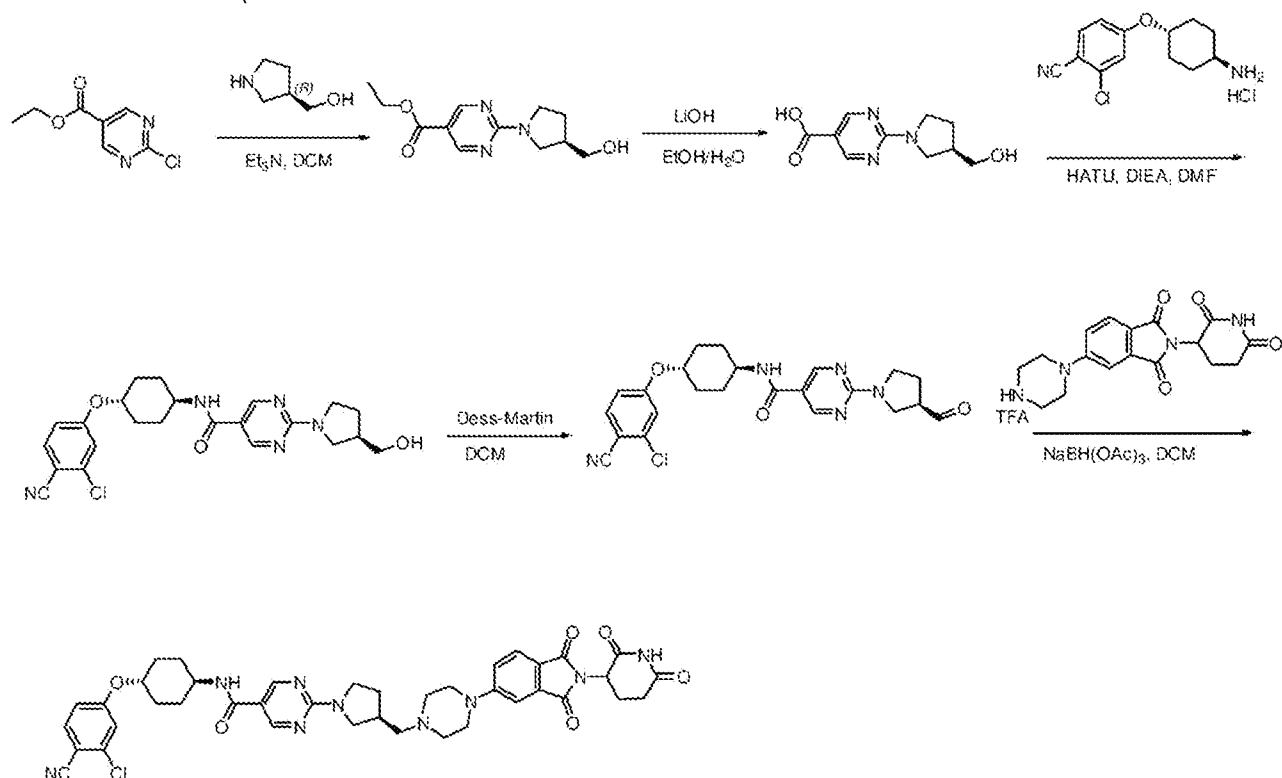
Esquema General 22A:



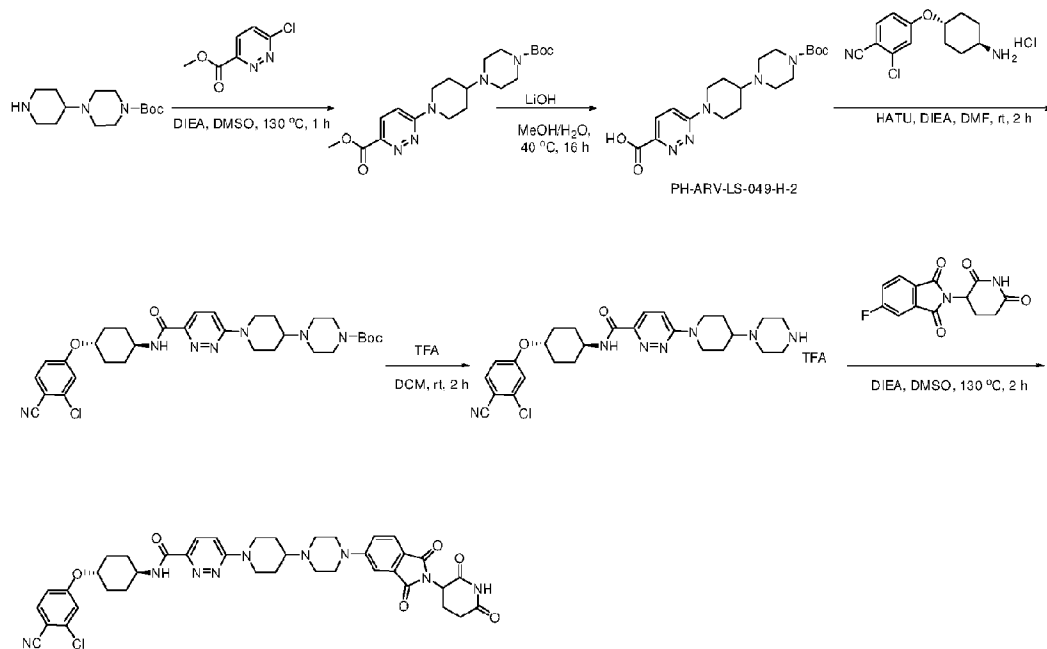
5 Esquema General 3B



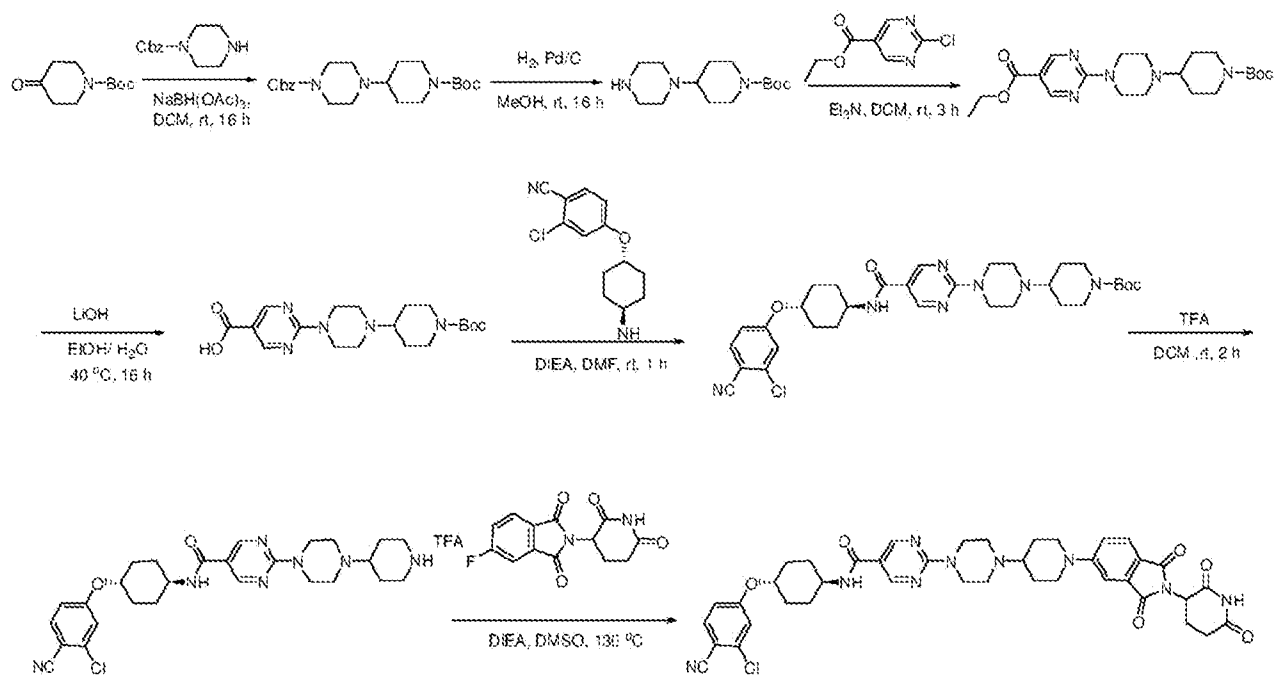
Esquema General 4B



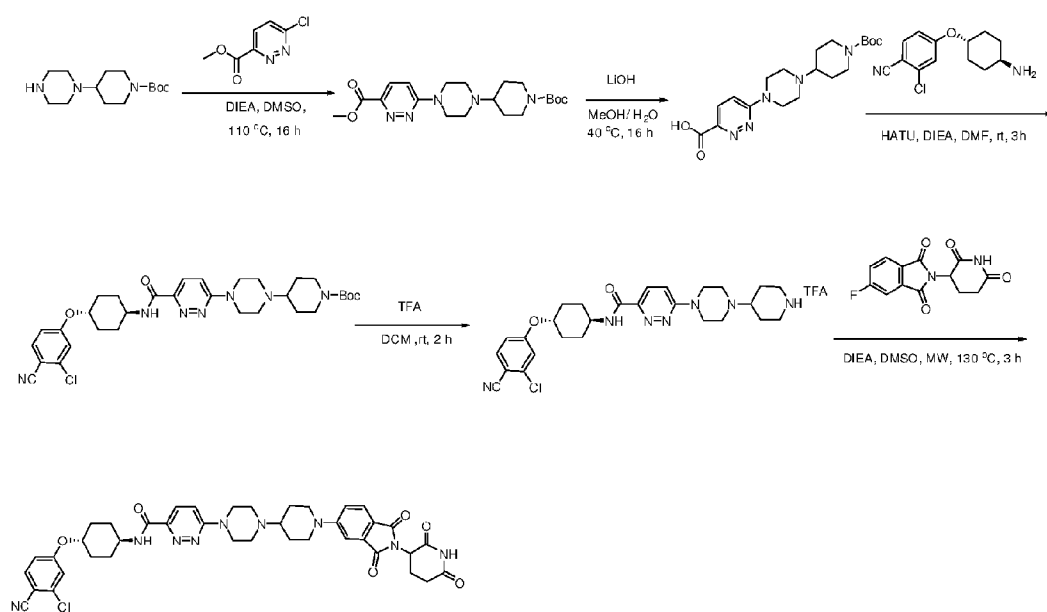
Esquema General 5B



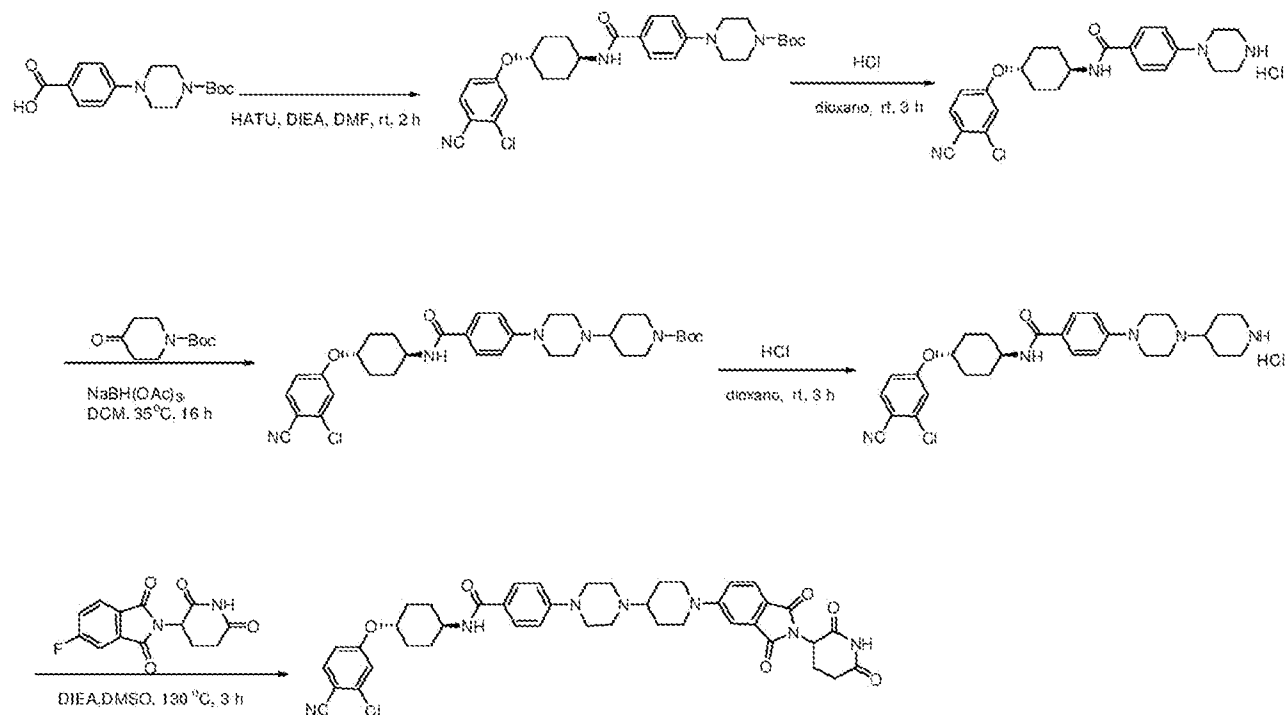
Esquema General 6B



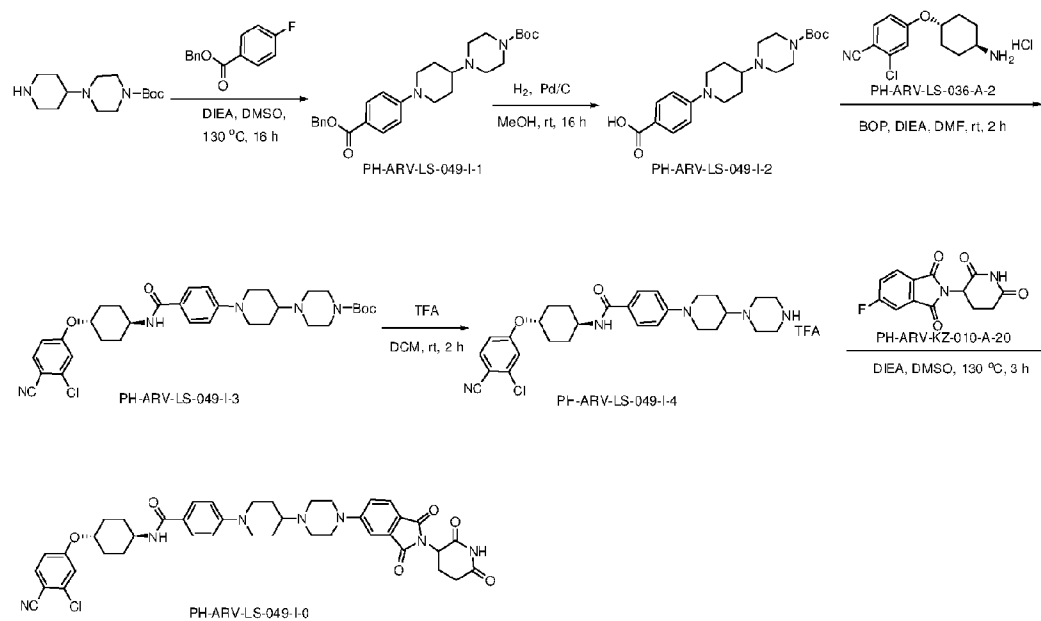
Esquema General 7B



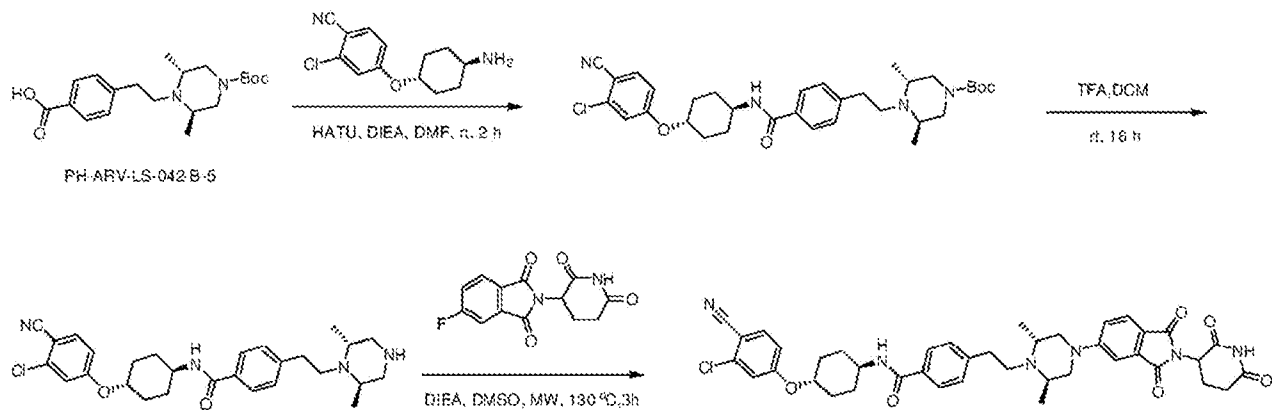
Esquema General 8B



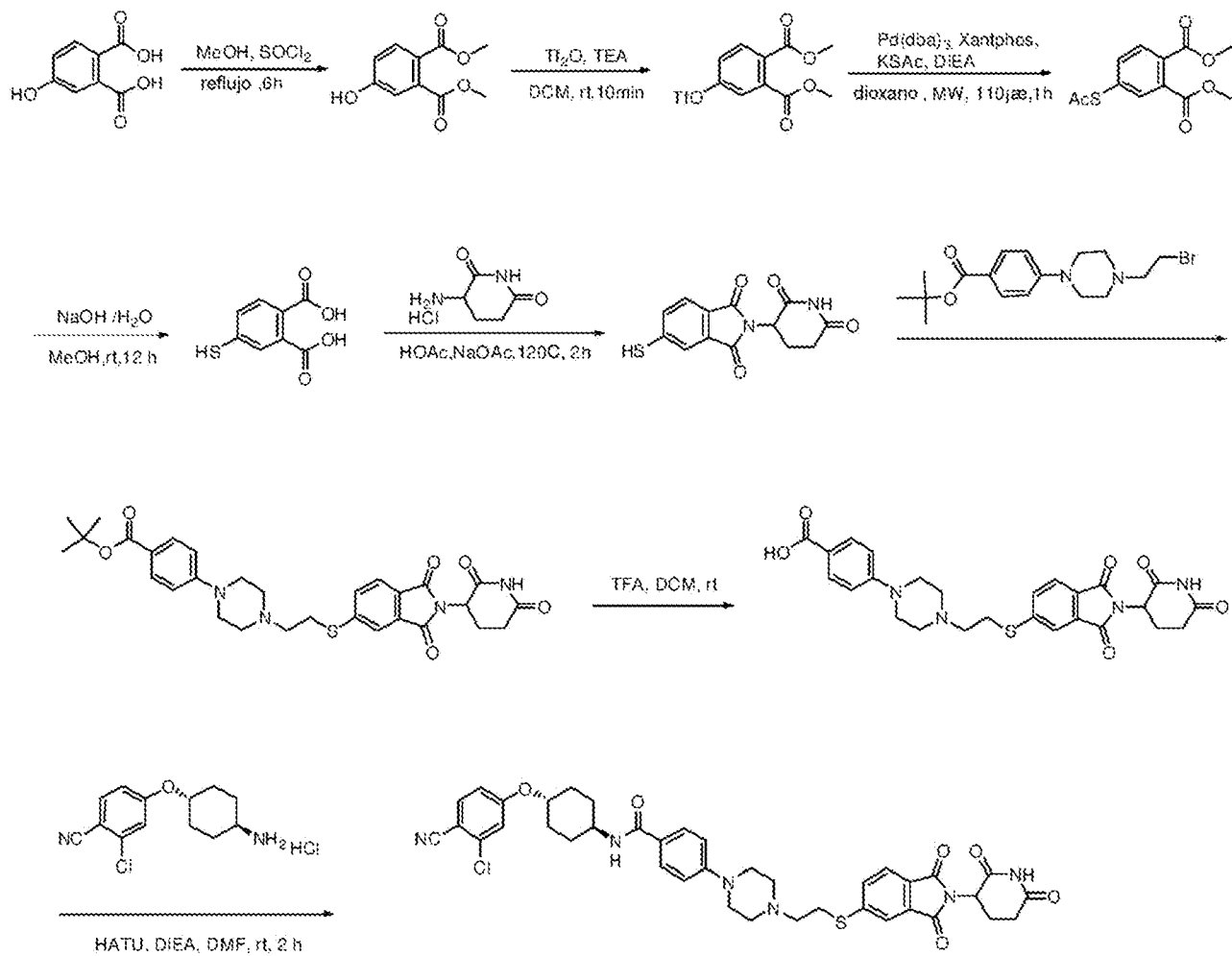
Esquema General 9B



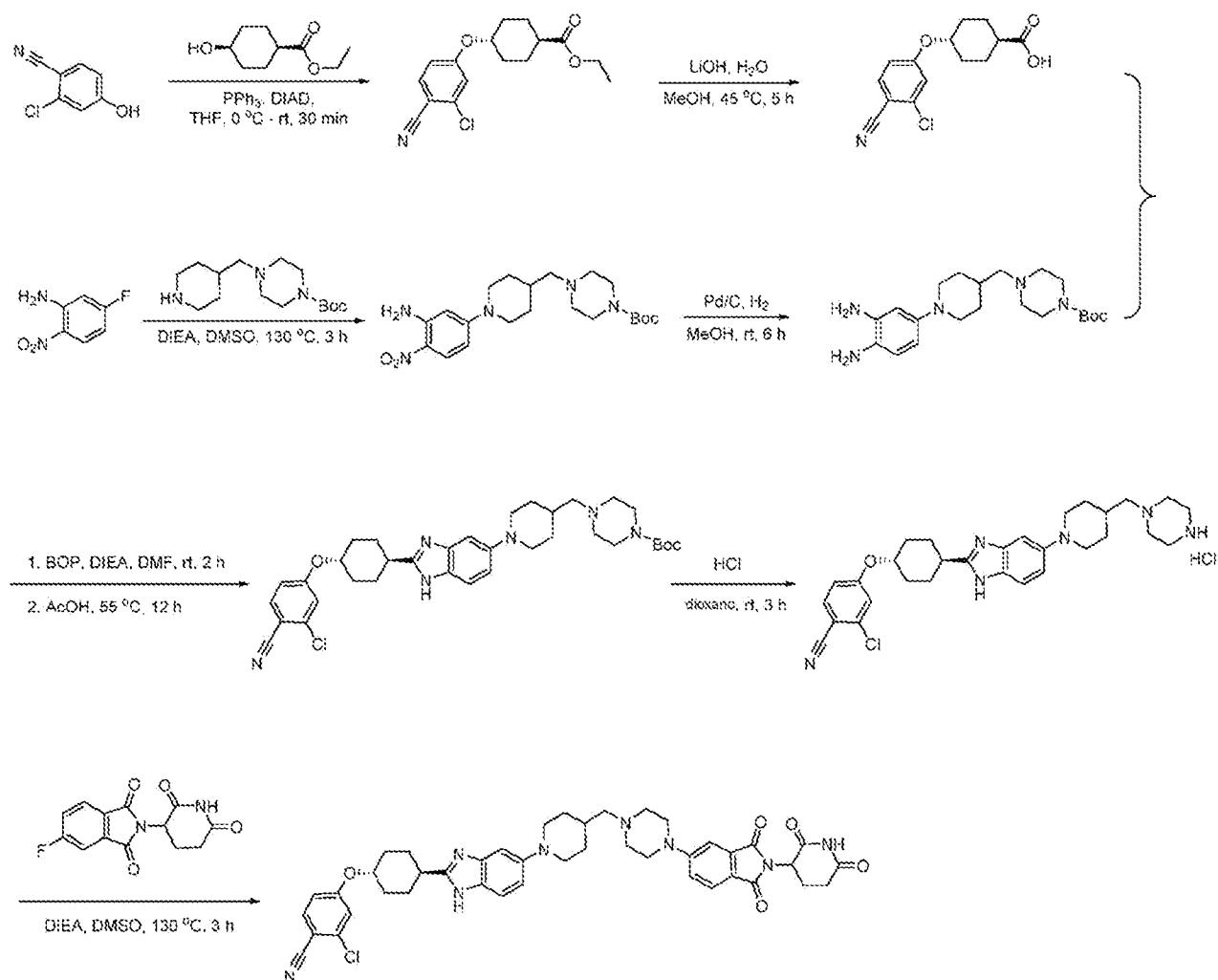
Esquema General 10B



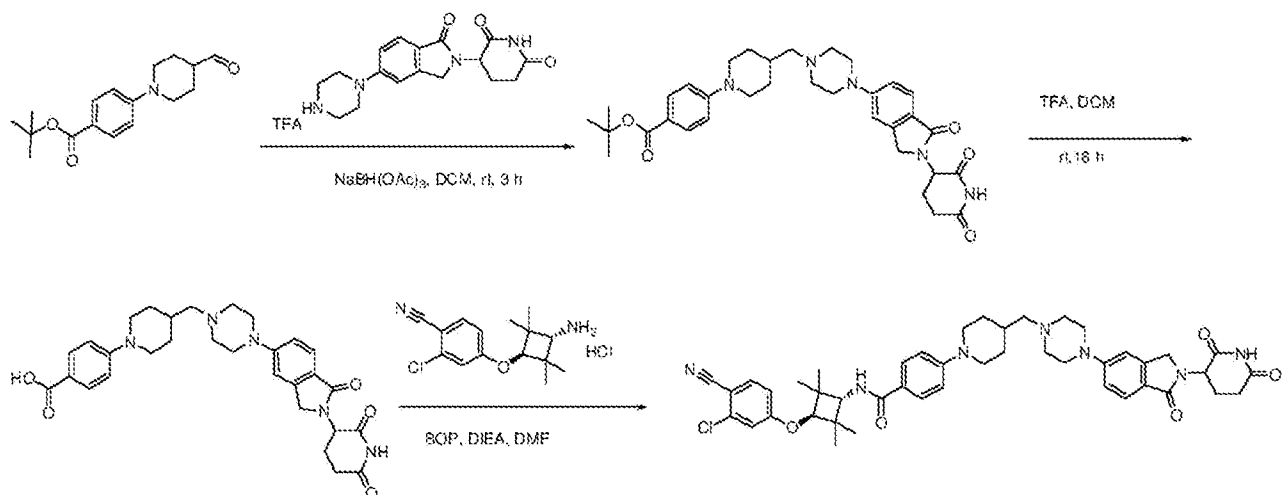
Esquema General 11B



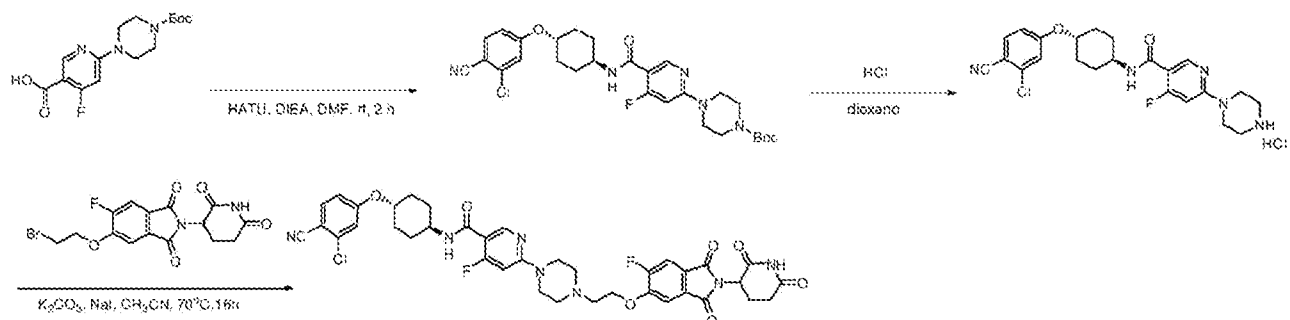
Esquema General 12B



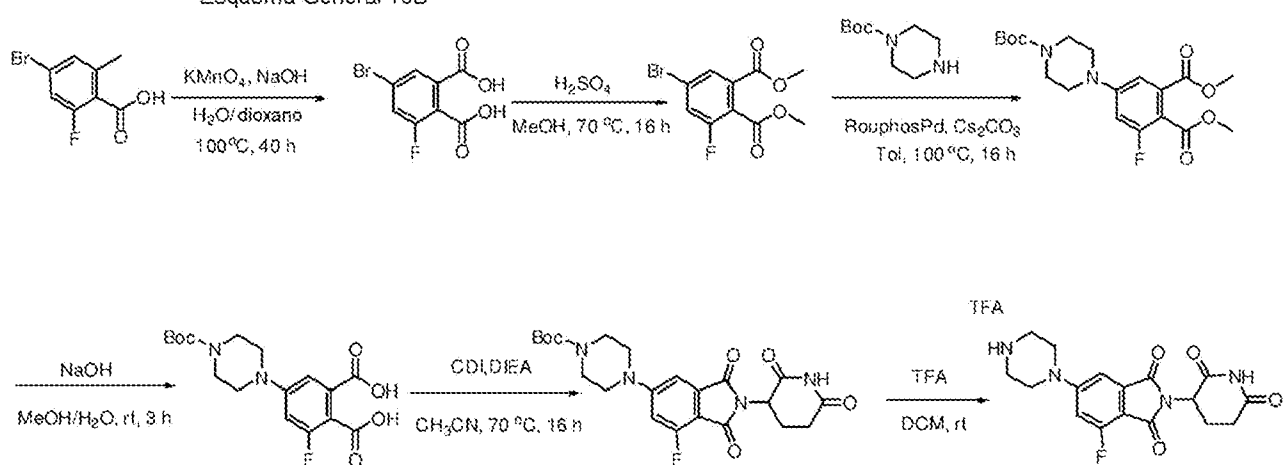
Esquema General 13B



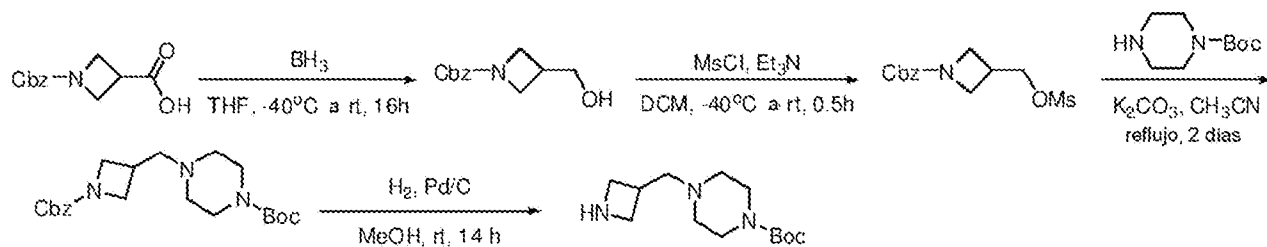
Esquema General 14B



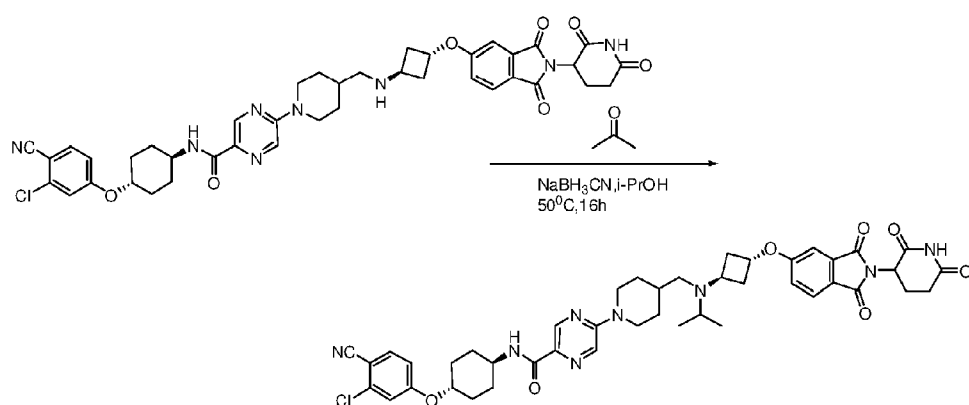
Esquema General 15B



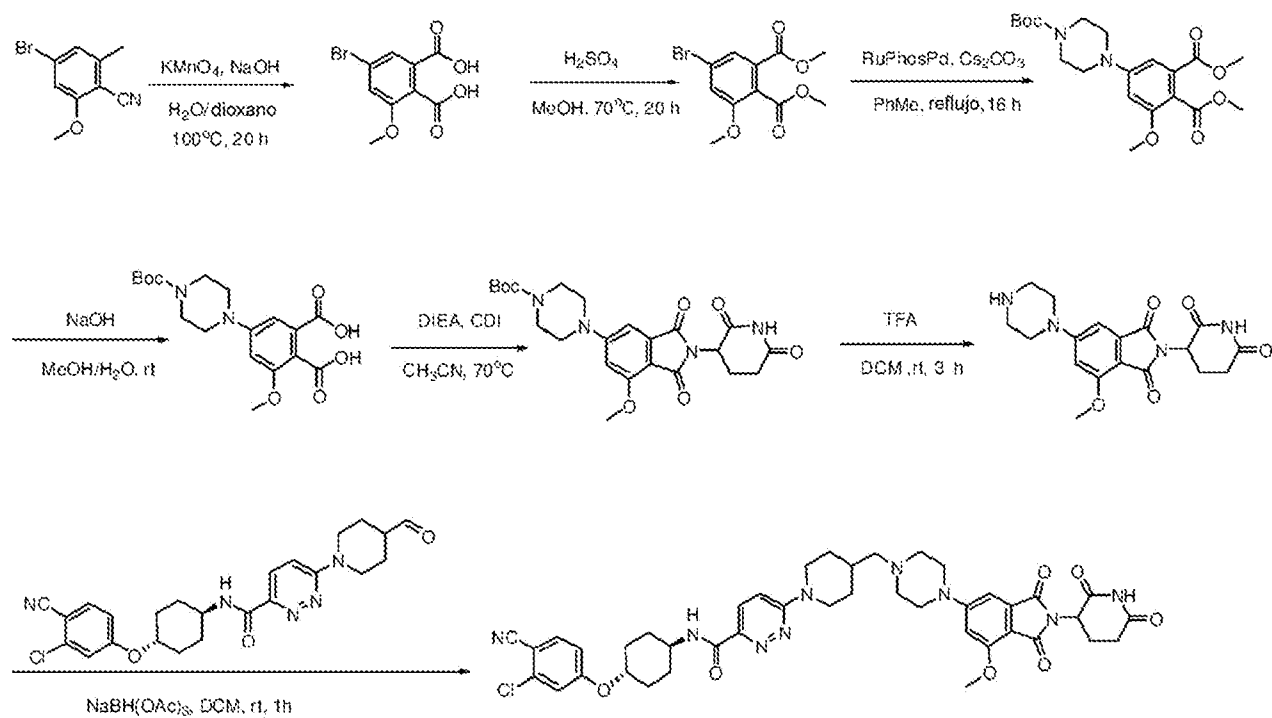
Esquema General 16B



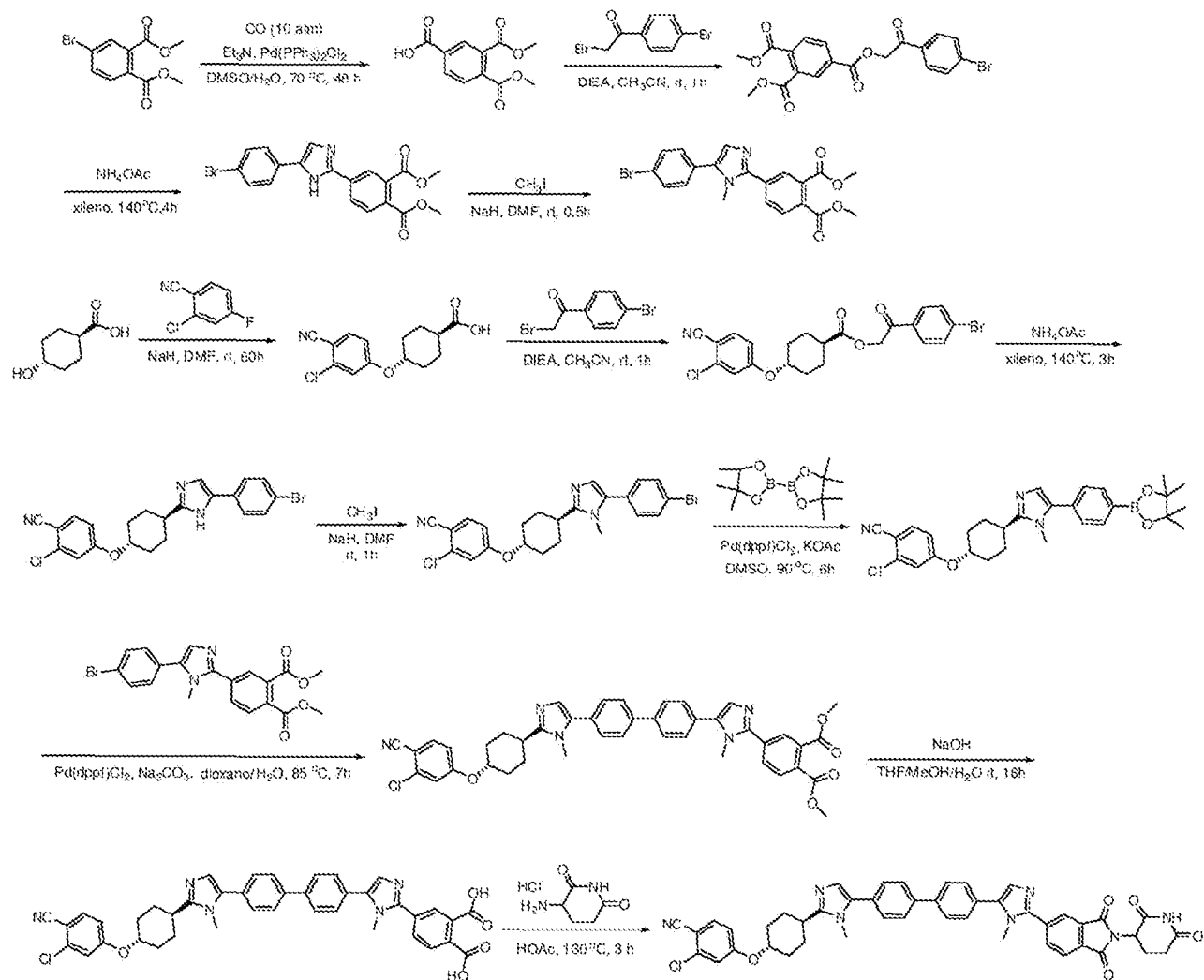
Esquema General 17B



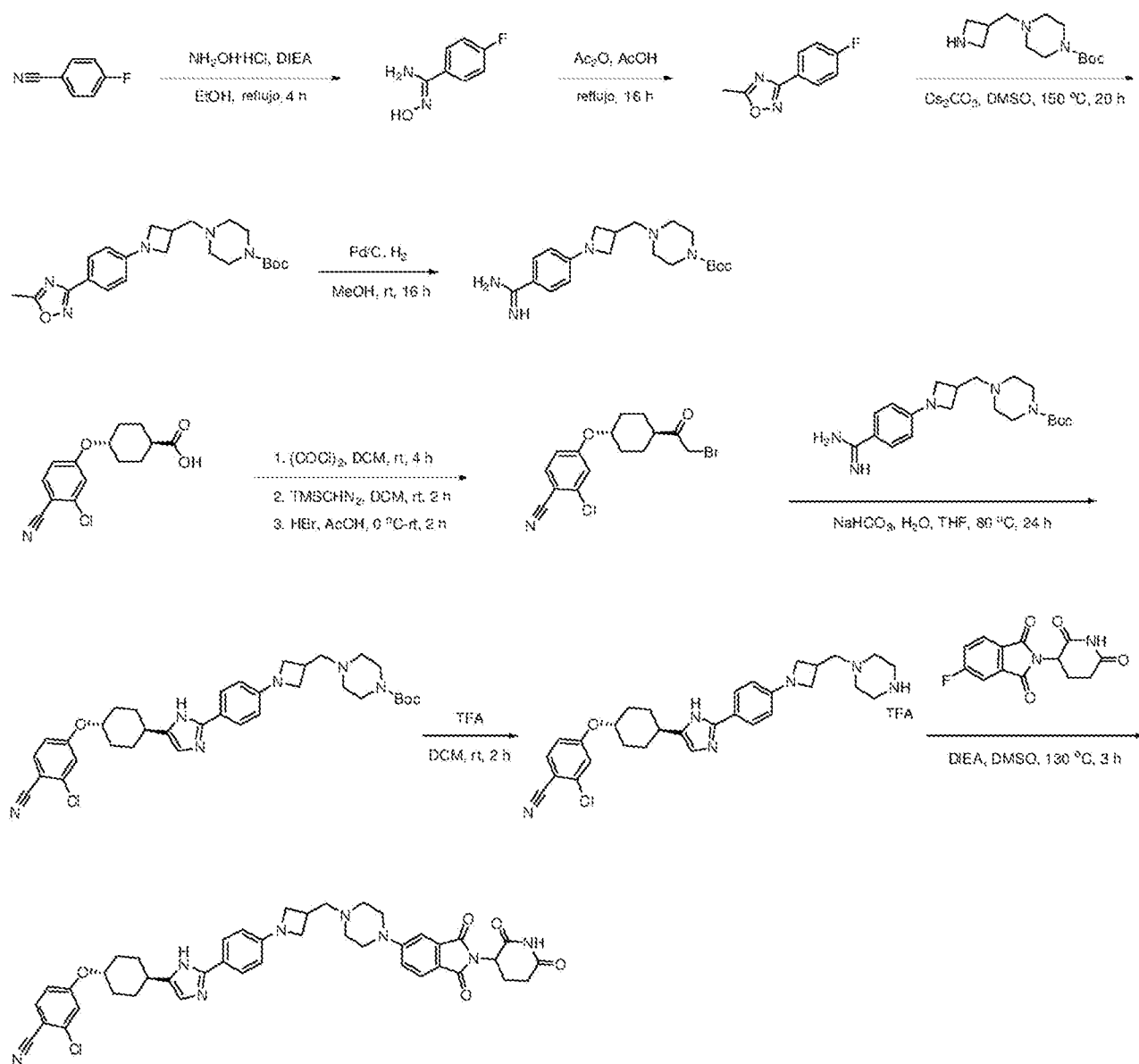
Esquema General 18B



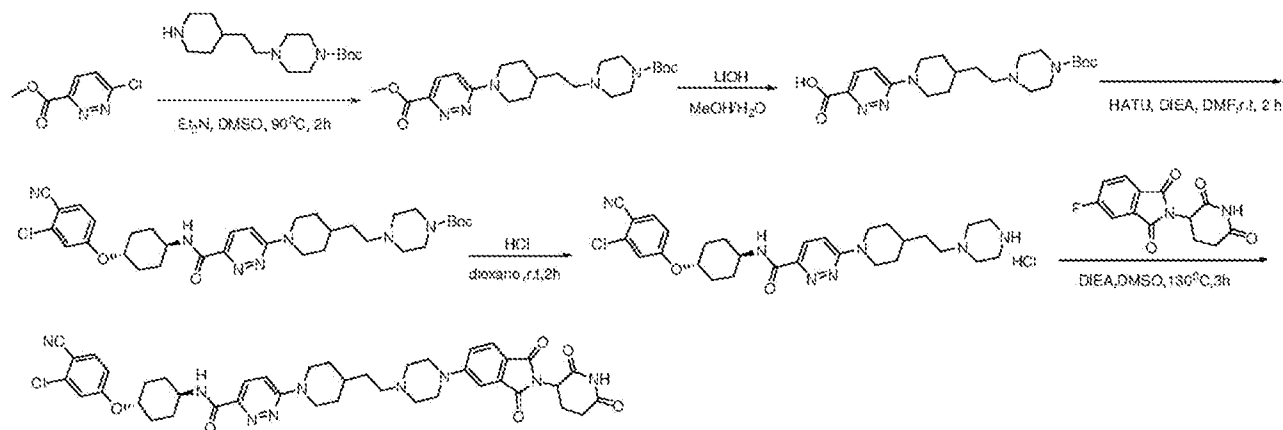
Esquema General 19B



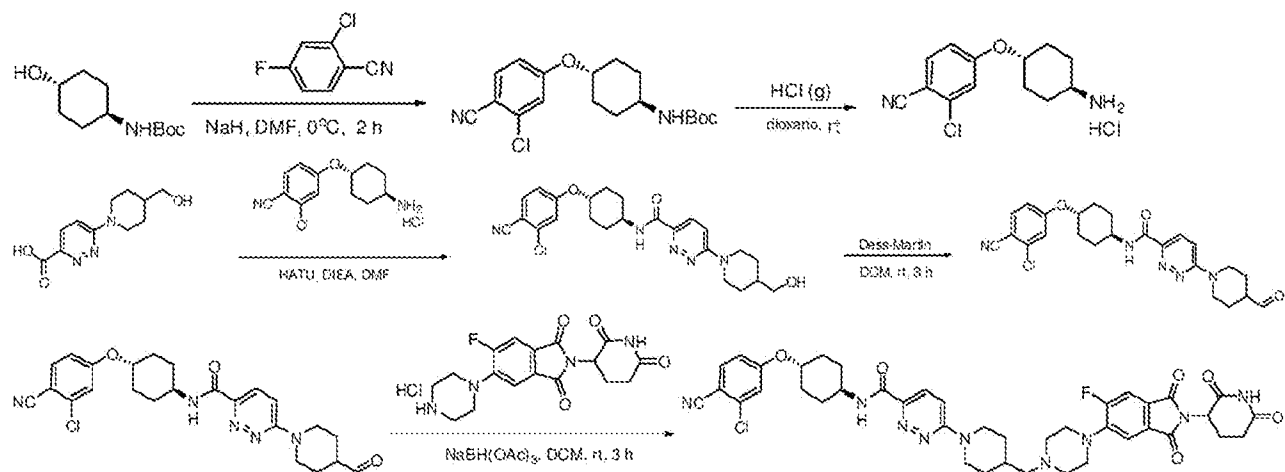
Esquema General 20B



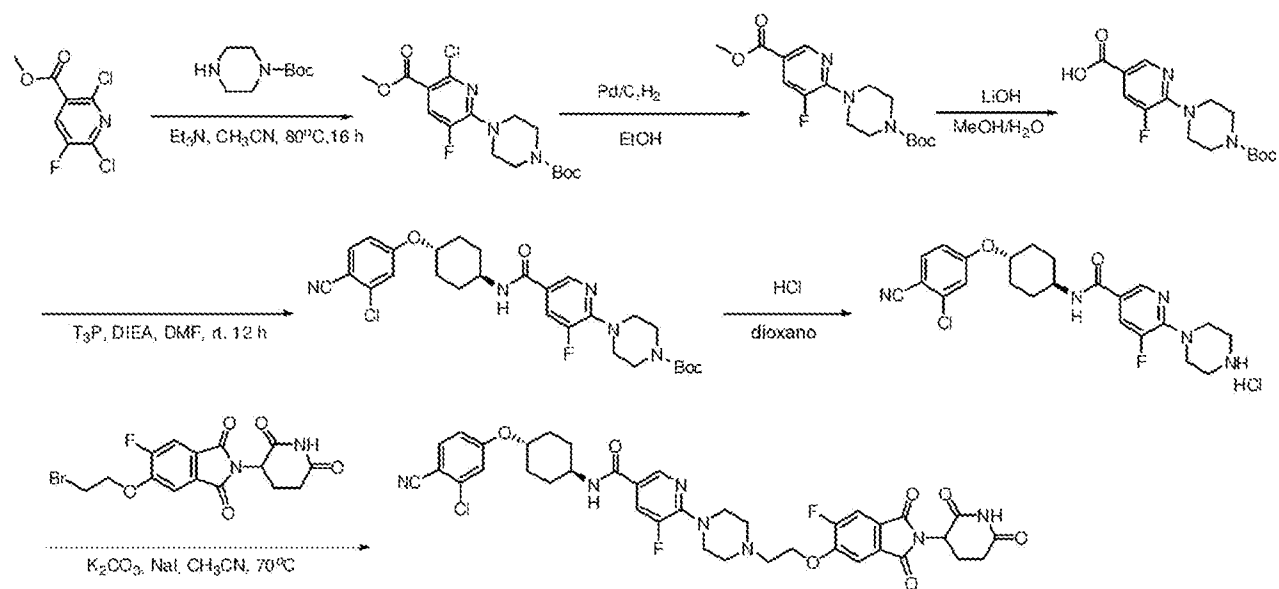
Esquema General 21B



Esquema General 22B

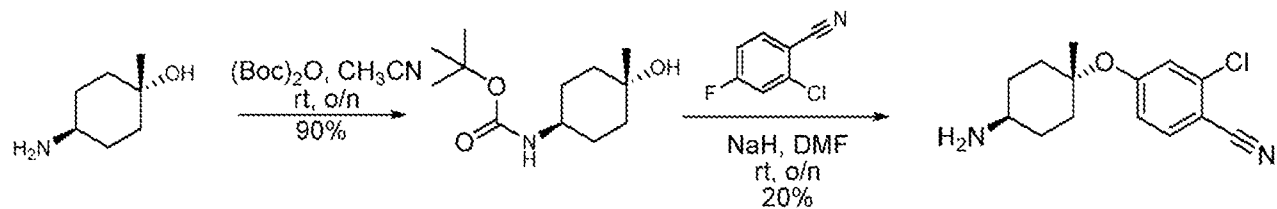


Esquema General 23B

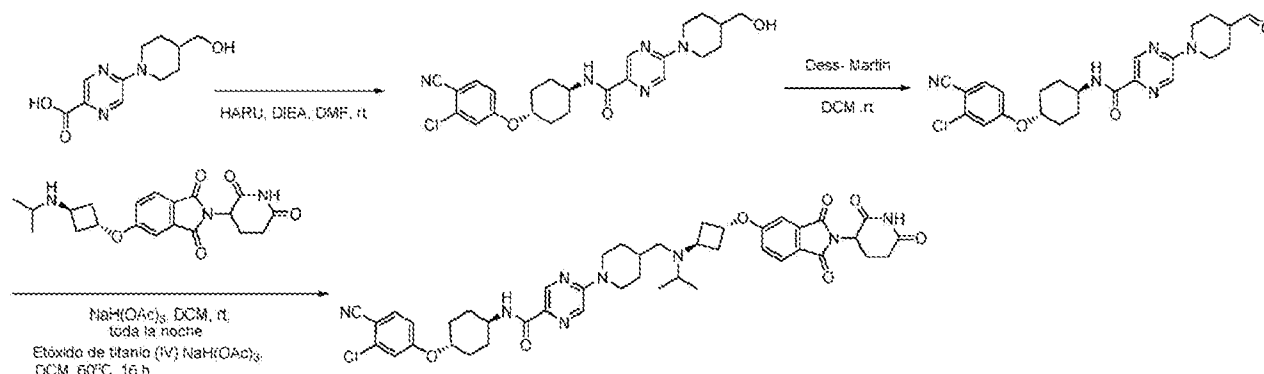


5

Esquema General 24B



Esquema General 25B

**Procedimiento Sintético para el Compuesto 406:****5 Síntesis de N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo**

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron N-[(1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil]carbamato de terc-butilo (500,0 mg, 2,32 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10,0 ml), hidruro de sodio (82,8 mg, 3,45 mmol, 1,50 equiv), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (432,6 mg, 2,78 mmol, 1,20 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 0°C en un baño de agua/hielo. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20,0 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (40,0 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 470,0 mg (58%) de N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 295.0 [MH⁺], *t_R* = 1.199 min, (1,90 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₁₈H₂₃ClN₂O₃[350,14].

20 Síntesis de 4-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-clorobenzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (470,0 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv), metanol (5,0 ml), cloruro de hidrógeno. La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 340,0 mg (88%) de hidrocloreto de 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)benzonitrilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 250.90 [MH⁺], *t_R* = 0.537 min, (1,90 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₁₃H₁₅ClN₂O[250,09].

Síntesis de 6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]piridazin-3-carboxílico (1,0 g, 4,21 mmol, 1,00 equiv), hidrocloreto de 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)benzonitrilo (1,2 g, 4,18 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (30 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,4 g, 6,31 mmol, 1,50 equiv), N,N-diisopropiletilamina (1,6 g, 12,38 mmol, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (v:v = 12:1). Esto dio como resultado 1,1 g (56%) de 6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida como aceite amarillo.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 470.0 [MH⁺], *t_R* = 0.90 min (1,8 minutos de ejecución).

Síntesis de 6-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 6-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida (700,0 mg, 1,49 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), (1,1,1-triacetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona (947,2 mg, 2,23 mmol, 1,50 equivalentes). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:3). Esto dio como resultado 390,0 mg (56%)

de 6-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 468.2 [MH⁺], t_R = 1.06 min (2,0 minutos de ejecución).

Síntesis de 6-[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]-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 6-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida (180,0 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml), hidrocloreuro de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (152,7 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), triacetoxiborohidruro de sodio (244,6 mg, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), se lavó con salmuera (30 ml), y se concentró a presión reducida. El sólido se filtró. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm 5 um; fase móvil, agua (10 mmol/l de bicarbonato de amonio) y acetonitrilo (48,0% de acetonitrilo hasta 73,0% en 8 min); Detector, UV 254nm. Esto dio como resultado 146,1 mg (47%) de 6-[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]-N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.59-4.45 (m, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H); LC-MS (ES⁺): m/z 812.25 [MH⁺], t_R = 1.57 min (3,0 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₁H₄₃C₁FN₉O₆ [811,30].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 43.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 109:

1. Síntesis de 6-(6-hidroxihex-1-in-1-il)piridin-3-carboxilato de bencilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una disolución de 6-cloropiridin-3-carboxilato de bencilo (2,8 g, 11,31 mmol, 1,00 equiv) en trietilamina (50 ml), yoduro cuproso (1,2 g, 6,30 mmol, 1,50 equiv), tetra (trifenilfosfina) paladio (2,5 g, 0,50 equiv), hex-5-in-1-ol (1,3 g, 13,25 mmol, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 90°C en un baño de aceite. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 1,1 g (31%) de 6-(6-hidroxihex-1-in-1-il)piridin-3-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo. LC-MS (ES⁺): m/z 309.95 [MH⁺], t_R = 0.873 min (1,90 minutos de ejecución).

2. Síntesis de 6-(6-hidroxihexil)piridin-3-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una disolución de 6-(6-hidroxihex-1-in-1-il)piridin-3-carboxilato de bencilo (1,1 g, 3,56 mmol, 1,00 equiv) en metanol (40 ml), paladio sobre carbón (2 g, 10,00 equiv), hidrógeno (g). La disolución resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La disolución resultante se diluyó con 200 ml de metanol. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 700 mg (88%) de ácido 6-(6-hidroxihexil)piridin-3-carboxílico como un aceite amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 223.95 [MH⁺], t_R = 0.377 min (1,90 minutos de ejecución).

3. Síntesis de 6-(6-hidroxihexil)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de ácido 6-(6-hidroxihexil)piridin-3-carboxílico (430 mg, 1,93 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,5 g, 3,94 mmol, 2,00 equiv), N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 0,30 equiv), 2-cloro-4-[(1*r*,3*r*)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (690 mg, 2,48 mmol, 1,30 equivalentes). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/3). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 580 mg (62%) de 6-(6-hidroxihexil)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 484.10/486.10 [MH⁺], *t_R* = 0.927 min (1,90 minutos de ejecución).

4. Síntesis de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 6-(5-[[[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]piridin-2-il]hexilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 6-(6-hidroxi-hexil)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida (580 mg, 1,20 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 ml), cloruro de 4-toluenosulfonilo (750 mg, 3,93 mmol, 1,50 equiv), trietilamina (690 mg, 6,82 mmol, 3,00 equivalentes), 4-dimetilaminopiridina (35 mg, 0,29 mmol, 0,10 equivalentes). La disolución resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. El sólido se secó en un horno a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 430 mg (56%) de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 6-(5-[[[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]piridin-2-il]hexilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 638.40/640.40 [MH⁺], *t_R* = 1.336 min (2,00 minutos de ejecución).

5. Síntesis de 6-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una disolución de 4-metilbenceno-1-sulfonato de 6-(5-[[[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]piridin-2-il]hexilo (220 mg, 0,34 mmol, 1,00 equivalentes) en acetonitrilo (5 ml), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona; ácido trifluoroacético (162 mg, 0,35 mmol, 1,50 equiv), carbonato de potasio (25 mg, 0,18 mmol, 3,00 equiv), yoduro de sodio (25 mg, 0,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante 12 horas a 70°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (3 ml) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Columna OBD XBridge Shield RP18, 5µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de bicarbonato de amonio) y acetonitrilo (56,0% de acetonitrilo hasta 65,0% en 8 min); Detector, UV 254nm. Se obtuvieron 41,3 mg de producto. Esto dio como resultado 41,3 mg (15%) de 6-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida como sólido amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 2.92-2.49 (m, 9H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H); LC-MS (ES⁺): *m/z* 808.85/810.85 [MH⁺], *t_R* = 4.79 min (8,0 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₄H₅₀ClN₇O₆ [807,35/809,35].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 48.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 158:

1. Síntesis de 4-fluorobenzoato de bencilo: En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocaron ácido 4-fluorobenzoico (14 g, 99,9 mmol, 1,0 equiv), N,N-dimetilformamida (150,0 ml), (bromometil)benceno (18,7 g, 109,3 mmol, 1,1 equiv.), carbonato de dicesio (27,6 g, 84,7 mmol, 2,0 equiv). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 150 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6). Esto dio como resultado 18,0 g (78%) de 4-fluorobenzoato de bencilo como un sólido.

2. Síntesis de 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo : En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-fluorobenzoato de bencilo (5,0 g, 21,7 mmol, 1,1 equiv), N,N-dimetilformamida (30,0 ml), piperidin-4-ilmetanol (2,3 g, 19,9 mmol, 1,0 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (7,6 g, 59,1 mmol, 3,0 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 100°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 60,0 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto dio como resultado 3,6 g (55%) de 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo como un aceite blanco.

LC-MS (ES⁺): 326.30 *m/z* [MH⁺], *t_R* = 1.18min, (1,90 minutos de ejecución).

3. Síntesis de 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de bencilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo (500 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (15,0 ml), (1,1,1-triacetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1*H*)-ona (978 mg, 2,31 mmol, 1,5 equivalentes). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una

columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 420,0 mg (85%) de 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de bencilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): 323.95 m/z [MH⁺], *t_R* = 1.04 min, (1,80 minutos de ejecución).

4. Síntesis de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo: En un matraz de fondo redondo de 150 ml, se colocaron 4-(4-formilpiperidin-1-il)benzoato de bencilo (500,0 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv), diclorometano (20,0 ml), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona, trifluoroacetilo (747 mg, 1,7 mmol, 1,1 equiv), triacetoxiborohidruro de sodio (1,39 g, 6,5 mmol, 4,0 equiv.). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100,0 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 500,0 mg (50%) de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): 650.45 m/z [MH⁺], *t_R* = 1.37 min, (1,90 minutos de ejecución).

5. Síntesis de ácido 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoico: A una disolución de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoato de bencilo (500,0 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv) en 20,0 ml de alcohol metílico (30,0 ml) se añadió Pd/C (10%, 300 mg) en atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 100,0 ml. A continuación, el matraz se aspiró y se lavó con hidrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente durante 12 horas en atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, después se filtró a través de una capa de Celite y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 300,0 mg (69,0%) de ácido 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): 560.35 m/z [MH⁺], *t_R* = 0.74 min, (1,90 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]benzoico (300,0 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv), N,N-dimetilformamida (15,0 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (307,0 mg, 0,8 mmol, 1,5 equivalentes), hidrocloreuro de 2-cloro-4-[(1*r*,3*r*)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (170,0 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv), N,N-diisopropiletilamina (207,0 mg, 1,6 mmol, 3,0 equiv). La disolución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (80 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. El producto bruto (5 ml) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de bicarbonato de amonio) y acetonitrilo (59,0% de acetonitrilo hasta 80,0% en 8 min); Detector, UV 220nm. Se obtuvieron 4 ml de producto. Esto dio como resultado 114 g (25921%) de 4-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 17.8, 8.4 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.13 (m, 3H), 7.02-6.87 (m, 3H), 5.04 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.58-3.30 (m, 5H), 2.90-2.66 (m, 3H), 2.6-2.47 (m, 3H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.17 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).

LC-MS (ES⁺): 820.60 m/z [MH⁺], *t_R* = 2.99 min, (4,8 minutos de ejecución).

Procedimiento Sintético para el Compuesto 357:

1. Síntesis de 6-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo)

Una mezcla de t-BuOK (3,98 g, 35,47 mmol, 2,498 equiv) y 2-(bromotrifenil-⁵-fosfanil)acetato de etilo (15,2 g, 35,41 mmol, 2,493 equiv) en THF (90 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añadió 6-oxo-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (3 g, 14,20 mmol, 1 equiv), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas adicionales a 35°C. Entonces, se filtró a través de Celite, y la torta del filtro se lavó con THF. El bruto se sometió a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 3,3 g (82,60%) de 6-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

LC-MS (ES⁺): m/z 226.1 [M-(t-Bu)+H⁺], *t_R* = 1.267 min, (2,0 minutos de ejecución).

2. Síntesis de 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 6-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (3,296 g, 11,72 mmol, 1 equiv) en etanol (330 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se añadió Pd/C (661,8 mg) bajo caudal de N₂. El matraz de reacción se vació y se enjuagó con H₂ tres veces. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo H₂. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado recogido se concentró a presión reducida y se secó a vacío. Esto dio como resultado 3,12 g (93,99%) de 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 228.1 [M-(t-Bu)+H⁺], *t_R* = 1.254 min, (2,0 minutos de ejecución).

3. Síntesis de 6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (3,08 g, 10,87 mmol, 1 equiv), THF (120 ml), DIBAL-H en THF (1 M) (32,6 ml, 229,28 mmol, 3 equivalentes). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (60 ml x 1). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (120 ml x 2). La mezcla resultante se lavó con salmuera (100 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se secó a vacío. Esto dio como resultado 2,53 g (96,45%) de 6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 186.1 [M-(t-Bu)+H⁺], *t_R* = 1.061 min, (2,0 minutos de ejecución).

4. Síntesis de 2-[2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]etan-1-ol; ácido trifluoroacético

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una disolución de 6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (2,52 g, 10,44 mmol, 1 equiv) en DCM (120 ml), ácido trifluoroacético (7,7 ml). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad y se secó a vacío. Esto dio como resultado 2,66 g (99,80%) de 2-[2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]etan-1-ol; ácido trifluoroacético como aceite de color amarillo claro.

5. Síntesis de 4-[6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo

A una disolución de 4-fluorobenzoato de terc-butilo (10,25 g, 52,24 mmol, 5,012 equiv.) en DMSO (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadió DIEA (14 ml, 84,71 mmol, 8,128 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió 2-[2-azaespiro[3.3]heptan-6-il]etan-1-ol; ácido trifluoroacético (2,66 g, 10,42 mmol, 1 equiv). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 130°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml x 1). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El bruto se sometió a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 311,5 mg (9,42%) de 4-[6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 318.2 [MH⁺], *t_R* = 1.314 min, (2,0 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo

A una disolución de PPh₃ (361,7 mg, 1,38 mmol, 1,506 equiv) en THF (15 ml) se añadió gota a gota DIAD (280,2 mg, 1,39 mmol, 1,513 equiv) con agitación a temperatura ambiente bajo N₂. A esto se añadió 4-[6-(2-hidroxietil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo (290,7 mg, 0,92 mmol, 1 equiv), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (377,4 mg, 1,38 mmol, 1,503 equivalentes). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El bruto se sometió a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 90,8 mg (17,28%) de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo como un sólido marrón claro.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 574.05 [MH⁺], *t_R* = 1.443 min, (2,0 minutos de ejecución).

7. Síntesis de ácido 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoico

A una disolución de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoato de terc-butilo (70,2 mg, 0,12 mmol, 1 equiv) en DCM (2,0 ml) se añadió TFA (0,6

ml, 8,08 mmol, 66,008 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad y se secó a vacío. Esto dio como resultado 63,3 mg (99,95%) de ácido 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoico como un sólido marrón claro.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 518.2 [MH⁺], *t_R* = 1.166 min, (2,0 minutos de ejecución).

8. Síntesis de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

A una disolución de ácido 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]benzoico (63,3 mg, 0,12 mmol, 1 equiv) en DMF (3,4 ml) se añadió DIEA (0,32 ml, 1,94 mmol, 15,830 equiv), después HATU (51,5 mg, 0,14 mmol, 1,107 equiv), finalmente hidrocloreto de 2-cloro-4-[(1*r*,3*r*)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (43,4 mg, 0,14 mmol, 1,126 equiv). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x 3); las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep OBD C18, 19*250 mm, 5µm; fase móvil, agua (10 mmol/l NH₄HCO₃) y acetonitrilo (20% Fase B hasta 60% en 8 min); Detector, UV 254/220. Esto dio como resultado 57,4 mg (60,30%) de 4-[6-(2-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]etil)-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.88-2.01 (m, 5H), 2.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J*₁ = 2.1 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H), 11.05 (s, 1H); LC-MS (ES⁺): *m/z* 778.30 [MH⁺], *t_R* = 3.222 min, (4,60 minutos de ejecución); LC-MS (ES⁺): *m/z* 778.30/780.30 [MH⁺], *t_R* = 3.222 min, (4,60 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₃H₄₄ClN₅O₇ [777,29/779,29].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 44.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 579:

Síntesis de N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron N-[(1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil]carbamato de terc-butilo (500,0 mg, 2,32 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10,0 ml), hidruro de sodio (82,8 mg, 3,45 mmol, 1,50 equiv), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (432,6 mg, 2,78 mmol, 1,20 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 0°C en un baño de agua/hielo. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20,0 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (40,0 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 470,0 mg (58%) de N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 295.0 [MH⁺], *t_R* = 1.199 min, (1,90 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₁₈H₂₃ClN₂O₃[350,14]

2. Síntesis de hidrocloreto de 4-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-clorobenzonitrilo:

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron N-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (470,0 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv), metanol (5,0 ml), cloruro de hidrógeno. La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 340,0 mg (88%) de hidrocloreto de 4-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-clorobenzonitrilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 250.90 [MH⁺], *t_R* = 0.537 min, (1,90 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₁₃H₁₅ClN₂O[250,09].

3. Síntesis de 5-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (2 g, 11,59 mmol, 1 equiv), DMSO (15 ml, 0,19 mmol, 0,017 equiv), DIEA (0,2 ml, 0,000 equiv), piperidin-4-ilmetanol (1,3 mg, 0,01 mmol,

1 equiv). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 120°C en un baño de aceite. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (10 ml x 1). La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (1:1). Esto dio como resultado 2,21 g (65%) de 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

LC-MS (ES+): m/z 251.13 [MH+], t_R = 0.61 min, (1,9 minutos de ejecución).

4. Síntesis de ácido 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxilato de metilo (2,21 g, 8,79 mmol, 1 equiv), metanol (40 ml), litiool (0,633 mg, 0,03 mmol, 0,003 equiv), agua (10 ml). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El pH se ajustó a 4 con HCl 1M. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (10 ml x 1). La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 1,7042 g (81,67%) de ácido 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico como un sólido blanco.

LC-MS (ES+): m/z 237.11 [MH+], t_R = 0.75 min, (2,0 minutos de ejecución).

5. Síntesis de 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]pirazin-2-carboxílico (310 mg), DMF (15 ml), DIEA (563,69 mg), 2-cloro-4-[(1s,4s)-4-aminociclohexil]oxi]benzonitrilo (250 mg), BOP (386,28 mg). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), y las capas orgánicas se lavaron con salmuera (30 ml x 1). La orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 243,5 mg de 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida como un sólido blanco.

LC-MS (ES+): m/z 469.19 [MH+], t_R = 0.99 min, (1,9 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 5-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida (150,1 mg, 0,32 mmol, 1 equiv), diclorometano (15 ml, 0,18 mmol, 0,553 equiv), Dess-martin (271,37 mg). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml x 1). La orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 200 mg (bruto) de 5-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida como un sólido blanco.

LC-MS (ES+): m/z 467.17 [MH+], t_R = 1.03 min, (1,9 minutos de ejecución).

7. Síntesis de 5-(4-[(propan-2-il)](1r,3r)-3-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]ciclobutil]amino]metil]piperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazin-2-carboxamida (220 mg, 0,47 mmol, 1 equiv), diclorometano (20 ml, 0,24 mmol, 0,501 equiv), isopropóxido de titanio (IV) (2 ml, 0,01 mmol, 0,015 equiv), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[(1r,3r)-3-[(propan-2-il)amino]ciclobutoxi]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (420 mg, 1,09 mmol, 2,318 equivalentes), NaH(OAc)₃ (340 mg). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 60°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml x 1). El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l NH₄HCO₃) y acetonitrilo (30% Fase B hasta 55% en 8,5 min); Detector: UV254/220. Esto dio como resultado 26 mg (6,60%) de 5-(4-[(propan-2-il)](1r,3r)-3-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]ciclobutil]amino]metil]piperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]pirazina como un sólido amarillo claro.

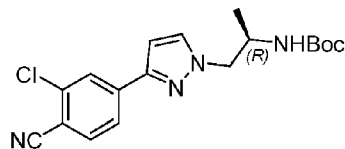
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.40-7.36 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.90-4.81 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 3H), 3.91-3.80 (s, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 4H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 7H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.80-1.36 (m, 5H), 1.21-1.01 (m, 2H), 0.91-0.71 (m, 6H); LC-MS (ES+): m/z 837.30/839.30 [MH+], t_R = 2.934 min, (4,80 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₄H₄₉ClN₆O₇ [836,34/838,34].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 49.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 278:

Etapas 1: [(R)-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo].



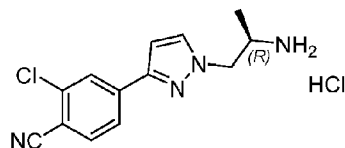
Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propilo (12,6 g, bruto), 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (7,1 g, 34,9 mmol) y carbonato de cesio (5,8 g, 48,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 50%-100% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, rendimiento 58%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.96 (s, 1H).

Fórmula química: C₁₈H₂₁ClN₄O₂; Peso molecular: 360,84.

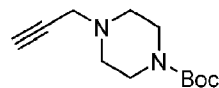
Recuento total de H a partir de datos RMN H: 20.

Etapas 2: [hidrocloruro de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo].



Una disolución de (R)-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (7,0 g, 19,4 mmol) en cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se trituró con diclorometano (25 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar hidrocloruro de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (4,3 g, rendimiento 85%) como sólido blanco, que se usó en el etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapas 3: [4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo].

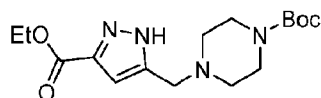


Una mezcla de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 53,7 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (12,6 g, 97,6 mmol) y 3-bromoprop-1-ino (5,8 g, 48,8 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y agua (80 ml). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (45 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 50% acetato de etilo en hexano) para dar 4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10,5 g, rendimiento 96%) como un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H), 2.26 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.51 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H).

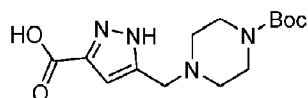
Fórmula química: C₁₂H₂₀N₂O₂; Peso molecular: 224,30.

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 20.

Etapla 2: [4-((3-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo].

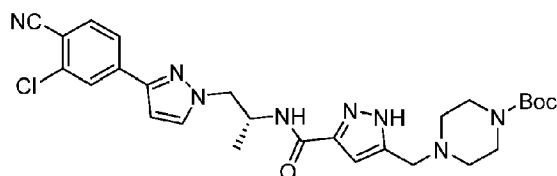
Una mezcla de 4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 13,4 mmol), diazoacetato de etilo (2,3 g, 20,1 mmol) y trifluorometanosulfonato de zinc (974 mg, 2,68 mmol) en trietilamina (9,3 ml, 67 mmol) se agitó a 100°C durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 100%-200% acetato de etilo en hexano) para dar 4-((3-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, rendimiento 47%) como un aceite amarillo.

LC_MS: (ES⁺): m/z 339,5 [M+H]⁺. t_R = 1,772 min.

Etapla 3: [ácido 5-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico].

Una mezcla de 4-((3-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,48 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (250 mg, 5,91 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)-agua (2,5 ml)-metanol (2,5 ml) se agitó a 45°C durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1N) hasta pH 6-7, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir ácido 5-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,1 g, bruto) como un sólido amarillo.

LC_MS: (ES⁺): m/z 311,3 [M+H]⁺. t_R = 1,378 min.

Etapla 4: [(R)-4-((3-((1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo].

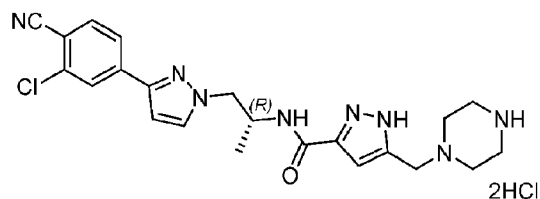
Una mezcla de ácido 5-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,1 g, bruto), hidrocloreto de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (336 mg, 1,29 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (371 mg, 1,94 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (262 mg, 1,94 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (835 mg, 6,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (980 mg, 2,58 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 100%-200% acetato de etilo en hexano) para producir (R)-4-((3-((1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, rendimiento 37% en 2 etapas) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.42 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.62 (s, 2H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

Fórmula química: C₂₇H₃₃ClN₈O₃; Peso molecular: 553,06.

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 31.

LC_MS: (ES⁺): m/z 553,3 [M+H]⁺. t_R = 2,181 min.

Etapla 5:[dihidrocloruro de (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida].

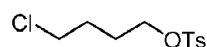
Una disolución de 4-(2-(2-(4-(5-(((1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,29 mmol) en cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un residuo bruto que se trituró con diclorometano (25 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, y se secó a vacío para proporcionar dihidrocloruro de (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida (130 mg, rendimiento 86%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.50-3.62 (m, 8H), 4.30-4.48 (m, 4H), 4.58-4.64 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H).

Fórmula química: C₂₂H₂₇Cl₃N₈O; Peso molecular: 525,86.

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 23.

LC_MS: (ES⁺): *m/z* 453,3 [M+H]⁺. *t_R* = 1,916 min.

Etapla 6: [4-metilbencenosulfonato de 4-clorobutilo].

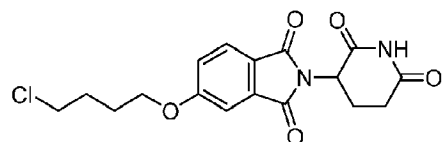
Una mezcla de 4-clorobutan-1-ol (5 g, 46,05 mmol), trietilamina (9,3 g, 92,1 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (562 mg, 4,61 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (9,63 g, 50,66 mmol) en diclorometano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 20% acetato de etilo en hexano) para dar 4-metilbencenosulfonato de 4-clorobutilo (12,0 g, rendimiento 99%) como aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.80-1.84 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.49-3.53 (m, 2H), 4.04-4.08 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

Fórmula química: C₁₁H₁₅ClO₃S; Peso molecular: 262,75.

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 15.

LC_MS: (ES⁺): *m/z* 263,1 [M+H]⁺. *t_R* = 2,888 min.

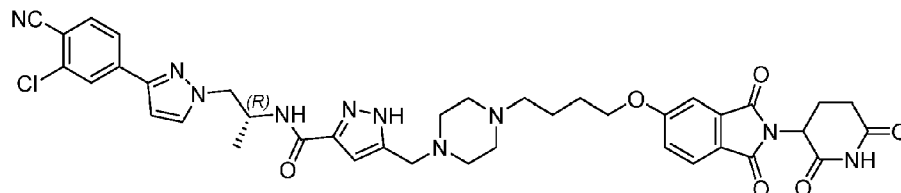
Etapla 7: [5-(4-clorobutoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona]

Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 4-clorobutilo (0,96 g, 3,65 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona (1 g, 3,65 mmol) y carbonato de potasio (0,76 g, 5,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 70°C durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 33%-50% acetato de etilo en hexano) para dar 5-(4-clorobutoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (220 mg, rendimiento 18%) como un sólido blanco.

LC_MS: (ES⁺): m/z 365,1 [M+H]⁺. t_R = 2,547 min.

Etapla 8: [N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida].



Una mezcla de dihidrocloruro de (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida (130 mg, 0,25 mmol), 5-(4-clorobutoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (90 mg, 0,25 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (162 mg, 1,25 mmol) y yoduro de potasio (124 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó durante la noche a 100°C en un tubo sellado. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por TLC preparativa (eluida con 8% metanol en diclorometano) para dar N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)butil)piperazin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (45 mg, rendimiento 24%) como sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 8H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42-4.48 (m, 3H), 5.08-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.6 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.1 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

Fórmula química: C₃₉H₄₁ClN₁₀O₆; Peso molecular: 781,26.

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 41.

LC_MS: (ES⁺): m/z 781,4 [M+H]⁺. t_R = 2,113 min.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 612:

Síntesis de 4-[[1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo : En un tubo sellado de 20-30 ml, se colocó una disolución de 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (977,5 mg, 6,1 mmol, 1,0 equiv) en dimetilsulfóxido (10 ml), 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 5,1 mmol, 0,8 equiv), N,N-diisopropiletilamina (2,0 g, 15,3 mmol, 2,5 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua/hielo. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Esto dio como resultado 1,5 g (58%) de 4-[[1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 423.30 [MH⁺], t_R = 1.58 min (1,9 minutos de ejecución).

Síntesis de 4-[[1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución de 4-[[1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,6 mmol, 1,0 equiv) en 15 ml de i-PrOH se añadió Pd/C (10%, 40,0 mg) en atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A continuación, el matraz se aspiró y se lavó con hidrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, después se filtró a través de una capa de Celite y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 1,2 g (86%) de 4-[[1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido rosa.

LC-MS (ES⁺): m/z 393.10 [MH⁺], t_R = 0.74 min (1,9 minutos de ejecución).

3. Síntesis de 4-[[1-[4-[(1-cianociclobutil)amino]-2-fluorofenil]piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 4-[[1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,1 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (10 ml), ciclobutanona (428,6 mg, 6,1 mmol, 2,0 equiv), ZnCl₂ (2,1 g, 15,4 mmol, 5,0 equiv), TMSCN (606,1 mg). La

disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de disolvente de FeSO_4 1 mmol/l. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (5:1). Esto dio como resultado 990,0 mg (69%) de 4-[(1-[4-[(1-cianociclobutil)amino]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como sólido negro.

LC-MS (ES^+): m/z 472.35 [MH^+], t_R = 1.50 min (1,9 minutos de ejecución).

Síntesis de 4-[(1-[4-[7-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-8-imino-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-il]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 4-[(1-[4-[(1-cianociclobutil)amino]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (402,6 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (10 ml), 3-cloro-5-isotiocianatopiridin-2-carbonitrilo (200,0 mg, 1,5 mmol, 1,2 equiv), 4-dimetilaminopiridina (156,4 mg, 1,9 mmol, 1,5 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Esto dio como resultado 230,0 mg (30,4%) de 4-[(1-[4-[7-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-8-imino-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-il]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES^+): m/z 667.30 [MH^+], t_R = 1.52 min (1,9 minutos de ejecución).

Síntesis de hidrocloreto de 3-cloro-5-(5-[3-fluoro-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]fenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 4-[(1-[4-[7-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-8-imino-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-il]-2-fluorofenil]piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (230,0 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv) en metanol (10 ml), cloruro de hidrógeno (8 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 80°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. Esto dio como resultado 200,1 mg (96%) de hidrocloreto de 3-cloro-5-(5-[3-fluoro-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]fenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES^+): m/z 568.25 [MH^+], t_R = 1.26 min (1,9 minutos de ejecución).

6. Síntesis 3-cloro-5-(5-[4-[4-[(4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-il]-3-fluorofenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo:

En un tubo sellado de 20-30 ml, se colocó una disolución de hidrocloreto de 3-cloro-5-(5-[3-fluoro-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]fenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo (100,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv) en dimetilsulfóxido (10 ml), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (40,6 mg, 0,2 mmol, 0,9 equiv), N,N-diisopropiletilamina (56,9 mg, 0,44 mmol, 2,66 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 130°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 5 ml de agua/hielo. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Fase móvil A: Agua (10 mmol/l de bicarbonato de amonio), Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 56% B hasta 76% B en 8 min; 254 nm; Rt: 7,6 min; se obtuvieron 5 ml de producto. Esto dio como resultado 72,7 mg (60%) de 3-cloro-5-(5-[4-[4-[(4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-il]-3-fluorofenil]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)piridin-2-carbonitrilo como un sólido amarillo.

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 4H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.90-2.81 (m, 4H), 2.71-2.2.60 (m, 3H), 2.61-2.45 (m, 5H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 2H); LC-MS (ES^+): m/z 824.35 [MH^+], t_R = 1.27 min (2,9 minutos de ejecución).

Fórmula química: $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{ClFN}_9\text{O}_5\text{S}$ [823,25].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 39.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 603:

1. Síntesis de 4-fluoro-N-hidroxibenceno-1-carboximidamida: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron 4-fluorobenzonitrilo (5,00 g, 41,28 mmol, 1 equiv), hidrocloreto de hidroxilamina (14,0 g, 201,47 mmol, 4,880 equiv), etanol (150 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (27,0 g, 208,90 mmol, 5,060 equiv). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a 85°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo

se aplicó a una columna de gel de sílice con metanol:acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 5,70 g (89,57%) de 4-fluoro-N-hidroxibenceno-1-carboximidamida como un sólido blanco.

LC-MS (ES⁺): m/z 155.30 [MH]⁺, t_R = 0.60 min (2,00 minutos de ejecución).

2. Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-fluoro-N-hidroxibenceno-1-carboximidamida (5,70 g, 36,98 mmol, 1,0 equiv), acetato de acetilo (54,1 g, 529,93 mmol, 14,3 equiv) y ácido acético (5 ml). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 120°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 150 ml de agua. El valor de pH de la disolución se ajustó a 7 con disolución de NaHCO₃. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (30 ml x 2). La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro, y el sólido se filtró. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 6,10 g (92,59%) de 3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol como un sólido blanco.

LC-MS (ES⁺): m/z 178.95 [MH]⁺, t_R = 1.18 min (2,00 minutos de ejecución).

3. Síntesis de 4-([1-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]azetidín-3-il]metil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo: En un tubo sellado de 30 ml, se colocaron 3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (523,0 mg, 2,94 mmol, 1,5 equiv), 4-(azetidín-3-ilmetil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,96 mmol, 1 equiv), dimetilsulfóxido (15 ml, 211,18 mmol, 107,852 equiv) y Cs₂CO₃ (1,91 g, 5,86 mmol, 3,0 equiv). La suspensión resultante se agitó durante 20 horas a 150°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 150 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (30 ml x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 380,0 mg (46,93%) de 4-([1-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]azetidín-3-il]metil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES⁺): m/z 414.40 [MH]⁺, t_R = 0.90 min (2,00 minutos de ejecución).

4. Síntesis de 4-([1-(4-carbamimidoilfenil)azetidín-3-il]metil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-([1-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]azetidín-3-il]metil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (380,0 mg, 0,92 mmol, 1 equiv), metanol (50 ml), AcOH (2 ml, 34,90 mmol, 37,981 equiv), y Pd/C al 10% (300 mg). El matraz se evacuó rápidamente, y entonces se recargó con gas hidrógeno tres veces, y finalmente se conectó con un neumático que contenía H₂ (10 l). La suspensión resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, y después se lavaron sucesivamente con 200 ml de metanol y 200 ml de acetonitrilo. El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 100,0 mg (29,14%) de 4-([1-(4-carbamimidoilfenil)azetidín-3-il]metil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

LC-MS (ES⁺): m/z 374.05 [MH]⁺, t_R = 0.75 min (2,00 minutos de ejecución).

5. Síntesis de 2-cloro-4-([(1r,4r)-4-(2-bromoacetil)ciclohexil]oxi]benzonitrilo: En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron ácido (1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexano-1-carboxílico (400,0 mg, 1,43 mmol, 1,0 equiv), diclorometano (30 ml), cloruro de oxalilo (220,0 mg, 1,73 mmol, 1,2 equiv), y una gota de *N,N*-dimetilacetamida (30,0 mg, 0,41 mmol, 0,29 equiv). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml). A la disolución se añadió (trimetilsilil)diazometano (2,2 ml, 4,4 mmol, 3,0 equiv, 2 M en hexano). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se enfrió con un baño de hielo/agua. A la mezcla enfriada se añadió una disolución de HBr en AcOH (40%) (1,05 g, 5,17 mmol, 3,613 equiv), y después el baño frío se retiró. La disolución resultante se dejó reaccionar con agitación durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (30 ml x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el sólido se filtró. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 380 mg (74,51%) de 2-cloro-4-([(1r,4r)-4-(2-bromoacetil)ciclohexil]oxi]benzonitrilo como un sólido blanco.

LC-MS (ES⁺): m/z 355.85 [MH]⁺, t_R = 1.05 min (1,90 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 4-([1-(4-[5-([(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1H-imidazol-2-il]fenil)azetidín-3-il]metil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, se colocaron 4-([1-(4-carbamimidoilfenil)azetidín-3-il]metil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv), tetrahidrofurano (15 ml), y una disolución de NaHCO₃ (113,0 mg, 1,35 mmol, 5,0 equiv) en agua (3 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió al matraz una disolución de 2-cloro-4-([(1r,4r)-4-(2-bromoacetil)ciclohexil]oxi]benzonitrilo (96,0 mg, 0,27 mmol, 1 equiv) en THF (5 ml). La disolución resultante se

agitó durante 24 horas a 50°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 150 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (50 ml x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el sólido se filtró. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con metanol:acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 50,0 mg (29,43%) de 4-[[1-(4-[5-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1*H*-imidazol-2-il]fenil)azetidín-3-il]metil]piperazín-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanquecino.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 631.15 [MH]⁺, *t_R* = 0.94 min (2,00 minutos de ejecución).

7. Síntesis de trifluoroacetato de 4-[[1-(4-[5-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1*H*-imidazol-2-il]fenil)azetidín-3-il]metil]piperazín-1-io: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[[1-(4-[5-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1*H*-imidazol-2-il]fenil)azetidín-3-il]metil]piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,08 mmol, 1 equiv), diclorometano (20 ml, 314,60 mmol, 3971,566 equiv) y 2,2,2-trifluoroacetaldehído (5 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 50,0 mg (97,84%) de trifluoroacetato de 4-[[1-(4-[5-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1*H*-imidazol-2-il]fenil)azetidín-3-il]metil]piperazín-1-io como un sólido blanquecino.

8. Síntesis de 2-cloro-4-[[1-(4-[5-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1*H*-imidazol-2-il]fenil)azetidín-3-il]metil]piperazín-1-il]metil]azetidín-1-il]fenil]-1*H*-imidazol-5-il]ciclohexil]oxi]benzonitrilo: En un tubo sellado de 8 ml, se colocaron trifluoroacetato de 4-[[1-(4-[5-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1*H*-imidazol-2-il]fenil)azetidín-3-il]metil]piperazín-1-io (50,0 mg, 0,08 mmol, 1 equiv), 2-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (54,0 mg, 0,20 mmol, 2,522 equiv), dimetilsulfóxido (4 ml, 56,31 mmol, 726,583 equiv) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2 ml, 12,10 mmol, 156,134 equiv). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 130°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 150 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (50 ml x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el sólido se filtró. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con metanol:acetato de etilo/hexano (1:10). El producto bruto se purificó adicionalmente por Prep-HPLC (Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5µm, 19*150mm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH₄HCO₃), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 45% B hasta 63% B en 8 min; 254 nm; Rt: 7,8 min). Esto dio como resultado 31,5 mg (51,62%) de 2-cloro-4-[[1-(4-[5-[(1*r*,4*r*)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-1*H*-imidazol-2-il]fenil)azetidín-3-il]metil]piperazín-1-il]metil]azetidín-1-il]fenil]-1*H*-imidazol-5-il]ciclohexil]oxi]benzonitrilo como un sólido amarillo.

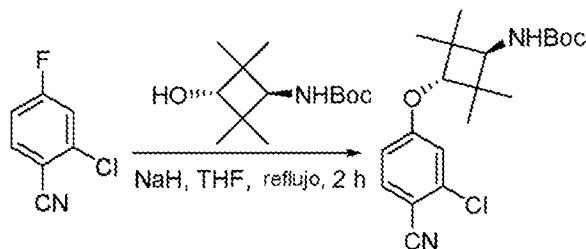
RMN ¹H (300 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.54-3.30 (m, 7H), 3.29-3.120 (m, 5H), 3.11-2.79 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 5H), 1.75-1.35 (m, 4H); LC-MS (ES⁺): *m/z* 787.50 [MH]⁺, HPLC: *t_R* = 5.13 min (10,00 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₃H₄₃ClN₈O₅ [787,31].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 43.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 609:

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

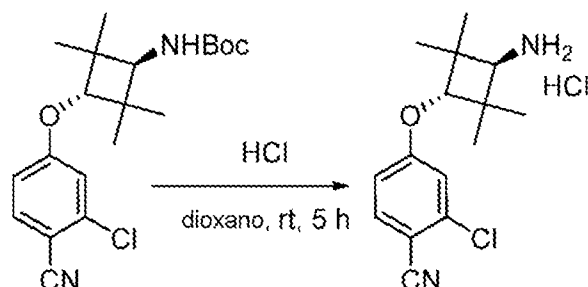


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una disolución de N-[(1*r*,3*r*)-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (600,0 mg, 2,47 mmol, 1,00 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 ml). A esto le siguió la adición de hidruro de sodio (198,0 mg, 8,25 mmol, 2,00 equiv), en porciones a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (459,0 mg, 2,95 mmol, 1,20 equiv). La disolución resultante se agitó durante 1 hora a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente con un baño de agua. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado 100,0 mg

(11%) de N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro.

LC-MS (ES⁺): m/z 279.10 [MH-100]⁺, t_R = 1.20 min (2,5 minutos de ejecución).

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



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo (500,0 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv), cloruro de hidrógeno/dioxano (3 ml, 4 M), 1,4-dioxano (3 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 447,0 mg (87%) de 2-cloro-4-[(1*r*,3*r*)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo como un sólido blanco.

3. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de 100 ml, se colocó una disolución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (5 g, 18,10 mmol, 1,00 equiv) en sulfóxido de metilo (30 ml), sulfóxido de metilo (30 ml), N,N-diisopropiletilamina (12,5 ml, 2,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,75 g, 20,13 mmol, 1,10 equiv). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 110°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (200 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 6,5 g (81%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 443.00 [MH⁺], t_R = 1.156 min, (2,0 minutos de ejecución).

4. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-hidroxi-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 4,52 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (30 ml). A esto le siguió la adición de bromuro de metilmagnesio (6 ml) gota a gota con agitación a -75°C durante 20 minutos. La disolución resultante se agitó durante 4 horas a 60°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Esto dio como resultado 1,5 g (72%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-hidroxi-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como aceite bruto amarillo.

5. Síntesis de 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-hidroxi-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,27 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), trietilsilano (15 ml). A esto le siguió la adición de éterato de trifluoruro de boro (15 ml) gota a gota con agitación. La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 25°C. La disolución resultante se diluyó con agua (35 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3), y las capas acuosas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 1,12 g (100%) de 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona como aceite bruto amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 343.00 [MH⁺], t_R = 0.658 min, (2,0 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona (1,12 g, 3,27 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (50 ml), (Boc)₂O (1,5 g, 6,87 mmol, 2,10 equiv). A esto le siguió la adición de trietilamina (4 ml) gota a gota con agitación. La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 25°C. La disolución resultante se diluyó con agua (50 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 ml x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (8:2). El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5µm, 19 × 150mm; fase móvil, agua (10 mmol/l NH₄HCO₃) y ACN (32,0% ACN hasta 41,0% en 9 min); Detector, UV 254nm. Esto dio como resultado 435 mg (30%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como aceite amarillo.

LCMS42-PH-ARV-LS-046-E-20-3(60861-135Q)1T.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 443.40 [MH⁺], *t_R* = 2.034 min, (4,6 minutos de ejecución).

7. Síntesis de 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona; ácido trifluoroacético

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (435 mg, 0,98 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (30 ml), ácido trifluoroacético (1 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 25°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 500 mg (1,11%) de 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona; ácido trifluoroacético como aceite bruto amarillo.

8. Síntesis de 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocaron ácido 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]benzoico (250 mg, 1,06 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (6 ml), HATU (485 mg, 1,28 mmol, 1,20 equiv). A esto le siguió la adición de N,N-diisopropiletilamina (550 mg, 4,26 mmol, 4,01 equiv) en 5 minutos. A esto se añadió hidrocloreuro de 2-cloro-4-[(1*r*,3*r*)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (335 mg, 1,06 mmol, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 25°C. La disolución resultante se diluyó con agua (25 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 514 mg (98%) de 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanquecino.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 496.05 [MH⁺], *t_R* = 1.133 min, (2,0 minutos de ejecución).

9. Síntesis de 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (600 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml). A esto le siguió la adición de Dess-Martin (1,02 g), en porciones a 0°C. La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 25°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y una disolución de tiosulfato de sodio (50 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 450 mg (75%) de 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanquecino.

LC-MS (ES⁺): *m/z* 494.10 [MH⁺], *t_R* = 1.074 min, (1,9 minutos de ejecución).

10. Síntesis de 4-[4-([2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 4-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (130 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv), 3-[3-metil-1-oxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona; ácido trifluoroacético (110 mg, 0,24 mmol, 0,92 equiv), diclorometano (20 ml). A esto le siguió la adición de DIEA (0,3 ml) gota a gota con agitación durante 16 horas. A esto se añadió

triacetoxiborohidruro de sodio (550 mg), en porciones. La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 25°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (15 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5µm, 19*150mm; fase móvil, agua (10 mmol/l NH₄HCO₃) y ACN (53,0% ACN hasta 72,0% en 8 min); Detector, UV 254nm. Esto dio como resultado 53,4 mg (25%) de 4-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanco.

H-NMR-PH-ARV-LS-046-E-0: (300 MHz, DMSO, ppm) δ 10,90-10,88 (br, 1H), 7,92-7,89 (d, J = 9Hz, 1H), 7,75-7,72 (d, J = 9Hz, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,21 (br, 1H), 7,10-6,94 (m, 5H), 4,65-4,64 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,06-4,03 (d, J = 9Hz, 1H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 4H), 2,83-2,75 (m, 3H), 2,63-2,58 (m, 6H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 3H), 1,43-1,38 (m, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,18-1,17 (m, 2H), 1,12 (s, 6H); LC-MS (ES⁺): m/z. 820.30/822.30 [MH⁺], t_R = 2.042 min, (3,0 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₆H₅₄ClN₇O₅ [819,39/821,39].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 54.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 88:

Síntesis de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (330 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv) en ácido acético (20 ml), Zn (100 mg, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución resultante se diluyó con 100 ml de alcohol metílico. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 320 mg (97%) de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como aceite blanco. m/z 827,40 [MH⁺], t_R = 0,799 min (1,90 minutos de ejecución).

2. Síntesis de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida (320 g, 386,76 mmol, 1,00 equiv) en ácido trifluoroacético (10 ml), trietilsilano (3 ml, 0,30 equiv). La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante columna: Columna XBridge Prep OBD C18 19*250 mm, 5µm; Fase móvil A: Agua (0,1% FA), Fase móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 55% B hasta 75% B en 8 min; 220 nm; Rt: 6,05 min. Esto dio como resultado 49,2 mg de 4-(6-[4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]hexil)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanco. [(1r,3r)-3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7.81--7.69 (m, 3H), 7.53--7.46 (m, 1H), 7.35-7.27(m,3H), 7.15 (s, 1H), 6.97--6.94(m,1H), 5.17--5.04(m, 1H), 4.52--4.39 (m, 2H), 4.27(s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.84--3.55 (m, 4H), 3.36(s, 2H), 3.27--3.11(m,4H), 3.01--2.61(m,4H), 2.22-2.07(m,1H), 1.87--1.63(m,4H), 1.52--1.38(m,4H), 1.33--1.16(m,12), m/z 811.45[MH⁺], t_R = 2.415 min (3,20 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₅H₅₂ClFN₆O₅ [810,37].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 52.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 571:

1. Síntesis del ácido 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (2,5 g, 10,73 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de sodio (1,72 g, 43,00 mmol, 4,00 equiv), agua (20 ml), KMnO₄ (3,41 g, 2,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 100°C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El valor del pH de la disolución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (10 ml x 1), y las capas orgánicas se combinaron. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo : metanol = 10:3 (10 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron

a vacío. Esto dio como resultado 518 mg (18%) de ácido 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico como un sólido blanco, y 1,365 g de material como un sólido blanco.

LC-MS (ES⁺): m/z 264.75 [MH⁺], t_R = 0.675 min (2,0 minutos de ejecución).

2. Síntesis de 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico (1,4 g, 5,32 mmol, 1,00 equiv), metanol (40 ml), ácido sulfúrico (2 ml). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 70°C. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). El valor del pH de la disolución se ajustó a 7 con carbonato de sodio. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 1,15 g (74%) de 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo como un aceite incoloro.

LC-MS (ES⁺): m/z 292.80 [MH⁺], t_R = 0.939 min (2,0 minutos de ejecución).

3. Síntesis de 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo (500 mg, 1,72 mmol, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (481 mg, 2,58 mmol, 1,50 equiv), Rousphos Pd (66 mg, 0,09 mmol, 0,05 equiv), Cs₂CO₃ (1,66 g, 5,09 mmol, 3,00 equiv), tolueno (20 ml). La disolución resultante se agitó durante 12 horas a 100°C en un baño de aceite. La disolución resultante se diluyó con agua (40 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 600 mg (88%) de 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo como un sólido.

LC-MS (ES⁺): m/z 397.25 [MH⁺], t_R = 1.238 min (2,0 minutos de ejecución).

4. Síntesis de ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo (800 mg, 2,02 mmol, 1,00 equiv), metanol/agua/THF (16 ml), sodiool (242,4 mg, 6,06 mmol, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 25°C. La disolución resultante se diluyó con 16 ml de agua (30 ml). El valor del pH de la disolución se ajustó a 8 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Se empleó monohidrato de ácido cítrico para ajustar el pH a 3. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo / metanol = 10:1 (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 740 mg (100%) de ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 369.00 [MH⁺], t_R = 0.804 min (2,0 minutos de ejecución).

5. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-fluorobenceno-1,2-dicarboxílico (560 mg, 1,52 mmol, 1,00 equiv) en acetonitrilo (25 ml), CDI (986,6 mg, 6,08 mmol, 4,00 equiv), DIEA (785,6 mg, 6,08 mmol, 4,00 equiv), 3-aminopiperidin-2,6-diona (375,5 mg, 2,93 mmol, 1,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante 5 horas a 70°C en un baño de aceite. La disolución resultante se diluyó con agua (40 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:1). Esto dio como resultado 700 mg (100%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 483.05 [MNa⁺], t_R = 0.884 min (2,0 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetaldehído-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (3 ml). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por recristalización en etanol. Esto dio como resultado 320 mg (45%) de 2,2,2-trifluoroacetaldehído-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 361.2 [MH⁺], t_R = 0.210 min (2,0 minutos de ejecución).

7. Síntesis de 2-[4-[(4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 2-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida (110 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv), 2,2,2-trifluoroacetaldehído; 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (104 mg, 0,23 mmol, 1,30 equiv), diclorometano (10 ml), acetil etanoperóxido sodio boranil acetato (70,67 mg, 0,33 mmol, 1,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante 15 minutos a 25°C. La disolución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 1 hora adicional a 25°C. La disolución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 2 horas más a 25°C. La disolución resultante se diluyó con diclorometano (30 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (30 ml x 1). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (3:1). El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 5µm, 19 nm*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l NH₄HCO₃) y acetonitrilo (32,0% de acetonitrilo hasta 75,0% en 8 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 145 mg (78%) de 2-[4-[(4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-il]-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida como un sólido amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.74 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.00 - 2.95 (m, 3H), 2.53 - 2.50 (m, 5H), 2.21 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.81 (m, 5H), 1.21 - 1.04 (m, 14H); LC-MS (ES⁺): m/z 840.30/842.30 [MH⁺], t_R = 3.099 min (5,0 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₃H₄₇ClFN₉O₆ [839,33/841,33].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 47.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 358:

1. Síntesis de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una disolución de 3-oxobutanoato de etilo (10 g, 76,84 mmol, 1,00 equiv) en etanol (200 ml), urea (6,9 g, 114,89 mmol, 1,50 equiv), acetaldehído (5 g, 113,50 mmol, 1,50 equiv), cloruro de hidrógeno (2 ml, 0,30 equiv). La disolución resultante se agitó durante 5 horas a 85°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 12 g (79%) de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco. m/z :199,13[MH⁺], t_R =0,865 min (2,00 minutos de ejecución).

2. Síntesis de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó ácido nítrico (20 ml, 5,00 equiv) durante un período de 5 minutos. A esto le siguió la adición de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (2 g, 10,09 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación. La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 0°C en un baño de agua/hielo. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (1:7). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 1,1 g (56%) de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo. m/z :197,14[MH⁺], t_R =0,477 min (1,80 minutos de ejecución).

3. Síntesis de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,53 mmol, 1,00 equiv) en tricloruro de fosforilo (10 ml), N,N-dietilanilina (0,1 ml, 0,10 equiv). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 105°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 100 mg (30%) de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. m/z :214,85[MH⁺], t_R =0,842 min (1,90 minutos de ejecución).

4. Síntesis de 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (20 ml), trietilamina (0,3 ml, 0,30 equiv), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (104 mg, 0,56 mmol, 1,20 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto

dio como resultado 180 mg (94%) de 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. m/z : 365,13 $[MH^+]$, t_R = 1,418 min (2,00 minutos de ejecución).

5. Síntesis de ácido 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxilato de etilo (170 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv) en metanol/agua (50/10 ml), hidróxido de sodio (93 mg, 2,33 mmol, 5,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 12 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El valor del pH de la disolución se ajustó a 5-6 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (4:1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 150 mg (89%) de ácido 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico como un sólido blanco. m/z 337,24 $[MH^+]$, t_R = 1,106 min (2,00 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 4-(4,6-dimetil-5-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una disolución de ácido 2-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico (130 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (30 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (220 mg, 1,50 equiv), N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 0,30 equiv), hidrocloreto de 2-cloro-4-[(1*r*,3*r*)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo (129 mg, 0,41 mmol, 1,20 equiv). La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo (100%). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 150 mg (63%) de 4-(4,6-dimetil-5-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. m/z 597,13 $[MH^+]$, t_R = 1,428 min (2,00 minutos de ejecución).

7. Síntesis de hidrocloreto de 4,6-dimetil-2-(piperazin-1-il)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-(4,6-dimetil-5-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv), dioxano/HCl (20 ml, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 160 mg (122%) de hidrocloreto de 4,6-dimetil-2-(piperazin-1-il)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida como un sólido amarillo. m/z : 497,22 $[MH^+]$, t_R = 1,046 min (2,00 minutos de ejecución).

8. Síntesis de 2-[4-(3-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]oxi]propil]piperazin-1-il]-4,6-dimetil-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida

En un tubo sellado de 25 ml, se colocó una disolución de hidrocloreto de 4,6-dimetil-2-(piperazin-1-il)-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida (140 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv) en acetonitrilo (10 ml), carbonato de potasio (181 mg, 1,31 mmol, 5,00 equiv), yoduro de sodio (51 mg, 1,50 equiv), 5-(3-bromopropoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (125 mg, 0,32 mmol, 1,20 equiv). La disolución resultante se agitó durante 12 horas a 70°C en un baño de aceite. La disolución resultante se diluyó con 20 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (50 ml) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: fase móvil A: agua (0,1% de ácido fórmico), fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 30% B hasta 48% B en 8 min; 254 nm; Rt: 7,83 min. Esto dio como resultado 51 mg (28%) de 2-[4-(3-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]oxi]propil]piperazin-1-il]-4,6-dimetil-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanquecino.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 11.9, 7.0 Hz, 7H), 4.08 (s, 1H), 3.09 (s, 9H), 2.98 - 2.77 (m, 5H), 2.40 (s, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.27 (d, J = 3.9 Hz, 12H); LC-MS (ES⁺): m/z : 811.32 $[MH^+]$, t_R = 6.278 min (10,00 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₂H₄₇ClN₈O₇ [810,33].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 46.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 584:

1. Síntesis de ácido 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-bromo-2-metoxi-6-metilbenzonitrilo (800 mg, 3,54 mmol, 1,00 equiv), agua (10 ml), hidróxido de sodio (708 mg, 17,70 mmol, 5,00 equiv), KMnO_4 (1,12 g, 7,09 mmol, 2,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 100°C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. El valor del pH de la disolución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (15 ml x 3), y las capas acuosas se combinaron. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo/metanol = 10: 1 (15 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en un horno a presión reducida, se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 330 mg (34%) de ácido 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico como un sólido blanco.

2. Síntesis de 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron ácido 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico (330 mg, 1,20 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 ml), ácido sulfúrico (5 ml). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 70°C en un baño de aceite. La disolución resultante se diluyó con agua (40 ml). El valor del pH de la disolución se ajustó a 8 con carbonato de sodio. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 10). Esto dio como resultado 340 mg (93%) de 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo como un sólido blanco.

LC-MS (ES+): m/z 302.85 [MH+], t_R = 0.906 min (2,0 minutos de ejecución).

3. Síntesis de 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-bromo-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo (300 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (277 mg, 1,49 mmol, 1,50 equiv), RouphosPd (39 mg, 0,05 mmol, 0,05 equiv), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv), tolueno (15 ml). La disolución resultante se agitó durante 12 horas a 100°C en un baño de aceite. La disolución resultante se diluyó con agua (30 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (10: 1). Esto dio como resultado 340 mg (84%) de 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo como un aceite amarillo claro.

LC-MS (ES+): m/z 409.05 [MH+], t_R = 0.963 min (2,0 minutos de ejecución).

4. Síntesis de ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxilato de 1,2-dimetilo (340 mg, 0,83 mmol, 1,00 equiv), metanol/ H_2O /THF (8 ml), sodiool (100 mg, 2,50 mmol, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 12 horas a 25°C. La disolución resultante se diluyó con agua (30 ml). El valor del pH de la disolución se ajustó a 8 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Se empleó ácido cítrico monohidratado para ajustar el pH a 3. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 300 mg (95%) de ácido 5-[4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]-3-metoxibenceno-1,2-dicarboxílico como un aceite incoloro.

LC-MS (ES+): m/z 306.95 [MH+], t_R = 0.853 min (2,0 minutos de ejecución).

5. Síntesis de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-(7-metoxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,72 mmol, 1,00 equiv), hidrocloreuro de 3-aminopiperidin-2,6-diona (153,6 mg, 0,93 mmol, 1,30 equiv), piridina (10 ml). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a 120°C en un baño de aceite. La disolución resultante se diluyó con agua (30 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Esto dio como resultado 280 mg (83%) de 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES+): m/z 417.05 [MH+], t_R = 0.852 min (2,0 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-6-(piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron 4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,57 mmol, 1 equiv), diclorometano (6 ml, 0,07 mmol, 0,124 equiv), TFA (2 ml, 0,02 mmol, 0,031 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 25°C. La mezcla

resultante se concentró para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-6-(piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona como un aceite marrón.

LC-MS (ES+): m/z 373.05 [MH⁺], t_R = 0.155 min (2,0 minutos de ejecución).

7. Síntesis de 6-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 2,2,2-trifluoroacetaldehído; 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-metoxi-6-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (130 mg, 0,28 mmol, 1,078 equiv), diclorometano (10 ml, 0,12 mmol), 6-(4-formilpiperidin-1-il)-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida (120 mg, 0,26 mmol, 1 equiv), NaBH(OAc)₃ (163,4 mg, 0,77 mmol, 3,006 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a 25°C. La disolución resultante se diluyó con diclorometano (30 ml). La mezcla resultante se lavó con H₂O (30 ml x 3). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (3:1). El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 5µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l NH₄HCO₃) y acetonitrilo (43% Fase B hasta 65% en 8 min); Detector, uv. Esto dio como resultado 70 mg (33,11%) de 6-[4-([4-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-metoxi-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]piperazin-1-il]metil)piperidin-1-il]-N-[(1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazin-3-carboxamida como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 3H), 4.93-3.85 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 5H), 3.07 - 2.81 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.49 (m, 11H), 1.23 - 1.11 (m, 3H); LC-MS (ES+): m/z 824.25/826.25 [MH⁺], t_R = 182 min (3,0 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₂H₄₆ClN₉O₇ [823,32/825,32].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 46.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 618:

1. Síntesis de N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (4,4 g, 1 equiv), MeOH (50 ml), 2,2-dimetoxietan-1-amina (4,6 g). La disolución resultante se agitó durante 12 horas a 60°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 5,7 g de N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina como un aceite marrón.

LC-MS (ES+): m/z 173.00 [MH⁺], t_R = 0.17 min (1,9 minutos de ejecución).

2. Síntesis de 5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocaron N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-amina (5,72 g, 33,21 mmol, 1 equiv), ácido fórmico (100 ml). La disolución resultante se agitó durante 16 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 3,1 g (86,31%) de 5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol como un sólido marrón.

LC-MS (ES+): m/z 108.95 [MH⁺], t_R = 0.15 min (1,9 minutos de ejecución).

3. Síntesis de ácido [5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il]borónico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol (1,0 g, 9,25 mmol, 1 equiv). A esto le siguió la adición de THF (20 ml, 246,86 mmol, 26,696 equiv). La disolución resultante se devolvió a -78°C. A esto se añadió n-BuLi (10 ml, 106,16 mmol, 11,480 equiv). La disolución resultante se agitó durante 10 minutos a -78°C. A la mezcla se le añadió B(Oi-Pr)₃ (5,0 g, 26,59 mmol, 2,875 equiv). La disolución resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 2 con HCl 2 M. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 2,1 g (bruto) de ácido [5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il]borónico como un sólido marrón.

LC-MS (ES+): m/z 512.4 [MH⁺], t_R = 1.27 min (1,9 minutos de ejecución).

4. Síntesis de 4-[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una disolución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (3 g, 21,26 mmol, 1,00 equiv) en DMSO (80 ml). A esto le siguió la adición de DIEA (2,7 g, 20,89 mmol, 1,00 equiv) en varios lotes en 2

minutos. A esto se añadió 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 21,17 mmol, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 6 horas a 100°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (30 ml x 2). La disolución resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 8,0 g (93%) de 4-[[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES⁺): m/z 405.10 [MH⁺], t_R = 0.65 min (1,9 minutos de ejecución).

5. Síntesis de 4-[[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una disolución de 4-[[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,8 g, 11,87 mmol, 1,00 equiv) en metanol (60 ml) en atmósfera de nitrógeno. A esto le siguió la adición de Pd/C (0,96 g, 0,20 equiv). A continuación, el matraz se aspiró y se lavó con hidrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, después se filtró a través de una capa de Celite y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2,7 g (61%) de 4-[[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES⁺): m/z 375.10 [MH⁺], t_R = 0.73 min (2,0 minutos de ejecución).

6. Síntesis de 4-[[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-[[1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g), acetonitrilo (100 mg). A esto le siguió la adición de nitrito de terc-butilo (770 mg). Se agitó durante 30 minutos. A esto se añadió dibromocobre (1,4 g). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 0°C en un baño de agua/hielo. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:100-1:2). Esto dio como resultado 320 mg de 4-[[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

LC-MS (ES⁺): m/z 438.15 [MH⁺], t_R = 0.69 min (1,9 minutos de ejecución).

7. Síntesis de 4-[[1-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil]piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-[[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg), ácido [5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il]borónico (1,0 g), dioxano/H₂O (8 ml/2 ml), Na₂CO₃ (170 mg), Pd(dppf)Cl₂ (50 mg). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 90°C en un baño de aceite. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 150 mg de 4-[[1-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil]piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como aceite marrón.

LC-MS (ES⁺): m/z 466.30 [MH⁺], t_R = 0.61 min (1,9 minutos de ejecución).

8. Síntesis de 1-[[1-[4-[5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il]fenil]piperidin-4-il]metil]piperazina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 4-[[1-(4-[5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il]fenil]piperidin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,21 mmol, 1 equiv), trifluoroacetilo (4 ml), diclorometano (20 ml). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 80 mg (90,91%) de 1-[[1-[4-[5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il]fenil]piperidin-4-il]metil]piperazina como aceite marrón.

LC-MS (ES⁺): m/z 366.00 [MH⁺], t_R = 0.63 min (2,0 minutos de ejecución).

9. Síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-[[1-[4-[5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il]fenil]piperidin-4-il]metil]piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

En un tubo sellado de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 1-[[1-(4-[5H,6H,7H-pirrol[1,2-a]imidazol-3-il]fenil]piperidin-4-il]metil]piperazina (100 mg, 0,27 mmol, 1 equiv), DMSO (5 ml), DIEA (1,5 m), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (80 mg, 0,29 mmol, 1,059 equiv). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 130°C en un baño de aceite. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La mezcla resultante se lavó con salmuera (30 ml x 1). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 5µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l NH₄HCO₃) y acetonitrilo (38% Fase B hasta 55% en 8 min); Detector, UV. Esto dio como resultado 30,6 mg (17,99%) de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-[[1-(4-

[5H,6H,7H-pirrollo[1,2-a]imidazol-3-il]fenil)piperidin-4-il]metil]piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona como un sólido amarillo.

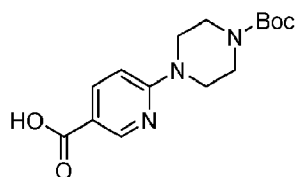
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.04 - 6.89 (m, 3H), 5.06 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.43-3.41 (m, 5H), 2.90 - 2.49 (m, 12H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.21-1.17 (m, 2H); LC-MS (ES⁺): *m/z* 622.35 [M+ H⁺], *t_R* = 0.68 min, (2,90 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₃₅H₃₉N₇O₄ [621,31].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 39.

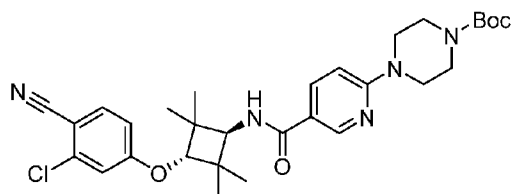
Procedimiento Sintético para el Compuesto 77:

Etapas 1: [ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico].



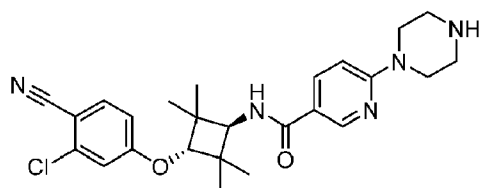
Una mezcla de 4-(5-((benciloxi)carbonil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,03 mmol) y paladio sobre carbono (10%, 200 mg) en etanol (20 ml) se agitó a 30°C durante la noche en atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno). La TLC mostró que la reacción se había completado. El paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración y se lavó con etanol (20 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (1,6 g, bruto) como un aceite incoloro que se usó en el etapa siguiente sin purificación.

Etapas 2: [4-(5-(((1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-ilo)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo].



A una disolución agitada de ácido 6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)nicotínico (300 mg, 0,97 mmol), hidrocloreto de 4-(((1*r*,3*r*)-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo (306 mg, 0,97 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (309 mg, 2,4 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml), se añadió HATU (2-(hexafluorofosfato de 7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (684 mg, 1,8 mmol) a 0°C, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 20 minutos. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (80 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 10% metanol en diclorometano) para dar 4-(5-(((1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, rendimiento 72%) como un sólido blanco.

Etapas 3 [N-(((1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida]



Una mezcla de 4-(5-(((1*r*,3*r*)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,14 mmol) en disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (20 ml) y se lavó con disolución acuosa de

bicarbonato de sodio (1 N, 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante pre-TLC (eluida con 10% metanol en diclorometano) para producir [N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (32 mg, rendimiento 50%) como un sólido blanco.

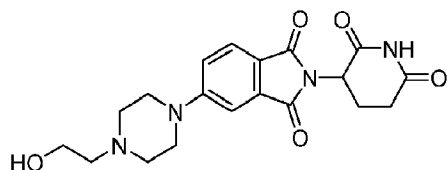
LC_MS: (ES⁺): m/z 468,6 [M+H]⁺. t_R = 2,285 min.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.07-1.38 (m, 12H), 3.12-3.40 (m, 4H), 3.51-3.86 (m, 1H), 3.94 (br, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 6.99-7.15 (m, 2H), 7.74(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.48-8.68 (m, 2H).

Fórmula química: C₂₅H₃₀ClN₅O₂; Peso molecular: 467,99.

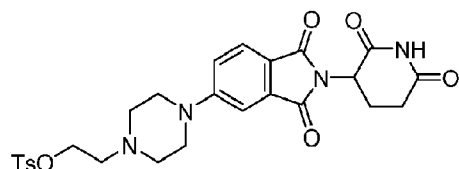
Recuento total de H a partir de datos RMN H: 28.

Etapa 4: [2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona]



Una mezcla de 2-(piperazin-1-il)etanol (235,6 mg, 1,8 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindolin-1,3-diona (500 mg, 1,8 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (468 mg, 3,6 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (5 ml) se agitó a 90°C durante 12 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 2-3% metanol en diclorometano) para proporcionar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona (370 mg, 62%) como un aceite amarillo.

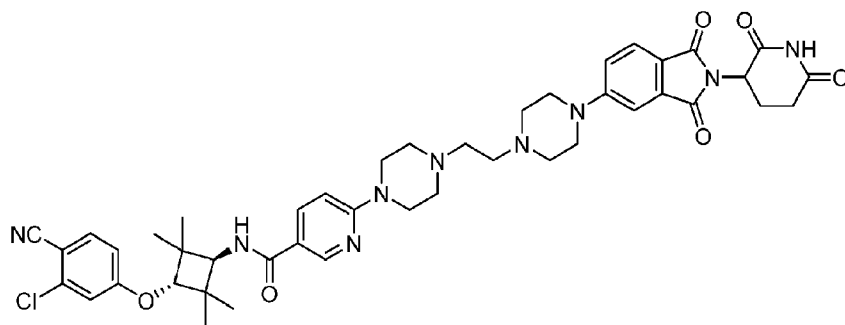
Etapa 2: [4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etilo]



A una disolución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)isoindolin-1,3-diona (370 mg, 0,96 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (12 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (291 mg, 2,87 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (201 mg, 1,05 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (10 ml x 2) y después con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etilo (200 mg, 38%) como un sólido amarillo, que se usó en el etapa siguiente sin purificación adicional.

LC_MS: (ES⁺): m/z 541,20 [M+H]⁺. t_R = 1,965 min.

Etapa 3: [N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperazin-1-il)nicotinamida]



Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl etilo (139 mg, 0,25 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (55,3 mg, 0,43 mmol) y N-((1r,3r)-3-(3-(4-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (100 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) se agitó a 50°C durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por pre-TLC (eluida con 10% metanol en diclorometano) para dar N-((1r,3r)-3-(3-(4-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-il)etil)piperazin-1-il)nicotinamida (40 mg, 18%) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, δ6-DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).

Fórmula química: C₄₄H₅₀ClN₉O₆; Peso molecular: 836,38.

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 50.

LC-MS: (ES⁺): m/z 836,40 [M+H]⁺. t_R = 2,408 min.

Procedimiento Sintético para el Compuesto 383:

Síntesis de 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100,0 ml, se colocaron ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5,0 g, 22,83 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20,0 ml), HATU (10,5 g, 27,61 mmol, 1,20 equiv), DIEA (11,9 g, 92,08 mmol, 4,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,3 g, 23,09 mmol, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20,0 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (40,0 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 8,82 g (100%) de 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

2. Síntesis de ácido 2-[[4-[(4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]-3-fluorofenil]amino]-2-metilpropanoico

En un matraz de fondo redondo de 100,0 ml, se colocaron 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 10,33 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10,0 ml), carbonato de potasio (3,58 g, 25,90 mmol, 2,50 equiv), CuI (393,8 mg, 2,07 mmol, 0,20 equiv), 2-acetilciclohexan-1-ona (261,0 mg, 1,86 mmol, 0,20 equiv), ácido 2-amino-2-metilpropanoico (1,6 g, 15,52 mmol, 1,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a 105,0°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20,0 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml), y las capas orgánicas se combinaron. El valor del pH de la disolución se ajustó a 8 con cloruro de hidrógeno (1,0 mol/l). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 3,9 g (92%) de ácido 2-[[4-[(4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)-3-fluorofenil]amino]-2-metilpropanoico como sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 410,2 [MH]⁺, t_R = 1.049 min, (2,0 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₂₀H₂₈FN₃O₅ [409,20].

3. Síntesis de 4-([2-fluoro-4-[(1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]fenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250,0 ml, se colocaron ácido 2-[[4-[(4-[(terc-butoxi)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]-3-fluorofenil]amino]-2-metilpropanoico (2,7 g, 6,59 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20,0 ml), carbonato de potasio (2,7 g, 19,54 mmol, 3,00 equiv), CH₃I (2,8 g, 19,73 mmol, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20,0 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (40,0 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 2,2 g (79%) de 4-([2-fluoro-4-[(1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]fenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES⁺): m/z 424.05 [MH⁺], t_R = 0.920 min, (1,90 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₂₁H₃₀FN₃O₅ [423,22].

4. Síntesis de 4-([4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100,0 ml, se colocaron 4-([2-fluoro-4-[(1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino]fenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500,0 mg, 1,18 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5,0 ml), 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (404,3 mg, 1,77 mmol, 1,50 equiv), t-BuOK (198,24 mg, 1,77 mmol, 1,50 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100,0°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de 20,0 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (40,0 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 500,0 mg (68%) de 4-([4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

5. Síntesis de hidroclicloro de 4-(3-[3-fluoro-4-[(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron 4-([4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-fluorofenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (120,0 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv), metanol (3,0 ml), cloruro de hidrógeno (0 mg). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El producto bruto (ml) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5µm, 19*150 mm; fase móvil, Agua (0,1%FA) y acetonitrilo (25,0% de acetonitrilo hasta 62,0% en 8 min); Esto dio como resultado 89,9 mg (83%) de hidroclicloro de 4-(3-[3-fluoro-4-[(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilideneimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido amarillo.

H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.17-8.15 (d, J=5.4 Hz, 2H), 8.01-7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.01-2.92 (d, J=28.5 Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.38 (s, 1H).

LC-MS (ES⁺): m/z 520.05 [MH⁺], t_R = 1.315 min, (3,0 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₂₄H₂₁F₄N₅O₂S [519,14].

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 22.

6. Síntesis de 4-[3-(4-[[4-(4-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]butil)piperazin-1-il]carbonil]-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50,0 ml, se colocaron hidroclicloro de 4-(3-[3-fluoro-4-[(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (150,0 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), CH₃CN (5,0 ml), carbonato de potasio (149,1 mg, 1,08 mmol, 4,00 equiv), NaI (40,5 mg, 1,00 equiv), 5-(4-bromobutoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (220,0 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a 70,0°C en un baño de aceite. El producto bruto (ml) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, Agua (0,1%FA) y acetonitrilo (25,0% de acetonitrilo hasta 62,0% en 8 min); Detector UV 254nm. Se obtuvo ml de producto. Esto dio como resultado 27,2 mg (12%) de 4-[3-(4-[[4-(4-[[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]oxi]butil)piperazin-1-il]carbonil]-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco.

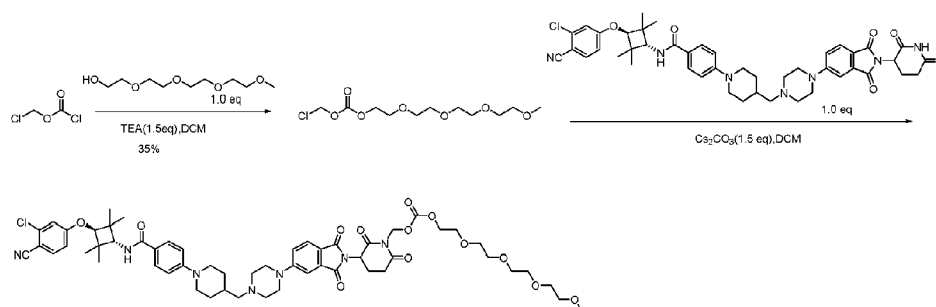
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04-7.95 (m, 3H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.34-7.33 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 5H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.68 (s, 6H).

LC-MS (ES⁺): m/z 848.20 [MH⁺], t_R = 3.304 min, (5,0 minutos de ejecución).

Fórmula química: C₄₁H₃₇F₄N₇O₇S [847,24].

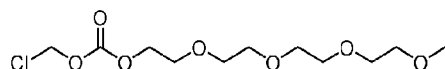
Recuento total de H a partir de datos RMN H: 37.

Esquema Sintético para el Compuesto 450:



Experimentos:

Etapas 1: [carbonato de clorometilo y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo]



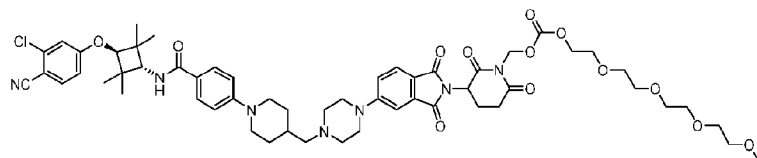
A una disolución agitada de carbonocloridato de clorometilo (2,6 g, 20 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió una mezcla de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ol (4,16 g, 20 mmol) y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (5 ml), gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 0,5 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre terc-butil metil éter (100 ml) y agua (60 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 30% acetato de etilo en hexano) para dar carbonato de clorometilo y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo (2,2 g, rendimiento 35,2%) como aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.38 (s, 3H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.64-3.66 (m, 10H), 3.74-3.76 (m, 2H), 4.36-4.38 (m, 2H), 5.74 (s, 2H).

Fórmula química: C₁₁H₂₁ClO₇; Peso molecular: 300,73;

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 21.

Etapas 2: [carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoyl)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo]



Una mezcla de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (320 mg, 0,39 mmol), carbonato de cesio (190 mg, 0,58 mmol), y carbonato de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo y clorometilo (140 mg, 0,47 mmol), en N,N-dimetilformamida (6 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 2,5% metanol en diclorometano)

para dar carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoyl)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo (160 mg, rendimiento 38%) como un sólido amarillo.

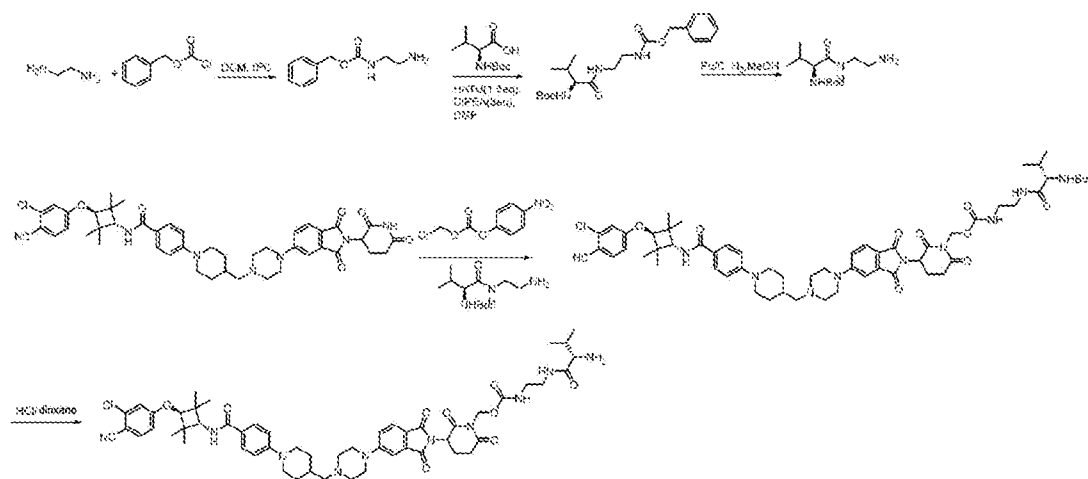
5 LC_MS: (ES⁺): m/z 1084,7 [M+H]⁺. t_R = 2,550 min.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.77-1.83 (m, 3H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.21-2.22 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 3H), 2.73-2.85 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.31-3.33 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 15H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.19-4.21 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 5.67-5.69 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

Fórmula química: C₅₆H₇₀ClN₇O₁₃; Peso molecular: 1084,65;

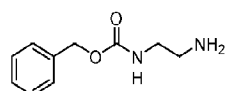
Recuento total de H a partir de datos RMN H: 70.

Esquema Sintético para el Compuesto 448:



Experimentos:

Etapas 1: [(2-aminoetil)carbamato de bencilo]



A una disolución agitada de etano-1,2-diamina (10 g, 166 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (2,83 g, 16,6 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La disolución de la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 N) hasta pH 4-5, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se recogió, se acidificó con disolución saturada de hidróxido de sodio hasta pH 9-10, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar (2-aminoetil)carbamato de bencilo (1,31 g, rendimiento 40%) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente etapa sin más purificación.

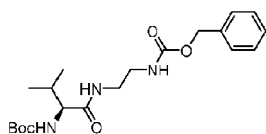
LC_MS: (ES⁺): m/z 195,2 [M+H]⁺. t_R = 1,198 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2.787 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14-3.28 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H).

Fórmula química: C₁₀H₁₄N₂O₂; Peso molecular: 194,23;

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 11.

Etapas 2:



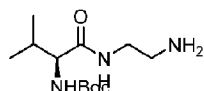
A una disolución agitada de (2-aminoetil)carbamato de bencilo (400 mg, 2,06 mmol), ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (447 mg, 2,06 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (797 mg, 6,18 mmol), en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml), se añadió HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (1,56 g, 4,12 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó durante 20 min. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 5% metanol en diclorometano) para dar el Compuesto 448-2 (670 mg, rendimiento 83%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.07-2.15 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 4H), 3.85 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H).

Fórmula química: C₂₀H₃₁N₃O₅; Peso molecular: 393,48;

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 28.

Etap 3: [(S)-(1-((2-aminoetil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo]



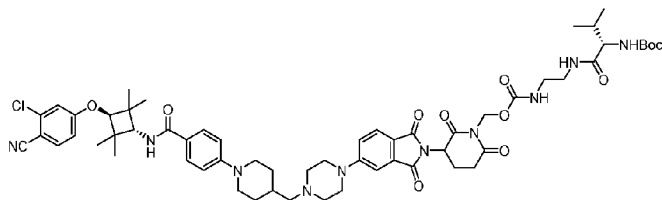
Se añadió paladio sobre carbón (10%, 200 mg) a una disolución agitada del Compuesto 448-2 (670 mg, 1,70 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno) a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. El paladio sobre carbono se eliminó mediante filtración, y se lavó con metanol (5 ml x2). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-(1-((2-aminoetil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (470 mg, bruto) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente etapa directamente sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H).

Fórmula química: C₁₂H₂₅N₃O₃; Peso molecular: 259,35;

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 21.

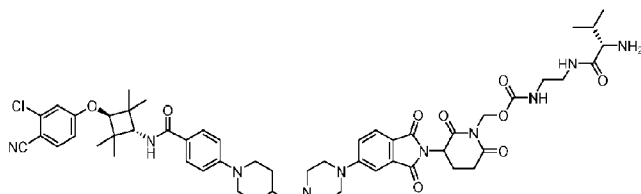
Etap 4: (2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo



A una disolución agitada de N-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida (300 mg, 0,36 mmol), y carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (8 ml) y acetonitrilo (1 ml), se añadió (4-nitrofenil)carbonato de clorometilo (102 mg, 0,44 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se añadió (S)-(1-((2-aminoetil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (93 mg, 0,36 mmol), y la mezcla resultante se continuó agitando bajo nitrógeno durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 2,5% metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (240 mg, rendimiento 59%) como un sólido amarillo.

LC_MS: (ES⁺): m/z 1135,7 [M+H]⁺. t_R = 2,578 min.

Etapla 5: [(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo]



Una disolución de (2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (230 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (6 ml) en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La disolución de la mezcla se acidificó con disolución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 9-10, y se extrajo con diclorometano (15 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo reducción para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con 2,5% metanol en diclorometano) para dar (2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo (140 mg, rendimiento 67%) como un sólido amarillo.

LC_MS: (ES⁺): m/z 1035.6 [M+H]⁺. t_R = 2,215 min.

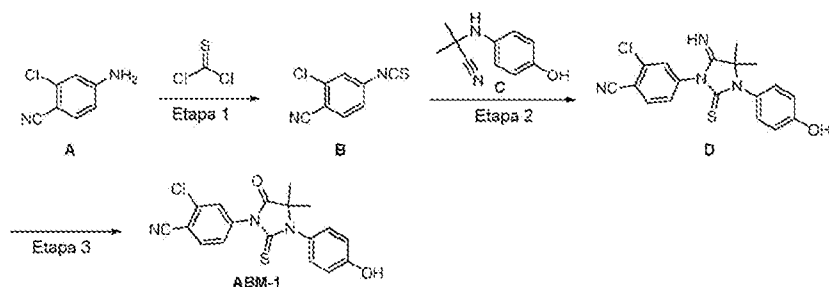
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.80-1.87 (m, 4H), 2.07-2.09 (m, 2H), 2.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 4H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 3H), 2.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 3H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.86 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 5.55-5.61 (m, 2H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Fórmula química: C₅₄H₆₇ClN₁₀O₉; Peso molecular: 1035,62;

Recuento total de H a partir de datos RMN H: 67.

Síntesis de restos ABM

ABM-1: 2-cloro-4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)benzonitrilo



Etapla 1: Síntesis de 2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo (B).

A una disolución agitada de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (**A**, 1 g, 6,55 mmol) en diclorometano (9 ml) se añadió bicarbonato de sodio (2,21 g, 26,31 mmol) y agua (9 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C, a la que se añadió gota a gota tiosfogeno (817 mg, 7,11 mmol) en 30 min a 0°C. A continuación, la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1: 30)) para dar el producto deseado (rendimiento: 71%) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (m, 1H);

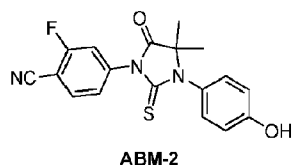
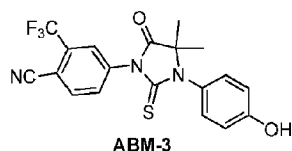
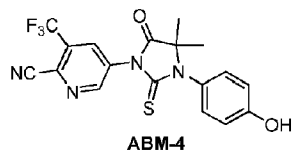
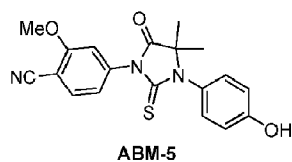
Etapla 2: Síntesis de 2-cloro-4-[3-(4-hidroxifenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]benzonitrilo (D).

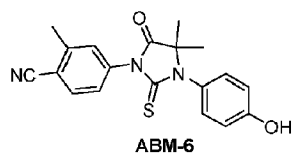
A una disolución agitada de 2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo (**B**, 399 mg, 2,05 mmol) en tolueno (5 ml) se añadieron 2-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metilpropanonitrilo (**C**, 300 mg, 1,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (312 mg, 2,55 mmol). A continuación, la disolución resultante se calentó en un baño de aceite a 100°C, y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La LC-MS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:1)) para dar el producto deseado (rendimiento: 48%) como un sólido marrón. LC-MS (ES⁺): *m/z* 370.95 [MH⁺], *t_R* = 0.74 min (2,0 minutos de ejecución);

Etapla 3: Síntesis de 2-cloro-4-[3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]benzonitrilo (ABM-1).

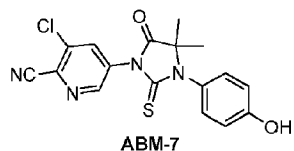
A una disolución agitada de 2-cloro-4-[3-(4-hidroxifenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-sulfanilidenimidazolidin-1-il]benzonitrilo (**D**, 300 mg, 0,81 mmol) en metanol (6 ml) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (2 N, 3,0 ml). A continuación, la disolución resultante se calentó en un baño de aceite a 100°C, y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para dar el producto del título (rendimiento: 93%) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin más purificaciones. LC-MS (ES⁺): *m/z* 372.00 [MH⁺], *t_R* = 0.97 min (2,0 minutos de ejecución).

A menos que se señale lo contrario, los siguientes intermedios y sus análogos (por ejemplo, pero sin limitarse a, análogos con sustituciones tales como halógenos) se sintetizaron según procedimientos similares descritos anteriormente para la síntesis de **ABM-1**, usando los correspondientes materiales de partida y reactivos.

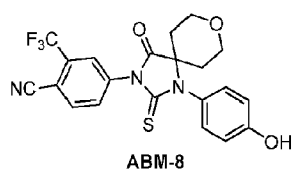
ABM-2: 2-fluoro-4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo:**ABM-3: 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:****ABM-4: 5-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:****ABM-5: 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metoxibenzonitrilo:****ABM-6: 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metilbenzonitrilo:**



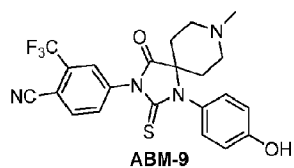
ABM-7:3-cloro-5-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)picolinonitrilo:



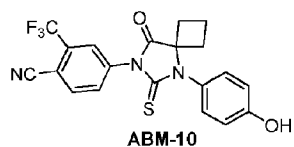
ABM-8:4-(1-(4-hidroxifenil)-4-oxo-2-tioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



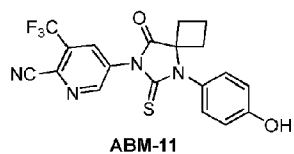
ABM-9:4-(1-(4-hidroxifenil)-8-metil-4-oxo-2-tioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



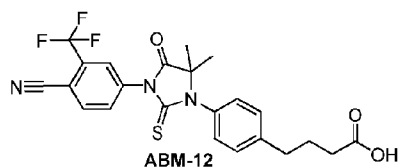
ABM-10:4-(5-(4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



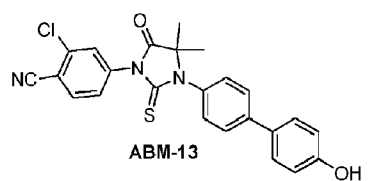
ABM-11:5-(5-(4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:



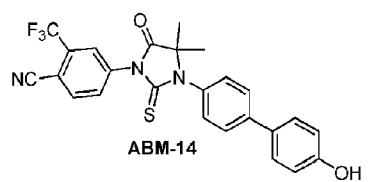
ABM-12: ácido 4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenil)butanoico:



ABM-13:2-cloro-4-(3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo:

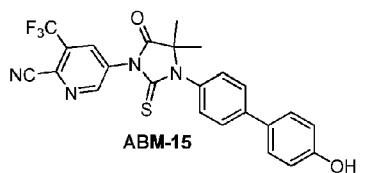


ABM-14: 4-(3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



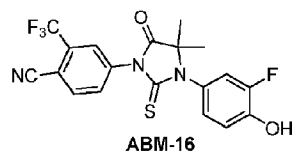
5

ABM-15: 5-(3-(4'-hidroxibifenil-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:

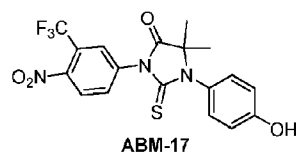


10

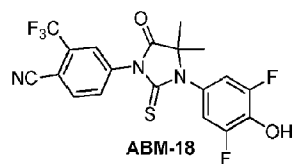
ABM-16: 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



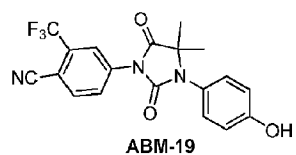
ABM-17: 1-(4-hidroxifenil)-5,5-dimetil-3-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona:



ABM-18: 4-(3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:

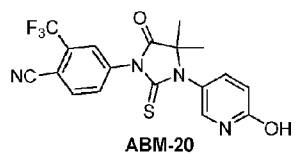


ABM-19: 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:

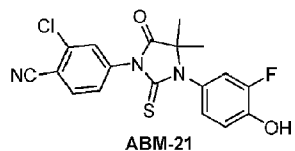


25

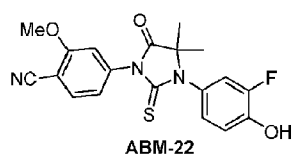
ABM-20: 4-(3-(6-hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



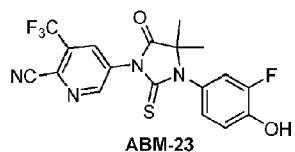
ABM-21: 2-cloro-4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo:



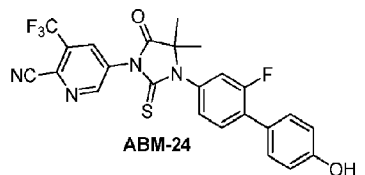
ABM-22: 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metoxibenzonitrilo:



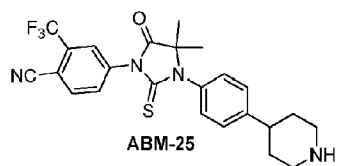
ABM-23: 5-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:



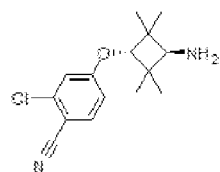
ABM-24: 5-(3-(2-fluoro-4'-hidroxibifenil-4-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo:



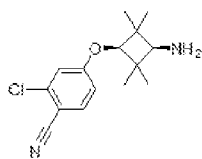
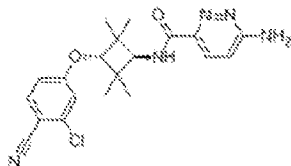
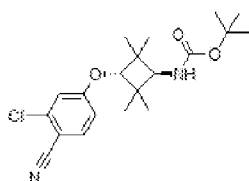
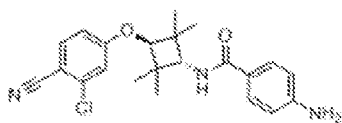
ABM-25: 4-(4,4-dimetil-5-oxo-3-(4-(piperidin-4-il)fenil)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo:



ABM-26: trans-2-cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo.



ABM-27: cis-2-cloro-4-[3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi]benzonitrilo

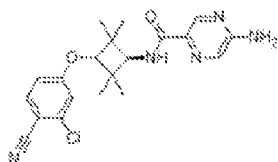
**ABM-28: trans 6-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridazin-3-carboxamida****ABM-29: trans N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamato de terc-butilo.****ABM-30: trans 4-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida****Etap 1: Síntesis de (4-((trans-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)carbamato de *tert*-butilo.**

Una suspensión de ácido 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzoico (1,50 g, 6,34 mmol) en dicloruro de metileno (40 ml) se cargó con N,N-diisopropiletilamina (3,30 ml, 19,0 mmol), seguido de hidrocloreuro de 4-(*trans*-3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutoxi)-2-clorobenzonitrilo (2,0 g, 6,34 mmol). La mezcla se agitó durante varios minutos, y entonces se cargó con HATU (2,41 g, 6,34 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con dicloruro de metileno (40 ml), se lavó con HCl acuoso 1 N (2 x), con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x), con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto bruto se usó en la siguiente etapa;

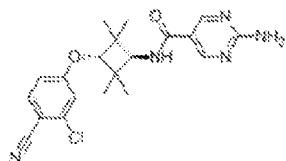
Etap 2: síntesis de trans 4-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida.

Se añadió HCl 4M en dioxano (1,38 ml, 40,0 mmol) a una disolución premezclada de (4-((*trans*-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamoil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (2,00 g, 4,01 mmol) en MeOH (2 ml), y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora hasta la finalización. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta obtener un sólido, que se disolvió con 5% MeOH en DCM. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (2 x), se filtró a través de un separador de fases universal Biotage, y después se concentró a vacío hasta un sólido. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/Heptanos para dar el producto deseado como un sólido blanco, 1,2 g, rendimiento 75%. RMN ¹H (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 7.72 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.22 (s, 6H). LC-MS (ES⁺): *m/z* 398.16/400.15 [MH⁺].

A menos que se señale lo contrario, los siguientes intermedios y sus análogos (por ejemplo, pero sin limitarse a, análogos con sustituciones tales como halógenos) se sintetizaron según procedimientos similares descritos anteriormente para la síntesis de **ABM-30**, usando los correspondientes materiales de partida y reactivos.

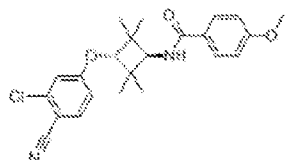
ABM-31: trans 5-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirazin-2-carboxamida

ABM-32: trans 2-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]pirimidin-5-carboxamida

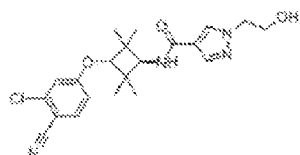


5

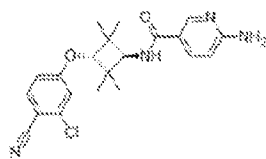
ABM-33: 4-metoxi-N-[(1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida



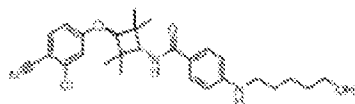
10 **ABM-34: trans 1-(2-hidroxietil)-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]-1H-pirazol-4-carboxamida**



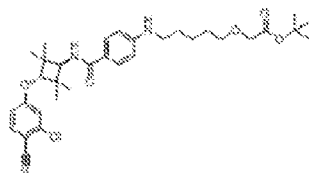
15 **ABM-35: trans 6-Amino-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]piridin-3-carboxamida.**



20 **ABM-36: trans 4-[(5-hidroxipentil)amino]-N-[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]benzamida**

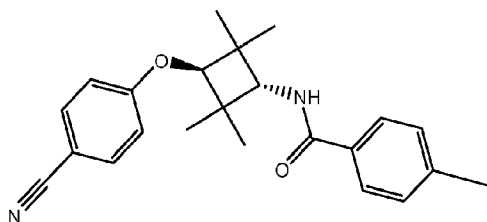


25 **ABM-37: trans 2-({5-[(4-{[3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil]carbamoil}fenil)aminopentil]oxi)acetato de terc-butilo**



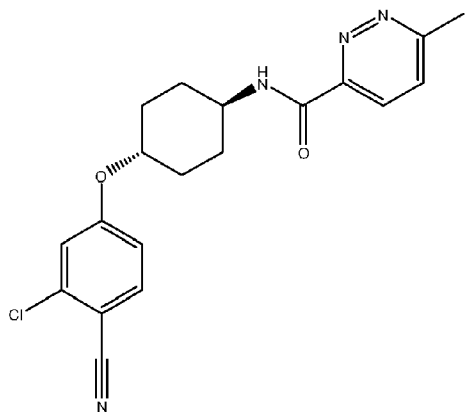
25

ABM-38: N-((1r,3r)-3-(4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)-4-metilbenzamida



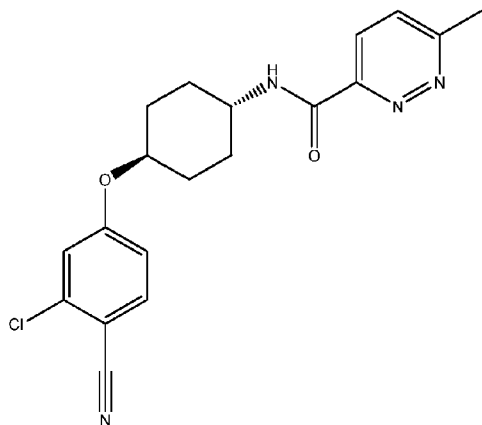
30

ABM-39: N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-metilpiridazin-3-carboxamida



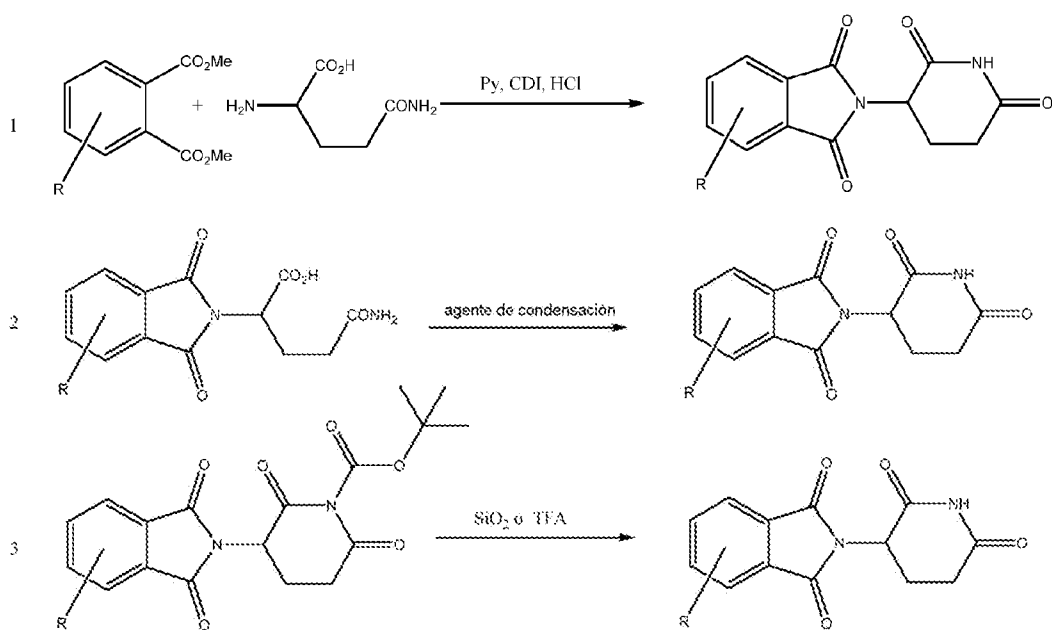
ABM-40: N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-6-metilpiridazin-3-carboxamida

5

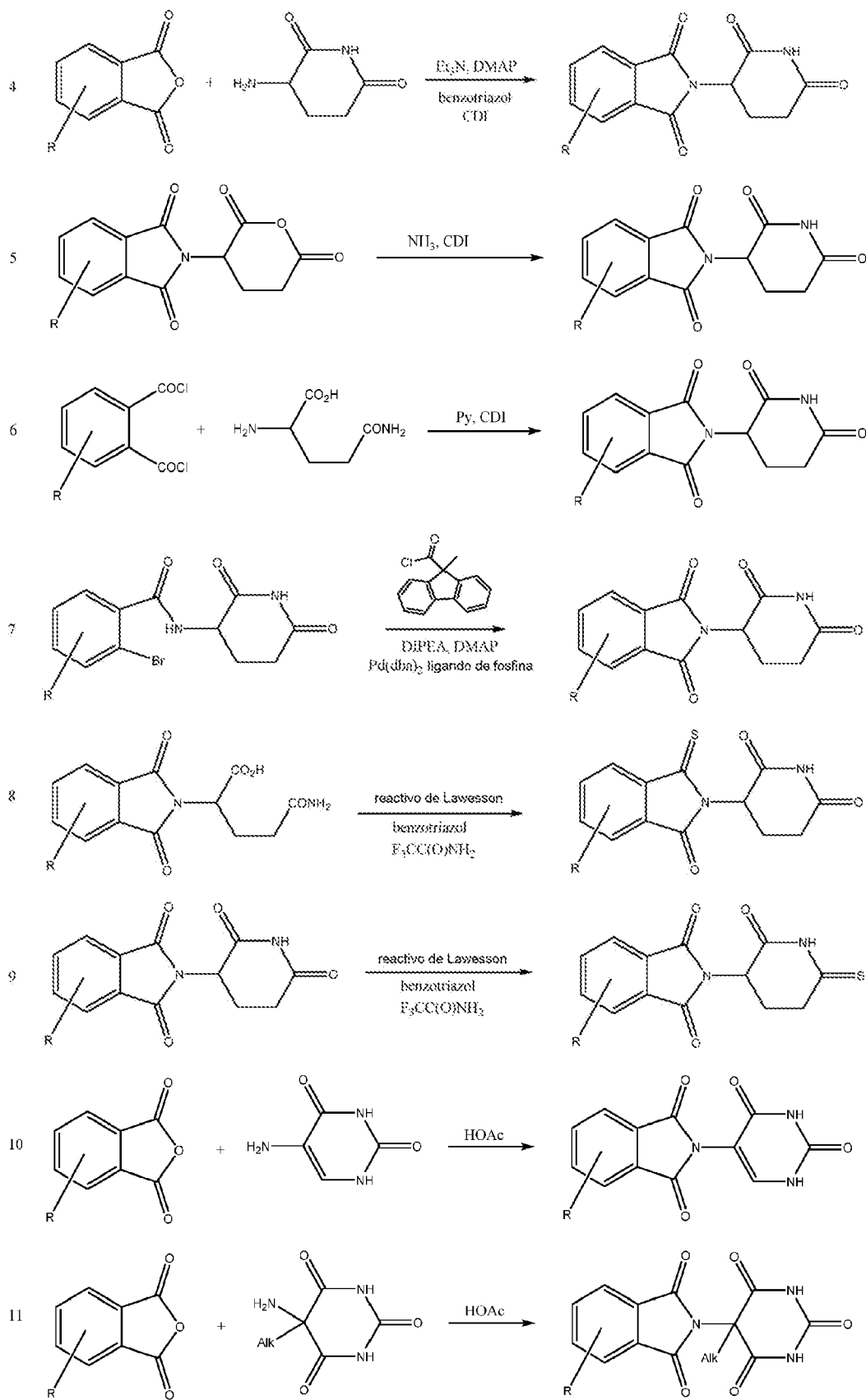


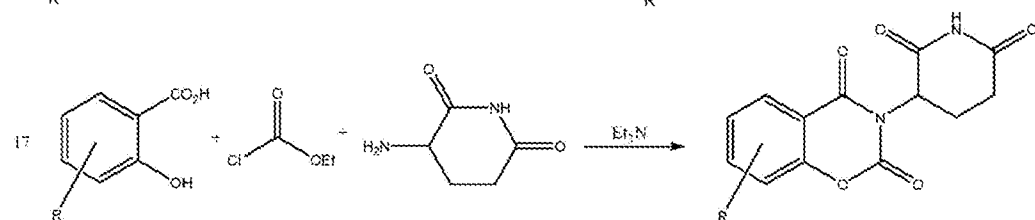
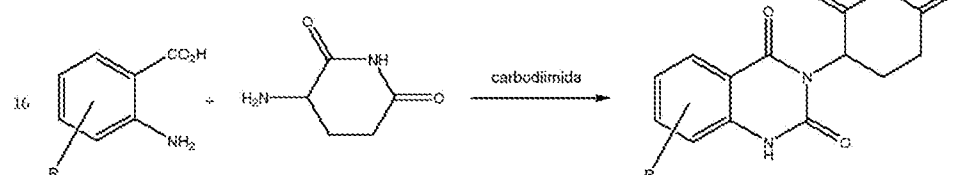
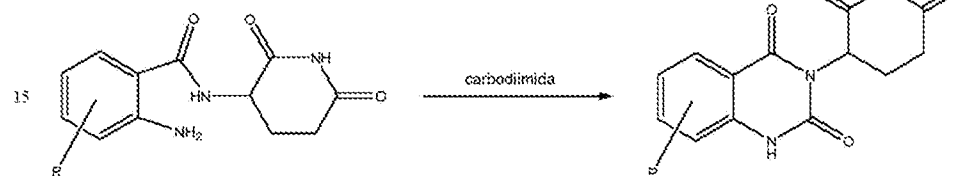
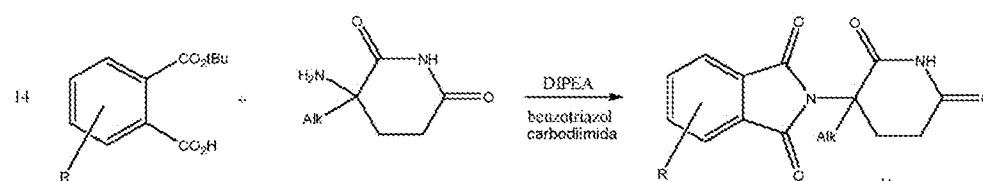
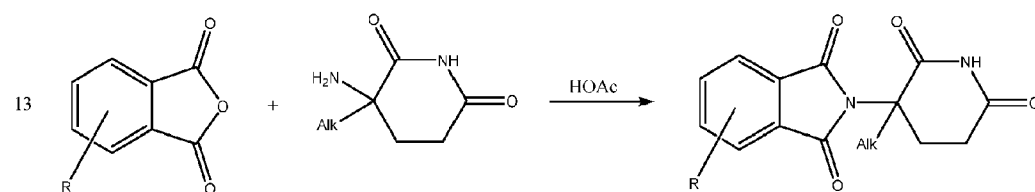
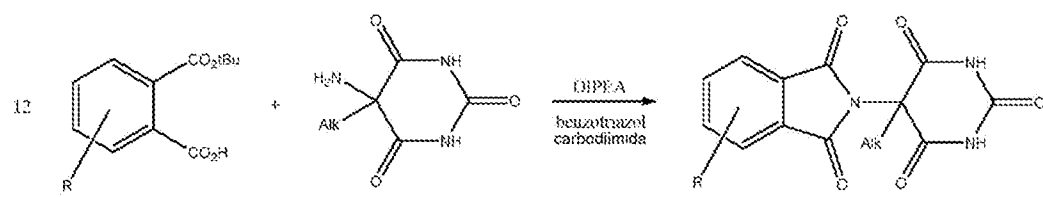
Síntesis de restos CLM

10 Algunos métodos ejemplares no limitativos para generar los CLM como se describe aquí se resumen como se muestra a continuación.

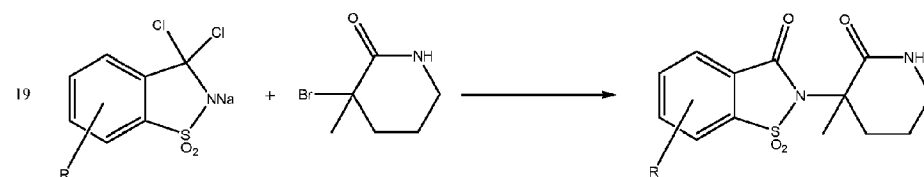
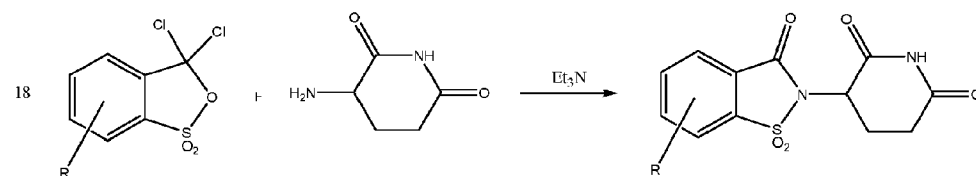


15

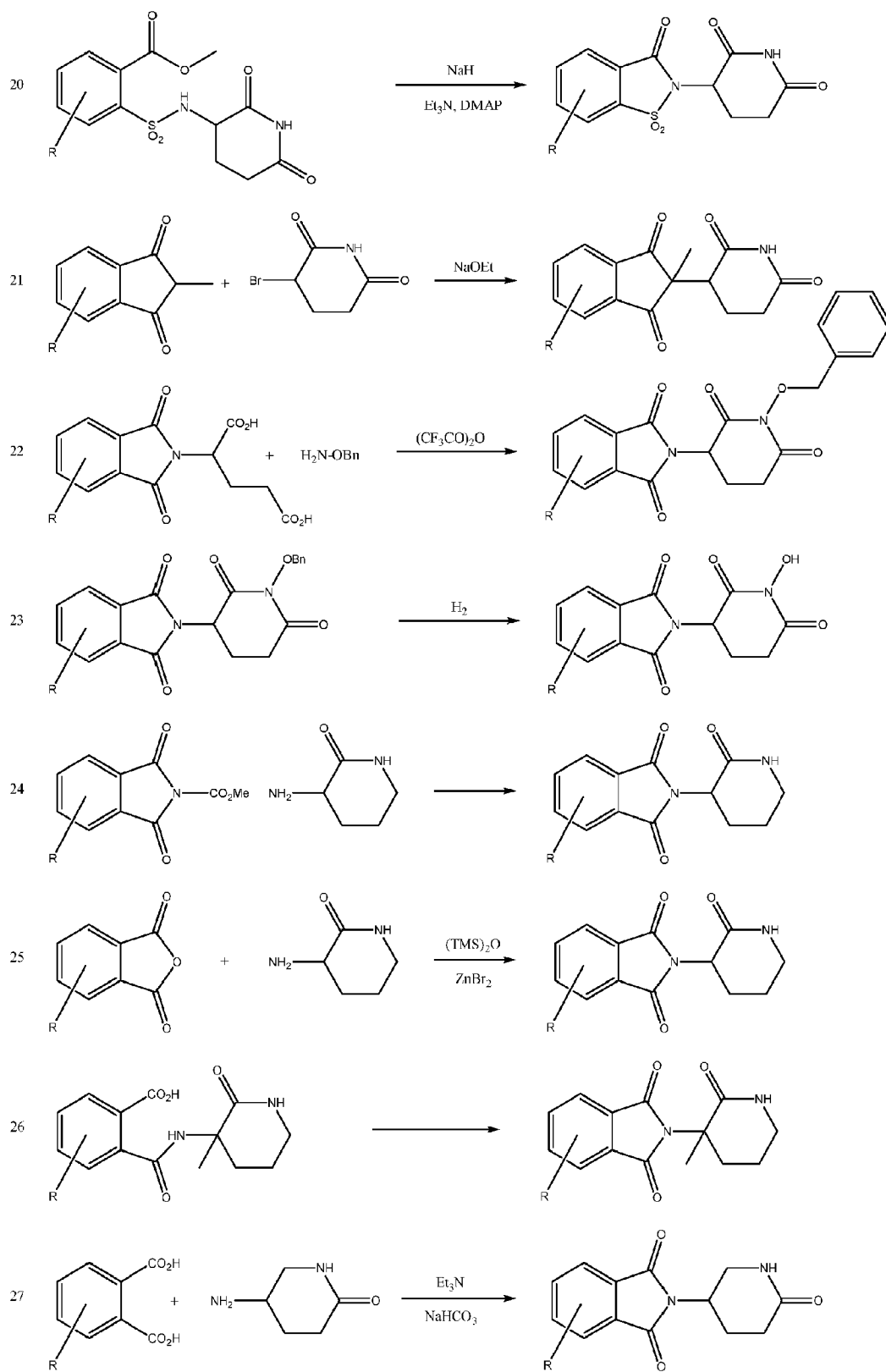


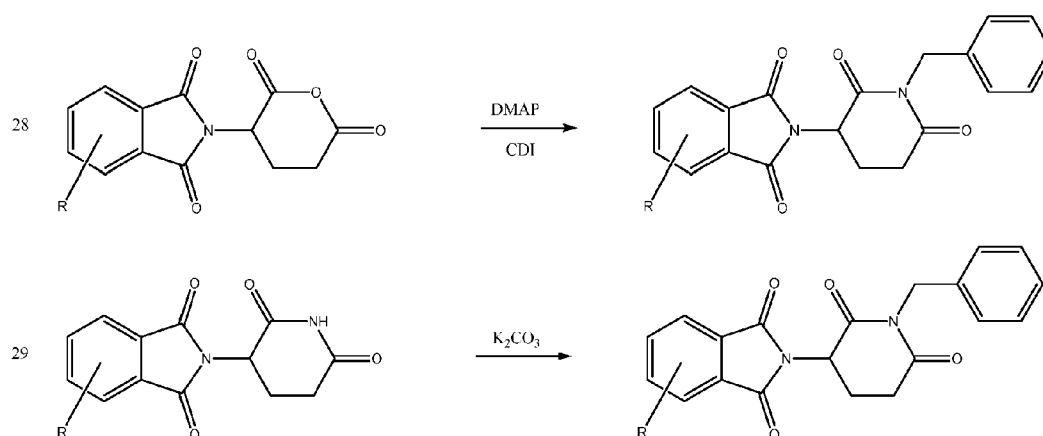


5



10





- 5 en los que R comprende 1-4 grupos funcionales o átomos seleccionados independientemente, y opcionalmente uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a un ABM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM'), o una combinación de los mismos.

10 Como se muestra en la reacción representativa 1, los derivados de ftalato de dimetilo se pueden condensar con glutamina (racemato o enantiómero) o análogos de glutamina, y después se pueden hacer reaccionar con agentes tales como carbonil diimidazol para formar derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona.

15 Alternativamente, como se muestra en la reacción representativa 2, la ftalimida intermedia producida en la condensación inicial descrita anteriormente puede prepararse y/o aislarse por separado, y después se puede hacer reaccionar con agentes deshidratantes tales como trifluoroacetamida, POCl₃ o anhídrido acético, para formar los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona deseados. El mismo tipo de ftalimida intermedia también se puede hacer reaccionar con el reactivo de Lawesson antes de la etapa de deshidratación, para proporcionar tioanálogos como el que se muestra en las reacciones representativas 8 y 9.

20 Ejemplos protegidos de derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona, tales como las especies N¹-BOC que se muestran en el ejemplo representativo 3, se pueden desproteger para revelar los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona diana usando, en este caso, reactivos tal como TFA o sílice.

25 Los anhídridos ftálicos, tal como el que se muestra en el ejemplo representativo 4, pueden abrir el anillo mediante reacción con aminas tal como 3-aminopiperidina-2,6-diona para formar una especie de carboxilato intermedio, que en el tratamiento con carbonildiimidazol y benzotriazol formará los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona diana. Alternativamente, los dos componentes pueden combinarse en presencia de ácido acético para proporcionar el producto deseado como se muestra en la reacción representativa 13.

30 En una reacción análoga, los derivados de anhídrido como los que se muestran en la reacción representativa 5 se pueden hacer reaccionar con aminas (amoníaco en el ejemplo mostrado), y después con carbonildiimidazol, para formar los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona deseados.

35 Cuando se dispone de cloruros de ftaloilo, es posible la condensación directa con glutamina (racemato o enantiómero) o análogos de glutamina, seguida de una reacción adicional con agentes tal como carbonil diimidazol para formar derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona como se muestra en la reacción representativa 6.

40 Las *o*-bromobenzamidas se pueden hacer reaccionar con una fuente de CO, tal como el cloruro de ácido que se muestra en la reacción representativa 7, en presencia de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina asociado, para producir los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona deseados. Alternativamente, el propio gas de CO puede usarse junto con catalizadores de rodio (II) y carbonato de plata para proporcionar los productos deseados.

45 Los derivados de 2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona y 5-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-1,3-diazinan-2,4,6-triona se pueden preparar por medios análogos a algunos de los métodos descritos anteriormente para derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona. En las reacciones representativas 20 y 21, un anhídrido ftálico se puede hacer reaccionar con derivados de 5-amino-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2,4-diona o 5-amino-1,3-diazinan-2,4,6-triona, respectivamente, en presencia de ácido acético, para formar los productos deseados.

50

Alternativamente, los derivados de 5-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-1,3-diazinan-2,4,6-triona se pueden preparar por reacción de derivados de 5-amino-1,3-diazinan-2,4,6-triona con ésteres mono terc-butílicos del ácido ftálico en presencia de base de Hünig, una carbodiimida y benzotriazol, como se muestra en la reacción representativa 12. Se pueden emplear condiciones similares para la preparación de derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona a partir de ésteres mono terc-butílicos del ácido ftálico, como se muestra en la reacción representativa 14.

Los compuestos tales como 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2,4-diona se pueden preparar a partir de derivados del ácido antranílico por reacción de 3-aminopiperidin-2,6-dionas con una carbodiimida, como en la reacción representativa 16. El producto de benzamida intermedio puede aislarse (o producirse por separado) y después se puede hacer reaccionar con una carbodiimida para producir derivados de 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2,4-diona como se muestra en la reacción representativa 15.

Los análogos de 3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-2,4-diona se pueden preparar mediante la activación de ácidos salicílicos con cloroformatos y posterior condensación con 3-aminopiperidin-2,6-dionas, como se muestra en la reacción representativa 17.

Las 3,3-dicloro-2,1- $\square^6$ -benzoxatiol-1,1-dionas, como se muestra en la reacción representativa 18, se pueden preparar mediante la reacción de ácidos 2-sulfobenzoicos con POCl_3 y PCl_5 . Estos compuestos se pueden hacer reaccionar con amino derivados para producir, por ejemplo, los derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1- $\square^6$,2-benzotiazol-1,1,3-triona deseados.

Como se muestra en la reacción representativa 19, los aniones de los derivados de la sacarina se pueden alquilar con electrófilos tales como la 3-bromo-3-metilpiperidin-2-ona para producir derivados de 2-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1- $\square^6$,2-benzotiazol-1,1,3-triona buscados.

Los análogos de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1- $\square^6$,2-benzotiazol-1,1,3-triona también se puede preparar mediante la reacción de 2-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)sulfamoi]benzoato de metilo con bases fuertes tal como hidruro de sodio (véase la reacción representativa 20).

La desprotonación de derivados de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-1,3-diona con etóxido de sodio, y la reacción posterior con electrófilos tal como 3-bromopiperidin-2,6-diona, produce 3-(2-metil-1,3-dioxo-1H-inden-2-il)piperidin-2,6-diona como se muestra en la reacción representativa 21.

La preparación de compuestos N^1 -sustituídos, tal como 2-[1-(benciloxi)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,4-diona (reacción representativa 22), se puede lograr por reacción de ácido 2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)pentanodioico con N-bencilhidroxilamina y con anhídrido trifluoroacético.

A su vez, moléculas como 2-[1-(benciloxi)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,4-diona (reacción representativa 23) pueden estar sujetas a eliminación de bencilo en condiciones de hidrogenación para producir N^1 -hidroxi análogos tal como 2-(1-hidroxi-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona.

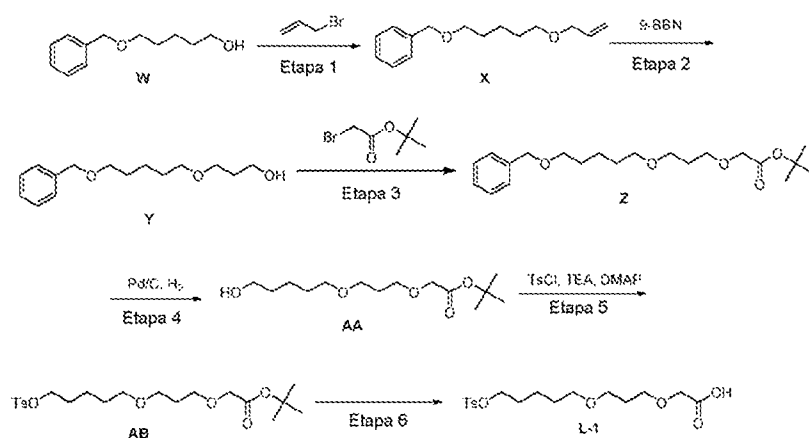
En la reacción representativa 24, se hace reaccionar 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-carboxilato de metilo (y análogos) con 3-aminopiperidin-2-ona para proporcionar 2-(2-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-dionas.

La misma amina también se puede hacer reaccionar con derivados de anhídrido ftálico en presencia de un ácido de Lewis, tal como bromuro de zinc y trimetilsilil éter, para producir el mismo tipo de producto que se muestra en la reacción representativa 25. Los productos intermedios de esta reacción, si se aíslan o se preparan de otro modo (reacción representativa 26), pueden llevarse hasta la ciclación total mediante el uso de un agente deshidratante.

Los derivados isoméricos tal como la 2-(6-oxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona que se muestran en la reacción representativa 27 se obtienen mediante la reacción del ácido ftálico con 5-aminopiperidin-2-ona.

La preparación de compuestos N^1 -sustituídos, tal como 2-(1-bencil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,4-diona (reacciones representativas 28 y 29), se puede lograr a través de múltiples rutas. Por ejemplo, el anhídrido (2-(2,6-dioxo-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona) se puede condensar con 3-aminopiperidin-2,6-diona en presencia de DMAP y carbonildiimidazol (reacción representativa 28), o derivados de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona se pueden alquilar con electrófilos tales como bromuro de bencilo en presencia de base como se muestra en la reacción representativa 29.

En algunos casos, pueden ser necesarias estrategias de grupos protectores y/o interconversiones de grupos funcionales (FGI) para facilitar la preparación de los materiales deseados. Tales procedimientos químicos son bien conocidos por el químico orgánico sintético, y muchos de ellos se pueden encontrar en textos tales como "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene (Wiley), y "Organic Synthesis: The Disconnection Approach" Stuart Warren y Paul Wyatt (Wiley).

Síntesis de Química del Enlazador, L**L-1: ácido 2-(3-(5-(tosiloxi)pentiloxi)propoxi)acético****Etapa 1: Síntesis de ([5-(prop-2-en-1-iloxi)pentil]oxi)metil)benceno**

A una disolución agitada de 5-(benciloxi)pentan-1-ol (**W**, 4,0 g, 20,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió hidruro de sodio (1,24 g, 51,67 mmol) en porciones a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se añadió 3-bromoprop-1-eno (3,71 g, 30,67 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. La LC-MS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y después se inactivó con agua (100 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:40)) para dar 4,57 g de **X**. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.36(s, 4 H), 7.32 (m, 1 H), 5.98 (m, 1 H), 5.33 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.52 (m, 2H). LC-MS (ES⁺): m/z 235.00 [MH⁺], t_R = 1.18 min (2,0 minutos de ejecución).

Etapa 2: Síntesis de 3-([5-(benciloxi)pentil]oxi)propan-1-ol (Y)

A un matraz de fondo redondo de 250 ml con 9-BBN (0,5 M en THF, 77 ml) se añadió una disolución de ([5-(prop-2-en-1-iloxi)pentil]oxi)metil)benceno (**X**, 3,0 g, 12,80 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) con agitación a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LC-MS indicó la formación del producto deseado. Se añadió metanol (15 ml, con hidróxido de sodio al 30% y H₂O₂ al 30%) a la reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:1)) para proporcionar 1,96 g de **Y** como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.34 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.65 (bs, 1 H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.50 (m, 2H). LC-MS (ES⁺): m/z 253.17 [MH⁺], t_R = 1.44 min (2,6 minutos de ejecución).

Etapa 3: Síntesis de 2-(3-([5-(benciloxi)pentil]oxi)propoxi)acetato de terc-butilo (Z)

A una disolución agitada de 3-([5-(benciloxi)pentil]oxi)propan-1-ol (**Y**, 3,7 g, 14,66 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió una disolución de NaOH en agua (37%, 30 ml), seguido de 2-bromoacetato de terc-butilo (11,39 g, 58,39 mmol) y TBACl (4,17 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La LC-MS indicó la formación del producto deseado. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2)) para dar 3,2 g de **Z** como un aceite amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7.34(s, 4 H), 7.29 (m, 1 H), 4.50 (s, 4H), 4.3 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (m, 2H). LC-MS (ES⁺): m/z 367.25 [MH⁺], t_R = 1.28 min (2,0 minutos de ejecución).

Etapa 4: Síntesis de 2-[3-([5-(hidroxipentil)oxi]propoxi)acetato de terc-butilo (AA)

A una disolución agitada de 2-(3-([5-(benciloxi)pentil]oxi)propoxi)acetato de terc-butilo (**Z**, 3,2 g, 8,73 mmol) en metanol (30 ml), se añadió AcOH (1,5 ml), paladio sobre carbono (1,5 g) en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se

introdujo hidrógeno en la mezcla de reacción a través de un globo de hidrógeno, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material sólido se eliminó por filtración, la disolución se concentró a vacío para proporcionar 2,3 g de AA como aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa sin más purificaciones. LC-MS (ES⁺): *m/z* 277.10 [MH⁺], *t_R* = 0.86 min (2,0 minutos de ejecución).

Etapas 5: Síntesis de 2-[3-((5-((4-metilbencenosulfonil)oxi)pentil)oxi)propoxi]acetato de terc-butilo (AB)

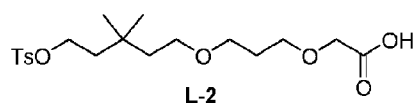
A una disolución agitada de 2-[3-((5-hidroxipentil)oxi)propoxi]acetato de terc-butilo (AA, 2,3 g, 8,32 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (3,17 g, 16,63 mmol), trietilamina (2,52 g, 24,90 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (203 mg, 1,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2) para dar 2,6 g de AB como un aceite amarillo. RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 4.51 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (m, 2H). LC-MS (ES⁺): *m/z* 431.20 [MH⁺], *t_R* = 1.21 min (2,0 minutos de ejecución).

Etapas 1: Síntesis de ácido 2-[3-((5-((4-metilbencenosulfonil)oxi)pentil)oxi)propoxi]acético (L-1)

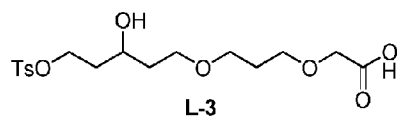
A una disolución agitada de 2-[3-((5-((4-metilbencenosulfonil)oxi)pentil)oxi)propoxi]acetato de terc-butilo (AB, 1,3 g, 3,02 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar 1,5 g (bruto) de L-1, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ES⁺): *m/z* 375.34 [MH⁺], *t_R* = 1.39 min (2,6 minutos de ejecución).

Los siguientes enlazadores (L) se prepararon de manera similar a la preparación de L-1.

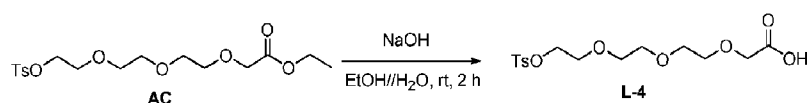
L-2: ácido 2-(3-(3,3-dimetil-5-(tosiloxi)pentiloxi)propoxi)acético



L-3: ácido 2-(3-(3-hidroxi-5-(tosiloxi)pentiloxi)propoxi)acético



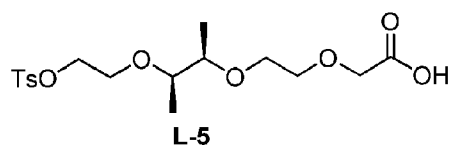
L-4: ácido 2-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético



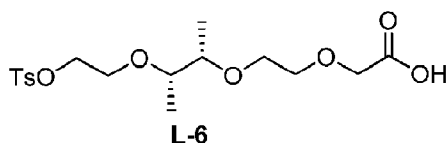
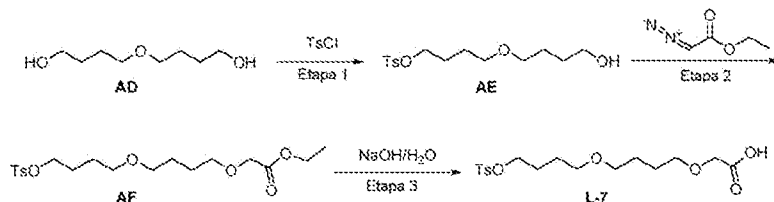
A una disolución agitada de 2-[2-(2-(2-((4-metilbencenosulfonil)oxi)etoxi)etoxi)etoxi]acetato de etilo (AC, 2 g, 5,12 mmol, 1,00 equiv) en metanol (20 ml) se añadió una disolución de NaOH (500 mg, 12,50 mmol) en agua (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (1 M) a la mezcla de reacción, para ajustar el pH a ~5. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración para dar L-4 (rendimiento: 98%). Masa (ES⁺): *m/z* 363, [MH⁺].

Los siguientes enlazadores (L) se prepararon de manera similar a la preparación de L-4.

L-5: ácido 2-(2-((2R,3R)-3-(2-(tosiloxi)etoxi)butan-2-iloxi)etoxi)acético



L-6: ácido 2-(2-((2S,3S)-3-(2-(tosiloxi)etoxi)butan-2-iloxi)etoxi)acético

**L-7: ácido 2-(4-(4-(tosiloxi)butoxi)butoxi)acético****Etapas 1: Síntesis de 4-(4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi)butan-1-ol (AE)**

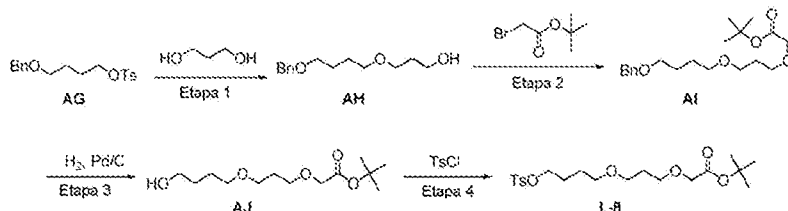
A una disolución agitada de 4-(4-hidroxibutoxi)butan-1-ol (**AD**, 2 g, 12,33 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió Ag_2O (4,25 g, 18,49 mmol), KI (409 mg, 2,46 mmol) y TsCl (2,345 g, 12,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La sal inorgánica formada se eliminó por filtración, y la disolución orgánica se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:1)) para dar **AE** (rendimiento: 28%) como un aceite incoloro.

Etapas 2: Síntesis de 2-(4-(4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi)butoxi)acetato de etilo (FA)

A una disolución agitada de 4-(4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi)butan-1-ol (**AE**, 1,1 g, 3,48 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió lentamente $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (49,4 mg, 0,35 mmol), seguido de 2-diazoacetato de etilo (794 mg, 6,96 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante agua (2,0 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:4)) para dar **AF** (rendimiento: 93 como aceite amarillo claro. Masa (ES^+): m/z 403,10 [MH^+]).

Etapas 3: Síntesis de ácido 2-(4-(4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi)butoxi)acético (L-7)

A una disolución agitada de 2-(4-(4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi)butoxi)acetato de etilo (**AF**, 1,3 g, 3,23 mmol) en metanol (25 ml) se añadió una disolución de NaOH (388 mg, 9,70 mmol) en agua (6 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mayor parte del disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, a la mezcla resultante se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (1,0 M) para ajustar el pH = ~5. Después, la disolución se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida para dar **L-7** (rendimiento: 93%) como un aceite amarillo claro. Masa (ES^+): m/z 375,05 [MH^+].

L-8: 2-(3-(4-(tosiloxi)butoxi)propoxi)acetato de terc-butilo**Etapas 1. Síntesis de 3-(4-(benziloxi)butoxi)propan-1-ol (AH)**

A una disolución agitada de propano-1,3-diol (1,52 g, 19,98 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro de sodio (840 mg, 35,00 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, a la mezcla se añadió 4-metilbenceno-1-sulfonato de 4-(benziloxi)butilo (**AG**, 6,68 g, 19,97 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 50°C. La TLC indicó la formación del producto deseado; en este momento se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (10 ml) para inactivar la reacción; la mezcla resultante se extrajo entonces con acetato de etilo (80 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron,

se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2)) para dar **AH** (rendimiento: 67%) como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 4.52 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); Mass (ES⁺): *m/z* 239.05 [MH⁺],

Etap 2. Síntesis de 2-[3-[4-(benciloxi)butoxi]propoxi]acetato de terc-butilo (AI).

A una disolución agitada de 3-[4-(benciloxi)butoxi]propan-1-ol (**AH**, 2,38 g, 9,99 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (7,76 g, 39,78 mmol), TBAC (2,78 g, 10,00 mmol), seguido de hidróxido de sodio acuoso (37%, 15 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (100 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1: 5)) para dar **AI** (rendimiento 57%) como un aceite amarillo. Masa (ES⁺): *m/z* 353,10 [MH⁺].

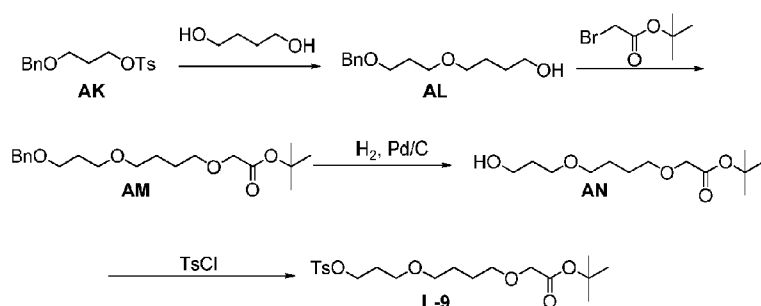
Etap 3. Síntesis de 2-[3-(4-hidroxibutoxi)propoxi]acetato de terc-butilo (AJ)

A una mezcla agitada de 2-[3-[4-(benciloxi)butoxi]propoxi]acetato de terc-butilo (**AI**, 1 g, 2,84 mmol), paladio sobre carbono (10%, 200 mg) en metanol (20 ml) se añadió ácido acético (0,05 ml) en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se introdujo hidrógeno en la mezcla de reacción a través de un globo, la reacción se agitó entonces toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos insolubles se eliminaron por filtración, y la fase de la disolución se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (rendimiento: 94%) como un aceite amarillo. Masa (ES⁺): *m/z* 263,05 [MH⁺].

Etap 4. Síntesis de 2-[3-[4-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]butoxi]propoxi]acetato de terc-butilo (L-8)

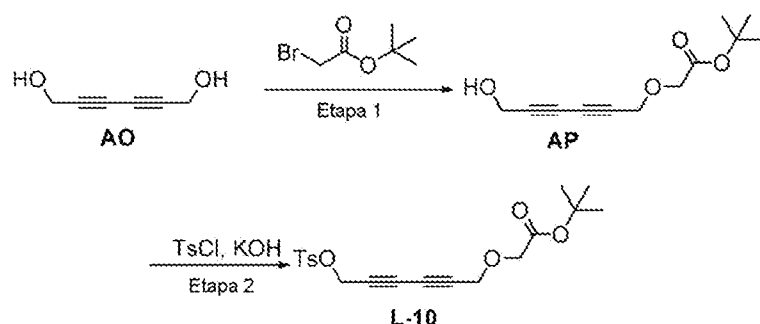
A una disolución agitada de 2-[3-[(4-hidroxibutoxi)propoxi]acetato de terc-butilo (**AJ**, 700 mg, 2,67 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (558,4 mg, 2,93 mmol), trietilamina (539,5 mg, 5,33 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (32,6 mg, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v= 1: 2)) para dar el producto del título (rendimiento: 52%) como un aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); Mass (ES⁺): *m/z* 417.05 [MH⁺].

L-9: 2-(4-(3-(tosiloxi)propoxi)butoxi)acetato de terc-butilo



L-9 se preparó de manera similar a la usada para preparar **L-8**, excepto que se usó **AK** en lugar de **AG**. Masa (ES⁺): *m/z* 439,15 [MNa⁺].

L-10: 2-(6-(tosiloxi)hexa-2,4-diiniloxi)acetato de terc-butilo



Etapas 1: Síntesis de 2-[(6-hidroxihexa-2,4-diin-1-il)oxi]acetato de terc-butilo (AP)

5 A una disolución agitada de hexa-2,4-diin-1,6-diol (**AO**, 100 mg, 0,91 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro de sodio (32 mg, 1,33 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, seguido de la adición de 2-bromoacetato de terc-butilo (176 mg, 0,90 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. La LC-MS indicó la formación del producto deseado. A continuación, la reacción se inactivó con agua (10 ml, añadida

10 lentamente) a 0°C, y se extrajo con acetato de etilo (20 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v= 1:2)) para dar **AP** (rendimiento: 49%) como un aceite amarillo.

Etapas 2. Síntesis de 2-[(6-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]hexa-2,4-diin-1-il)oxi]acetato de terc-butilo (L-10)

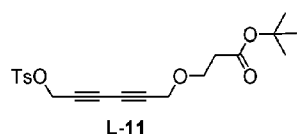
A una disolución agitada de 2-[(6-hidroxihexa-2, 4-diin-1-il)oxi]acetato de terc-butilo (**AP**, 50 mg, 0,22 mmol) en éter (2 ml), se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (51 mg, 0,27 mmol) a 0°C, seguido de hidróxido de potasio (125 mg, 2,23 mmol) en varios lotes a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 horas. La LC-MS indicó la formación del producto deseado. Se añadió agua (10 ml) a la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v= 1:2)) para dar **L-10** (rendimiento: 71%) como un aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); LC-MS (ES⁺): m/z 401.05 [MNa⁺], t_R = 1.71 min (2,6 minutos de ejecución).

25

Los siguientes enlazadores (**L**) se prepararon de manera similar a la preparación de **L-10**.

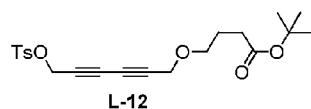
L-11: 3-(6-(tosiloxi)hexa-2,4-diiniloxi)propanoato de terc-butilo

30

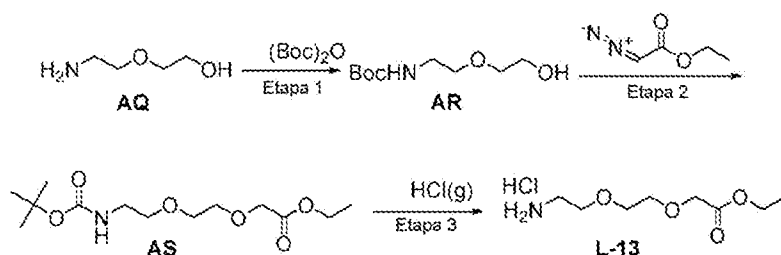


L-12: 4-(6-(tosiloxi)hexa-2,4-diiniloxi)butanoato de terc-butilo

35



L-13: hidrocloreuro de 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)acetato de etilo



40

Etapas 1: Síntesis de N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]carbamato de terc-butilo (AR)

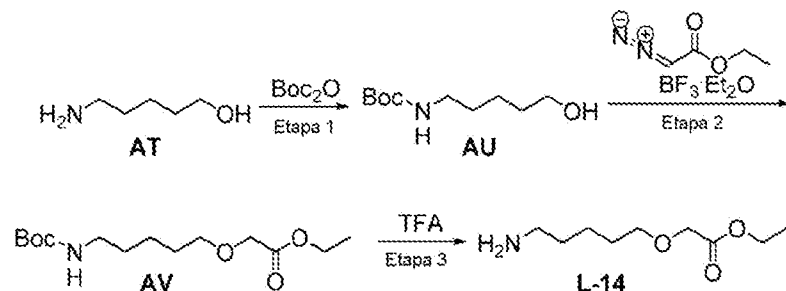
A una disolución agitada de 2-(2-aminoetoxi)etanol-1-ol (**AQ**, 5,25 g, 49,94 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió disolución acuosa de bicarbonato de sodio (20% (p/p), 40 ml) y (Boc)₂O (11,4 g, 52,23 mmol, añadido en varios lotes) a 0°C. A continuación, la mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mayor parte del disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con agua (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar **AR** (rendimiento: 98%) como un aceite incoloro.

Etapas 2: Síntesis de 2-[2-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]etoxi]etoxi]acetato de etilo (AS)

A una disolución agitada de N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]carbamato de terc-butilo (**AR**, 4,0 g, 19,49 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadió 1-diazo-3-metoxipropan-2-ona (3,34 g, 29,27 mmol) y BF₃·Et₂O (0,2 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1:2)) para dar **AS** (rendimiento: 18%) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 4.25-4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 3.74 (b, 2H), 3.72 (b, 1 H), 3.67-3.32 (m, 4 H), 1.414 (s, 9 H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

Etapas 3: Síntesis de hidrocloreuro de 2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]acetato de etilo (L-13)

A una disolución agitada de 2-[2-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]etoxi]etoxi]acetato de etilo (**AS**, 500 mg, 1,72 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se introdujo cloruro de hidrógeno (gas) burbujeando a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el solvente se eliminó a vacío para dar **L-13** (rendimiento: 99%). LC-MS (ES⁺): m/z 192.00 [MH⁺], t_R = 0.41 min (2,0 minutos de ejecución).

L-14: 2-(5-aminopentiloxi)acetato de etilo**Etapas 1: Síntesis de 5-hidroxipentilcarbamato de terc-butilo (AU)**

A una disolución agitada de 5-aminopentanol-1-ol (**AT**, 3,1 g, 30,05 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,56 g, 30,06 mmol) a 0°C. A continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1: 2)) para dar **AU** (rendimiento: 98%) como un aceite incoloro. LC-MS (ES⁺): m/z 204.00 [MH⁺], t_R = 1.29 min (2,6 minutos de ejecución).

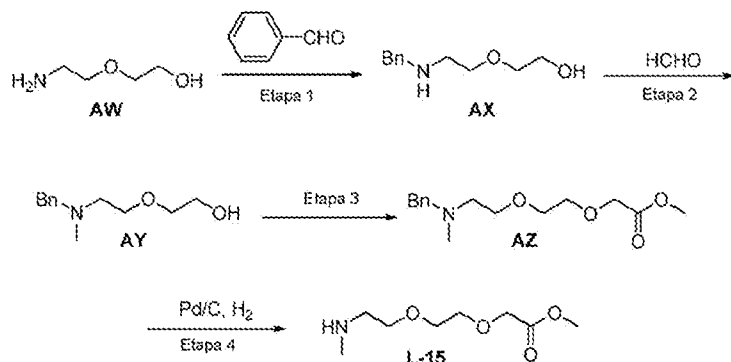
Etapas 2: Síntesis de 2-[[5-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]pentil]oxi]acetato de etilo (AV)

A una disolución agitada de N-(5-hidroxipentil)carbamato de terc-butilo (**AU**, 1,5 g, 7,38 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió BF₃·Et₂O (0,1 ml) a 0°C. A esta mezcla se añadió entonces una disolución de 2-diazoacetato de etilo (850 mg, 7,45 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) a la reacción, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 1: 7)) para dar **AV** (rendimiento: 15%) como un aceite incoloro. LC-MS (ES⁺): m/z 290.05 [MH⁺], t_R = 1.55 min (2,6 minutos de ejecución).

Etapas 3: Síntesis de 2-(5-aminopentiloxi)acetato de etilo (L-14)

A una disolución agitada de 2-[(5-[(terc-butoxi)carbonil]amino)pentil]oxi]acetato de etilo (**AV**, 400 mg, 1,38 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar **L-14** (rendimiento: 84%) como un aceite amarillo. LC-MS (ES⁺): m/z 190.00 [MH⁺], t_R = 1.01 min (2,6 minutos de ejecución).

L-15: 2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)acetato de metilo



Etapa 1: Síntesis de 2-[2-(bencilamino)etoxi]etano-1-ol (AX)

A una disolución agitada de 2-(2-aminoetoxi)etano-1-ol (**AW**, 5,0 g) y benzaldehído (5,0 g) en THF (50 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (15,8 g, 74,5 mmol) a 0°C. A continuación, la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) a la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol (v:v = 3:1)) para dar **AX** (rendimiento: 85%) como un sólido blanco. LC-MS (ES⁺): m/z 195,95[MH⁺], t_R = 0,22 min (2,0 minutos de ejecución).

Etapa 2: Síntesis de 2-[2-[bencil(metil)amino]etoxi]etano-1-ol (AY)

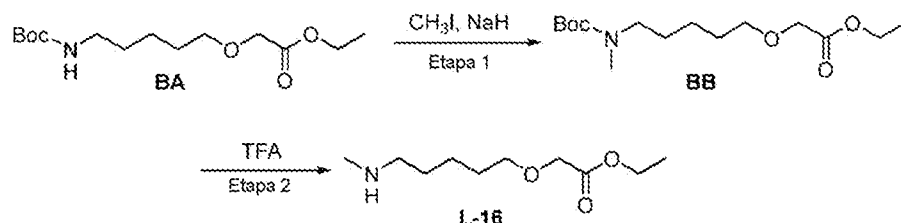
A una disolución agitada de 2-[2-(bencilamino)etoxi]etano-1-ol (**AX**, 10,0 g) en metanol (200 ml) se añadió formaldehído (38% en agua) (4,9 ml) y triacetoxiborohidruro (17,0 g) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la reacción, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), y después se eliminó la mayor parte del disolvente orgánico a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida, seguido de una bomba de alto vacío, para dar **AY** (rendimiento: 33%) como un aceite amarillo. LC-MS (ES⁺): m/z 210.00 [MH⁺], t_R = 0.43 min (2,0 minutos de ejecución).

Etapa 3: Síntesis de 2-(2-[2-[bencil(metil)amino]etoxi]etoxi)acetato de metilo (AZ)

A una disolución agitada de 2-[2-[bencil(metil)amino]etoxi]etano-1-ol (**AY**, 2 g) en diclorometano (20 ml) se añadió una disolución de hidróxido de sodio (37%) en agua (20 ml), seguido de 2-bromoacetato de terc-butilo (7,76 g) y TBAC (2,78 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La capa acuosa se separó, y se le añadió cloruro de hidrógeno ac. (4N) para ajustar el pH a ~3 antes de que se concentrara a presión reducida para dar un residuo bruto. Después, se añadió metanol (20 ml) a este residuo, y las sales insolubles se filtraron. La disolución se concentró a vacío para dar ácido 2-(2-[2-[bencil(metil)amino]etoxi]etoxi)acético (rendimiento: 78%) como un aceite amarillo. A una disolución agitada de ácido 2-(2-[2-[bencil(metil)amino]etoxi]etoxi)acético (2 g, 7,48 mmol, 1,00 equiv), preparada anteriormente en metanol (50 ml), se añadió lentamente ácido sulfúrico (2 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a 70°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con H₂O (30 ml). Después, se añadió carbonato de sodio a la mezcla, para ajustar el pH a ~8. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida, seguido de una bomba de alto vacío, para dar **AZ** (rendimiento: 29%) como un aceite amarillo. LC-MS (ES⁺): m/z 281.95 [MH⁺], t_R = 0.30 min (2,0 minutos de ejecución).

Etapa 4: Síntesis de 2-(2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi)acetato de metilo (L-15)

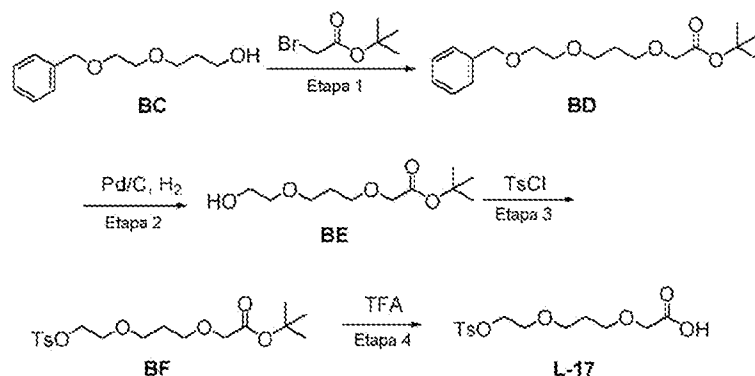
Una mezcla agitada de 2-(2-[2-[bencil(metil)amino]etoxi]etoxi)acetato de metilo (**AZ**, 600 mg, 2,13 mmol) y paladio sobre carbono (300 mg) en metanol (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se cargó con hidrógeno gaseoso a través de un globo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El material sólido se eliminó por filtración, y la disolución se concentró a vacío para dar **L-15** (400 mg) como aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin más purificaciones. LC-MS (ES⁺): m/z 191.95 [MH⁺], t_R = 0.31 min (2,0 minutos de ejecución).

L-16: 2-(5-(metilamino)pentiloxi)acetato de etilo**5 Etapa 1: Síntesis de 2-[[5-[[[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino]pentil]oxi]acetato de etilo (BB)**

A una disolución agitada de 2-[[5-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]pentil]oxi]acetato de etilo (**BA**, 1,1 g, 3,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió CH_3I (0,71 ml, 11,4 mmol) a 0°C , seguido de hidruro de sodio (304 mg, 7,60 mmol, 60% en aceite mineral) en varias porciones a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (1,0 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1: 10)) para dar **BB** (rendimiento: 21%) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): m/z 326.20 [MNa^+], $t_R = 1.55$ min (2,6 minutos de ejecución).

Etapa 2: Síntesis de 2-[[5-(metilamino)pentil]oxi]acetato de etilo (L-16)

A una disolución agitada de 2-[[5-[[[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino]pentil]oxi]acetato de etilo (**BB**, 240 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, seguido de una bomba de alto vacío para dar **L-16** (rendimiento: 99%) como un aceite amarillo. LC-MS (ES^+): m/z 204.20 [MH^+], $t_R = 0.56$ min (2,0 minutos de ejecución).

25 L-17: ácido 2-(3-(2-(tosiloxi)etoxi)propoxi)acético**30 Etapa 1: Síntesis de 2-[3-2-(benciloxi)etoxi]propoxi]acetato de terc-butilo (BD)**

A una disolución agitada de 3-[2-(benciloxi)etoxi]propan-1-ol (**BC**, 1,8 g, 8,56 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (6,6 g, 33,84 mmol, 4,00 equiv) en diclorometano (40 ml) se añadió TBAC (2,4 g) y disolución ac. de hidróxido de sodio (37%, 40 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La LC-MS indicó la formación del producto deseado. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 x 3 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ácido etílico acetato/éter de petróleo (v: v = 1: 2)) para dar **BD** (rendimiento: 90%) como un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 8H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); LC-MS (ES^+): m/z 347.10 [MNa^+], $t_R = 1.72$ min (2,6 minutos de ejecución).

40 Etapa 2: Síntesis de 2-[3-(2-hidroxietoxi)propoxi]acetato de terc-butilo (BE)

A una mezcla agitada de 2-[3-2-(benciloxi)etoxi]propoxi]acetato de terc-butilo (**BD**, 2,5 g, 7,71 mmol) y paladio sobre carbono (2,0 g) en metanol (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se introdujo gas hidrógeno a través de un globo. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de gas hidrógeno. LC-MS indicó la

finalización de la reacción. Los sólidos se eliminaron por filtración, la disolución se concentró a vacío para dar **BE** (rendimiento: 99%) como un aceite incoloro. LC-MS (ES⁺): *m/z* 257.10 [MNa⁺], *t_R* = 1.21 min (2,6 minutos de ejecución).

Etapa 3: Síntesis de 2-(3-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]etoxi}propoxi)acetato de terc-butilo (BF)

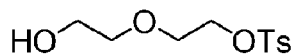
A una disolución agitada de 2-[3-(2-hidroxietoxi)propoxi]acetato de terc-butilo (**BE**, 1,8 g, 7,68 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (2,2 g, 11,54 mmol), trietilamina (2,33 g, 23,03 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (95 mg, 0,78 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LC-MS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v : v = 1 : 2) para dar **BF** (rendimiento: 80%) como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); LC-MS (ES⁺): *m/z* 411.00 [MNa⁺], *t_R* = 1.12 min (2,0 minutos de ejecución).

Etapa 4: Síntesis de ácido 2-(3-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]etoxi}propoxi)acético (L-17)

A una disolución agitada de 2-(3-{2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]etoxi}propoxi)acetato de terc-butilo (**BF**, 400 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. LC-MS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar **L-17** (350 mg) como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. LC-MS (ES⁺): *m/z* 332.90 [MH⁺], *t_R* = 0.81 min (2,0 minutos de ejecución).

A menos que se señale lo contrario, los siguientes intermedios y sus análogos (por ejemplo, pero sin limitarse a, análogos con sustituciones tales como halógenos) se sintetizaron según procedimientos similares descritos anteriormente para la síntesis de **L-17**, usando los correspondientes materiales de partida y reactivos.

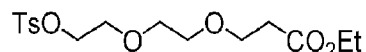
L-18: 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo



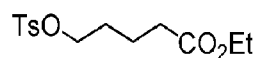
L-19: 2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)acetato de etilo



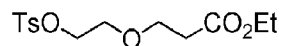
L-20: 3-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)propanoato de etilo



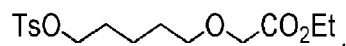
L-21: 5-(tosiloxi)pentanoato de etilo



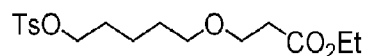
L-22: 3-(2-(tosiloxi)etoxi)propanoato de etilo



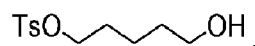
L-23: 2-(5-(tosiloxi)pentiloxi)acetato de etilo

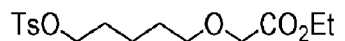
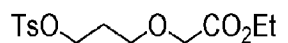
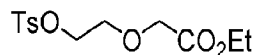
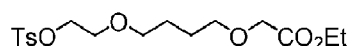
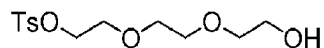
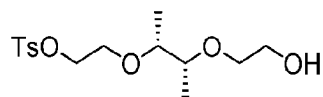
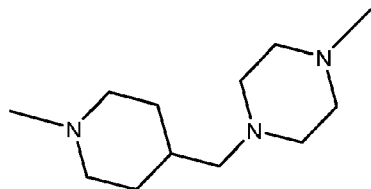


L-24: 3-(5-(tosiloxi)pentiloxi)propanoato de etilo



L-25: 4-metilbencenosulfonato de 5-hidroxipentilo



L-26: 2-(5-(tosiloxi)pentiloxi)acetato de etilo**L-27: 2-(3-(tosiloxi)propoxi)acetato de etilo****L-28: 2-(2-(tosiloxi)etoxi)acetato de etilo****L-29: 2-(4-(2-(tosiloxi)etoxi)butoxi)acetato de etilo****L-29****L-30: 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etilo****L-31: 4-metilbencenosulfonato de 2-((2R,3R)-3-(2-hidroxi)etoxi)butan-2-iloxi)etilo****L-32: 1-metil-4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina**

Cuando se hace referencia a los compuestos ejemplares específicos presentados aquí, la memoria descriptiva usa los términos "ejemplo #". Por ejemplo, el compuesto 1 (Tabla 2 de la Figura 2) también se denomina Ejemplo 1. Las categorías DC50 (µM) (degradación de AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP) de la Tabla 2-7 son las siguientes: A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM. Categorías Dmax (inhibición máxima de la degradación de AR (%) AR ELISA en células LNCaP y/o VCaP): A >50%; B <50%.

Ensayo ELISA de receptor de andrógenos. Los compuestos se han evaluado en este ensayo en células LNCaP y/o VCaP utilizando protocolos similares. Los protocolos usados con las células VCaP se describen a continuación. El ensayo ELISA del receptor de andrógenos se realizó usando PathScan AR Sandwich ELISA (n.º de catálogo [12850](#) de Cell Signaling) según las siguientes etapas de ensayo:

Se siembran células VCaP a 40.000 células/pocillo a un volumen de 100 µl /pocillo en medio de ensayo VCaP [RPMI libre de Rojo Fenol (Gibco n.º de cat. [11835-030](#)); FBS (tratado con dextrano) lavado con 5% de carbón (Omega Scientific, n.º de cat. [FB-04](#)); penstrep al 1% (Life Technologies, Gibco n.º de cat.: [10378-016](#))] en placas Corning 3904. Las células se cultivan durante un mínimo de 3 días.

En primer lugar, a las células se les dosifican compuestos diluidos en DMSO al 0,01% - use una placa de polipropileno, evitando el uso de columnas exteriores según el siguiente protocolo: (1)(i) prepare una placa de lotes 1000x en DMSO; (ii) lote 20 mM diluido 1/6,7 con DMSO (5 µl + 28,3 µl DMSO) = 3 mM en la fila H; (iii) lleve a cabo diluciones en serie en dosis semilogarítmicas (10 µl de PROTAC + 20 µl de DMSO) desde la fila H hacia la fila B. Reserve la fila A para DMSO; (iv) 7 dosis en total (la concentración final en esta placa de 1000x será 3 mM, 1 mM, 333 µM, 111 µM, etc.). (2)(i) prepare una placa de lotes 10x en medios; (ii) transfiera 2,5 µl del lote 1000x a una nueva placa de lote 10x (use una pipeta de 12 canales, comience en A (control de DMSO) y llegue hasta H. Cuando se añadan 247,5 µl de medio

a esta placa, servirá como un lote 10x; (iii) obtenga medios + R1881 1nM para obtener una placa de lotes 10x; (iv) añada 247,5 µl de medios con R1881 1nM a cada pocillo de la placa de lotes 10x, mezcle.

A continuación, se añaden 22 µl de lote 10x a las células, y se incuban durante 5 horas. Se prepara amortiguador de lisis celular 1x de Cell Signaling (n.º de catálogo 9803; viene con el kit) - prepárelo para 50 µl /pocillo. Mantenga en hielo. Se aspira el medio, y se añaden 100 µl de amortiguador de lisis celular 1x/pocillo. Las células se colocan durante 10 minutos en un agitador ubicado en una cámara frigorífica, y se agitan a una velocidad de 7. La mezcla de lisado se mezcla, y se transfieren 20 µl a 100 µl de diluyente en placa ELISA (0,15 µg/ml - 0,075 µg/ml). La mezcla de lisado-diluyente se almacena a 4°C durante la noche en un agitador ubicado en una habitación fría, a velocidad 5 (remolino suave).

La mezcla de lisado-diluyente se agita durante 30 minutos a 37°C. Permita que el anticuerpo antiAR de ratón, el anticuerpo anti-ratón, el TMB, y la disolución de parada alcancen la temperatura ambiente. Prepare amortiguador de ELISA 1x incluido en el kit, cárguelo en el recipiente. Ejecute el programa de imprimación en el lavador de placas. Los medios de las placas se descartan, la placa de ELISA se golpea con fuerza sobre una toalla de papel, y se lavan 4x 200 µl de amortiguador de lavado de ELISA usando un lavador de placas para los tres primeros lavados y un aspirador de ocho canales para el cuarto lavado, para aspirar más a fondo la disolución.

Añada 100 µl/pocillo de Ab de detección de AR de ratón; cubra y agite, 37°C durante 1 hora; los medios se descartan de los lugares, golpee las placas con una toalla de papel, lave 4x 200 µl de amortiguador de lavado de ELISA con un lavador de placas para los primeros tres lavados y un aspirador de ocho canales para el cuarto lavado; añada 100 µl/pocillo Ab anti-ratón - conjugado con HRP (viene con el kit); cubra y agite, 37°C durante 30 minutos; permita que el reactivo TMB alcance la temperatura ambiente; descarte los medios de la placa, golpee las placas sobre una toalla de papel, lave 4x 200 µl de amortiguador de lavado de ELISA con un lavador de placas para los tres primeros lavados y un aspirador de ocho canales para el cuarto lavado; golpee las placas sobre una toalla de papel; añada 100 µl de TMB y agite durante 2 minutos - mientras observa el color. Añada 100 µl de disolución de parada cuando se desarrolle un color azul claro. Agite las placas, y lea a 450 nM.

La progresión del cáncer de próstata en pacientes tratados con terapia anti-andrógenos generalmente implica uno de varios mecanismos de señalización mejorada del receptor de andrógenos (AR), incluyendo el aumento de la síntesis de andrógenos intratumorales, el aumento de la expresión de AR y las mutaciones de AR. Los PROTAC (Quimeras Dirigidas a la PROteolisis, del inglés PROteolysis TArgeting Chimera), que usan moléculas bifuncionales que se unen simultáneamente a una diana de elección y una ligasa E3, provocan la ubiquitinación a través de la proximidad inducida y la degradación de la proteína patológica diana. A diferencia de la inhibición tradicional de la diana, que es un proceso competitivo, la degradación es un proceso progresivo. Como tal, es menos susceptible a aumentos en el ligando endógeno, la expresión de la diana, o mutaciones en la diana. Por lo tanto, esta tecnología parece ideal para abordar los mecanismos de resistencia a AR en pacientes con cáncer de próstata.

Los datos se analizan y representan gráficamente usando el software GraphPad Prism. Se ensayaron los compuestos descritos en esta solicitud, y la potencia de supresión de c-myc se enumera en la Tabla 2-7.

Apoptosis en células VCaP. Las células VCaP se pueden cultivar durante 48 horas en medio que contiene suero lavado con carbón suplementado con R1881 0,1 nM. El grado de apoptosis puede determinarse entonces con el ensayo CaspaseGlo (Promega).

Antiproliferación en LNCaP F876L. Las células LNCaP transducidas con un constructor de AR se cultivaron en medios que contenían suero lavado con carbón. Las dosis indicadas de enzalutamida o Compuestos Ejemplares se añaden durante 7 días. El reactivo CellTiterGlo (Promega) se puede emplear para evaluar la proliferación.

Supresión de PSA en LNCaP F876L. Las células LNCaP F876L transducidas con un constructor de AR se cultivaron durante 7 días en medio que contenía suero lavado con carbón suplementado con R1881 0,1 nM. El PSA segregado en el medio se detectó mediante ELISA de PSA (Sigma).

Involución prostática en modelo de ratón C57B6. Se tratan ratones C57BL/6 macho de 12 semanas con un PROTAC de AR y su análogo epímero inactivo, que es incapaz de unirse a la ligasa E3 de cereblon. Los compuestos se administraron durante 10 días, después de lo cual las próstatas se aislaron y se pesaron.

Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto VCaP.

Xenoinjerto VCaP y tratamiento farmacológico. Se implantan tres millones de células VCaP en suspensión de 75% de MatriGel/25% de RPMI en ratones scid CB17 por vía subcutánea. Una vez que los tumores alcanzan unos 200-300 mm³, los ratones se castran quirúrgicamente, lo que lleva a estasis tumoral temporal. Permita que los ratones se recuperen durante al menos una semana. A continuación, a los ratones se les dosifica enzalutamida (PO, QD, 30 mpk) o PROTAC de AR (IP, QD, a 30, 10 y 3 mpk), como se indica, por sonda oral. Dieciséis horas después de la última dosis, los ratones se sacrifican, y se extirpan los tumores.

Amortiguador de lisis de tejidos. Concentraciones finales: HEPES 25 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, NP-40 al 1%, SDS al 0,1%, comprimidos de inhibidor de proteasa/sin EDTA mini (A32955) 1/10 ml (si el ADN es un problema, se usan comprimidos de inhibidor de proteasa con EDTA); si se observan fosfoproteínas en el punto final, se añade un inhibidor de fosfatasa. Se utiliza un μ l por mg de tejido. Al amortiguador de lisis, se añade, antes de la homogeneización, el cóctel Protease Inhibitor Cocktail mini reciente.

Lisis de tejidos. Al trozo de tumor congelado en hielo seco, se añaden perlas de acero inoxidable de cinco mm en tubos de 2 ml, o perlas de 2,5 mm para tubos de 1,5 ml. La perla y el tumor se transfieren a hielo húmedo. A la mezcla de tumor y perlas, añada 1 μ l de amortiguador de lisis tisular por mg de tejido. Se llevó a cabo una molienda con perlas del tejido durante 4 minutos, 25 Hz, 4°C. Las perlas se eliminan con un imán. Los lisados se centrifugan durante 15 minutos a 14.000 x g, 4°C. El volumen total de lisado se transfiere a la placa de bloque. El lisado tumoral se normaliza, normalmente ~50 μ g/ μ l.

Transferencia Western. Se usan 10 μ g/carril para lisados de LnCAP y 5 μ g/carril para lisados de VCaP. Las muestras se procesan a 150 V durante 85 minutos. Transfiere a membrana de nitrocelulosa. Bloquee la membrana de nitrocelulosa durante 1 hora a temperatura ambiente con BSA al 3%. Anticuerpo primario: anticuerpo anti-AR de Cell Signaling n.º 5153 1/2000 o.n., mitoC abcam n.º ab92824 1:1000, anticuerpo anti-ERG Abcam n.º ab92513 1:1000. Anticuerpo secundario: anticuerpo de señalización celular #7074/7076 1/20000 durante 1 hora (anti-ratón/conejo HRP). Detectar con Femto (THERMO FISHER) o Clarity (BIO-RAD).

Los datos del xenoinjerto se muestran a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos de xenoinjertos para compuestos de la presente descripción seleccionados

Ej. nº	PDAR_castrado_VCaP %AR degradado @ 10mg_kg @ 16 h (%)
382	C
378	C
265	C
177	C
124	C
263	C
400	B
134	B
133	B
183	B
293	B
316	B
193	B
377	B
289	B
185	B
41	A
91	A
127	A
178	A
180	A
315	A
359	A
288	A
131	A
179	A
440	A
126	A
310	A
182	A
346	A
132	A
181	A
420	A
270	A
240	A
343	A
426	A
145	A

215	A
114	A
158	A
210	A
234	A
122	A
129	A
247	A
406	A

La degradación de AR de PROTAC depende de la ligasa E3. Se añade un PROTAC de AR a las células LNCaP a las concentraciones indicadas durante 24 horas en presencia o ausencia de ligando de ligasa E3 de cereblon 10 uM. (A) Se examina la actividad de degradación de AR del PROTAC de AR para determinar si hay una disminución de la degradación como resultado de la competición del ligando de ligasa E3 de cereblon con PROTAC de AR en la unión de ligasa E3 de cereblon. (B) Las células LNCaP se tratan con un PROTAC de AR y su análogo epímero inactivo, que no puede unirse a la ligasa E3 de cereblon.

Farmacocinética oral del profármaco PROTAC y farmacocinética subcutánea de PROTAC.

Procedimiento farmacocinético representativo

A ratones macho CD-1 (de 6 a 8 semanas, con un peso de 20 a 30 g, 3 por estudio), con libre acceso a comida y agua, se les administra el artículo de ensayo, a razón de 10 mg/kg, ya sea por sonda oral o inyección subcutánea, en la formulación especificada en las tablas 20 y 21, a 10 ml/kg.

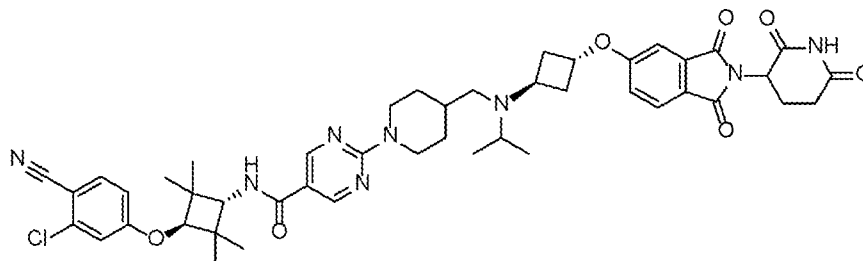
Se recogen muestras de sangre de aproximadamente 0,04 ml de la vena metatarsiana dorsal, en serie, a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas; la heparina se usa como anticoagulante. Las muestras se centrifugan a 4000 g durante 5 minutos a 4°C, y después se almacenan a -75°C antes del análisis.

Las muestras de plasma se analizan a través de un método de LC/MS/MS que cuantifica el artículo de ensayo administrado, sin cambios, y/o una especie derivada, según corresponda. WinNonlin (Phoenix™) se usa para los cálculos y modelos farmacocinéticos, para generar parámetros tales como C_{max} y AUC.

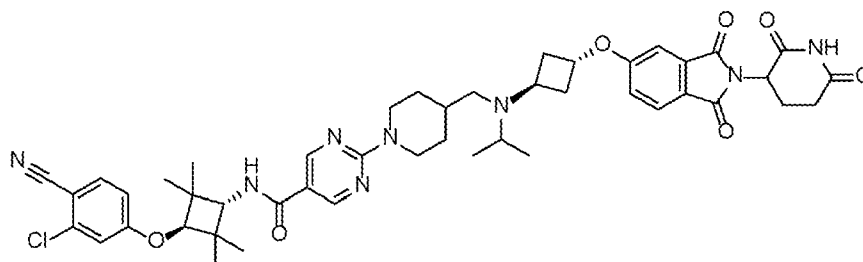
Excepto en los Ejemplos, o donde se indique explícitamente de otro modo, todas las cantidades numéricas en esta descripción que especifican cantidades de materiales, y similares, deben entenderse modificadas por la palabra "alrededor de". Debe entenderse que los límites superior e inferior de cantidades, intervalos y relaciones expuestos aquí pueden combinarse de forma independiente. De manera similar, los intervalos y cantidades para cada elemento de la descripción pueden usarse junto con intervalos o cantidades para cualquiera de los otros elementos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, en el que el compuesto es:



2. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, en la que el compuesto es:



3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición farmacéutica que comprende la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1A

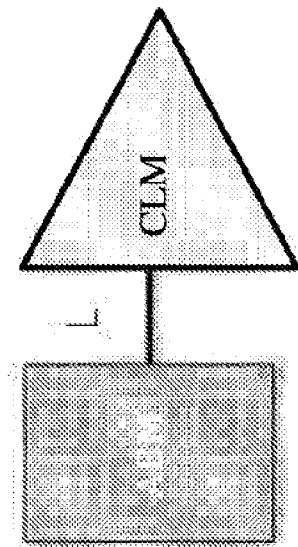


FIG. 1B

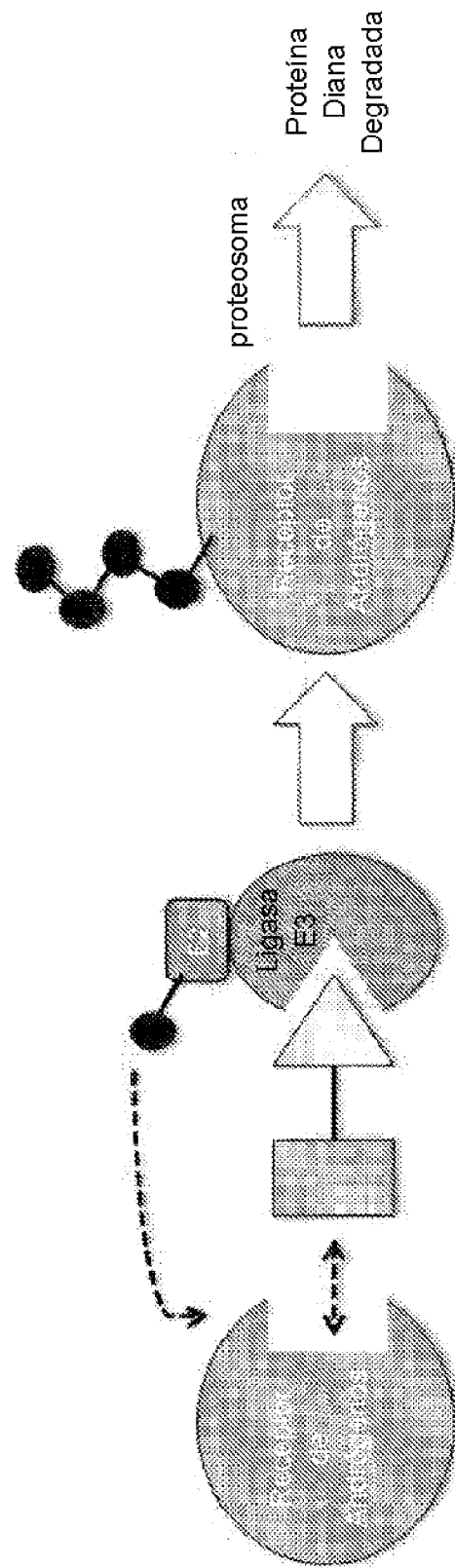


FIG. 2.

Tabla 2. Compuestos ejemplares

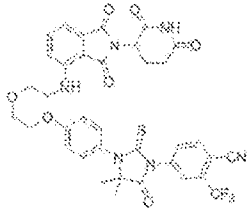
Ej. No.	Estructura del Compuesto	código DC50	código Dmax	m/z+	RMN ¹ H	Preparado mediante Esquema General
1		B	B	837.3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).	1A
2		D	B	749.3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.56 (s, 6H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.72-2.90 (m, 3H), 3.50 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.89-4.94 (m, 1H), 6.52 (br, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.10 (br, 1H).	1A

FIG. 2 Continuación

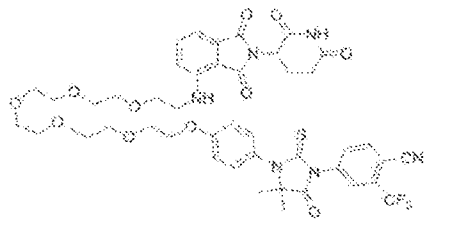
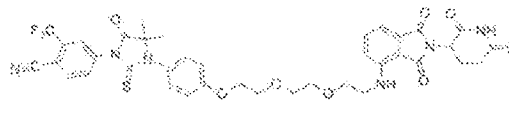
3		C	B	925.3	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8.1.57 (s, 9H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 3H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 18H), 3.87-3.89 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).	1A
4		D	B	793.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8.1.43 (s, 6H), 1.93-1.98 (m, 1H), 2.57-2.73 (m, 3H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59-3.65 (m, 6H), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H).	1A

FIG. 2 Continuación

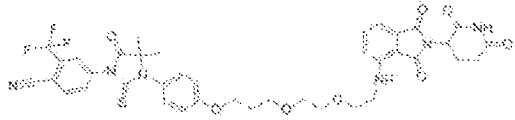
5		C	B	807.4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.56 (s, 6H), 2.08-2.10 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 8H), 4.11 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 3H).	1A
6		C	B	865.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.57 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 3H), 3.47-3.74 (m, 10H), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).	1A
7		B	A	851.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.57 (s, 6H), 2.07-2.11 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46-3.72 (m, 10H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.26 (m, 6H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).	1A

FIG. 2 Continuación

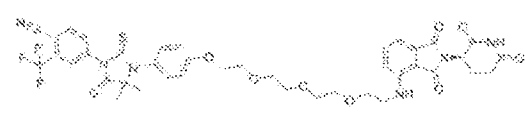
8		C	B	837.2	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8.1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 10H), 3.88 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).	1A
9		R	B	837.2	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8.1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 10H), 3.88 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).	1A

FIG. 2 Continuación

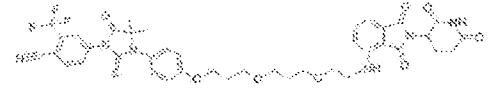
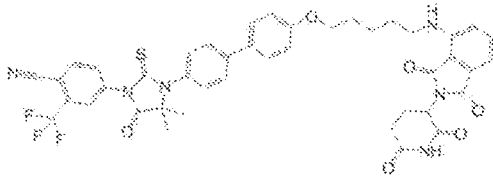
10		B	B	821.3	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 6H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 3H), 2.71-2.90 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.55-3.63 (m, 8H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.89-4.93 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.07 (s, 1H).	1A
11		D	B	865.1	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.92-1.96 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.56-3.59 (m, 12H), 4.01 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.86-6.94 (m, 4H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H).	1A
12		B	A			1A

FIG. 2 Continuación

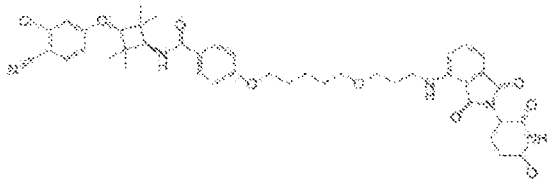
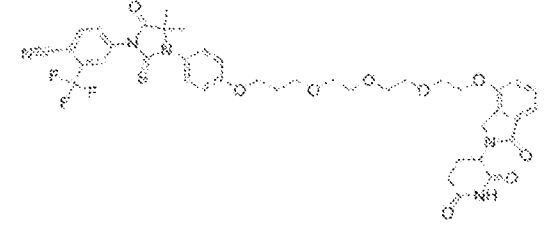
13		B	A	798.3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 3H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 6.96-7.08 (m, 5H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H).	1A
14		D	B		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.97 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.09-5.12 (m, 1H), 4.05-4.39 (m, 5H), 3.77 (s, 2H), 3.51-3.59 (m, 10H), 2.80-3.60 (m, 13H), 2.30-2.70 (m, 7H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.24 (s, 6H).	2A

FIG. 2 Continuación

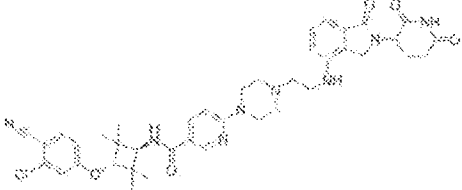
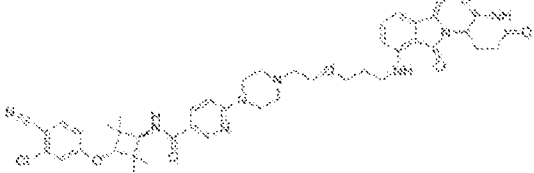
15		D	B	753.7	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.22 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67-2.88 (m, 8H), 3.35 (s, 2H), 3.72 (br, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.13-4.22 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 5.34-5.39 (m, 2H), 6.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).	3A
16		B	A	825.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.71-2.81 (m, 8H), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64-3.70 (m, 8H), 4.16 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H).	7A

FIG. 2 Continuación

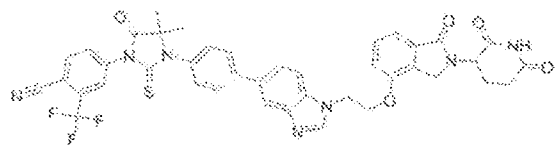
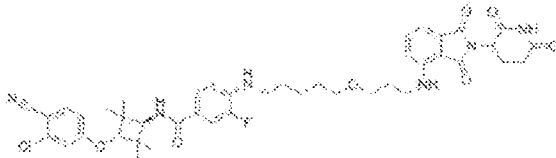
17		D	B		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): 8.9, 6.4 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 3H), 8.10-8.08 (m, 2H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 3H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.25 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.63 (s, 6H).	4A
18		B	A	815.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): 8.1, 2.3 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 4H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 3H), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.13-4.15 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 6.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	5A

FIG. 2 Continuación

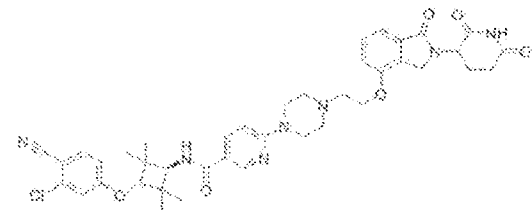
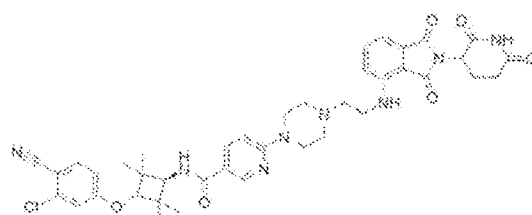
19		D	B	754.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8.1.21 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.75 (br, 4H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 3H), 3.73 (br, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.33 (m, 3H), 4.40, 4.44 (two singlets, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (br, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H).	6A
20		D	B	767.4	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8.1.22-1.25 (m, 12H), 2.01-2.02 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 4H), 2.75-2.91 (m, 4H), 3.39-3.40 (m, 2H), 3.73 (s, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.58 (s, 1H).	7A

FIG. 2 Continuación

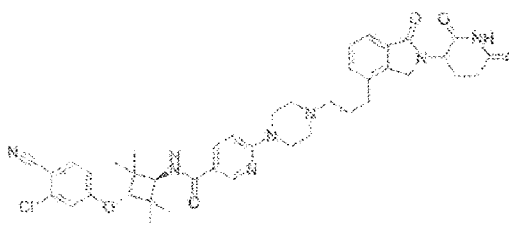
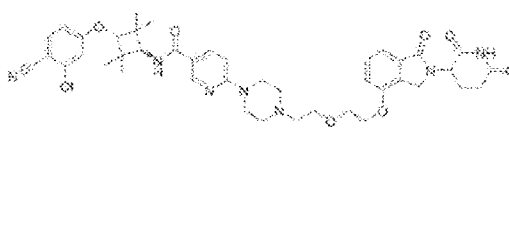
21		D	B	752.7	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.38-4.49 (m, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H).	8A
22		A	A	798.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 6H), 3.73-3.81 (m, 4H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.41-4.52 (m, 2H), 5.17-5.21 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.62, 8.63 (dos singlets, 1H).	6A

FIG. 2 Continuación

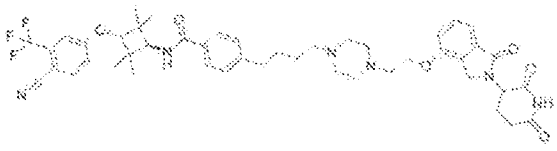
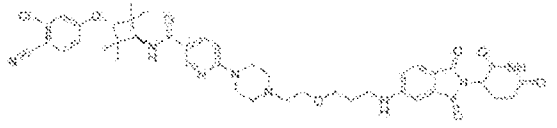
23		B	A	843.4	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.50-1.66 (m, 4H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.39-2.75 (m, 15H), 2.81-2.86 (m, 3H), 4.11 (s, 1H), 4.23 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).	8A
24		B	A	825.3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 9H), 3.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.61-3.72 (m, 8H), 4.15 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).	7A

FIG. 2 Continuación

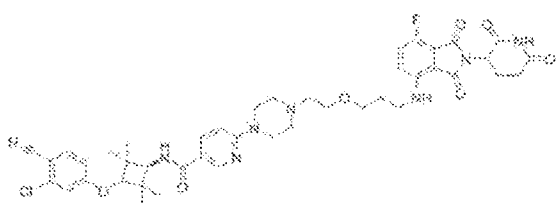
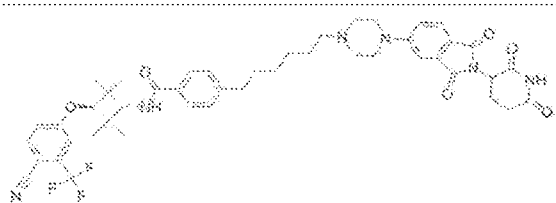
25		B	A	843.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.32 (d, J = 2 Hz, 6H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 2H), 2.82-2.94 (m, 7H), 3.37 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.65-3.75 (m, 8H), 4.15 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.15-6.17 (m, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.35 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	7A
26		B	A	841.1	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7.94-7.88 (m, 1H), 7.73-7.59 (m, 3H), 7.39-7.19 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.73-2.54 (m, 7H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.19-2.01 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.37 (s, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.21 (s, 7H), 0.87-0.83 (m, 1H).	10A

FIG. 2 Continuación

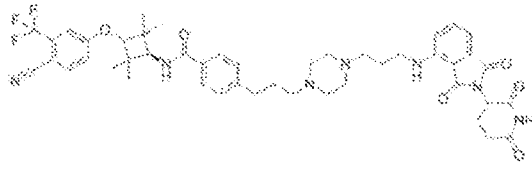
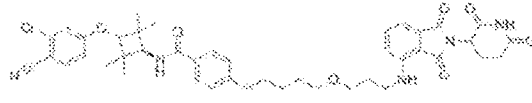
27		C	A	856.9	¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.87-2.12 (m, 6H), 2.57-2.85 (m, 16H), 3.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 3H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H).	11A
28		B	B	921.5	¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 5H), 3.40-3.48 (m, 4H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 3H).	12A

FIG. 2 Continuación

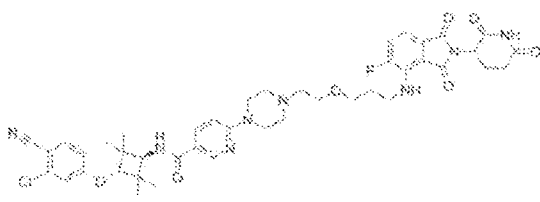
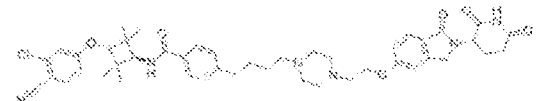
29		B	A	843.7	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.55-2.67 (m, 5H), 2.82-2.91 (m, 2H), 3.48-3.63 (m, 10H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	12A
30		A	A	809.8	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.52-1.65 (m, 4H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.18-2.54 (m, 2H), 2.61-3.03 (m, 15 H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 3H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 4H).	13A

FIG. 2 Continuación

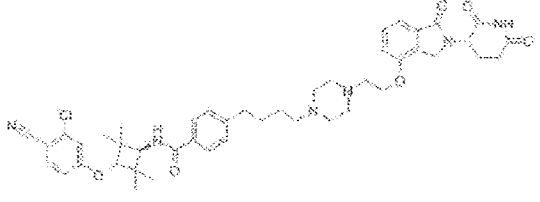
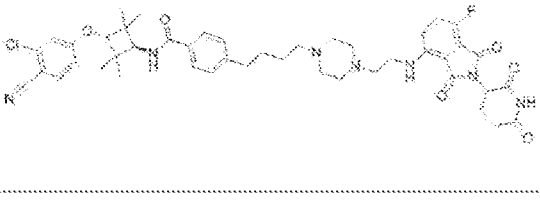
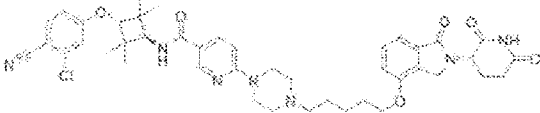
31		B	A	809.8	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.71-1.73 (m, 4H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.47-2.74 (m, 3H), 2.78-2.79 (m, 3H), 2.82-3.16 (m, 1H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 3H), 4.41-4.52 (m, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14, 7.15 (two singlets, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 4H).	13A usando irradia del esquema 6a
32		B	A	848.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.72-1.74 (m, 4H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.70-3.12 (m, 17H), 3.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.61 (br, 1H), 5.08-5.11 (m, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.73-7.79 (m, 3H).	11a
33		A	A	796.7	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.08 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 5H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.64-3.67 (m,	6a

FIG. 2 Continuación

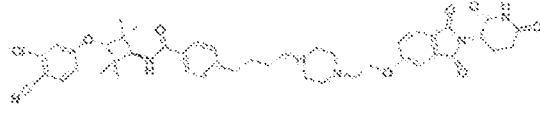
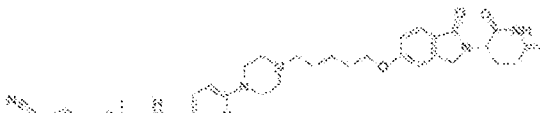
					4H), 4.04-4.09 (m, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.27-4.38 (m, 2H), 5.03-5.07 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.88 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).	
34		A	A	823.4	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.73-1.73 (m, 4H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.68-3.15 (m, 17H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 3H), 5.11-5.14 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.73-7.84 (m, 5H).	6a
35		A	A	796.7	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.45-1.62 (m, 4H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 5H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.59 (br, 4H), 4.05-4.10 (m, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 5.65-5.10 (m, 1H), 6.87 (br, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.17 (br, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H).	6a

FIG. 2 Continuación

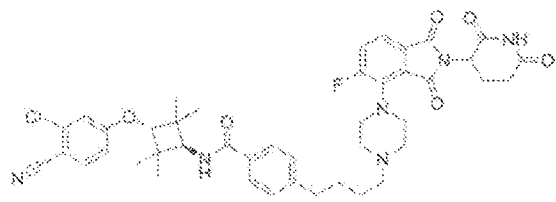
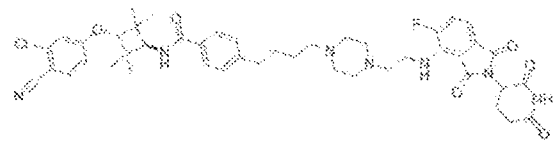
					7.61-7.63 (m, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.63 (br, 1H), 10.96 (s, 1H).	
36		D	B	797.7	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.26, 1.31 (two singlets, 12H), 1.73 (br, 4H), 2.14 (br, 1H), 2.65-2.76 (m, 5H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.93 (br, 4H), 3.56 (br, 4H), 4.18 (br, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.93 (s, 1H).	10a
37		B	A	840.7	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.73-1.75 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.64-2.80 (m, 9H), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.92-3.15 (m, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.72-7.79 (m, 3H).	11a

FIG. 2 Continuación

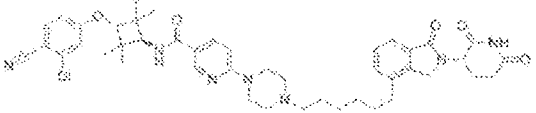
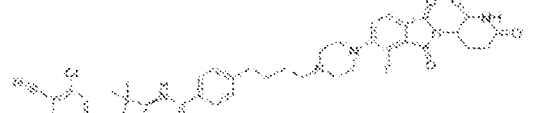
38		A	A	794.7	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.44-1.45 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 4H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 5H), 2.89-3.03 (m, 5H), 3.85 (br, 4H), 4.36 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.46-4.56 (m, 2H), 5.17-5.22 (m, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.66-7.75 (m, 3H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	8a
39		A	A	797.7	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 4H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 5H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.38 (br, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H).	8b

FIG. 2 Continuación

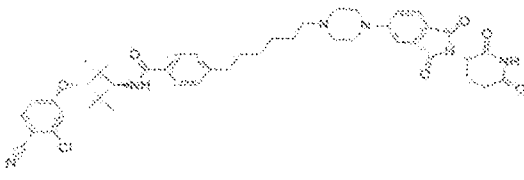
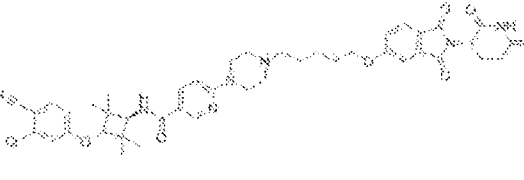
40		B	A	807.4	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 8.11 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79-7.63 (m, 4H), 7.36-7.18 (m, 6H), 7.14-6.96 (m, 1H), 5.13-4.98 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.09-4.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.01-2.79 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.27 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.31 (s, 4H), 1.21 (s, 8H), 1.15 (s, 6H).	10a
41		A	A	810.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.46-1.49 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.58 (br, 4H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 11.11 (s, 1H).	6a

FIG. 2 Continuación

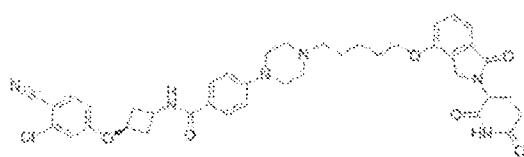
42		D	B	740.3	RMN ¹H - PH-ARY-LS-019-B-6: (300 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.11 - 8.08 (d, <i>J</i> = 11.1 MHz, 1H), 7.75 - 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7 MHz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (d, <i>J</i> = 7.2 MHz, 1H), 7.26 - 7.23 (d, <i>J</i> = 7.8 MHz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 5.30 - 5.16 (m, 1H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 3H), 4.46 - 4.43 (d, <i>J</i> = 6.9 MHz, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 3.58 - 3.81 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 6H), 3.03 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 4H), 2.57 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.67 - 1.64 (m, 2H).	14a
43		D	B	739.2	RMN ¹H - PH-ARY-LS-019-C-0: (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 - 7.81 (d, <i>J</i> = 8.8 MHz, 2H), 7.71 - 7.69 (d, <i>J</i> = 8.8 MHz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (d, <i>J</i> = 7.9 MHz, 1H), 7.23 - 7.21 (d, <i>J</i> = 8 MHz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.96 - 6.93 (d, <i>J</i> = 10.8 MHz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 5.00 - 4.99 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.69 - 3.67 (m, 2H), 3.28 - 3.14 (m,	14a

FIG. 2 Continuación

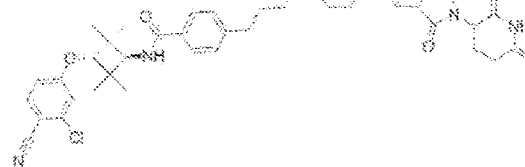
					6H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 4H), 1.65 - 1.61 (m, 2H)	
44		A	A	793.5	RMN ¹H (300 MHz, Metanol-d₄) δ 7.78 - 7.63 (m, 4H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.23 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.99 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.89-2.62 (m, 5H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.74 (h, J = 7.8 Hz, 4H), 1.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 16.2 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 16.2 Hz, 6H)	10a
45		A	A	779.5	RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-d₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 3H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.88-3.39 (m, 4H), 3.00-2.49 (m, 9H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 6H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.23 (s, 6H)	10a

FIG. 2 Continuación

[illegible]

FIG. 2 Continuación

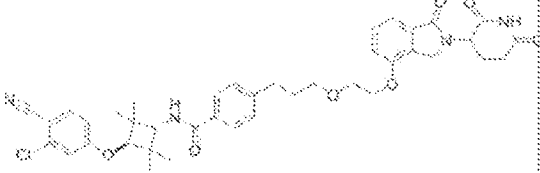
48		D	B	711.3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.75 (s, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.81-2.83 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 5.15 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H).	15a
49		D	B	727.3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.85-3.86 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 3H), 4.44-4.50 (m, 2H), 5.13-5.17 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 3H).	15a

FIG. 2 Continuación

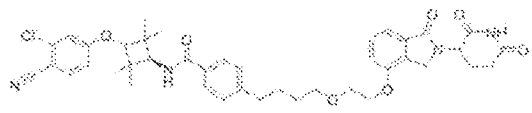
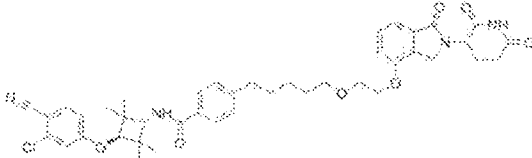
50		D	B	741.3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.39-1.56 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.72-3.74 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.21-4.27 (m, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 5.08-5.12 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H).	15a
51		D	B	755.3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 4H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J	15a

FIG. 2 Continuación

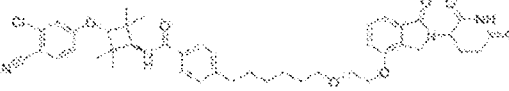
					≈ 7.6 Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 3H).	
52		D	B	769.3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.36-1.46 (m, 4H), 1.56-1.67 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.65-2.68 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.81-3.83 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.28-4.30 (m, 3H), 4.40-4.50 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 3H).	15a
53		D	B	780.6	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.26-1.28 (m, 3H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.70-1.71 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.19-2.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.55-2.64 (m, 4H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 6.64 (br, 1H), 6.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H).	15a

FIG. 2 Continuación

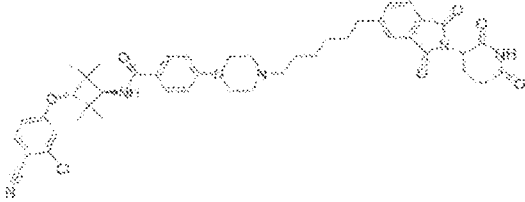
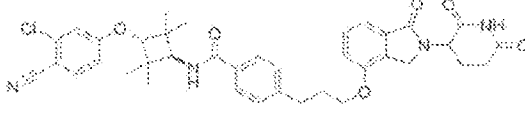
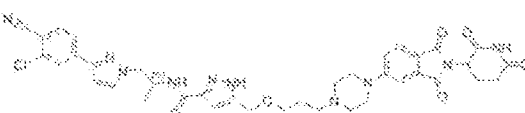
54		D	B	807.8	8.04 (br, 1H), RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.14 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 6H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.04 (d, J=9.3 Hz, 7H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 5H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.09 (m, 6H).	8a
55		D	B	683.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 2.18-2.21 (m, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.42-4.43 (m, 2H), 5.13-5.18 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.72-7.78 (m, 4H).	15a
56		B	A	767.7	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (br, 3H), 1.72 (br, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 3H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.34 (br, 6H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.26-4.49 (m, 5H), 5.06-5.08 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.66-7.68	17a

FIG. 2 Continuación

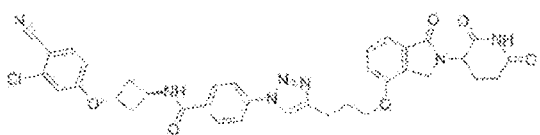
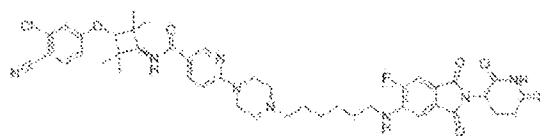
57		D	B	694.2	(m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.26-8.27 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 13.29 (s, 1H). RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 8.63-8.54 (m, 1H), 8.19-7.95 (m, 4H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.41-4.40 (m, 4H), 2.96-2.56 (m, 8H), 2.32-1.89 (m, 4H).	18a
58		B	A	841.3	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 81.12 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.31-1.41 (6H, m), 1.48-1.60 (5H, m), 2.30-2.34 (2H, m), 2.45-2.46 (2H, m), 2.54-2.60 (1H, m), 3.24-3.28 (4H, m), 3.57-3.60 (4H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.50 (1H, s), 5.04-5.07 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.62-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 11.09 (1H, s).	19a

FIG. 2 Continuación

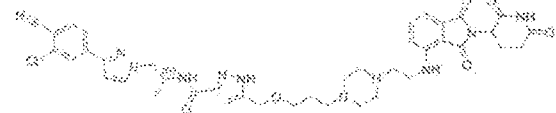
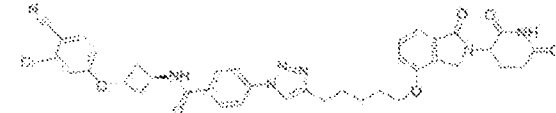
59		D	B	810.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 7H), 2.77-2.78 (d, 8H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 3H), 5.05-5.08 (m, 1H), 6.69 (br, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H).	23a
60		D	B	722.2	RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 4H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.05-4.81 (m, 2H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H).	18a

FIG. 2 Continuación

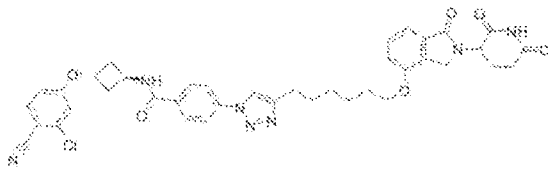
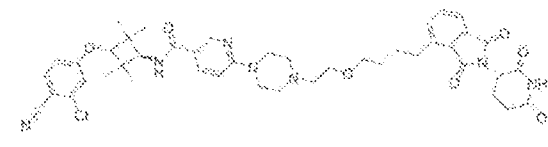
61		D	B	736.3	¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.50 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.49-2.35 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 4H).	18a
62		A	A	824.3	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.64-8.63 (d, 2H, 3H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.81-7.66 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 3H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.82-1.85 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).	8a

FIG. 2 Continuación

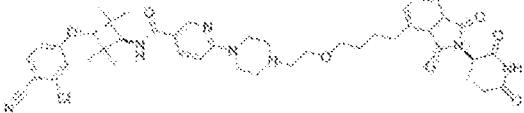
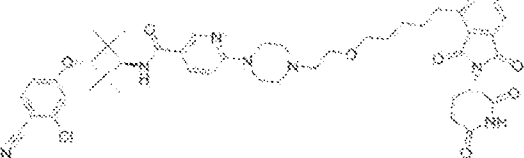
63		A	A	824.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8.69-8.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.12-7.11 (d, J=2.4 Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.83-6.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.13-5.08 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 8H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	8a
64		A	A	838.4	RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8.61 - 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 4H), 7.14 - 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 6H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 3H), 2.65 - 2.62 (m, 6H), 2.71 - 1.69 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.62 (m, 2H), 1.47 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	8a

FIG. 2 Continuación

65		D	B	828.4	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 - 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 4H), 7.14 - 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 6H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.13 - 2.11 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	8a
66		A	A	837.4	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 7.80 - 7.66 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 3H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	8a

FIG. 2 Continuación

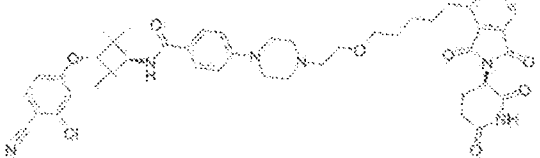
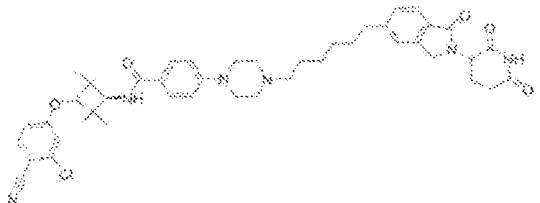
67		D	B	837.4	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 7.80 - 7.66 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 3H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 2.92 - 2.64 (m, 11H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	8a
68		D	B	793.4	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81-7.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.43-7.37 (t, J = 18.9 Hz, 2H), 7.13-7.07 (q, J = 16.8 Hz, 3H), 6.99-6.96 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17-5.12 (q, J = 13.8 Hz, 1H), 4.47-4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.68-3.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 6H), 2.94-2.86 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.81-2.77 (t, J = 11.1 Hz, 3H), 2.49-2.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.76-1.72 (t, J = 10.8 Hz, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	8a

FIG. 2 Continuación

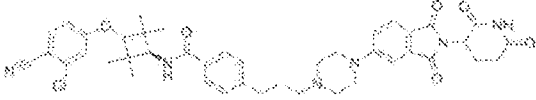
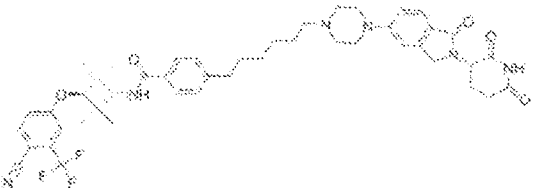
69		A	A	765.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 8.777-7.66 (m, 4H), 7.37-7.35 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 3H), 7.23-7.21 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 2.87-2.62 (m, 9H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)	10A
70		A	A	827.4	RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 8.67-8.64 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1H), 7.75-7.68 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 2H), 7.67-7.48 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 4H), 7.11-6.95 (m, 2H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.53-4.39 (m, 4H), 3.76-3.51 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.97-2.31 (m, 8H), 2.50-2.26 (m, 3H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.76-1.44 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 12H)	21A

FIG. 2 Continuación

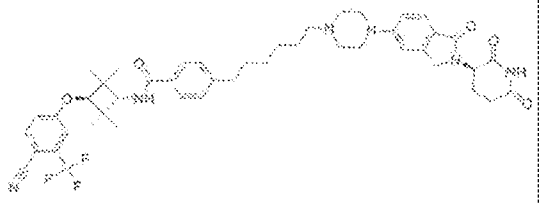
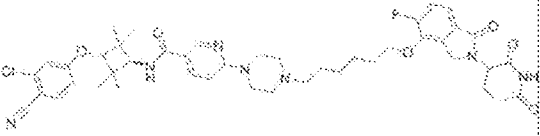
71		B	A	827.4	RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 6.87-7.94 (d, <i>f</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.88 (d, <i>f</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.67-7.68 (d, <i>f</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41-7.42 (m, 4H), 7.11-6.95 (m, 2H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.58-3.99 (m, 4H), 3.76-3.51 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.97-2.51 (m, 8H), 2.50-2.26 (m, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 12H).	21A
72		A	A	828.3	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.112 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.23-1.26 (2H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.33-1.49 (4H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.30-2.47 (6H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.06 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.21 (2H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.30 (1H, s), 4.39 (1H, d, <i>J</i> = 17.2 Hz), 4.56 (1H, d, <i>J</i> = 17.6 Hz), 5.11 (1H, dd, <i>J</i> = 13.2, 4.2 Hz), 6.86 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.39-7.44 (2H, m), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.96 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.63 (1H, s), 11.02 (1H, s).	22A

FIG. 2 Continuación

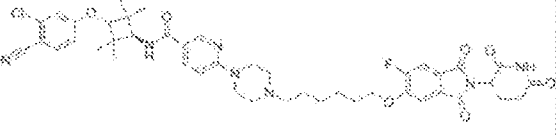
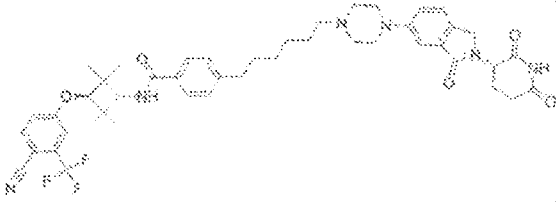
73		B	A	842.3	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 81.12 (8H, s), 1.22 (6H, s), 1.23-1.26 (3H, m), 1.30-1.53 (8H, m), 1.78-1.81 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.87-2.89 (1H, m), 3.51-3.58 (3H, m), 4.06 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.27-4.31 (3H, m), 5.13 (1H, dd, <i>J</i> = 13.2, 5.6 Hz), 6.88 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.87 (1H, d, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.97 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 8.63 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 11.13 (1H, s).	19A
74		B	A	827.4	RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 87.93-7.87 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.47-7.19 (m, 7H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.53-4.06 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.25 (s, 4H), 2.94-2.86 (m, 8H), 2.51-2.28 (m, 3H), 2.26-2.07 (m, 1H), 1.72-1.48 (m, 4H), 1.42 (s, 4H), 1.25-1.23 (m, 8H), 1.21-1.18 (m, 6H).	21A

FIG. 2 Continuación

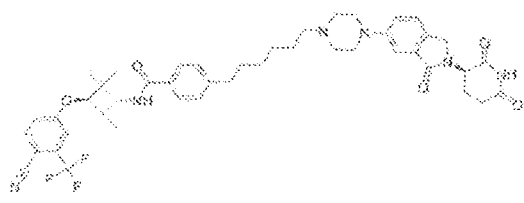
25		A	A	827.4	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): 7.94--7.88 (m, 1H), 7.73--7.67 (m, 2H), 7.45--7.17 (m, 7H), 5.16--4.88 (m, 1H), 4.59--4.09 (m, 4H), 3.71--3.52 (m, 1H), 3.08--3.62 (m, 7H), 2.56--2.01 (m, 5H), 1.76--1.45 (m, 4H), 1.41--1.31 (m, 4H), 1.23 (s, 7H), 1.21 (s, 6H).	25A

FIG. 3

Tabla 3. Compuestos ejemplares

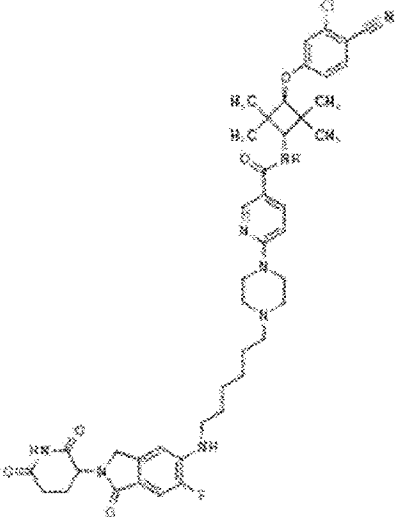
Ej. No.	Estructura del compuesto	Código DC66	M/Z +	RMN ¹ H	Esquema sintético
76		A	827. 3	RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.37-1.49 (4H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 1.62-1.74 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 2.53-2.55 (4H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 3.64-3.68 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.13-4.24 (2H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 6.07 (1H, d, $J = 8.4$Hz), 6.64 (2H, m), 6.79-6.82 (1H, m), 6.96-6.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.91-7.94 (1H, m), 8.04 (1H, brs), 8.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).	57

FIG. 3 Continuación

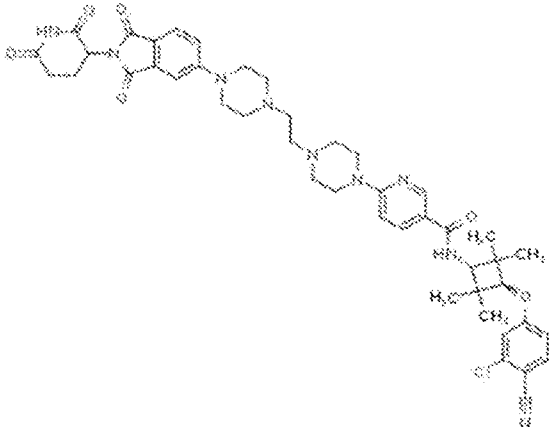
77		RMN ¹H(400 MHz, DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 12H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.43-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).

FIG. 3 Continuación

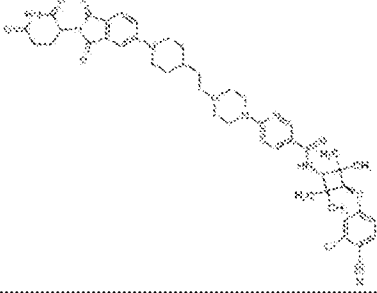
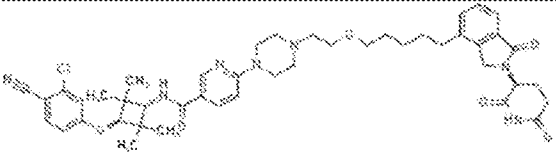
78		A	235.4	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 8H), 3.87 (br, 4H), 4.04-4.07 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).	58
79		A	224.6	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.62 - 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.51 - 4.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 6H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.65 (m, 9H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	30

FIG. 3 Continuación

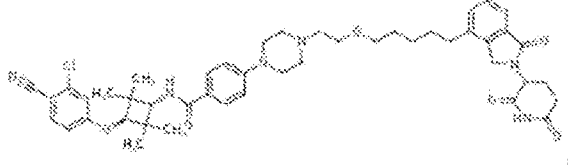
80		A 823. 4	BMNH : (500 MHz, CD₃OD) δ 7.77 - 7.71 (m, 3H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 3H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 4.50 - 4.49 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.19 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	30

FIG. 3 Continuación

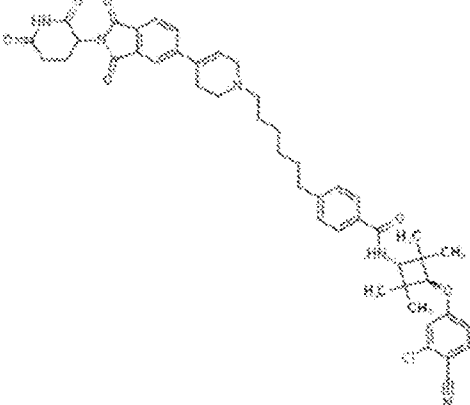
81		A	804. 6	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.10-7.90 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.96-2.70 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.28-1.23 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 12H)	42

FIG. 3 Continuación

82		A	780.4	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.75-7.60 (m, 6H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.49-4.48 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.23-3.22 (s, 2H), 2.91-2.46 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.40-1.30 (s, 4H), 1.28-1.23 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 12H);	27
83		A	822.7	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.44 (s, 4H), 1.72-1.80 (m, 3H), 1.88-1.90 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.05 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.16 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.51-6.54 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	45

FIG. 3 Continuación

84		A	795.4	RMN H : (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 7.89 - 7.86 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.75 - 7.72 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H), 7.62 - 7.59 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.52 - 7.49 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.14 (m, 2 H), 7.04 - 6.94 (m, 4 H), 5.07 - 5.01 (m, 1 H), 4.40 - 4.21 (m, 3 H), 4.08 - 4.02 (m, 3 H), 3.36 - 3.27 (m, 4 H), 2.88 - 2.79 (m, 1 H), 2.71 - 2.55 (m, 4 H), 2.38 - 2.27 (m, 2 H), 1.99 - 1.94 (m, 1 H), 1.79 - 1.74 (m, 2 H), 1.56 - 1.44 (m, 4 H), 1.21 - 1.19 (m, 7 H), 1.10 (s, 6 H);	31

FIG. 3 Continuación

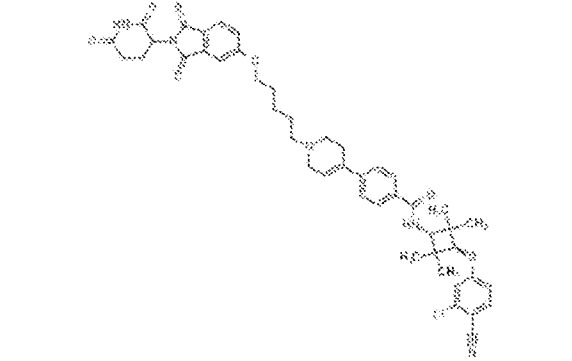
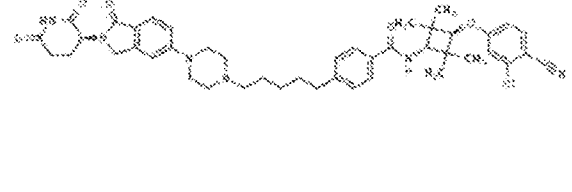
85		A	808.35	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 8.12 (br, 1 H), 7.89 - 7.79 (m, 5 H), 7.54 - 7.51 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.10 - 6.97 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.13 - 5.06 (m, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 2 H), 4.07 - 4.04 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 3.29 - 3.24 (m, 2 H), 2.93 - 2.83 (m, 3 H), 2.60 - 2.56 (m, 5 H), 2.04 - 1.98 (m, 1 H), 1.81 - 1.76 (m, 2 H), 1.61 - 1.59 (m, 2 H), 1.48 - 1.45 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).	45, 50
86		A	779.75	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7.71-7.61 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.86-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.72-2.40 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H).	42

FIG. 3 Continuación

87		A	779. 75	RMN ^1H(400 MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.61(m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-9.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H).	42

FIG. 3 Continuación

88		A	811. 45	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.61 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H).	59

FIG. 3 Continuación

89		A	811.45	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 87.81–7.69 (m, 3H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.42–7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.01–6.88 (m, 3H), 5.17–5.06 (m, 1H), 4.52–4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.75–3.57 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.33–3.12 (m, 4H), 2.95–2.69 (m, 4H), 2.59–2.35 (m, 1H), 2.232.01 (m, 1H), 1.89–1.65 (m, 4H), 1.52–1.38 (m, 4H), 1.33–1.16 (m, 12)	59

FIG. 3 Continuación

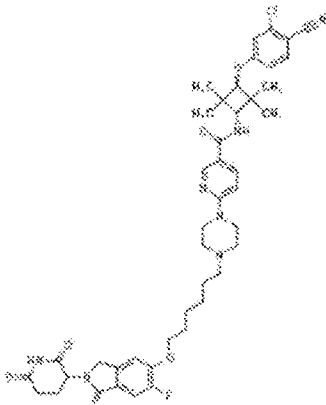
90		A	828.3	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.20 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.49 (6H, m), 1.79 (2H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.98 (1H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 2.29-2.43 (7H, m), 2.56-2.61 (1H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.59 (4H, s), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.14 (2H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.24-4.40 (3H, m), 5.08 (1H, dd, <i>J</i> = 13.2, 4.8 Hz), 6.85 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.52 (1H, d, <i>J</i> = 10.0 Hz), 7.62 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.89-7.97 (2H, m), 8.62 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 11.00 (1H, s).	54, 45

FIG. 3 Continuación

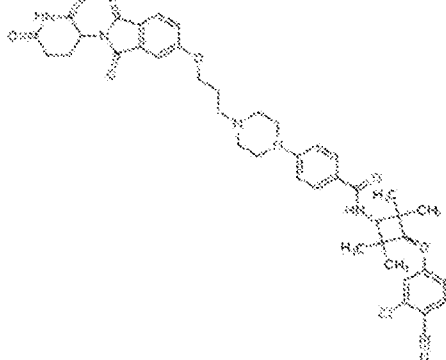
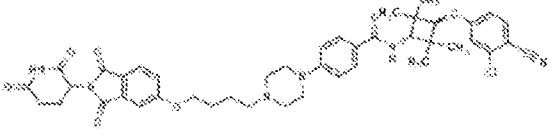
91		A	781.25	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.52-8.20 (brs, 1H), 7.85-7.81 (m, 4H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.09-6.92 (m, 3H), 5.10 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.16 (m, 3H), 3.04 (m, 3H), 2.87-2.42 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 14H);	45
92		A	795.75	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.92-7.66 (m, 4H), 7.56-7.28 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02-6.88 (m, 3H), 5.08 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.28-4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 4.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.62-2.46 (m, 6H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.76 (q, $J = 9.6, 8.3$ Hz, 2H).	45

FIG. 3 Continuación

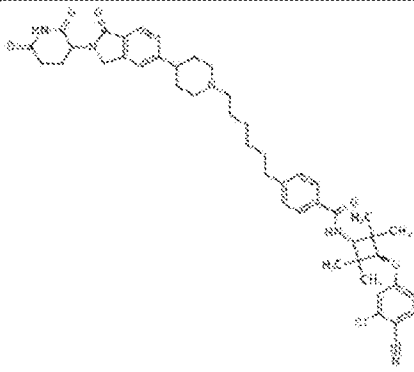
63		A	792	1.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.76-7.71 (m, 4H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.32-3.31 (m, 2H), 2.90-2.36 (m, 10H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.40-1.30 (s, 4H), 1.28-1.23 (d, $J = 16.5$ Hz, 12H).	42

FIG. 3 Continuación

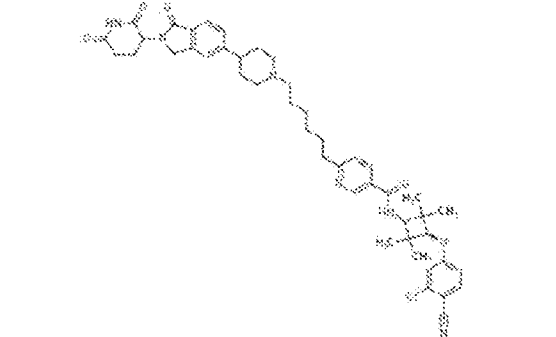
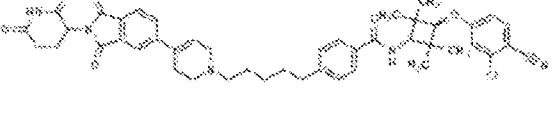
94		A	783.4	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 8.81--7.69 (m, 3H), 7.53--7.46 (m, 1H), 7.42--7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.01--6.88 (m, 1H), 5.17--5.06 (m, 1H), 4.52--4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.75--3.57 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.33--3.12 (m, 4H), 2.95--2.69 (m, 4H), 2.59--2.35 (m, 1H), 2.232.01 (m, 1H), 1.89--1.65 (m, 4H), 1.52--1.38 (m, 4H), 1.33--1.16 (m, 3.2)	27
95		A	790.8	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.1.14 (m, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.34-1.35 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 6H), 2.86-2.956 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 5.14-5.19 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76-7.79 (m, 3H), 7.90-7.97 (m, 4H), 11.14 (s, 1H).	1

FIG. 3 Continuación

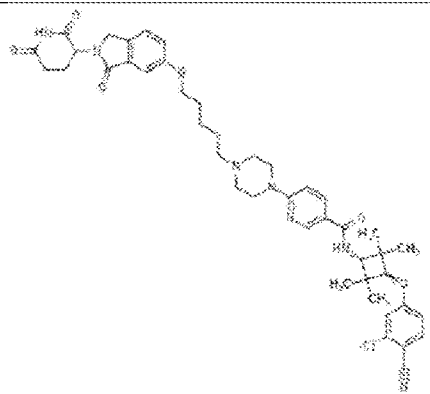
96		A	796. 4	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.68-2.97 (m, 6H), 3.79 (s, 4H), 4.02-4.15 (m, 4H), 4.27, 4.31 (dos singletes, 1H), 4.40, 4.44 (dos singletes, 1H), 5.18-5.23 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89-8.00 (m, 1H), 8.01-8.12 (m, 1H), 8.52-8.66 (m, 1H).	31

FIG. 3 Continuación

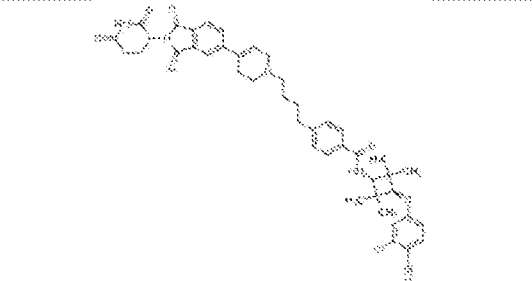
97		A	776.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.66-1.77 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 6H), 2.85-2.91 (m, 3H), 3.28-3.31 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 6.44-6.46 (m, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.97 (br, 1H).	
98		A	776.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.39 - 1.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.75-2.79 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.78-2.96 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.45-4.60 (m, 2H), 5.16-5.19 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.82 (m, 6H).	27

FIG. 3 Continuación

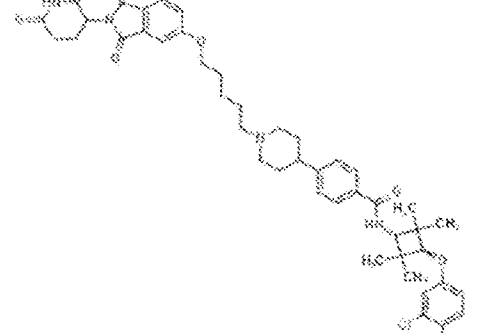
99		A	80B-35	RMN H 01-PH-ARV-LS-024-H-0: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.14 (br, 1 H), 7.89 - 7.74 (m, 5 H), 7.47 7.32 (m, 4 H), 7.18 - 6.96 (m, 2 H), 5.13 - 5.06 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 2 H), 4.05 - 4.02 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 3.27 - 3.34 (m, 2 H), 2.91 - 2.81 (m, 1 H), 2.77 - 2.64 (m, 3 H), 2.60 - 2.54 (m, 3 H), 2.04 - 1.97 (m, 1 H), 1.87 - 1.74 (m, 6 H), 1.70 - 1.62 (m, 2 H), 1.47 - 1.45 (m, 2 H), 1.20 (s, 6 H), 1.11 (s, 6 H),	46

FIG. 3 Continuación

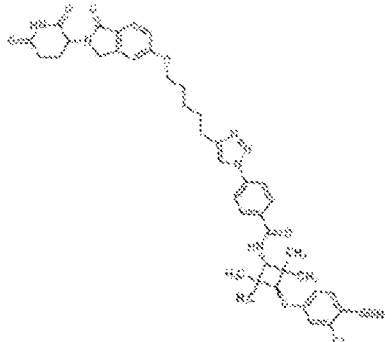
100		A	778. 25	RMN ¹H (300 MHz, DMSO) 8.53 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 5H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.01- 6.96 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.32-4.15 (m, 3H), 4.15-3.77 (m, 3H), 2.89-2.88 (m, 4H), 2.38- 2.20 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H) , 1.77-1.68 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 6H), 1.10-1.01 (m, 6H)	25

FIG. 3 Continuación

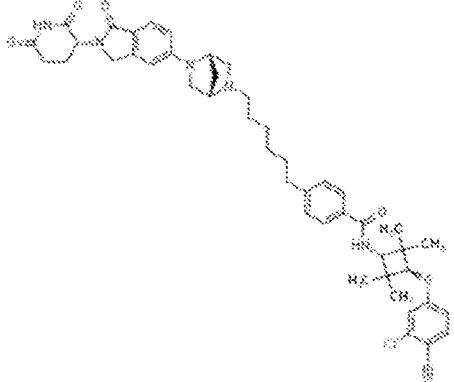
101		A	805.4	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.81-7.55 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 6.39-6.30 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.30-5.19 (m, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 6H), 2.19-1.94 (m, 4H), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.40-1.05 (m, 16H)	42, 52

FIG. 3 Continuación

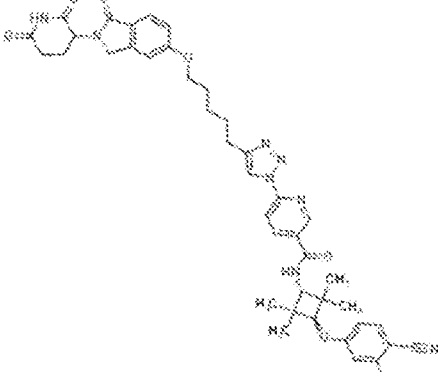
102		A	779.35	RMN ^1H (300MHz, DMSO-d_6): 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.25-8.16 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.36-6.85 (m, 4H), 5.13-4.97 (m, 1H), 4.51-3.99 (m, 6H), 2.98-2.22 (m, 5H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.31-1.08 (m, 13H)	48

FIG. 3 Continuación

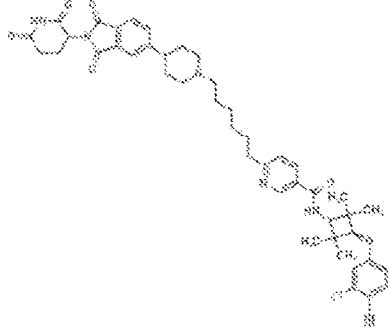
103		A	807. 4	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.49-1.51 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.73-2.95 (m, 6H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.63-3.71 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.16-5.18 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H).	11

FIG. 3 Continuación

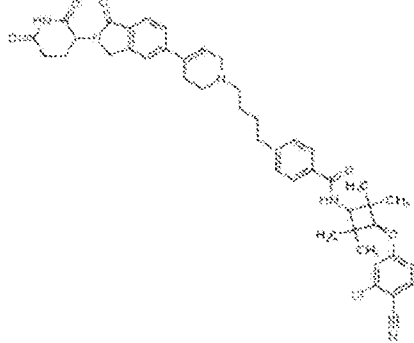
114		A	762. 5	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	11

FIG. 3 Continuación

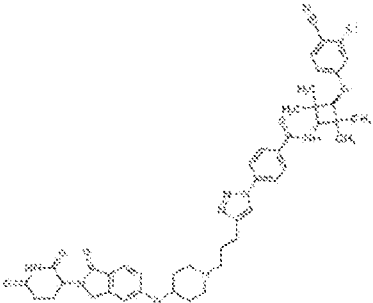
105		A	B33. 4	¹H NMR (JHE-ARV-LS-026-D-0; (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.47 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 4H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 3H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 7H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 7H), 1.32 (s, 6H), 1.25 (s, 6H).	10

FIG. 3 Continuación

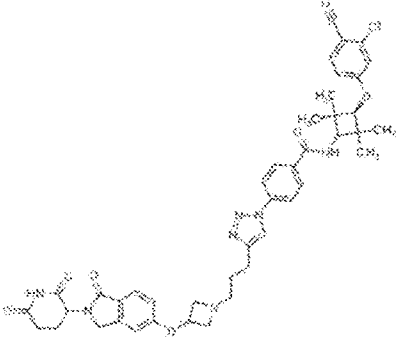
106		A	805.32	RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 8.610 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 5H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 3H), 5.05- 5.00 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.05- 1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 14H);	12, 13

FIG. 3 Continuación

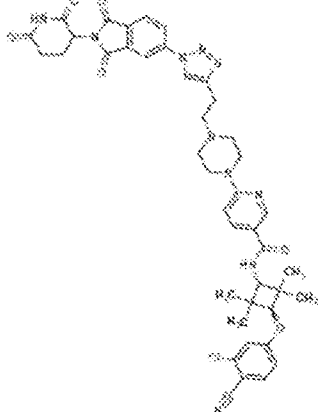
107		A	819	RMN H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.89-8.64 (m, 2H), 8.63-8.40 (m, 2H), 8.13-8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.75-7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15-7.15 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.90-6.88 (d, J=9.6, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17-4.16 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.79-3.32 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.89-2.87 (d, J=6 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 6H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)	4

FIG. 3 Continuación

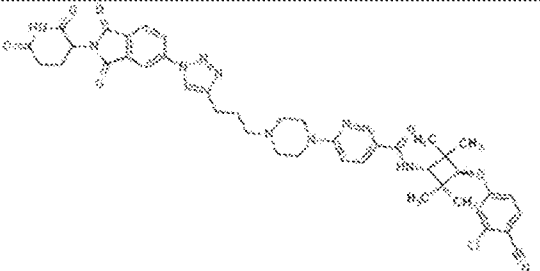
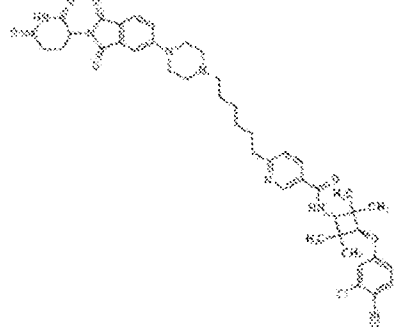
108		A	833.35	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.62-8.68 (m, 2H), 8.43-8.35 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 2.94-2.72 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	7
109		A	808.85	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 2.92-2.49 (m, 9H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H).	11

FIG. 3 Continuación

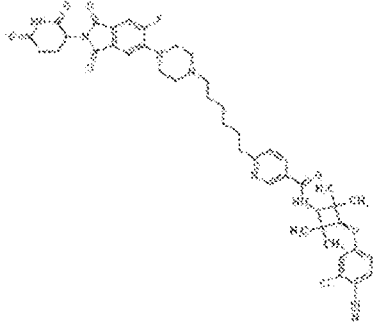
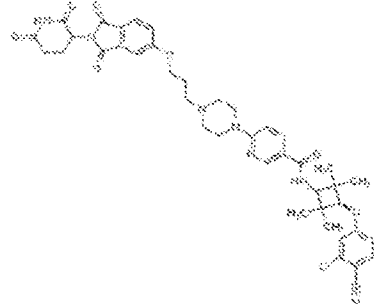
110		A	826.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO): 8.11.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18–7.88 (m, 3H), 7.78–7.69 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.49–7.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16–6.96 (m, 1H), 5.17–5.06 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11–3.98 (m, 1H), 3.37–3.18 (m, 4H), 2.97–2.75 (m, 3H), 2.62–2.51 (m, 4H), 2.48–2.37 (m, 2H), 2.36–2.28 (m, 2H), 2.12–1.07 (m, 1H), 1.78–1.63 (m, 2H), 1.49–1.29 (m, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	11
111		A	782.28	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99–2.03 (m, 3H), 2.54–2.62 (m, 6H), 2.85–2.94 (m, 1H), 3.63 (br, 4H), 4.06 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.24–4.31 (m, 3H), 5.10–5.15 (m, 1H), 6.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.99–7.02 (m, 1H), 7.21 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.36–7.38 (m, 1H), 7.45 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 11.13 (s, 1H).	45

FIG. 3 Continuación

112		RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 5H), 2.59-2.84 (m, 7H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.31-3.41 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H).	45
113		RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.86-1.89 (m, 4H), 2.01-2.05 (m, 3H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.99-5.03 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).	46

FIG. 3 Continuación

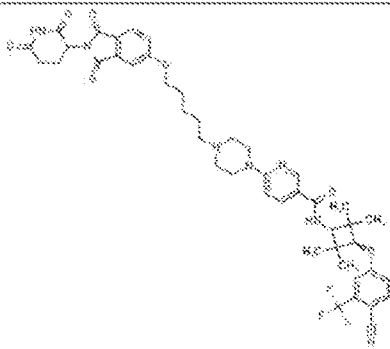
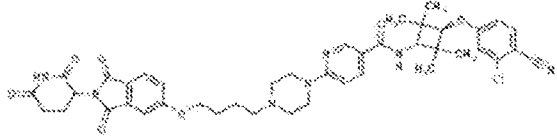
114		A	544.32		45	
115		A	796.4	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0.88-0.93 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68-2.75 (m, 4H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 4.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).		47

FIG. 3 Continuación

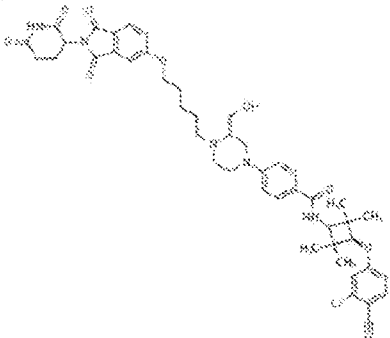
116		A	839. 45	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 - 7.71 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 5.11 - 5.08 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 6H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	14, 15

FIG. 3 Continuación

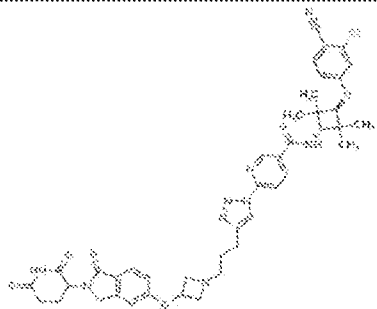
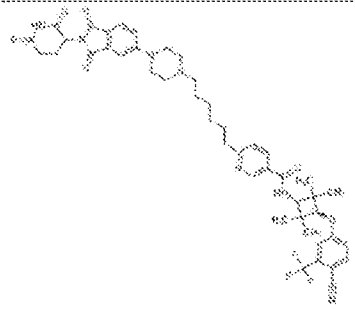
117		A	806.25	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.93--8.81 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.18--8.12 (m, 1H), 7.82--7.69 (m, 1H), 7.61--7.48 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89--6.78 (m, 3H), 6.36--6.25 (m, 1H), 5.24--5.15 (m, 1H), 4.96--4.82 (m, 1H), 4.49--4.18 (m, 3H), 4.12--3.96 (m, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.97--2.77 (m, 5H), 2.43--2.15 (m, 2H), 2.07--1.68 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)	2
118		A	842.85	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.17--8.08 (m, 1H), 7.93--7.88 (m, 1H), 7.71--7.66 (m, 1H), 7.43--7.29 (m, 3H), 7.26--7.17 (m, 2H), 5.11--5.02 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.49--3.43 (m, 4H), 2.92--2.58 (m, 9H), 2.46--2.37 (m, 2H), 2.13--2.02 (m, 1H), 1.81--1.72 (m, 2H), 1.58--1.49 (m, 2H), 1.41--1.33 (m, 4H), 1.27--1.18 (m, 12H)	11

FIG. 3 Continuación

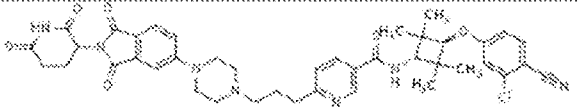
119		A	752.3	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.1$, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.21 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.01 (dt, $J = 17.9$, 7.4 Hz, 4H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.29-2.03 (m, 5.8 Hz, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).	28
120		A	766.25	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (m, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.1$, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.6$, 1.9 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 2.3$, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.39 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.12-3.00 (m, 4H), 3.00-2.82 (m, 4H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.20 (s, 6H).	1

FIG. 3 Continuación

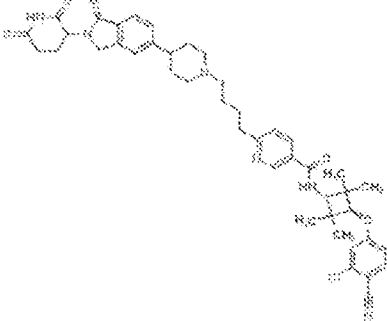
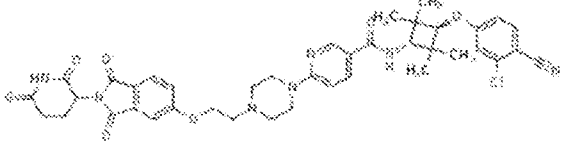
121		A	765.8	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.86-1.88 (m, 4H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 3H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 3H), 3.67-3.70 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 5.15-5.17 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H).	27
122		A	768.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 3H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.48-8.54 (m, 1H).	47

FIG. 3 Continuación

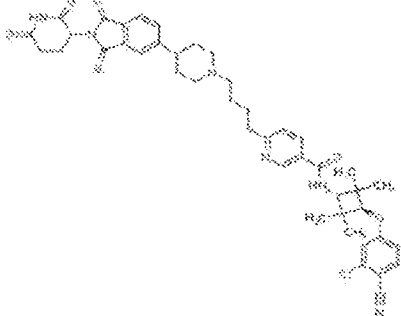
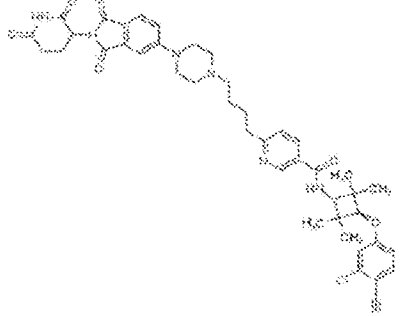
123		A	779.35	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94-8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.87-8.84 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.68-7.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.01-6.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.36-6.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.20-4.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.41-3.38 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.96-2.74 (m, 8H), 2.43-2.40 (d, J=14.2 Hz, 2H), 2.20-2.15 (m, 3H), 1.98-1.95 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)	1
124		A	780.4	HNH (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91-8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 3H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.16-7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 2.98-2.72 (m, 11H), 2.14-2.13 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.26 (s, 2H)	1

FIG. 3 Continuación

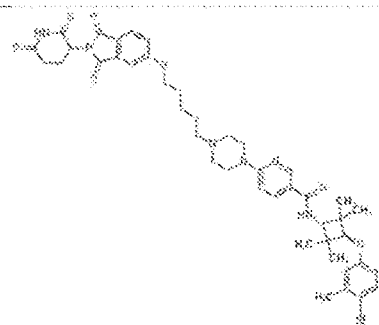
125		A	766. 7	RMN H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91-8.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.34-8.17 (m, 3H), 7.86-7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.62-3.58 (d, J=13.2 Hz, 4H), 3.17 (s, 4H), 3.01-2.95 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.32- 1.25 (d, J=26 Hz, 12H);	1, 16
126		A	790. 05		45

FIG. 3 Continuación

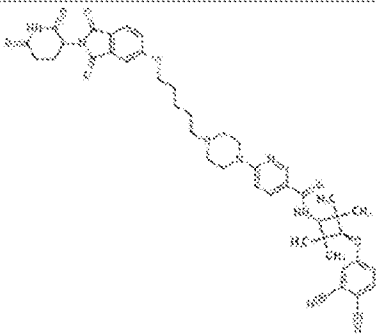
127		A		45

FIG. 3 Continuación

128		A	781.4	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.27-1.43 (m, 5H), 1.65-1.71 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 4H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 2H), 4.05-4.07 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.08-5.18 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.28-7.57 (m, 3H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.99-8.06 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)	83
129		A	821.5	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.04-1.06 (m, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.73-1.85 (m, 3H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.82-2.97 (m, 4H), 3.30-3.32 (m, 4H), 3.42-3.44 (m, 4H), 4.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.37-4.43 (m, 2H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 11.07 (s, 1H)	49

FIG. 3 Continuación

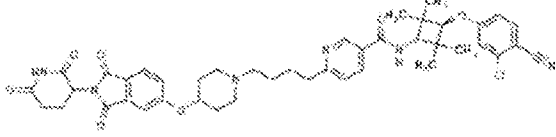
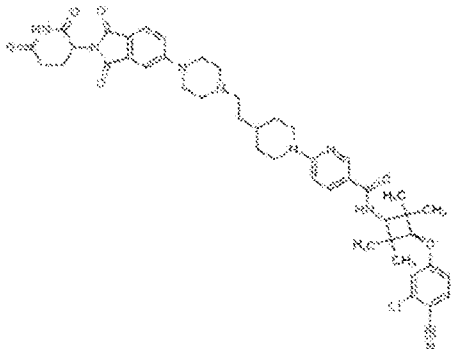
130		A	785 5	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.38-1.38 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 5H), 2.83-2.98 (m, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.09, 5.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	83
131		A	835 5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.43-1.44 (m, 2H), 1.62-1.63 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 4H), 3.17-3.45 (m, 8H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.39-4.42 (m, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.90-7.93 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	23

FIG. 3 Continuación

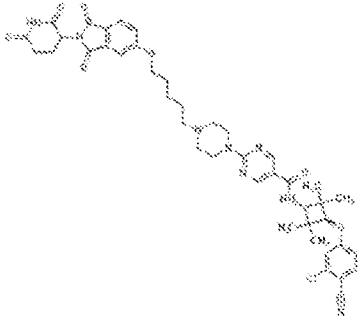
132		A	811.4	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 8.78 (s, 2H), 7.85-7.79(m, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.42-7.39(m, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.14- 7.10 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.15-5.06(m, 1H), 4.29- 4.03(m, 8H), 2.95-2.69(m, 9H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.96- 1.87 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.28- 1.21 (d, $J = 20.4\text{Hz}$, 12H).	B

FIG. 3 Continuación

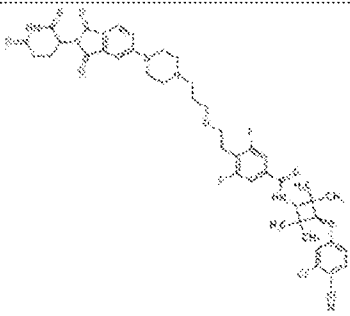
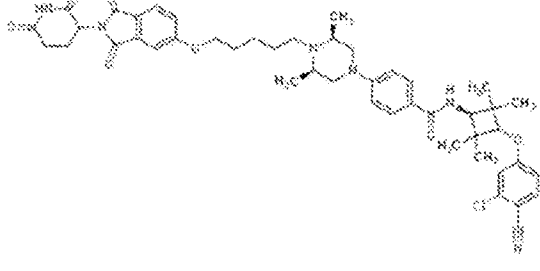
133		A	845. 3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.23 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.31-3.46 (m, 3H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.01-6.21 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).	84
134		A	837. 3	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 21.4, 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.88 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.72-2.50 (m, 5H), 2.42 (s, 1H), 2.34 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 2.03 (dq, J = 13.5, 5.6, 4.6 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.19	21

FIG. 3 Continuación

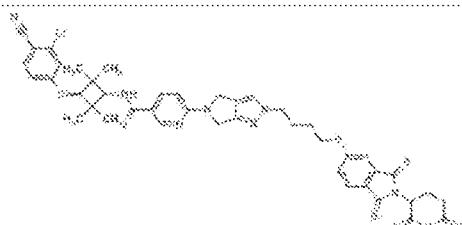
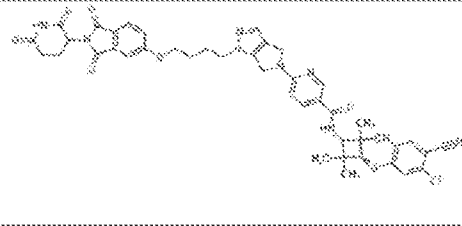
135		A	819.5	(s, 6H), 1.14-0.95 (m, 12H). RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 11.12 (s, 1H).	55
136		A	819.53	(s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 11.12 (s, 1H).	85

FIG. 3 Continuación

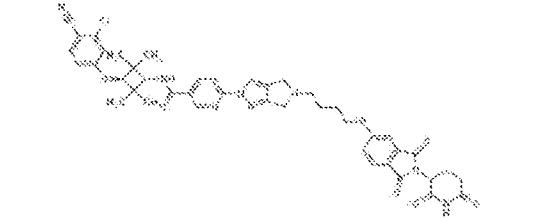
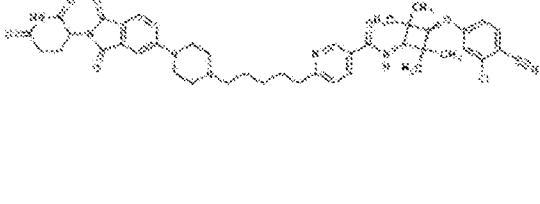
137		A	819. 27	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.72-2.04 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 4H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.09-4.27 (m, 6H), 4.98-5.03 (m, 1H), 6.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).	86
138		A	784. 45	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.04 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 8.00-7.80 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.14 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.00-2.73 (m, 3H), 2.73-2.51 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 4H), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.47 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.30 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	8

FIG. 3 Continuación

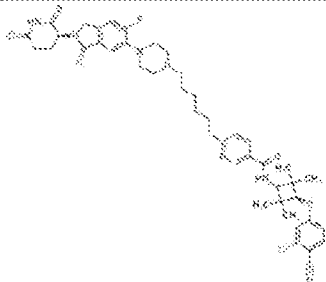
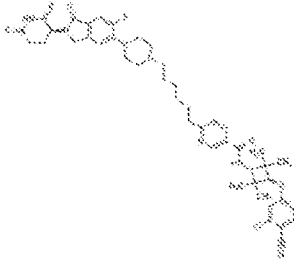
130		A	812 55	RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) 8.845 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.75- 6.72 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.83- 2.62 (m, 7H), 2.60-2.09 (m, 4H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.32-1.16 (m, 16H)	20
130		A	812 55	RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) 8.85 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.18- 6.15 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.36-4.00 (m, 4H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.87-2.59 (m, 7H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.79-1.50 (m, 7H), 1.41-1.16 (m, 16H)	11, 16

FIG. 3 Continuación

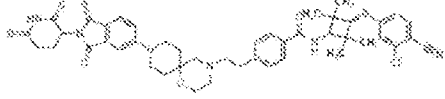
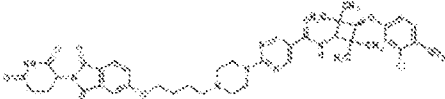
141		A	821.50	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77-7.50 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.87-2.42 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 12H)	39
142		A	797.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.83 (dd, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.29 -- 4.13 (m, 3H), 4.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.95 -- 2.76 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 2.45 -- 2.30 (m, 6H), 2.00 (dd, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 1H), 1.69 (dq, $J = 46.8, 7.0$ Hz, 4H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 6H)	40

FIG. 3 Continuación

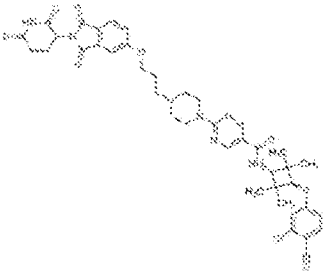
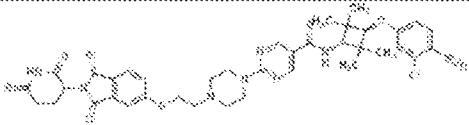
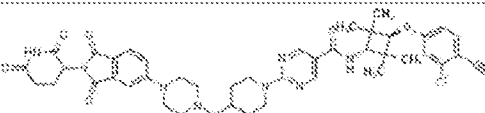
143		A	783.55	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.21-7.63 (m, 3H), 7.60-7.16 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.56 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.13 (d, J = 30.8 Hz, 2H).	9
144		A	769.3	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.69 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.93-7.74 (m, 3H), 7.54 (s, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.88-4.47 (m, 4H), 4.27 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.92-3.63 (s, 4H), 3.39 (d, J = 54.5 Hz, 4H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.57 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).	9
145		A	822.57	RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8.70 (s, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.51 (m, 4H).	48

FIG. 3 Continuación

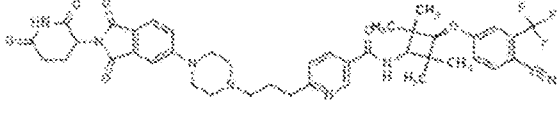
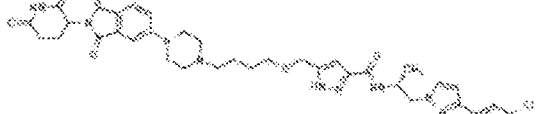
				3.03-2.95 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 6H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 12H);	
146		A	500.21	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8.1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 3H), 2.88-2.96 (m, 3H), 3.83-3.40 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 4.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	1
147		A	781.51	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.1.42-1.58 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 6H), 2.62-2.70 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 7H), 4.24-4.50 (m, 5H), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 13.28 (s, 1H).	17a

FIG. 3 Continuación

148		A	835.8	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 7.76-7.64 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 5H), 2.41-2.29 (m, 6H), 2.11-2.03 (m, 3H), 1.86-1.64 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 12H);	39
149		A	801.5	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 19.0, 8.4$ Hz, 3H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.08 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.64 (ddd, $J = 24.3, 9.7, 5.1$ Hz, 3H), 3.43 (dt, $J = 18.6, 4.7$ Hz, 6H), 3.03-2.82 (m, 4H), 2.64-2.51 (m, 2H);	37

FIG. 3 Continuación

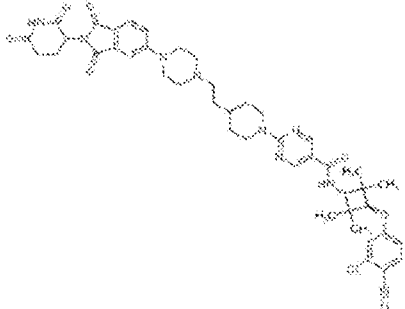
				2.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.02 (dt, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	
150		A	836.6	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 8.69 (s, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 5.95-5.88 (m, 1H), 4.98-4.81 (m, 3H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.11-2.60 (m, 11H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 5H), 1.24-1.21 (m, 12H)	32

FIG. 3 Continuación

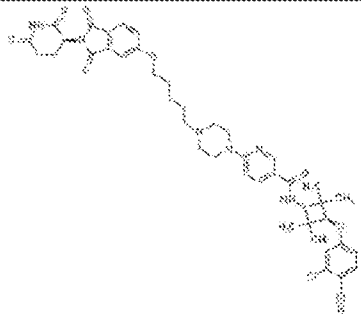
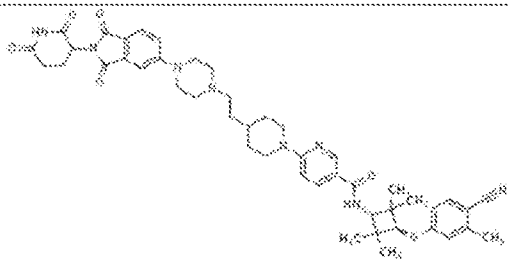
151		A	810. 23		14a
152		A	815. 32		17

FIG. 3 Continuación

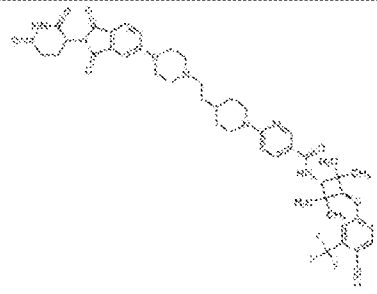
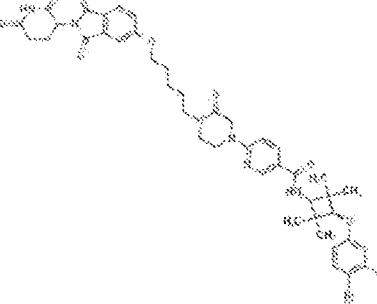
153		A	859. 28		17
154		A	824. 21	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.12 (m, 1H).	57

FIG. 3 Continuación

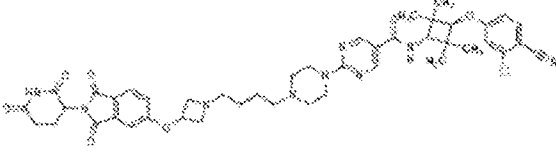
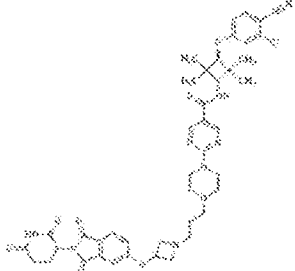
155		A	852-25	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.17 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 1H), 2.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.62-2.73 (m, 4H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 6H), 4.10 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.09 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 2H).	73
156		A	838-23	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.49-1.60 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.29-2.49 (m, 7H), 2.53-2.64 (m, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.06-5.16 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 11.14 (s, 1H).	73

FIG. 3 Continuación

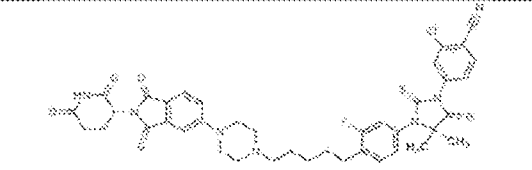
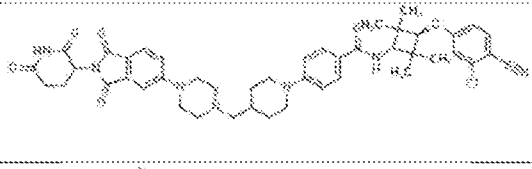
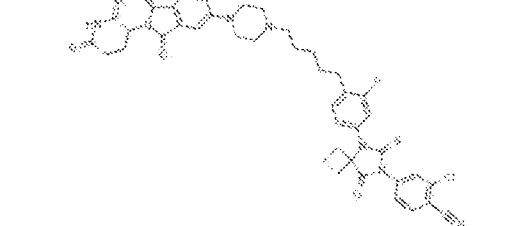
157		A	784.1	¹H RMN - PEG-ARV-LS-031-M-0: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 11.10 (br, 1H), 8.20-8.17 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.34-7.15 (m, 4H), 5.11-5.05 (m, 3H), 3.42-3.35 (m, 4H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 4H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.62 (s, 8H), 1.60-1.37 (m, 2H).	48
158		A	820.35	¹H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.26-6.97 (m, 1H), 6.96-6.79 (m, 4H), 6.12-6.09 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.89-3.39 (m, 5H), 3.20-2.50 (m, 8H), 2.49-1.60 (m, 6H), 1.26-1.20 (m, 15H).	48
159		A	796.65	¹H RMN 06-PH-ARV-LS-031-A-0: (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.96-7.93 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 5.09-5.05 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 4H), 2.82-2.42 (m, 15H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 3H), 1.48-1.46 (m, 2H).	48

FIG. 3 Continuación

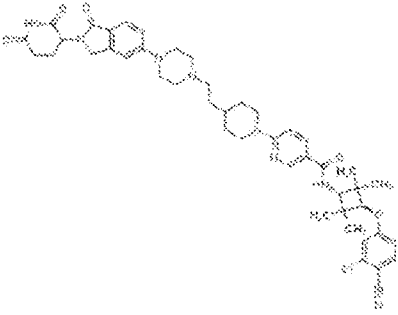
166		A	821.35	RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.70 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 17.5, 8.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 14.6, 8.6, 2.1$ Hz, 3H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.57 (dd, $J = 9.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 4H), 2.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.00 (qd, $J = 8.2, 3.9$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 8H).	41

FIG. 3 Continuación

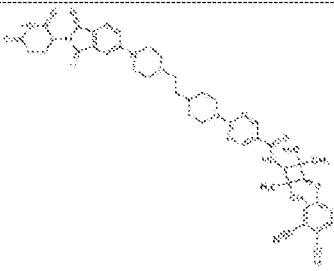
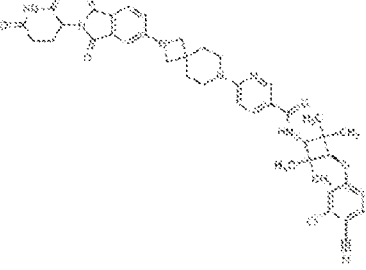
161		A	827 45	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 3H), 7.36 - 7.17 (m, 3H), 5.03 (dd, $J=12.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.00 - 2.76 (m, 3H), 2.67 (dt, $J=3.7, 1.9$ Hz, 4H), 2.41 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.07 (s, 8H)	17
162		A	764 3	RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.22- 7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.80-6.79 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.08- 5.03 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.08- 4.05 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.67 (s, 4H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.01-1.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)	44

FIG. 3 Continuación

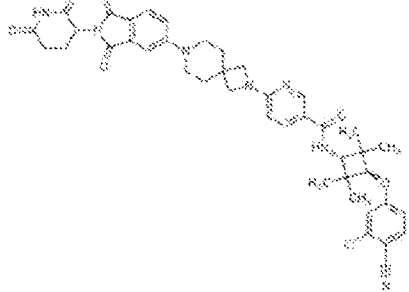
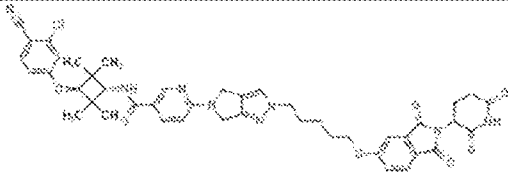
163		A	764.35	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.66-7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.39-6.36 (d, J=9Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	19
164		A	833.54	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.74-1.96 (m, 4H), 1.96-2.16 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.55 (s, 3H), 5.07-5.18 (m, 1H), 5.62 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.43 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.06-11.19 (m, 1H);	85

FIG. 3 Continuación

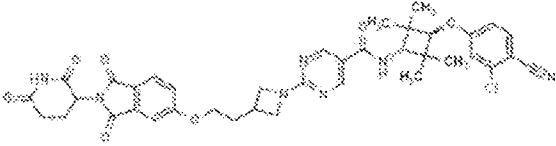
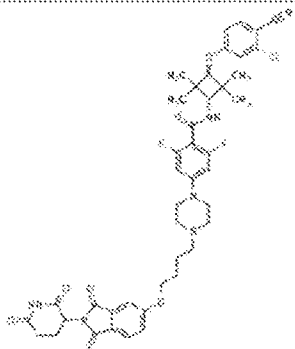
165		A	740 46	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.1 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 5H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 11.12 (s, 1H).	88
166		A	831 59	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.44-2.49 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.66 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	89

FIG. 3 Continuación

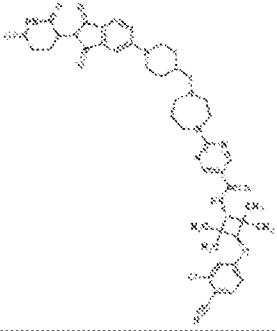
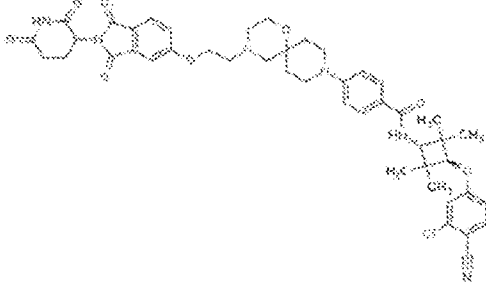
167		A	836.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3.11 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.73-1.83 (m, 5H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.74 (s, 2H), 2.91-2.97 (m, 3H), 3.82-3.86 (m, 4H), 4.01-4.03 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 11.10 (s, 1H).	49
168		A	837.75	RMN ¹ H - PH. ARV. LS-032-D-0: (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.11 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 22.3, 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.69 (s, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).	47

FIG. 3 Continuación

169		A	851.25	¹H NMR -PH-ARV-LS-032-F-0: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 19.4, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 3H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 3H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.31 – 4.14 (m, 3H), 4.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.62 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.07 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 2.01–1.88 (m, 5H), 1.55 (dd, <i>J</i> = 12.6, 8.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	47

FIG. 3 Continuación

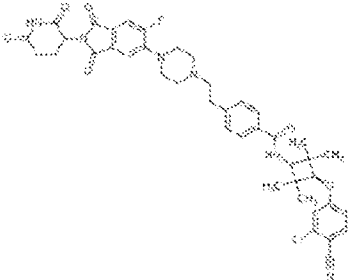
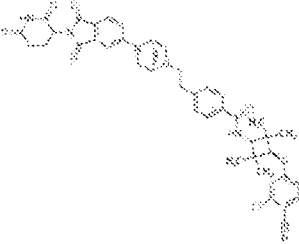
170		A	769.3	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 8.12 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.60-7.25 (m, 5H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.21- 6.18 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 4H), 2.93- 2.68 (m, 10H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 13H);	1
171		A	769.6	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.770-7.66 (m, 3H), 7.69 (d, $J =$ 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 2H), 6.84 (dd, $J =$ 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, $J =$ 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.46 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.88-2.61 (m, 8H), 2.13-1.87 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.19 (s, 6H);	1

FIG. 3 Continuación

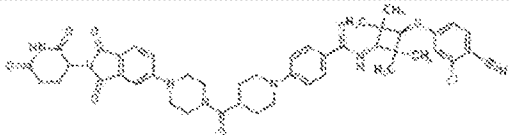
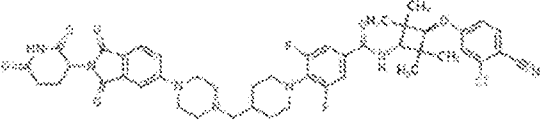
172		A	834.56	
173		A	856.56	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.21-1.22 (m, 6H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 4H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 11.09 (s, 1H).

FIG. 3 Continuación

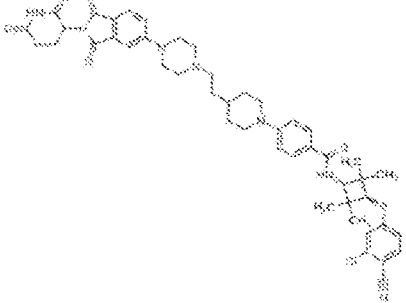
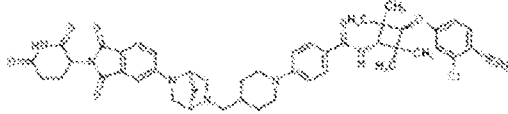
174		A	834.55	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 8.11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 15.3, 8.5 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.13 (m, 2H), 7.03-6.87 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.28 (s, 5H), 2.93-2.69 (m, 4H), 3.0-2.6 (m, 4H), 2.54 (d, J = 16.1 Hz, 5H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.18 (s, 8H), 1.09 (s, 6H).	23
175		A	832.3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 7.74 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 3H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 6.3, 3.1 Hz, 3H), 6.93-6.83 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.94-2.70 (m, 5H), 2.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.24 (s, 6H).	35

FIG. 3 Continuación

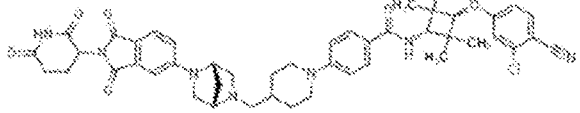
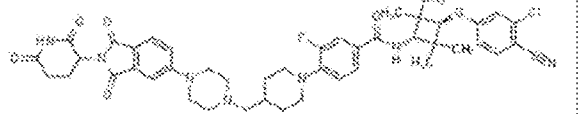
176		A	832.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (td, J = 6.3, 3.1 Hz, 3H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.90-2.79 (m, 5H), 2.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).	35
177		A	838.57	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.61-2.62 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 2H), 4.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 9.65 (br, 1H), 11.11 (s, 1H).	49

FIG. 3 Continuación

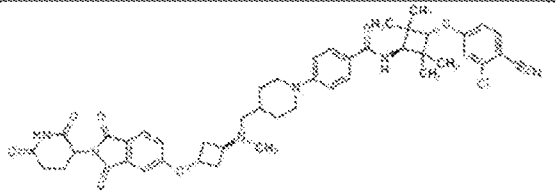
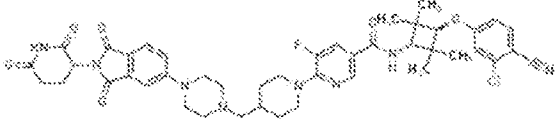
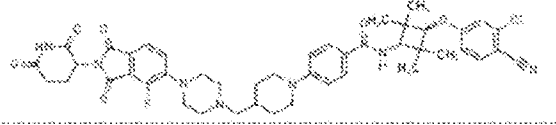
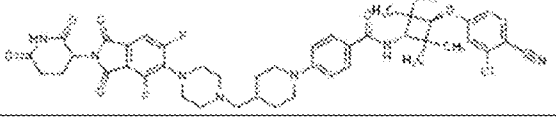
178		A	805 2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): 87.80-7.78 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.13-3.12 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 6H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.32-1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).	51
179		A	839. 57		49
180		A	838. 57		49
181		A	856 56		49

FIG. 3 Continuación

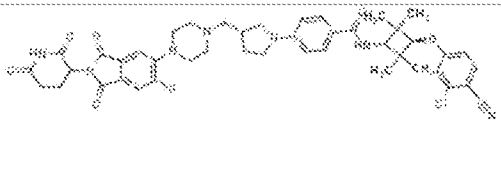
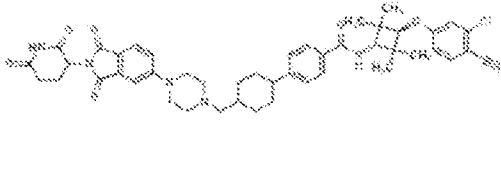
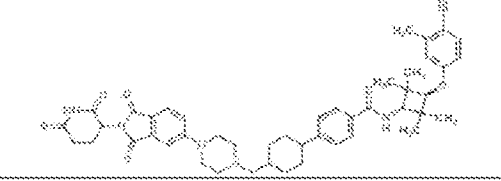
182		A	824.45	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.10 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.58-6.51 (m, 2H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 6H), 3.09-2.73 (m, 2H), 2.70-2.38 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 1H), 1.24-1.13 (d, J=33 Hz, 12H).	46
183		A	819.58	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.07-1.07 (2H, m), 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.49-1.69 (5H, m), 1.80-2.02 (4H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 2.50-2.50 (2H, m), 2.61-2.91 (1H, m), 3.20-3.35 (4H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 4.06 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.03-5.07 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.73-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	90
184		A	796.53	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.97-1.07 (2H, m), 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.46-1.69 (5H, m), 1.81-2.02 (4H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.39-2.41 (1H, m), 2.45 (3H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 4.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.23 (1H, s), 5.02-5.07 (1H, m), 6.80-6.83 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.67-7.73 (5H, m), 11.10 (1H, s).	90

FIG. 3 Continuación

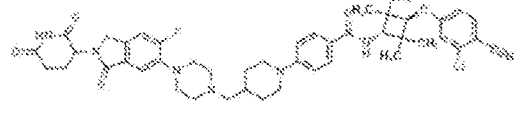
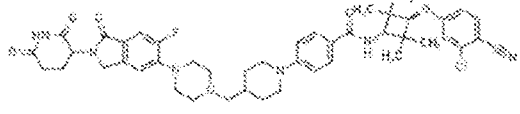
185		A	B24, 35	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.83-7.80 (m, 1H), 7.63-7.39 (m, 4H), 7.19-7.05 (m, 1H), 6.90-6.71 (m, 4H), 6.04-6.01 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.38-4.07 (m, 3H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.81-3.30 (m, 4H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.89-2.55 (m, 6H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 15H).	20, 33
186		A	B24, 35	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.81-7.80 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 6.90-6.71 (m, 5H), 6.04-6.01 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.37-4.06 (m, 3H), 3.97-3.41 (m, 5H), 3.12-3.06 (m, 3H), 2.88-2.42 (m, 7H), 2.30-2.15 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 15H).	41

FIG. 3 Continuación

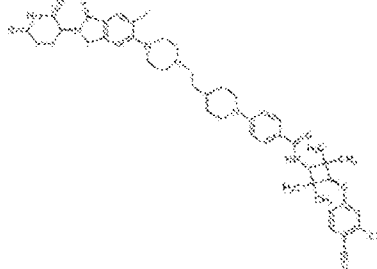
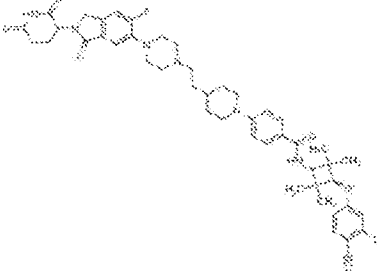
187		A	83B. 38	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) 10.96 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.01- 6.93 (m, 3H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.30- 3.28 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.07- 1.95 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.30-1.05 (m, 14H);	33
188		A	83B. 4	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 10.96 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.48-7.20 (m, 4H), 7.02-6.93 (m, 3H), 5.09- 5.05 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.11- 3.05 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.39-2.26 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 1H), 1.75- 1.70 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 3H), 1.31-1.05 (m, 14H);	33

FIG. 3 Continuación

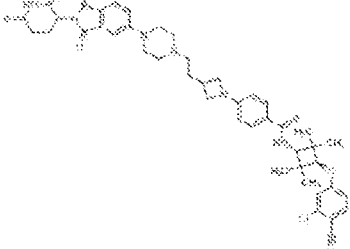
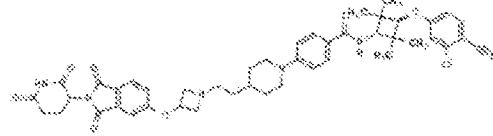
189		A	806. 4	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.11.64 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.3, 8.5 Hz, 3H), 7.44-7.13 (m, 4H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.99 (q, J = 8.1, 7.6 Hz, 3H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.96-2.47 (m, 4H), 2.47 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	34
190		A	821. 35	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO): 8 11.11 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 5.18-5.00 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.32-1.14 (m, 10H), 1.12 (s, 6H).	23

FIG. 3 Continuación

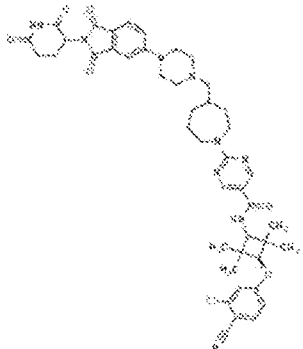
191		A	836 5	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 6H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.34-3.76 (m, 7H), 3.53-3.67 (m, 3H), 3.72-3.89 (m, 3H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.05-5.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.67-7.78 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 2H), 11.09 (s, 1H).	49

FIG. 3 Continuación

192		A	805- 56	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37–1.57 (4H, m), 1.86–2.03 (5H, m), 2.32–2.42 (2H, m), 2.54–2.63 (2H, m), 3.67 (4H, brs), 2.84–2.91 (1H, m), 3.44 (4H, brs), 4.05 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 4.31 (1H, s), 5.07 (1H, dd, $J = 5.6, 9.2 \text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8 \text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.75–7.77 (1H, m), 7.33–7.35 (3H, m), 7.67–7.69 (1H, m), 7.70–7.75 (3H, m), 7.89–7.92 (1H, m), 11.19 (1H, s).	94
193		A	810- 35	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 3.60 (s, 1H), 7.99–7.95 (m, 1H), 7.83–7.70 (m, 2H), 7.42–7.31 (m, 2H), 7.13–7.12 (s, 1H), 7.00–6.86 (m, 2H), 5.09–5.08 (m, 1H), 4.37–4.14 (m, 6H), 3.19–3.13 (m, 2H), 2.89–2.73 (m, 7H), 2.20–2.03 (m, 3H), 1.29–1.22 (m, 18H);	3

FIG. 3 Continuación

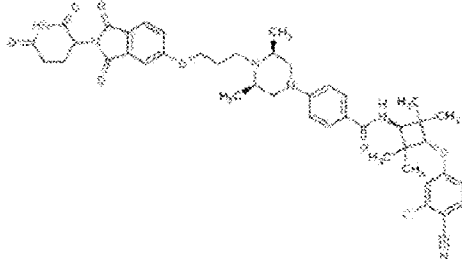
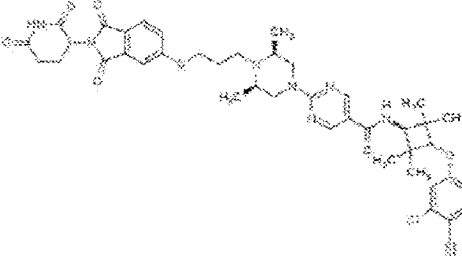
192		A	809. 2	RMN ¹H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄): δ 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 5.12 (dd, <i>J</i> = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.96-2.69 (m, 5H), 2.60 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.03 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 9H).	21
195		A	811. 3	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.03 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (m, 12H).	3

FIG. 3 Continuación

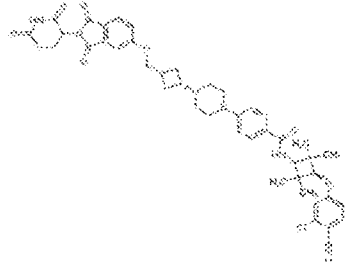
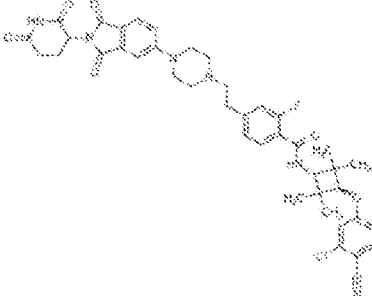
196		A	607.54	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.58-7.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.37-7.36 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.12-6.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.62 (s, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).
197		A	769.5	

FIG. 3 Continuación

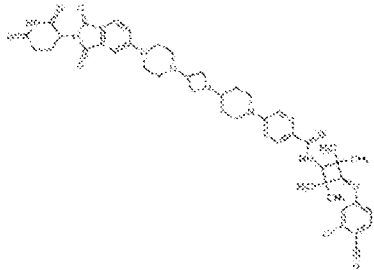
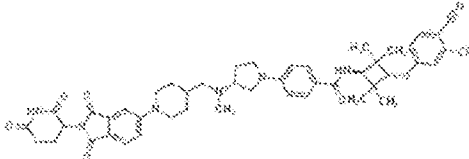
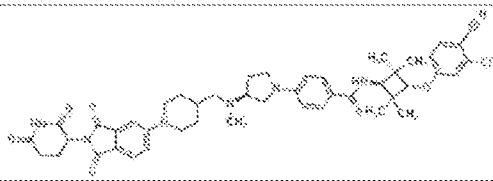
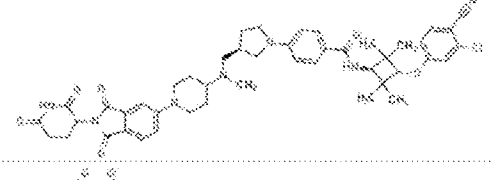
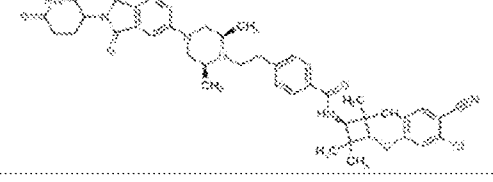
198		A	881 6	36
199		A	834 55	49

FIG. 3 Continuación

200		A	834.58	48
201		A	834.58	48
202		A	775.35	22

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD)
7.78-7.68 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.11-2.71 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 18H);

FIG. 3 Continuación

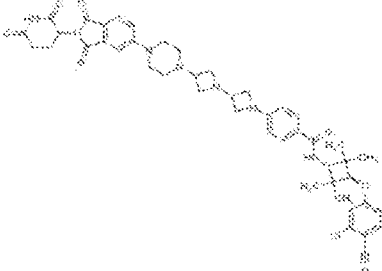
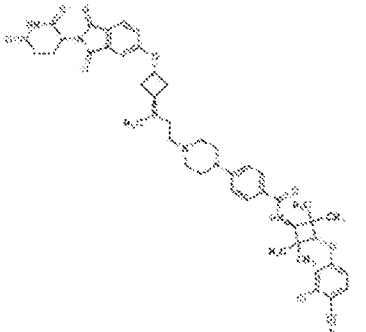
203		A	833.25	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 19.0, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (ddd, J = 24.3, 9.7, 5.4 Hz, 3H), 3.43 (dd, J = 18.6, 4.7 Hz, 6H), 3.03 - 2.62 (m, 4H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.02 (d, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	36
204		A	850.25	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8.78-7.70 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.32-3.30 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 7H), 2.58-2.46 (m, 6H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).	51

FIG. 3 Continuación

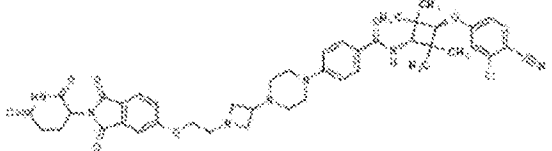
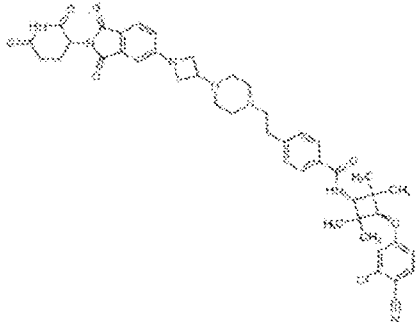
205		A		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 11.12 (s, 1H), 7.92-7.73 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.20-6.95 (m, 3H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.32- 3.23 (m, 4H), 2.96-2.94 (m, 6H), 2.61-2.50 (m, 7H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.23 (s, 6H);	93
206		A	806. 56		

FIG. 3 Continuación

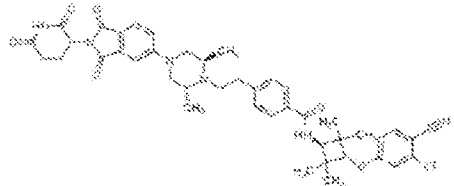
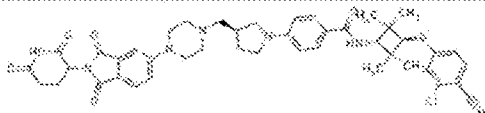
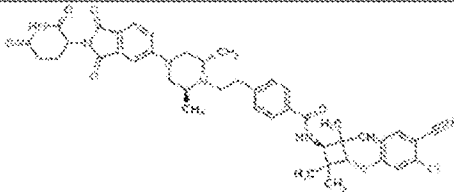
207		A	779.25	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) 7.78-7.64 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12-6.95 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.18-2.63 (m, 7H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 18H).	22
208		A	806.55		49
209		A	779.1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 8.14.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 2H), 3.00 (td, J = 6.4, 3.4 Hz, 2H), 2.91-2.62 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 0.98 (d, J =	22

FIG. 3 Continuación

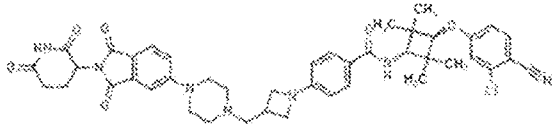
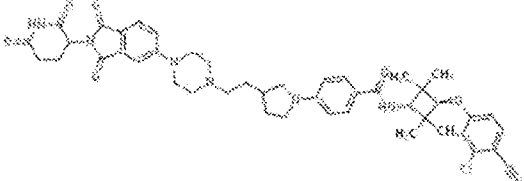
210		A	792.4	6.2 Hz, 6H). RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.92-7.89 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.45-7.42 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.25 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.45-6.42 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 8H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	40
211		A	820.58		

FIG. 3 Continuación

Entry	Chemical Structure	Label	MW	Yield (%)
212		A	836.55	5
213		A	838.56	49
214		A	824.59	

FIG. 3 Continuación

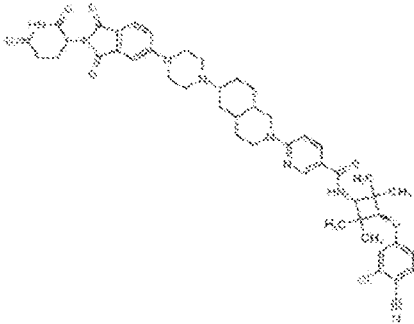
215		A	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.7, 5.6$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 19.6$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 2.86 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.20 (m, 7H), 1.16 (m, 10H)	94

FIG. 3 Continuación

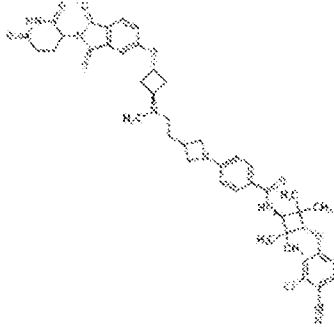
216		A	821. 4	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.97 (td, $J = 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 3H), 3.54 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.40 (dt, $J = 12.7, 6.6$ Hz, 2H), 2.22 (q, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.12-2.00 (m, 4H), 1.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	51

FIG. 3 Continuación

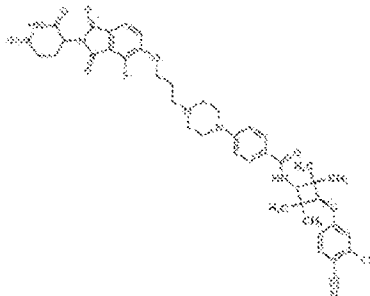
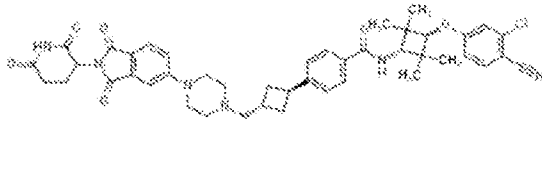
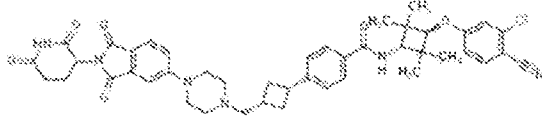
217		A	789.52		
218		A	791.3	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.73-1.78 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.42-2.49 (5H, m), 2.53-2.60 (6H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.43 (5H, s), 4.06 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.32 (1H, s), 5.07 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 12.8 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31-7.33 (3H, m), 7.67 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.73-7.79 (3H, m), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.0 (1H, s).	56
219		A		RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.98-2.02 (1H, m), 2.15-2.49 (5H, m), 2.52-2.67 (8H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.44 (5H, s), 3.64-3.68 (1H, m), 4.06 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.07 (1H, dd, <i>J</i> = 5.6, 12.8 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.25 (1H,	56

FIG. 3 Continuación

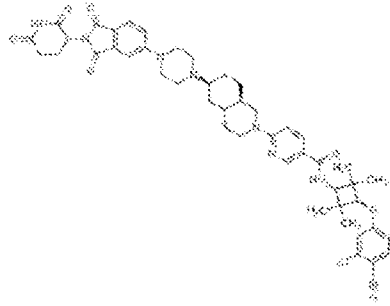
220		A	δ , $J = 8.8$ (Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 11.0 (1H, s).	54
			RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 11.06 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98-7.83 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.6$, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.59 (m, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.72 (t, $J = 13.2$ Hz, 4H), 1.60-1.37 (m, 3H), 1.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.11 (s, 6H).	

FIG. 3 Continuación

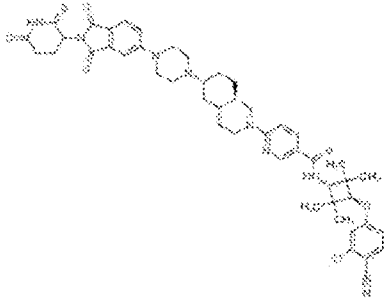
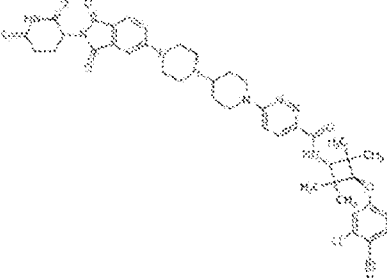
221		A		RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11.07 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 13.5, 12.0 Hz, 2H), 2.88 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 5H), 2.38 (s, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.87-1.49 (m, 9H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	94
222		A	908.3	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11.08 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.0, 3.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.05 (s, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> = 31.4 Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).	92

FIG. 3 Continuación

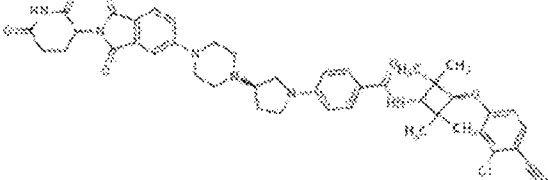
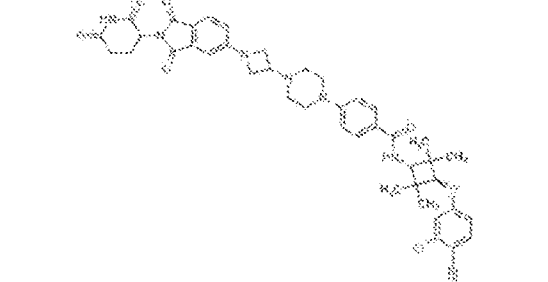
223		A	792.3	26	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.5 Hz, 3H), 7.43–7.36 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.56 (s, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.97 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.83–2.56 (m, 5H), 2.53–2.04 (m, 2H), 1.88 (m, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 27.9 Hz, 6H), 1.04 (d, <i>J</i> = 27.9 Hz, 6H).
224		A	778.5	19	RMN ¹H -PI-ARV-1.S-049-Q-0 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 11.08 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.06–6.95 (m, 3H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.23–4.12 (m, 2H), 4.11–4.01 (m, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.41 (p, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.94–2.80 (m, 1H), 2.64–2.51 (m, 4H), 2.50–2.40 (m, 3H), 2.11–1.97 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

FIG. 3 Continuación

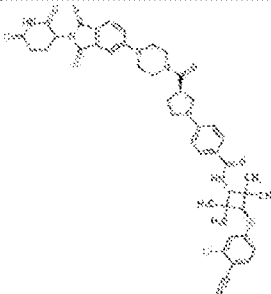
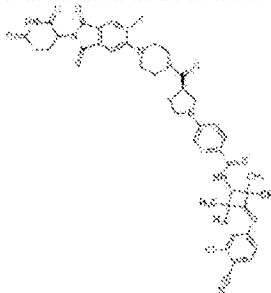
225		A	B20. 3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51-7.15 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.51-3.32 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.37-1.81 (m, 4H), 1.15 (d, 12H).	18
226		A	B20. 3	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (m, 1H), 4.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.36 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).	18

FIG. 3 Continuación

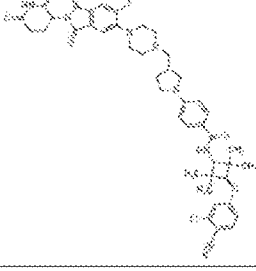
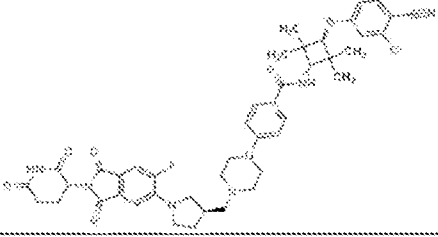
227		A	824.3	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.07 (s, 1H), 1.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.38 (dd, $J = 27.2, 8.3$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (m, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.07 (dd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.34-3.17 (m, 4H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.51-2.78 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 6H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).	46
228		A	824.2	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.04 (s, 1H), 1.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.72 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.17 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.06-0.89 (m, 4H), 5.00 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.78-3.58 (m, 3H), 3.44-3.21 (m, 4H), 2.94-2.75 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 5H), 2.42 (m, 3H), 2.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).	53

FIG. 3 Continuación

229		A	779.3	RMN ¹ H (300 MHz, d6-DMSO): δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 2.07 (s, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 3H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.96 (s, 4H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 11.13 (s, 1H).	24
230		A	848.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.06 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 4H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.41-2.02 (m, 3H), 2.01-1.4 (m, 3H), 1.30-1.10 (d, 12H).	6
231		A	854.45	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.03 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.94-2.66 (m, 3H), 2.62 (s, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.80 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.19 (s, 6H).	29

FIG. 3 Continuación

232		A	850.5	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.17-1.32 (m, 16H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.17-2.33 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 4H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 5.98-7.04 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.74-8.85 (m, 2H), 11.08 (s, 1H).	95
233		A	850.5	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.22-1.32 (m, 14H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.96-5.01 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 11.08 (s, 1H).	95
234		A	850.6	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.26-1.30 (m, 6H), 1.68 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.15-2.38 (m, 5H), 2.54-2.68 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 2H), 5.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 11.09 (s, 1H).	95

FIG. 3 Continuación

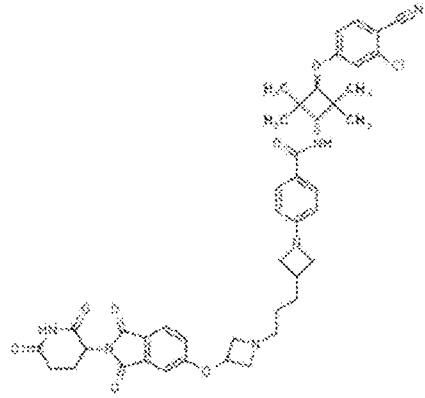
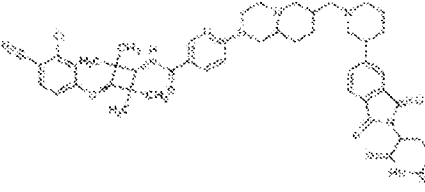
235		A	807.54		
236		A	875.65	BMNH-PH-ARY-LS-035-H-0 (300 MHz, CD₃OD, ppm) δ 8.60-8.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.87-7.70 (m, 4H), 7.13-7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.07-2.77 (m, 10H), 2.28-2.13 (m, 6H), 2.00-1.78 (m, 8H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.13-1.00 (m, 1H).	96

FIG. 3 Continuación

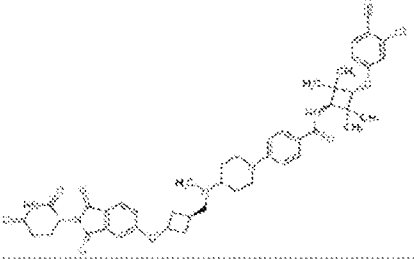
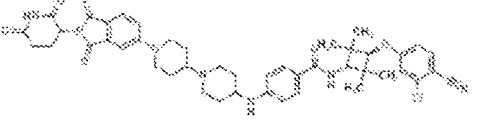
237		A	835.4	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.77-7.75 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 9H), 2.36-2.31 (m, 7H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.18 (s, 6H).	23
238		A	820.35	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.88-6.71 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.97-2.89 (m, 5H), 2.65-2.64 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.06-2.03 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 3H), 1.18 (m, 6H), 1.14 (m, 6H), 0.81-0.76 (m, 1H).	26

FIG. 3 Continuación

739		A 835- 1	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 7.88-7.85 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.50-7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 3H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 8H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 12H);	38
740		A 863- 4	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.90-7.87 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.72-7.69 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.47-7.44 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04-4.01 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.88-3.84 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.67-3.50 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 4H), 2.60-2.37 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.82-1.79 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 3H), 0.91-0.89 (d, J=6 Hz, 6H)	23

FIG. 3 Continuación

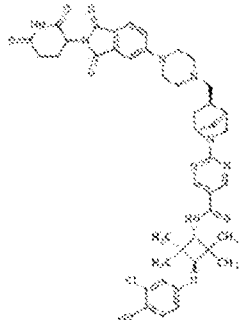
24)		A	834. 5	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11.08 (s, 1H), 8.77-8.66 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 4H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 5H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.06 (m, 1H).	97

FIG. 3 Continuación

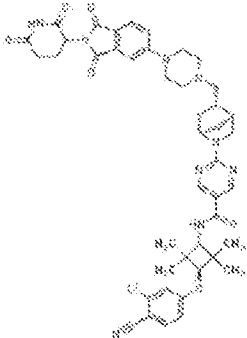
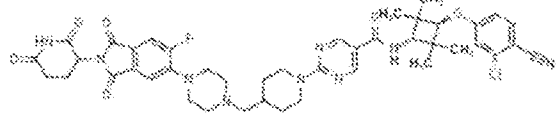
242		A	834 1	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 8.11.08 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 3H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 3H), 1.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.22 (m, 7H), 1.12 (s, 6H)	97
243		A	840. 35	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.11.12 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.92-7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.48-7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23-7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.14-5.1 (m, 1H), 4.78-4.74 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.06-4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 3H), 2.63-2.52 (m, 6H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.09-1.06 (m, 2H)	49

FIG. 3 Continuación

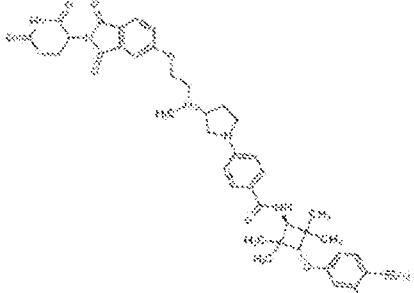
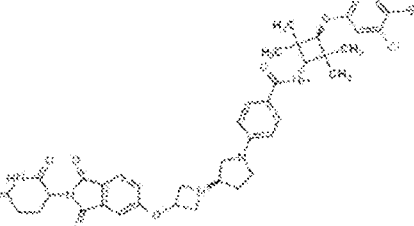
244		A	781.3	RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ: 11.12 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.53 (s, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.45 (s, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.89 (d, $J = 17.3$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J = 18.2$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.06 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	93
245		A	779.15	RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ: 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 18.3, 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35-7.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.15-5.02 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.09 (dd, $J = 25.1, 8.6$ Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.97 (s, 4H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	23

FIG. 3 Continuación

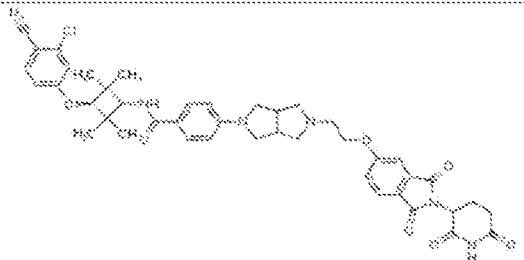
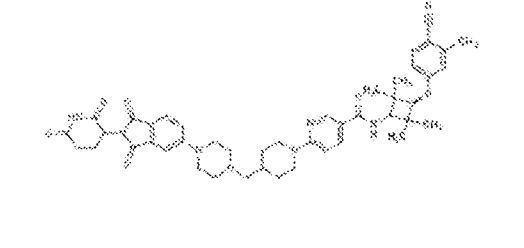
246		A	799.25	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ: 11.07 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.67 (d, $J = 17.7$ Hz, 4H), 2.57 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 4.9$ Hz, 9H).	55
247		A	802.5	RMN ^1H (400 MHz, d-DMSO): 8.11 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.708-7.674 (m, 3H), 7.348 (s, 1H), 7.275-7.253 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.938-6.933 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.830-6.803 (m, 1H), 5.099-5.052 (m, 1H), 4.764-4.732 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.193 (s, 1H), 4.036 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.450 (s, 4H), 3.020-2.961 (m, 2H), 2.932-2.896 (m, 1H), 2.808-2.537 (m, 6H), 2.507-2.499 (m, 3H), 2.216-2.196 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.076-2.018 (m, 1H), 2.005-1.914 (m, 1H), 1.851-1.819 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.215 (s, 6H), 1.110 (s, 6H), 1.073-1.018 (m, 2H).	49

FIG. 3 Continuación

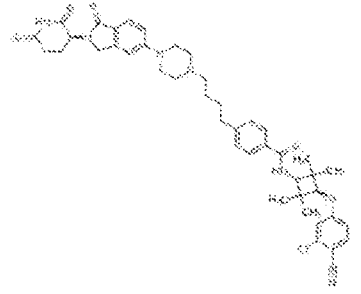
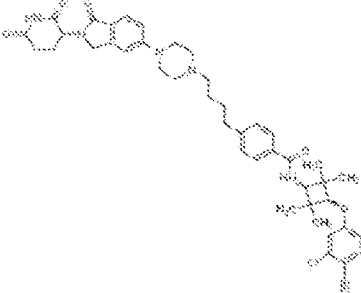
248		B	765.7	RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO): δ 10.69 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.33-2.32 (s, 2H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).	21A
249		B	765.7	RMN ¹H (400 MHz, d-DMSO): δ 10.69 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.34-2.32 (s, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 1.18 (s, 6H).	21A

FIG. 3 Continuación

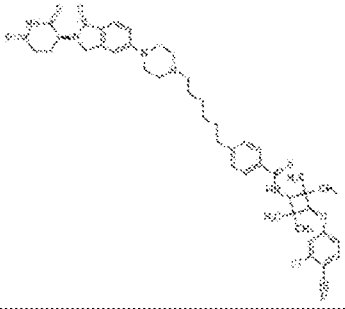
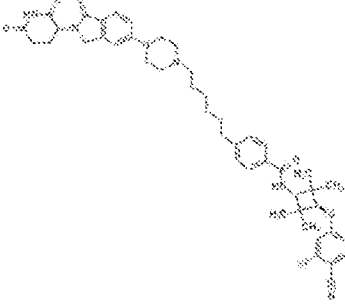
250		B	793 7	RMN ¹ H (400 MHz, d-DMSO): δ 7.92-7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 4H), 7.32-7.30 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.01-7.00 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.34-3.08 (m, 6H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.33 (m, 5H), 1.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	21A
251		B	793 7	RMN ¹ H (400 MHz, d-DMSO): δ 7.97 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.55-7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22-7.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.59-4.55 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 8H), 2.66-2.56 (m, 6H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 4H), 1.22 (s, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	21A

FIG. 3 Continuación

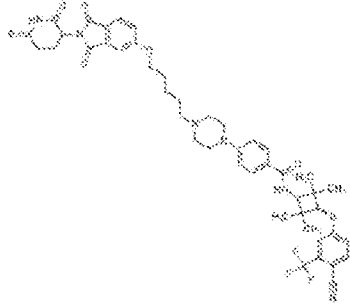
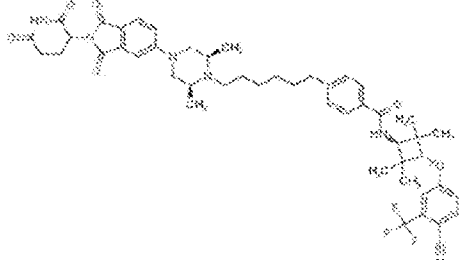
252		B	843. 4	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.11-11.04 (m, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 24.7, 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 24.7, 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 4H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.04 (s, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.21 (s, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.81 (dd, <i>J</i> = 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (m, 7H), 2.31 (s, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.90 (s, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.11 (s, 6H);	9
253		B	858. 4	RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 7.93-7.90 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 10H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.50-1.08 (m, 25H);	98

FIG. 3 Continuación

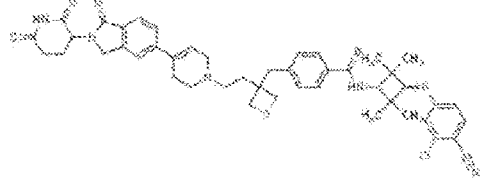
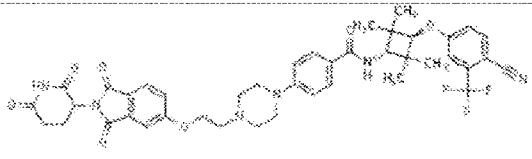
254		8	804.3	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.84-7.64 (m, 6H), 7.60-7.35 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.70-4.43 (m, 6H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.31-3.07 (m, 6H), 2.96-2.48 (m, 8H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.28-1.15 (s, 12H);	99
255		8	801.4	RMN ¹ H (300 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.94 - 7.74 (m, 4H), 7.66 - 7.14 (m, 4H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.75 (dddd, J = 22.4, 17.9, 8.2, 4.6 Hz, 3H), 2.11 (ddt, J = 12.7, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.33 (m, 2H), 1.24 (d, J = 17.7 Hz, 12H).	9

FIG. 3 Continuación

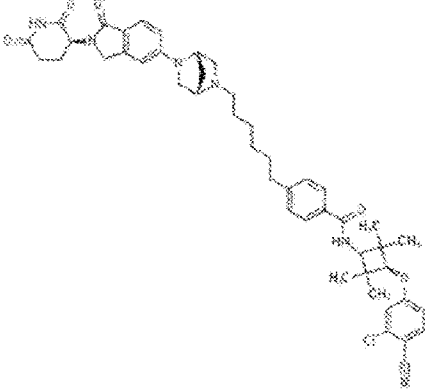
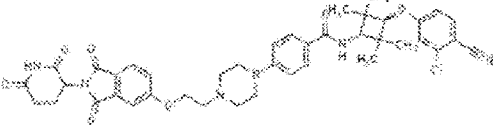
256		00	805. 4	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 7.80 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 2H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.18-4.15 (m, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 4H), 1.78-1.35 (m, 6H), 1.32-1.23 (m, 18H), 0.88-0.83 (m, 18H);	21A
257		00	767. 51	RMN ¹ H (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.84-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.17-2.02 (m, 1H), 1.22 (d, J = 17.9 Hz, 12H);	B

FIG. 3 Continuación

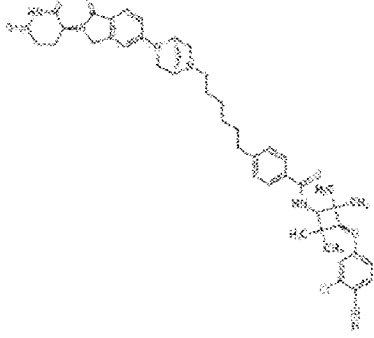
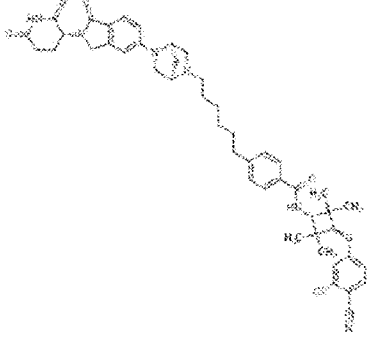
258		B	805. 4	RMN ^1H (300 MHz, Metanol-d_4) 8 7.84-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.17-2.02 (m, 1H), 1.22 (d, J = 17.9 Hz, 12H) ;	21A
259		B	805. 4	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7.85 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 6H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.40-1.04 (m, 18H);	21A

FIG. 3 Continuación

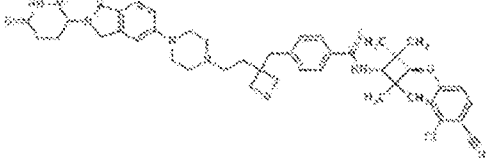
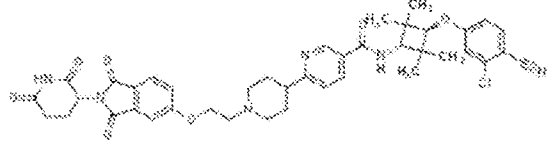
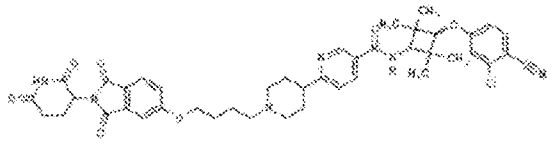
260		B	807. 4	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.85-7.71 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.36-7.22 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.25-6.22 (m, 1H), 5.31-5.30 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.49-3.30 (s, 4H), 3.07-2.59 (m, 9H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.28-1.23 (d, J=15.0 Hz, 13H).	100
261		B	767. 4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.96-2.01 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.03 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.38 (s, J=5.2 Hz, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H).	9, 101
262		B	795. 4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.70-2.05 (m, 10H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.58-2.90 (m, 7H), 4.08 (s, 1H), 4.12 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.79 (d, J=2.0 Hz, 1H).	9, 101

FIG. 3 Continuación

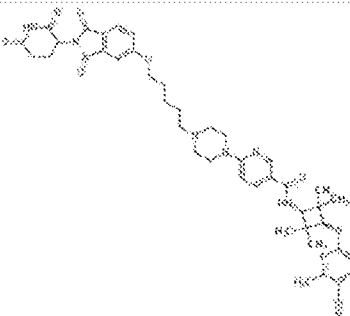
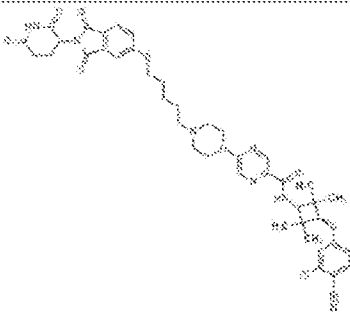
263		B	795.4	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.15 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.70-2.05 (m, 10H), 2.35-2.46 (m, 3H), 2.58-2.96 (m, 7H), 4.08 (s, 1H), 4.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	9
264		B	811.3	RMN ¹H (300 MHz, d-DMSO): δ 1.12 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 2H), 3.99-3.36 (m, 5H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.85-1.47 (m, 7H), 1.19-1.13 (d, J = 18 Hz, 12H).	9

FIG. 3 Continuación

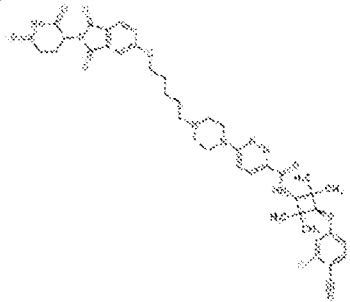
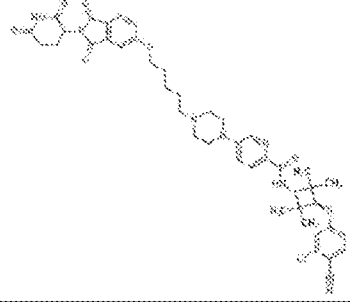
265		B	811.7	RMN H (300 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.58-7.27 (m, 3H), 7.13-7.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.76-1.74 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 1.60-1.58 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).	9
266		B	810.29	RMN H (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.37 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=8.4$, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8$, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.54 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=4.5$ Hz, 5H), 2.95-2.67 (m, 4), 2.15 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.63 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	9

FIG. 3 Continuación

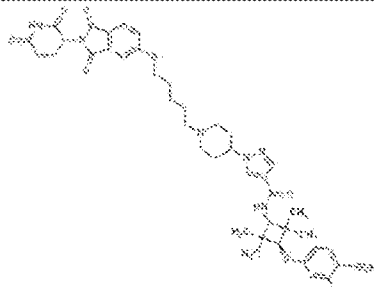
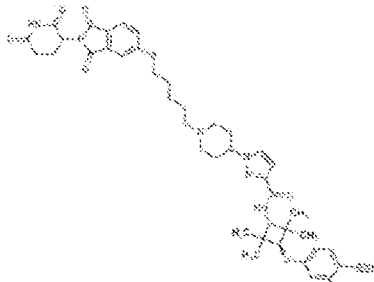
267		B	798.4	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 11.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16-7.81 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.22-4.10 (m, 3H), 4.05 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.13-1.70 (m, 9H), 1.70-1.39 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 6H);	9, 102
268		B	798.3	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1H), 7.794-7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.23-7.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.56-6.53 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.11-6.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.69-4.93 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 7H), 2.48-2.45 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.25-1.21 (d, $J=10.5$ Hz, 12H);	9, 103

FIG. 3 Continuación

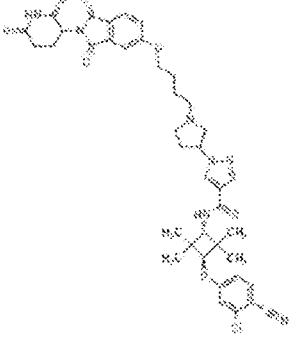
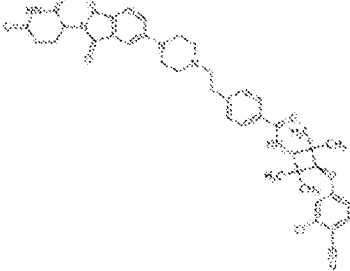
269		B	770.7	RMN ^1H -PM ARV 3, S-029-E- (6400MHz, CD$_3$OD, ppm): 8.8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 24.6, 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 9.7, 5.2 Hz, 2H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.24 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.97-2.55 (m, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.68 (dq, J = 27.1, 7.5 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 21.8 Hz, 12H).	9, 104
270		B	751.51	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 8 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.56-2.53 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.19 (d, J = 28.2 Hz, 12H).	1

FIG. 3 Continuación

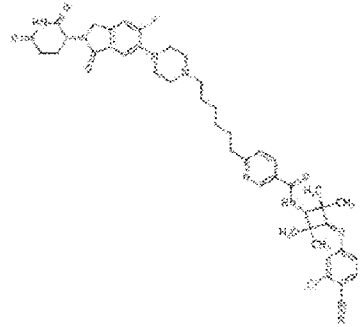
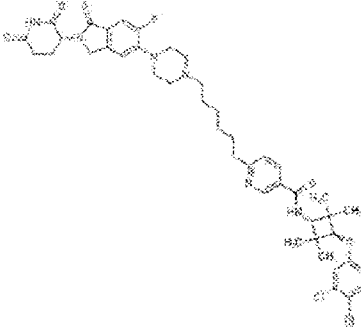
271		6	811.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 28.2$ Hz, 12H);	20
272		6	812.4	RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo-d): δ 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.41-4.07 (m, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.99-2.74 (m, 8H), 2.53 (s, 2H), 2.33-2.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.40 (s, 4H), 1.26 (d, $J = 13.8$ Hz, 12H), 0.86 (s, 1H).	20

FIG. 3 Continuación

273		B	799.3	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.15 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.33-2.35 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.45 (s, 4H), 4.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 5H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 11.09 (s, 1H).	1
274		B	777.27	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.69-1.85 (m, 4H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 3H), 2.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).	1, 105

FIG. 3 Continuación

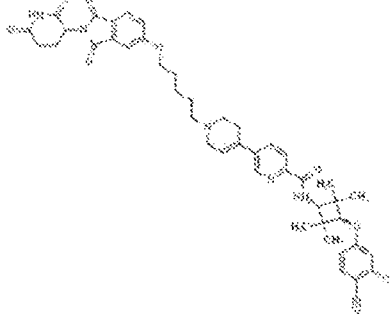
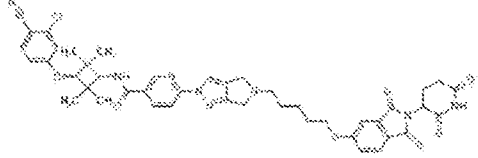
275		B	807-2	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 7H), 3.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.10-4.12 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.03-7.03 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.78 (s, 1H).	9, 101
276		B	833-28	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.13 (s, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.04-6.07 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H).	86

FIG. 3 Continuación

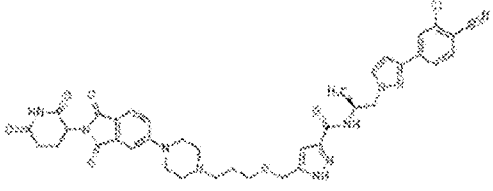
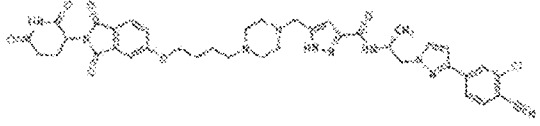
277		B	781.51	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.26 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.80 (t, J = 2 Hz, 1H).	17A
278		B	781.25	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.11 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 8H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42-4.48 (m, 3H), 5.08-5.15 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.6 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.1 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).	106

FIG. 3 Continuación

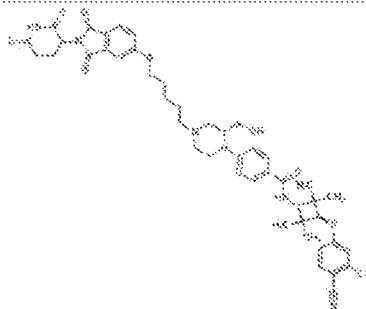
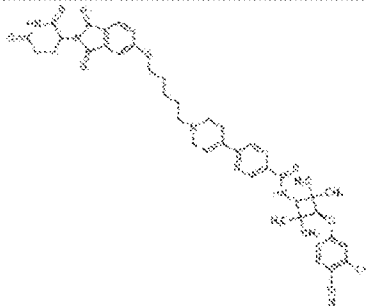
279		B	840.3	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.30 (br, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.84-3.03 (m, 3H), 3.14-3.18 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.42 (br, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.72 (br, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (br, 1H), 8.61 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	14
280		B	807.28	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.45-2.47 (m, 3H), 2.58-2.67 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	9, 101

FIG. 3 Continuación

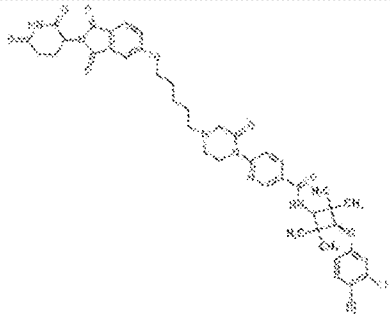
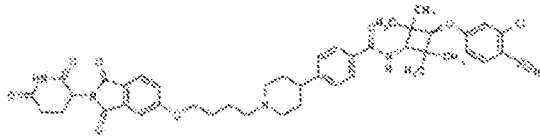
281		8	824 27	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.42-1.64 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.76-7.97 (m, 2H), 8.01-8.22 (m, 3H), 8.81-8.91 (m, 1H), 11.07-11.19 (m, 1H).	87
282		8	784 29	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.42-1.64 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.76-7.97 (m, 2H), 8.01-8.22 (m, 3H), 8.81-8.91 (m, 1H), 11.07-11.19 (m, 1H).	9, 105

FIG. 3 Continuación

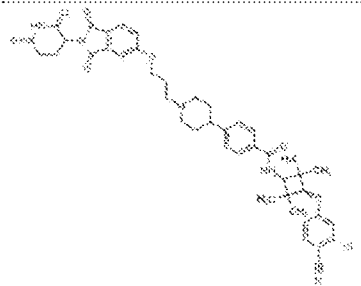
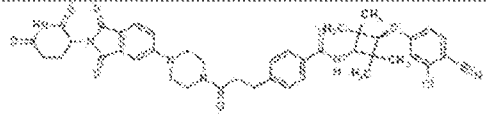
283		B	780, 27	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.75-2.07 (m, 8H), 2.54-2.68 (m, 5H), 2.85-3.17 (m, 4H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (br, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	9, 105
284		B	778, 3	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.78 - 7.68 (m, 4 H), 7.41 - 7.34 (m, 3 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.99 - 6.96 (d, J = 9 Hz, 1 H), 5.10 - 5.04 (m, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.76 - 3.65 (m, 4 H), 3.46 - 3.43 (m, 2 H), 3.32 - 3.31 (m, 2 H), 3.07 - 3.02 (m, 2 H), 2.87 - 2.65 (m, 5 H), 2.13 - 2.08 (m, 1 H), 1.25 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).	107

FIG. 3 Continuación

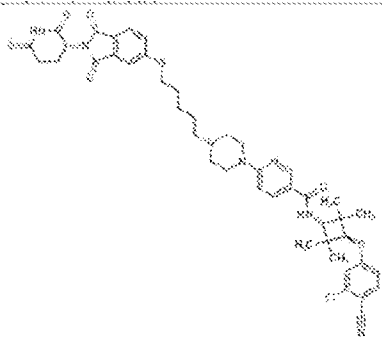
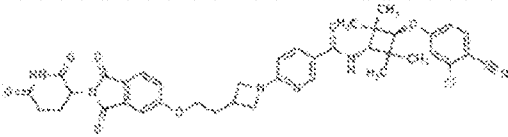
285		B	510. 23		9
286		B	736. 16	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.1, 12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8 Hz, 1H), 6.37 (s, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 7.84-7.95 (m, 3H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.52 (s, 1H).	9

FIG. 3 Continuación

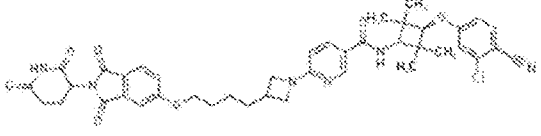
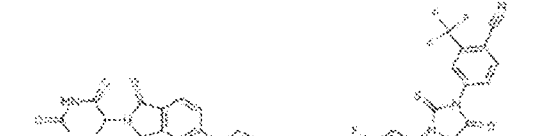
287		B	767.19	8
288		B	818.3	43

FIG. 3 Continuación

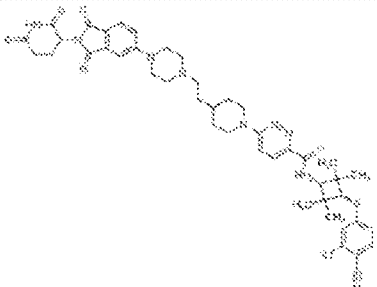
289		8	835.35	RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 8.11-8.10 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.14-2.79 (m, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.86-1.62 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 15H).	17

FIG. 3 Continuación

290		B 836. 4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.9$, 5.4 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 3H), 3.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.06 – 2.79 (m, 5H), 2.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 4H), 1.15 (d, $J = 18.7$ Hz, 16H)	17
291		B 781. 51	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41–1.42 (m, 3H), 1.63–1.65 (m, 2H), 1.99–2.03 (m, 1H), 2.30–2.32 (m, 2H), 2.44 (br, 4H), 2.53–2.71 (m, 2H), 2.84–2.92 (m, 1H), 3.10–3.14 (m, 1H), 3.16–3.17 (m, 1H), 3.34–3.38 (m, 4H), 3.57–3.62 (m, 1H), 4.10–4.29 (m, 2H), 4.33–4.47 (m, 2H), 4.56–4.58 (m, 1H), 5.02–5.10 (m, 1H), 6.51 (br, 1H), 6.93–6.94 (m, 1H), 7.22–7.34 (m, 2H), 7.65–7.67 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.24–8.26 (m, 1H), 8.75 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 13.30 (br, 1H).	17A, 108

FIG. 3 Continuación

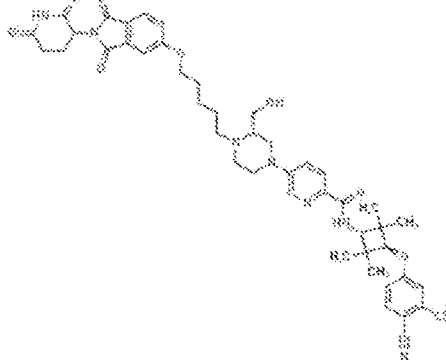
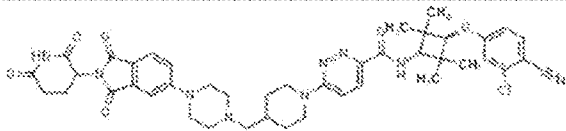
292		A	840.58	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.53-1.73 (m, 4H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.95-2.09 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.74 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).	14
293		B	822.35	RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 1.07 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.16 (m, 1H).	49

FIG. 3 Continuación

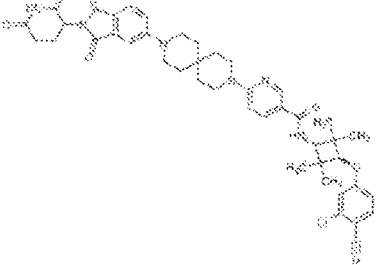
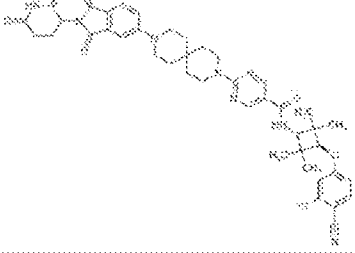
792		B	792. 4	¹H RMN (300 MHz, DMSO) 8.07 (s, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.04- 6.96 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 4H), 2.97- 2.79 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 8H), 1.21-1.12 (d, <i>J</i>=29.4 Hz, 12H).	18
793		B	793. 35	¹H RMN (300 MHz, DMSO) 8.07 (s, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.04- 6.96 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 4H), 2.97- 2.79 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 8H), 1.21-1.12 (d, <i>J</i>=29.4 Hz, 12H).	19

FIG. 3 Continuación

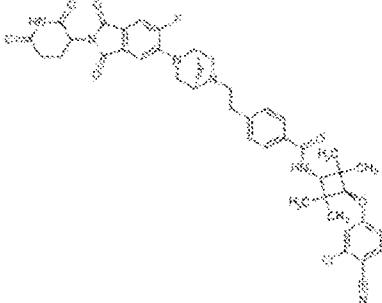
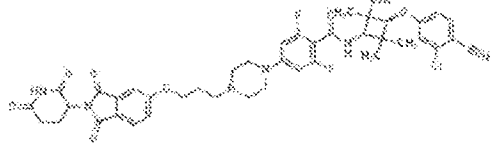
796		B	781.3	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) 7.75-7.70 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.73-3.55 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 8H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 12H);	1, 16
797		B	817.51	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.92-2.09 (m, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.51-2.73 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.28 (br, 4H), 4.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.26 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.67 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.33 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H);	9

FIG. 3 Continuación

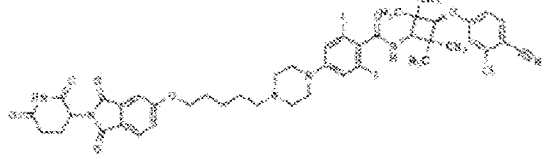
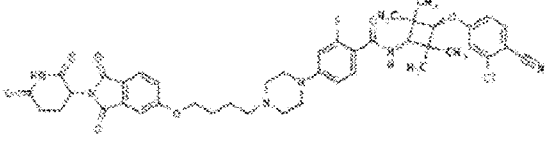
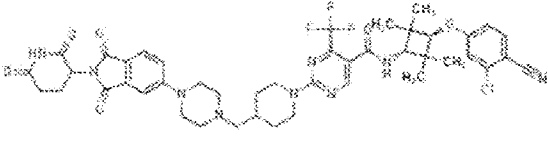
298		B	845.55	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 3H), 3.23 (br, 4H), 4.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.67 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	B
299		B	813.53	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 3H), 3.23 (br, 4H), 4.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.67 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	B
300		B	890.57	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.32-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.59-7.02 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	46 partiendo de 2-cloro-4-(trifluorometil) piridin-5-carboxilato de etilo

FIG. 3 Continuación

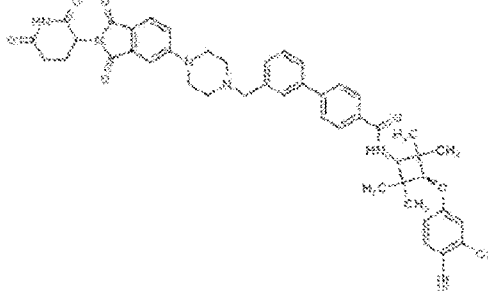
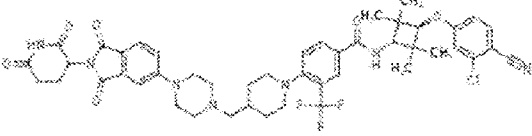
301		B	813. 54		
302		B	868. 58	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO d ₆): δ 1.00-1.07 (m, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	40 partiendo de ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil) benzoico

FIG. 3 Continuación

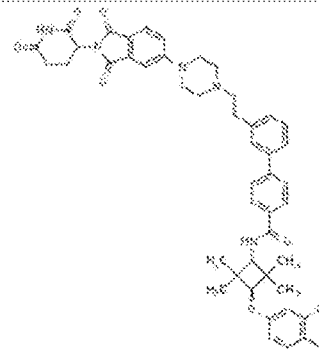
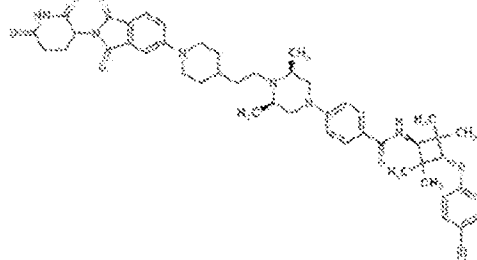
303		B	827.56		
304		B	862.64		

FIG. 3 Continuación

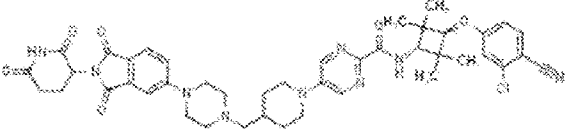
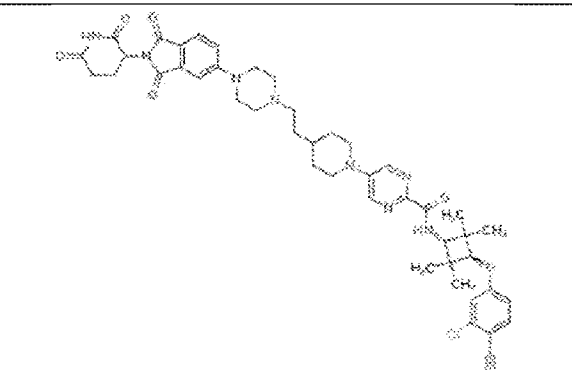
305		B	822.4	¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.10-8.07 (d, J=9 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.21-2.19 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.79 (d, J=11.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	49 partiendo de 5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo
306		B	836.5	¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.08-8.06 (d, J=9 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.67-7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.00-3.92 (m, 3H), 3.42 (s, 4H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.59-2.54 (m, 6H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.80-1.76 (d, J=12 Hz, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.28-1.24 (d, J=11.1 Hz, 8H), 1.18 (s, 6H).	17 partiendo de 5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo

FIG. 3 Continuación

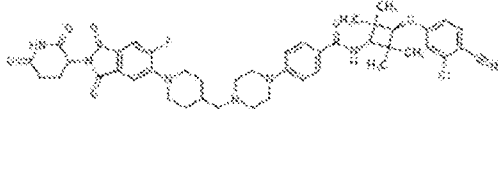
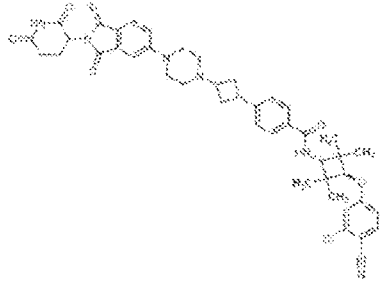
397		8	838.2	¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 15.9, 10.0 Hz, 3H), 7.44 (dd, J = 18.6, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.31 - 3.18 (m, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 3H), 2.62 - 2.46 (m, 6H), 2.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 27.3 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 27.3 Hz, 6H).	49
398		5	778.3	¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.08 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.44 - 7.213 (m, 4H), 7.02 - 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47-6.44 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 3H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 6H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).	19

FIG. 3 Continuación

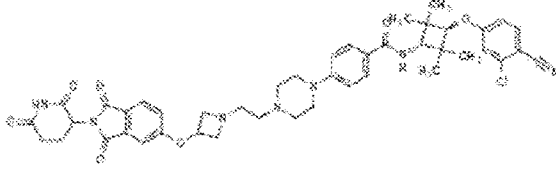
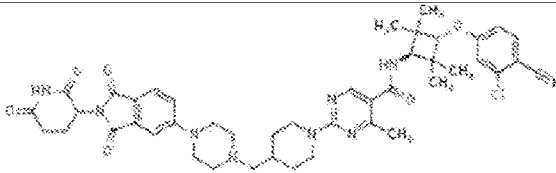
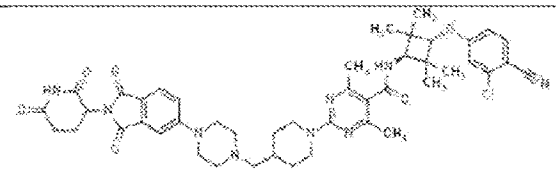
309		B 822.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.82-7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 6H), 2.82-2.70 (m, 5H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	23
310		B 836.59	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.82-7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 6H), 2.82-2.70 (m, 5H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	48 partiendo de 2-cloro-4-nitropirimidin-5-carboxilato de etilo
311		B 850.6	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.10 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.80 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 8H), 2.55-2.61 (m, 3H), 2.83-2.89 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.45 (br, 4H), 4.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.72 (d, J=12.4 Hz, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H);	49 partiendo de 2-cloro-4-nitropirimidin-5-carboxilato de etilo

FIG. 3 Continuación

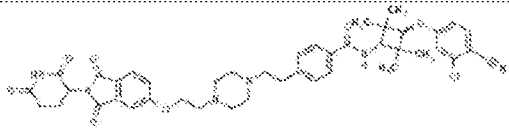
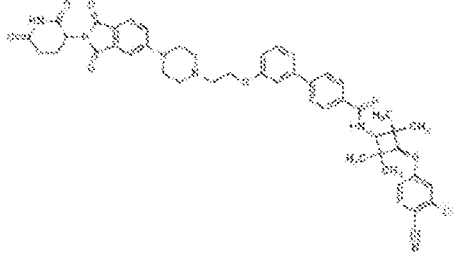
312		B	795.55		
313		B	843.55		

FIG. 3 Continuación

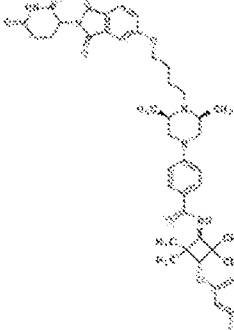
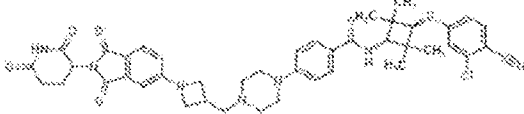
314		B	823.6	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 20.2, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 29.5, 6.6 Hz, 5H), 2.53 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.48 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.14-0.98 (m, 12H).	9
315		B	792.54	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.98-7.89 (d, J=9 Hz, 1H), 7.77-7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.65-7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.24-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02-76.96 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.67-6.64 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.18-4.04 (m, 3H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.39-3.26 (d, J=12 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.73-2.27 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).	65

FIG. 3 Continuación

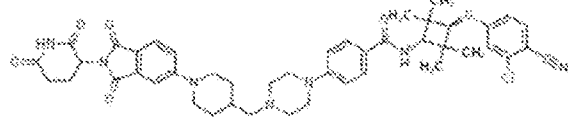
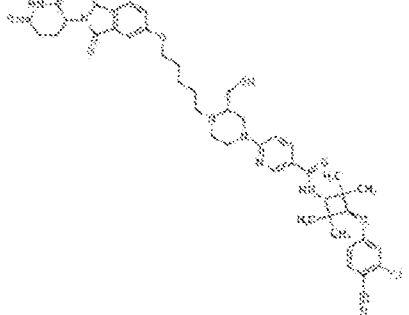
316		B	820.57	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 6H), 2.17 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, <i>J</i> = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 27.4 Hz, 14H).	49, 70
317		B	840.57	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 6H), 2.17 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, <i>J</i> = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 27.4 Hz, 14H).	14

FIG. 3 Continuación

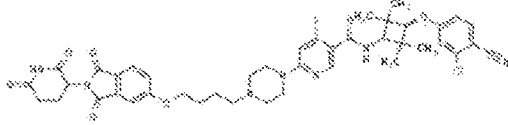
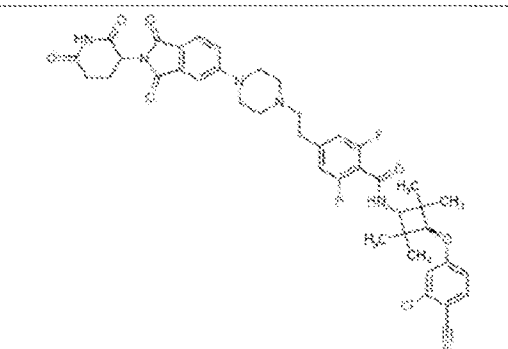
318		B	814.53	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.24-2.44 (m, 6H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.60 (br, 4H), 3.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).	109
319		B	767.49	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 6H), 2.63-2.94 (m, 3H), 3.45 (s, 4H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.12 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	110

FIG. 3 Continuación

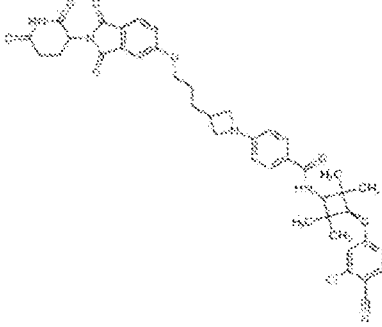
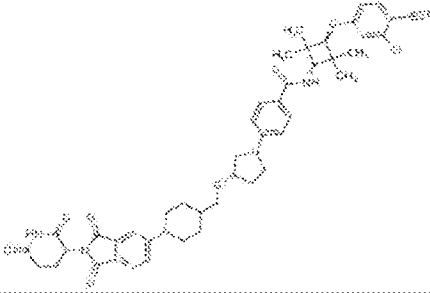
320		B	752-49	RMN ¹H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.78-1.79 (m, 4H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97-4.04 (m, 3H), 4.09 (br, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H).	111
321		B	821-56	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.08-2.10 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 3H), 3.27-3.34 (m, 5H), 3.45-3.47 (m, 4H), 4.03-4.07 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	112

FIG. 3 Continuación

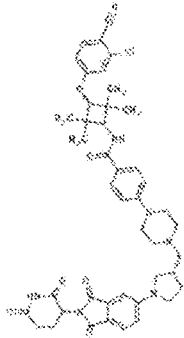
322		Et	B06, 58	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.72-2.17 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 3H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 6H), 3.43-3.60 (m, 3H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.81-7.01 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.08 (s, 1H).	53

FIG. 3 Continuación

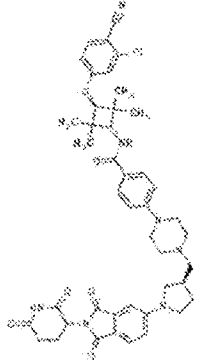
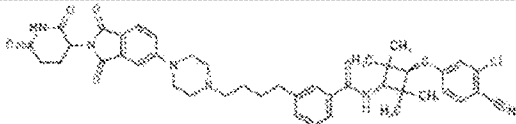
323		6	806. 56	53
324		B	779. 55	

FIG. 3 Continuación

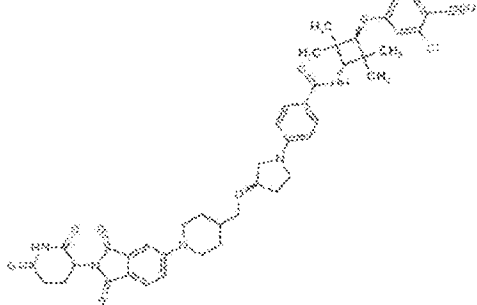
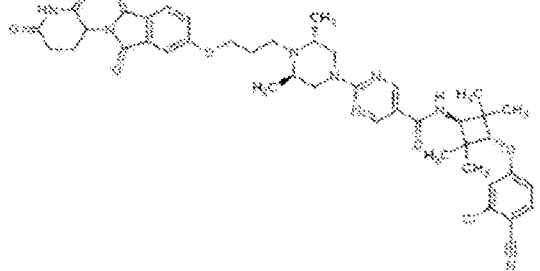
325		B	821. 56	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.73-1.74 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 3H), 3.27-3.27 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.83-4.07 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	113
326		B	811. 4	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.02-3.66 (m, 6H), 3.11-3.3.03 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 3H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.27-1.20 (d, <i>J</i> = 20.7 Hz, 12H), 1.06-0.99 (m, 6H).	9

FIG. 3 Continuación

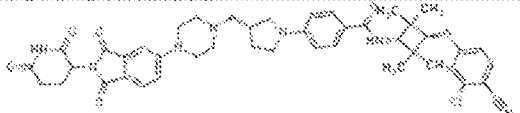
327		B	806.55	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.76-1.84 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.08-3.21 (m, 3H), 3.32-3.47 (m, 6H), 3.60-3.73 (m, 3H), 4.07-4.08 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.97 (br, 1H), 11.12 (s, 1H).	53
328		B	824.55	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.17 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.71-1.79 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 2.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57-2.61 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26-3.31 (m, 6H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.66 (s, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (s, J = 3.6 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 3H), 7.90-7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	53

FIG. 3 Continuación

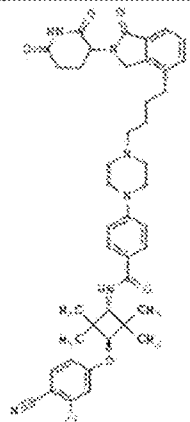
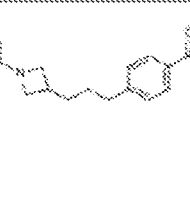
329		B	785.56 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.34-2.47 (7H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.14 (1H, dd, <i>J</i> = 13.2, 4.8 Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.74 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).	BA
330		B	796.5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.34-2.47 (7H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.14 (1H, dd, <i>J</i> = 13.2, 4.8 Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.74 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).	113

FIG. 3 Continuación

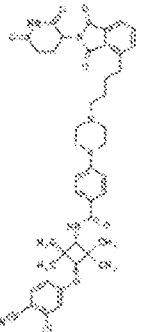
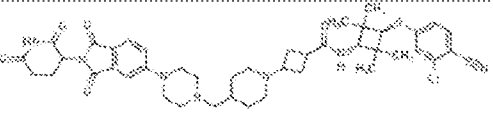
331		B	779.54	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.35 (2H, m), 1.62-1.67 (2H, m), 2.04-2.06 (1H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 2.47-2.50 (4H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.23 (4H, s), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.52 (1H, s), 5.34 (1H, dd, J = 12.8, 5.6 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.74-7.81 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.13 (1H, s).	8A
332		B	798.2	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.51 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.35-7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.52-3.31 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 1H), 2.62-2.31 (m, 4H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).	114

FIG. 3 Continuación

333		R	822.03	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.35-7.34 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 7.23-7.21 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.13-7.09 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.52-3.31 (m, 7H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 10H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).	49
334		B	821.55	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.82-7.68 (m, 4H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69-3.35 (m, 3H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.96-2.57 (m, 4H), 2.56-2.24 (m, 6H), 2.24-2.03 (m, 5H), 1.92-1.74 (m, 1H), 1.28-1.22 (d, $J=18\text{ Hz}$, 12H).	73

FIG. 3 Continuación

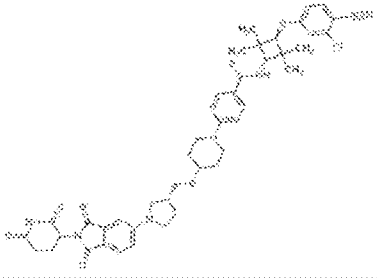
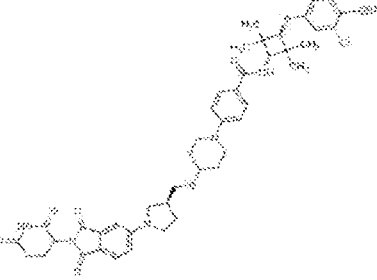
335		B	821.56	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82, 7.68 (m, 4H), 7.38-7.18 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69-3.35 (m, 3H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.96-2.57 (m, 4H), 2.56-2.24 (m, 6H), 2.24-2.03 (m, 3H), 1.92-1.74 (m, 1H), 1.26-1.22 (d, $J=18$ Hz, 12H);	113
336		B	821.56	RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.52-1.54 (m, 2H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 3H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 3H), 3.57-3.63 (m, 2H), 4.38 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.05 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 11.06 (s, 1H).	113

FIG. 3 Continuación

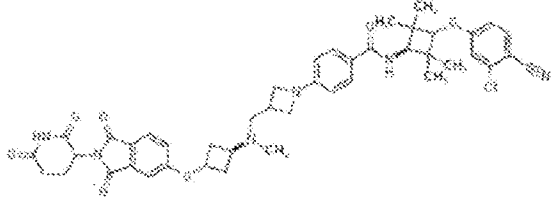
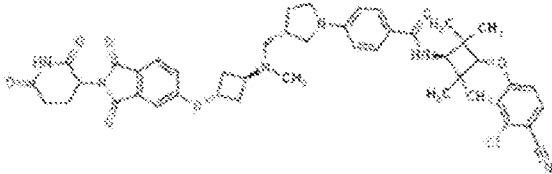
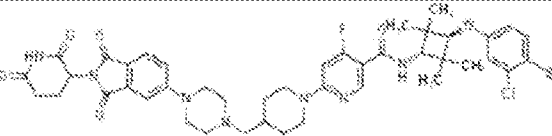
337		B	807.54	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): 8.11-8.11 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.44-7.01 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 5.12-4.96 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 3H), 3.53-3.33 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.61-2.30 (m, 5H), 2.23-2.08 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	73
338		B	821.45	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): 8.82-7.68 (m, 4H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.60-3.33 (m, 3H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.92-2.30 (m, 10H), 2.28-2.05 (m, 5H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.28-1.22 (d, J=18 Hz, 12H);	73
339		B	839.56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.00-1.08 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.73-1.94 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.19 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 3H), 3.38-3.48 (m, 4H), 3.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.71, 6.75 (dos singletes, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J=11.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 1H);	43, 109

FIG. 3 Continuación

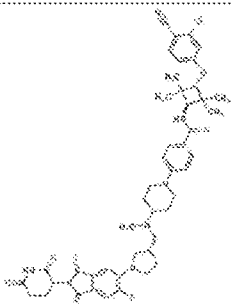
340		81	852. 59	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.67-1.51 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	115

FIG. 3 Continuación

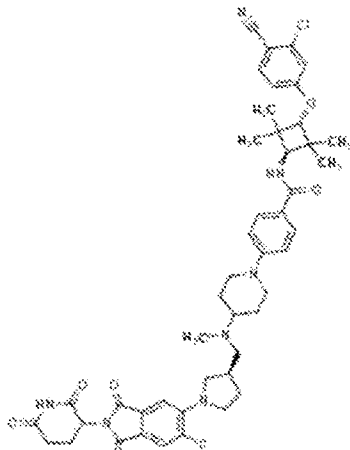
341		B	852. 58	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.48-1.49 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	115

FIG. 3 Continuación

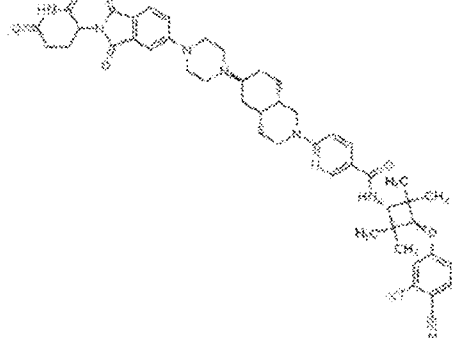
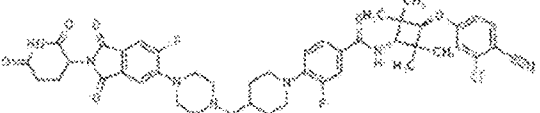
342		B	861. 7	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.08 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 17.8, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 25.1, 12.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.75 (m, 5H), 1.64 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.50-1.11 (m, 21H).	94
343		B	856. 56	RMN ¹ H -PH-ARV-LS-049-B-0: (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 11.11 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.22-7.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.51-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	48

FIG. 3 Continuación

344		B	808. 55	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.11 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.21 (q, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	52
345		B	824. 4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.06-6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.94-2.75 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 3H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	53

FIG. 3 Continuación

346		B	840. 55	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.78–3.56 (m, 3H), 3.35–3.26 (m, 4H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 5H), 2.45–2.37 (m, 3H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 2.19–1.98 (m, 2H), 1.88–1.75 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	49
347		B	938. 66	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.29–1.34 (2H, m), 1.58–1.73 (1H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 1.99–2.03 (1H, m), 2.24 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.53–2.61 (8H, m), 2.84–2.92 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.46–3.48 (6H, m), 3.55–3.57 (2H, m), 3.60–3.64 (2H, m), 3.78–3.80 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.14–4.16 (2H, m), 4.32 (1H, s), 5.03–5.10 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99–7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.25–7.28 (1H, m), 7.32–7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.09 (1H, s).	52, 116

FIG. 3 Continuación

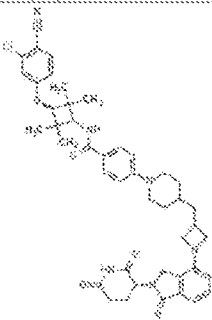
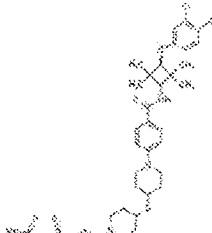
348		B	777. 56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.51-2.61 (1H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.25 (1H, s), 3.46-3.48 (6H, m), 3.55-3.57 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.34-4.16 (2H, m), 4.32 (1H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	117
349		B	821. 56	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.12 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.49-1.54 (2H, m), 1.89-1.91 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.85-2.99 (1H, m), 3.04 (2H, t, J = 10.0 Hz), 3.23-3.26 (2H, m), 3.64-3.83 (6H, m), 4.04 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.04 (1H, dd, J = 5.2, 12.5 Hz), 6.96-7.07 (2H, d, m), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.33 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.06 (1H, s).	52, 118

FIG. 3 Continuación

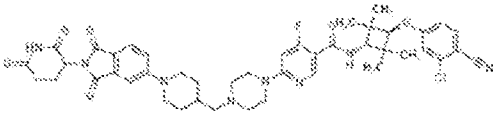
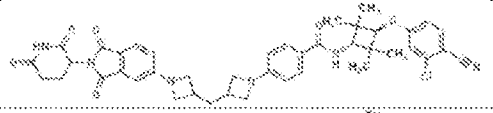
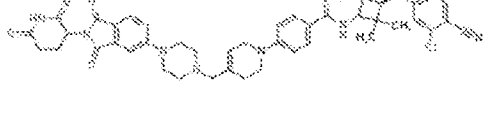
380		B	839.35	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 8.54 (s, 1H), 7.77-7.64 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.65-6.57 (m, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.12-4.04 (m, 3H), 3.71 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.90-2.55 (m, 7H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.15-1.93 (m, 4H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.28-1.23 (d, J=21 Hz, 12H).	52, 109
381		B	769.5		
382		B	818.55	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ SO-d ₆): 8.13 (s, 6H), 7.23 (s, 6H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.14 (s, 1H), 1.04 (s, 1H), 0.94 (s, 1H), 0.84 (s, 1H), 0.74 (s, 1H), 0.64 (s, 1H), 0.54 (s, 1H), 0.44 (s, 1H), 0.34 (s, 1H), 0.24 (s, 1H), 0.14 (s, 1H), 0.04 (s, 1H).	119

FIG. 3 Continuación

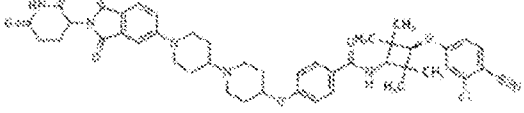
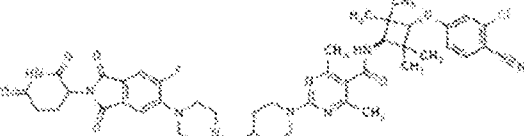
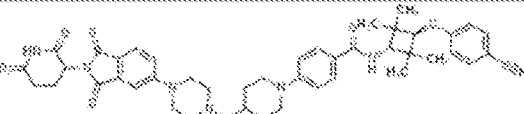
353		B	821.2	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 7.74-7.67 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 3H), 3.64-2.02 (m, 4H), 2.88-2.51 (m, 3H), 2.16-2.10 (m, 3H), 1.66-1.88 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 4H), 1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 6H).	120
354		B	868.3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 25.5, 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 3H), 4.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.96-2.63 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 1.11 (s, 2H).	63
355		B	786.2	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 25.5, 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 3H), 4.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.96-2.63 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 1.11 (s, 2H).	48

FIG. 3 Continuación

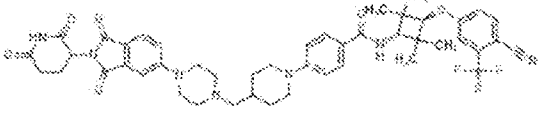
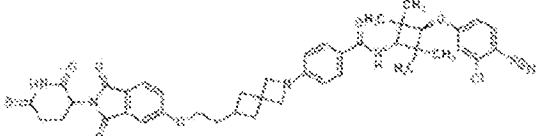
356		8	854.2	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 17.8, 8.5 Hz, 3H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.22 (m, 4H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.34-3.20 (m, 4H), 2.95-2.70 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.32 (brs, 2H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 26.9 Hz, 12H).	49
357		8	778.5	RMN ¹H (300 MHz, <i>o</i>-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.89-2.08 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.40-6.42 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 2H), 11.1 (s, 1H).	121

FIG. 3 Continuación

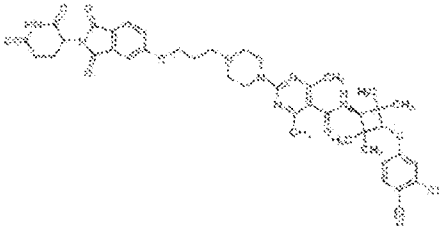
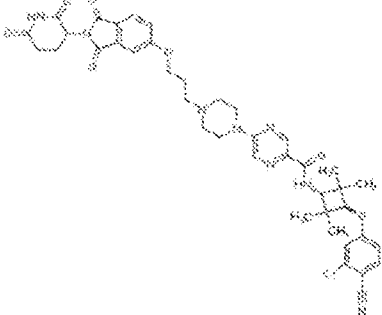
358		B	811.32	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 11.9, 5.5$ Hz, 1H), 4.24 (dt, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 7H), 4.08 (s, 1H), 3.09 (s, 9H), 2.98 - 2.77 (m, 5H), 2.40 (s, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 3.9$ Hz, 12H).	9, 63
359		B	783.1	RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96-7.81 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.28 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 15.9$ Hz, 4H), 2.04 (s, 4H), 1.17 (d, $J = 18.4$ Hz, 12H), 1.05 (s, 4H).	9, 63

FIG. 3 Continuación

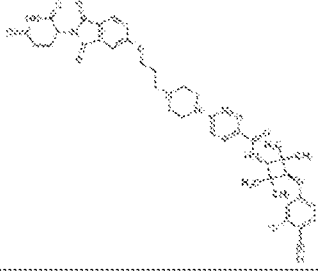
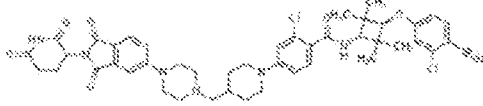
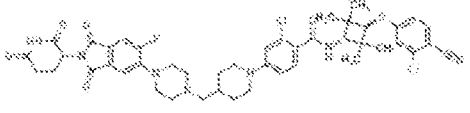
360		B	783 1	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 3H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 3.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 1H), 2.59-2.50 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	8, 68
361		B	854 3	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 3H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 3.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 1H), 2.59-2.50 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	49
362		B	872 7	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.75-7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.49-7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 5.34-5.06 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01-3.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.64-3.81 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 1H).	49

FIG. 3 Continuación

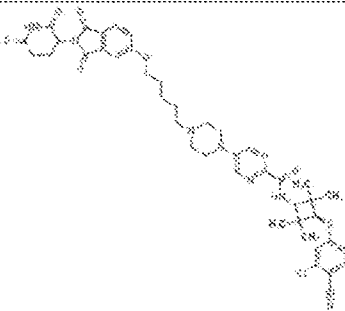
				2H), 2.54-2.48 (m, 6H), 2.22-2.31 (d, $J \approx 6\text{Hz}$, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)	
363		C	811.4	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.79-7.68 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.80-2.63 (m, 7H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.75-1.46 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.19 (s, 6H);	9

FIG. 3 Continuación

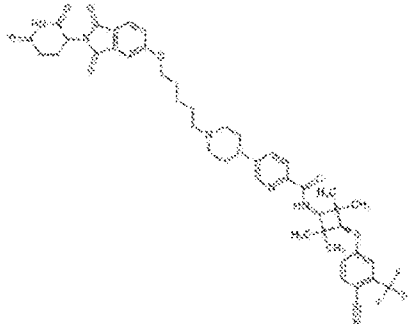
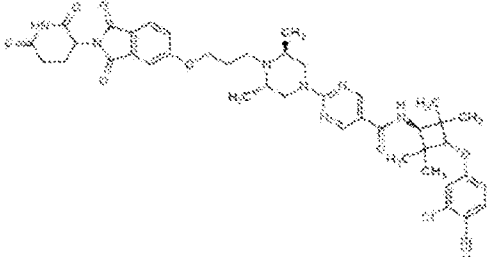
364		C	844. 32		
365		C	811. 6		

FIG. 3 Continuación

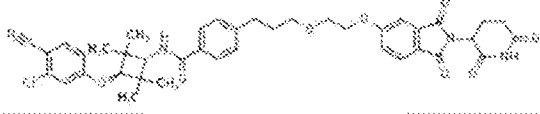
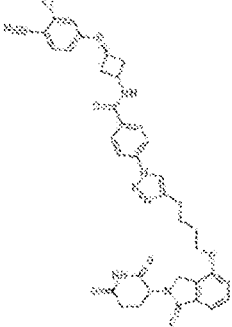
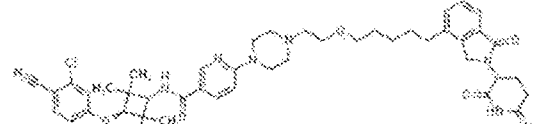
366		D		
367		D		
368		D		

FIG. 3 Continuación

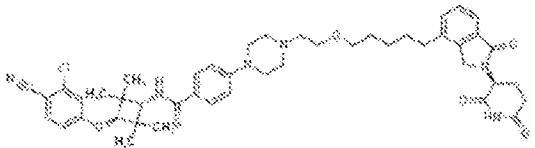
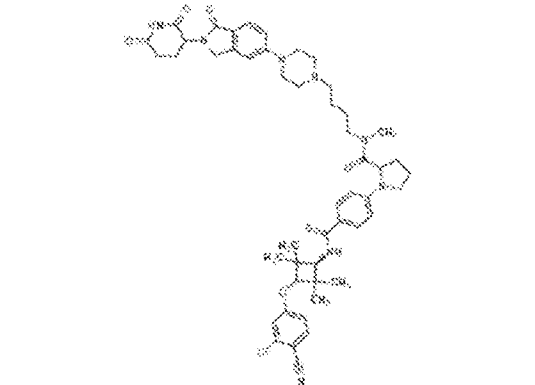
369		D			
370		D			

FIG. 3 Continuación

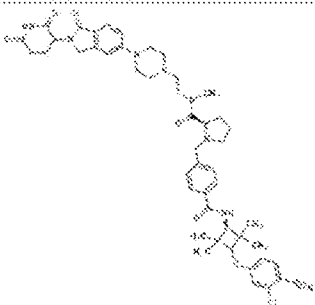
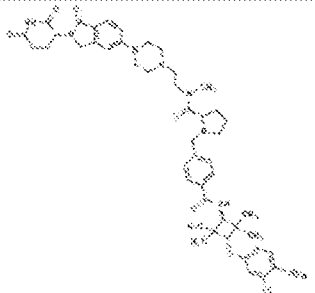
371		D		
372		D	877. 4	

FIG. 3 Continuación

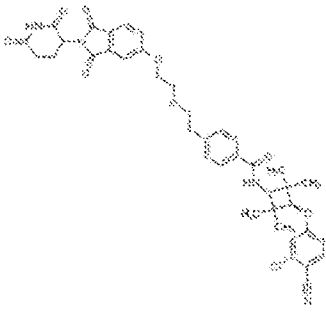
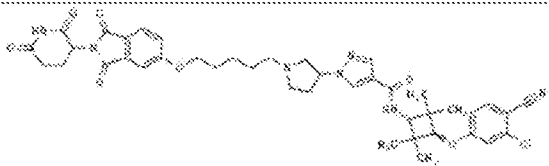
373	 Chemical structure of compound 727.3, featuring a complex polycyclic aromatic system with a long aliphatic chain and a terminal amine group.	D	727 3		
374	 Chemical structure of compound 784.2, featuring a complex polycyclic aromatic system with a long aliphatic chain and a terminal amine group.	D	784 2		

FIG. 3 Continuación

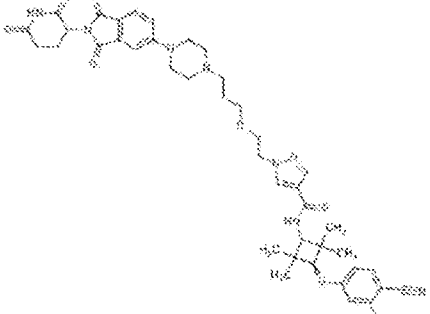
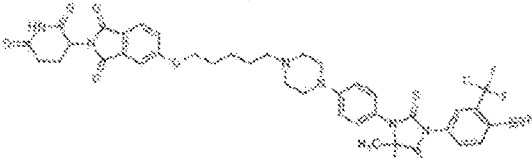
375		D	798. 2		
376		D	816. 2		

FIG. 3 Continuación

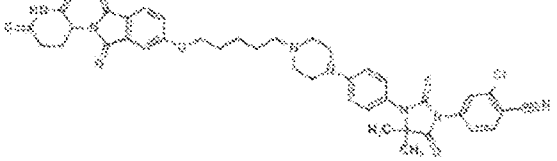
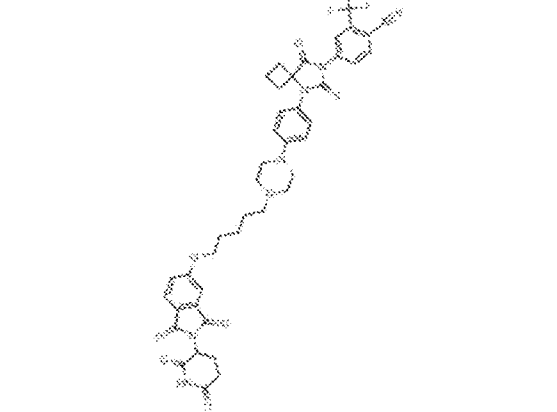
377		D	782. 2		
378		D	828. 2		

FIG. 3 Continuación

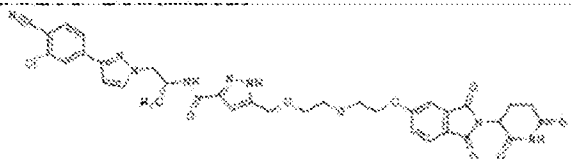
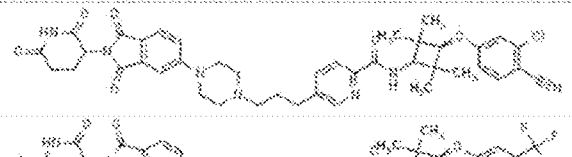
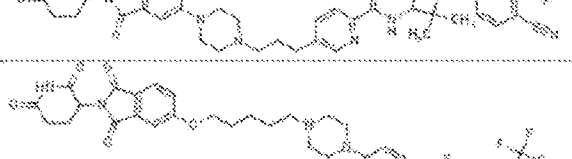
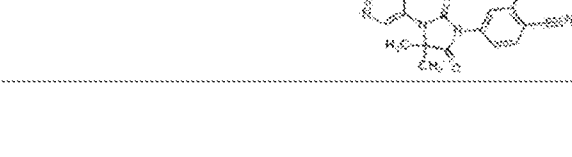
379		D	729. 18		
380		D	766. 27		
381		D	800. 3		
382		D	817. 2		

FIG. 3 Continuación

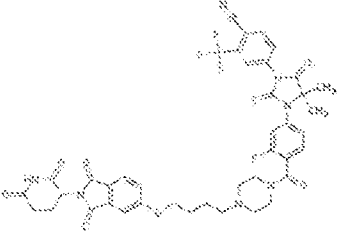
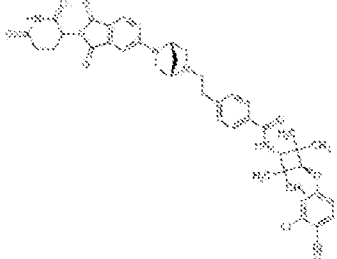
383		D	846. 2	RMN H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.04-7.95 (m, 3H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.34-7.33 (d, 1s-1.8 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.68 (s, 6H).	122
384		D	762. 5		

FIG. 3 Continuación

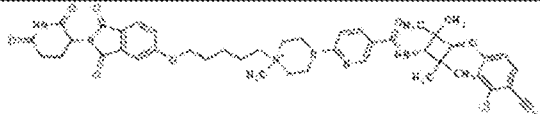
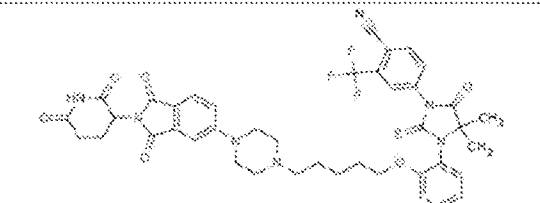
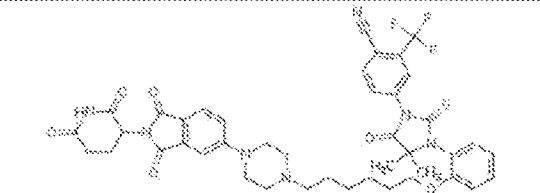
385		D	B28. 57		
386		D	B16. 5		
387		D	B30. 5		

FIG. 3 Continuación

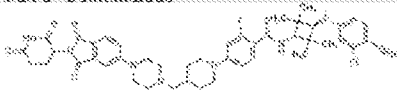
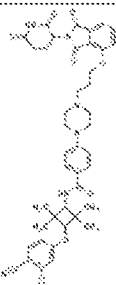
358		D	358 57		
359		D	359 52		

FIG. 3 Continuación

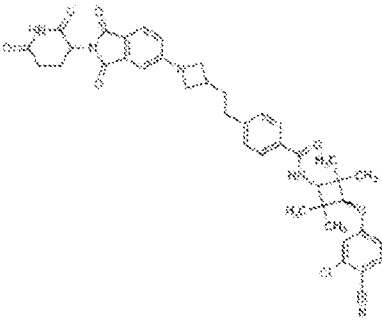
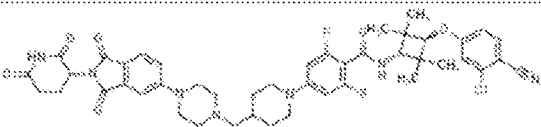
390		D	722. 4		
391		D	856. 57		

FIG. 3 Continuación

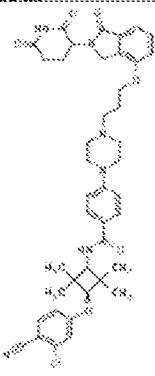
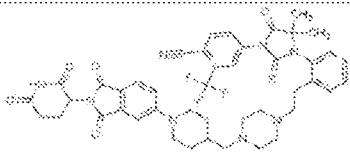
392		D	767.54		
393		D	855.5		

FIG. 3 Continuación

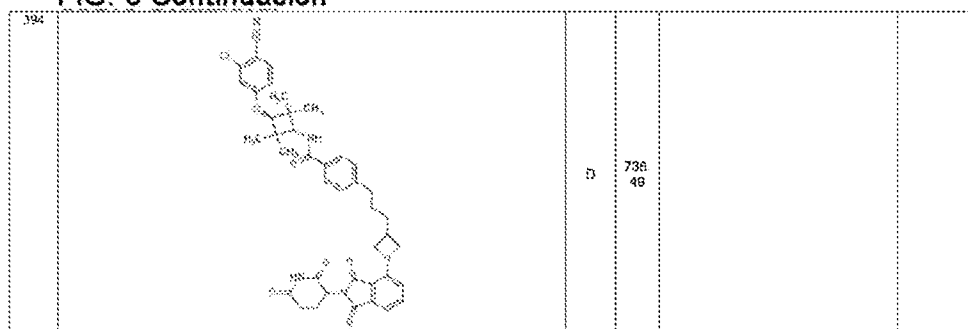


FIG. 3 Continuación

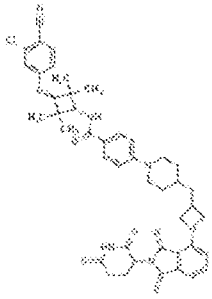
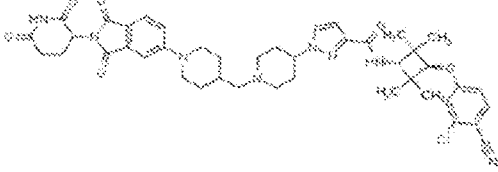
395		D	791.54		
396		D	809.6		

FIG. 3 Continuación

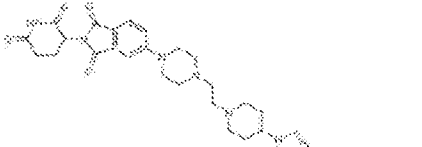
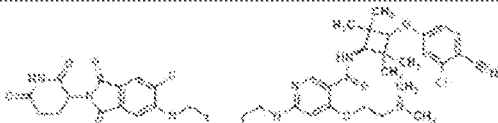
397		D	824 6		
398		D	826 7		

FIG. 4

Tabla 4. Compuestos ejemplares

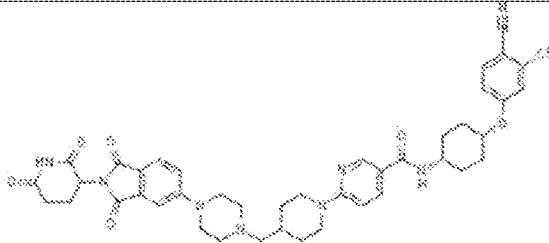
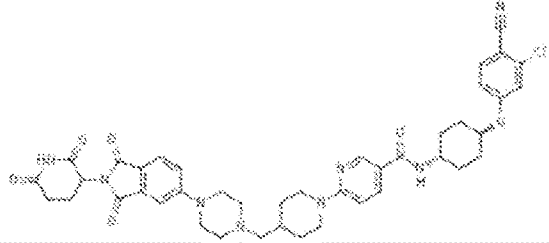
	Estructura del Compuesto	MW	Vesp DC50 (μ M)	Dmax (%)	Nombre químico	Preparado mediante Esquema General
399		793,32	0,001235	60,15	N-((1s,4s)-4-(3-chloro-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoindolin-5-yl) piperazin-1-yl)methyl) piperidin-1-yl)nicotinamida	1B
400		793,32	0,00166	78,6	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoindolin-5-yl) piperazin-1-yl)methyl) piperidin-1-yl)nicotinamida	1B

FIG. 4 Continuación

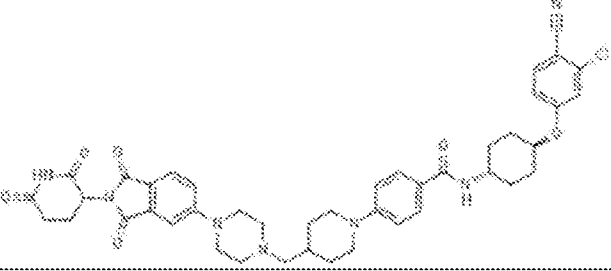
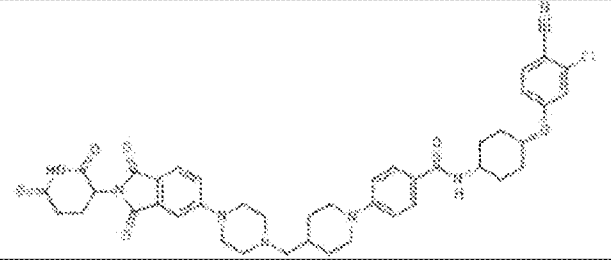
401		792.33	0.000625	81.8	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cyanofenox)ciclohexil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	2B
402		792.33	0.0019	58.7	N-((1s,4s)-4-(3-cloro-4-cianofenox)ciclohexil)-4-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)benzamida	2B (usando cis amino ciclobutanol)

FIG. 4 Continuación

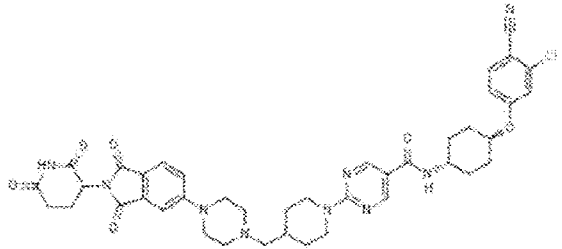
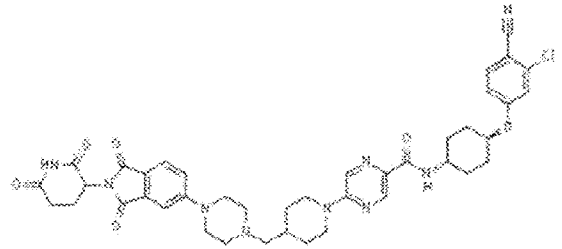
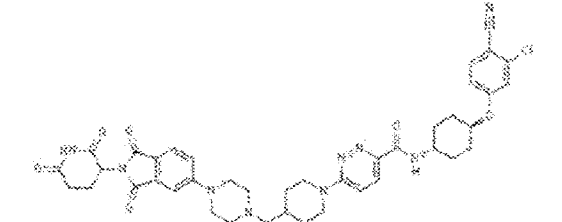
403		794.31	0.00075	81.15	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cyanofenoxyciclohexil)-2-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	1B
404		794.31	0.00041	84.65	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cyanofenoxyciclohexil)-5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida	1B
405		794.31	0.000165	85.3	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cyanofenoxyciclohexil)-6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida	1B

FIG. 4 Continuación

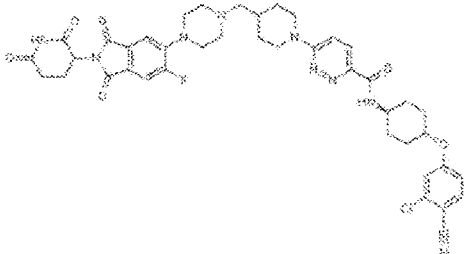
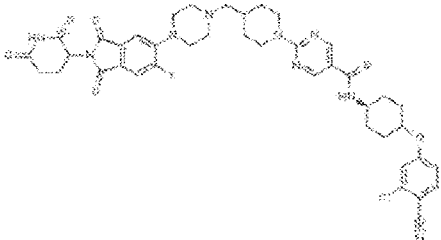
406		812.3	0.000242	82.4	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cianofenox)ciclohexil)-6-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)piridazin-3-carboxamida	22B
407		812.3	0.00062	82.05	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cianofenox)ciclohexil)-2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)pirimidin-5-carboxamida	1B

FIG. 4 Continuación

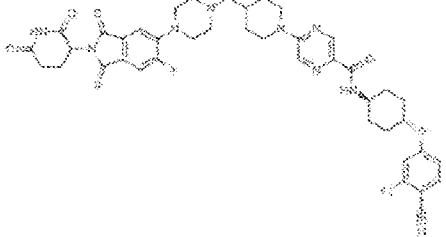
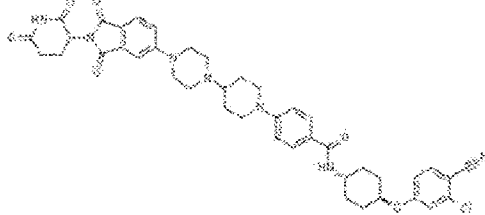
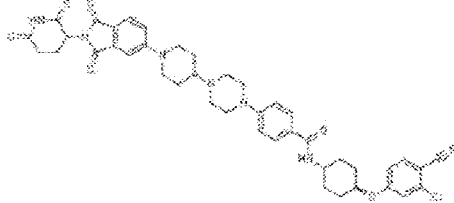
408		812.3	0.000285	84.05	N-((1,4)-4-(3-cloro-4-clorofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirazin-2-carboxamida	22B
409		778.31	0.00035	78.35	N-((1,4)-4-(3-cloro-4-clorofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)benzamida	5B
410		778.31	0.00097	68.4	N-((1,4)-4-(3-cloro-4-clorofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)benzamida	8B

FIG. 4 Continuación

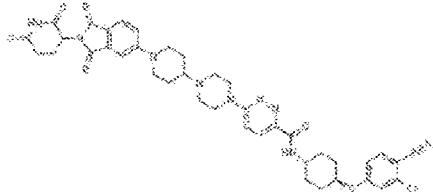
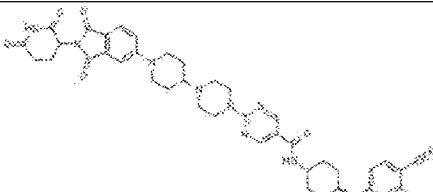
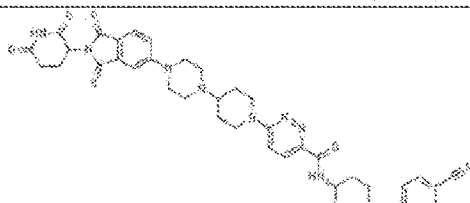
411		780.28	0.000195	78.25	N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenox)ciclohexil)-6-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)piridazin-3-carboxamida	7B
412		780.28	0.000355	71.05	N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenox)ciclohexil)-2-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	6B
413		780.28	0.000335	62.85	N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenox)ciclohexil)-6-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida	5B

FIG. 4 Continuación

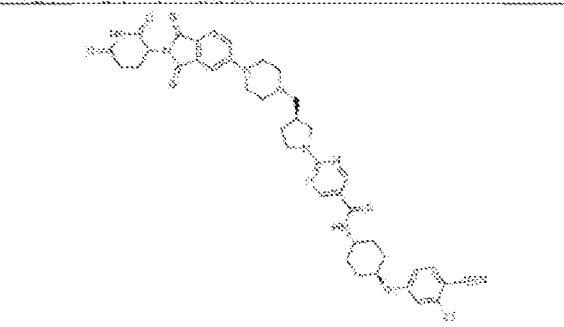
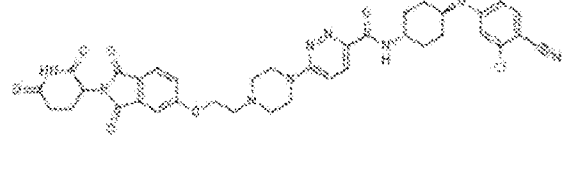
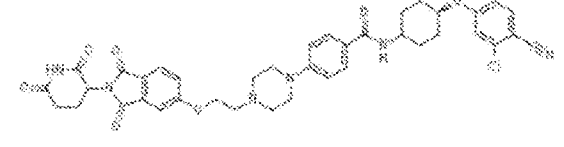
414		780.28	0.00074	59.85	N-((1r,4s)-4-(3-chloro-4-cyanophenoxy)cyclohexyl)-2-((3S)-3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyridin-1-yl)pyrimidin-5-carboxamida	4B
415		741.2	0.0004	62.1	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cyanophenoxy)cyclohexyl)-6-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)oxy)ethyl)piperazin-1-yl)pyridazin-2-carboxamida	3B
416		739.23	0.000305	44.35	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cyanophenoxy)cyclohexyl)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)oxy)ethyl)piperazin-1-yl)benzamida	3B

FIG. 4 Continuación

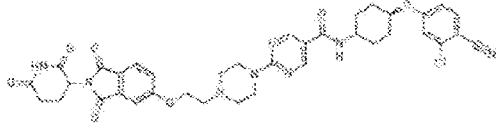
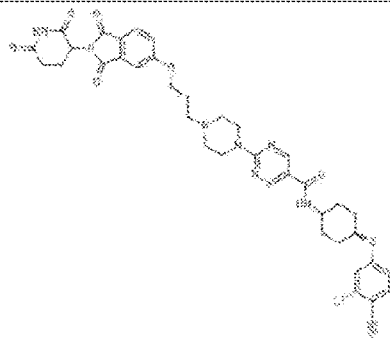
417		741.2	0.00862	55.62	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cyanofenoxyciclohexil)-2-(4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)etil) piperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	3B
418		755.23	0.00825	68.4	N-((1r,4r)-4-(3-chloro-4-cyanofenoxyciclohexil)-2-(4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi) propil) piperazin-1-il) pirimidin-5-carboxamida	3B

FIG. 4 Continuación

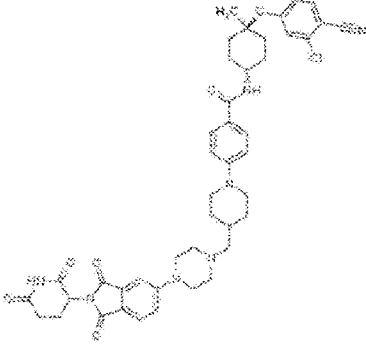
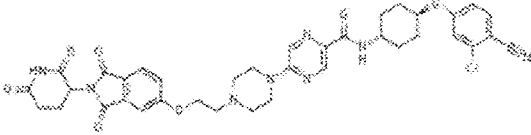
419		806.36	0.0025	35.6	N-((1; 4)-4-(3-chloro-4-cyanophenoxy)-4-methylcyclohexyl)-4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)benzamida	1B, 24B
420		741.2	0.00017	75.4	N-((1; 4)-4-(3-chloro-4-cyanophenoxy)cyclohexyl)-5-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)oxi)ethyl)piperazin-1-yl)pirazin-2-carboxamida	14B

FIG. 4 Continuación

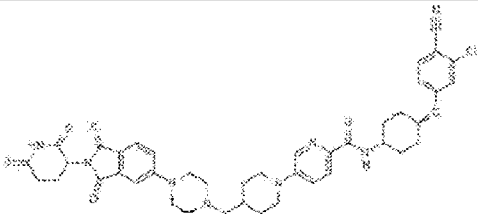
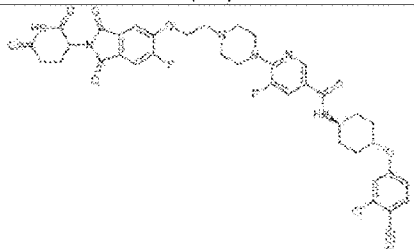
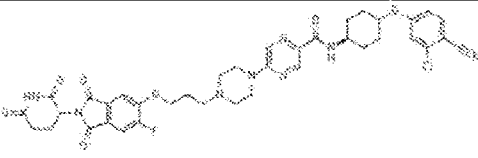
421		793.32	0.000375	84,6	N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-clorofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindol-5-il)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)picolinamida	1B
422		776.19			N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-clorofenoxi)ciclohexil)-8-(4-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindol-5-il)oxi)etil)piperazin-1-il)-5-fluoronicotinamida	23B
423		773.22			N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-clorofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoro-1,3-dioxoisindol-5-il)oxi)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida	3B

FIG. 4 Continuación

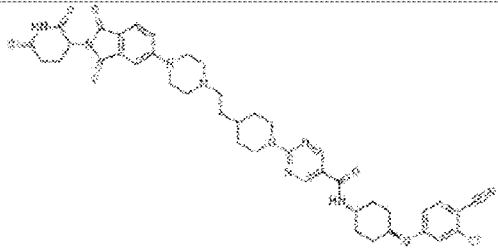
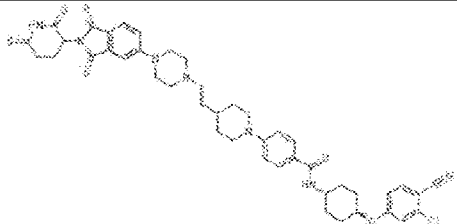
424		808.34		N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-clorofenoxi)ciclohexil)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	21B
425		806.36		N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-clorofenoxi)ciclohexil)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)benzamida	21B

FIG. 4 Continuación

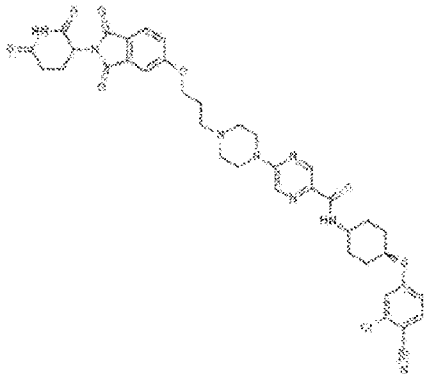
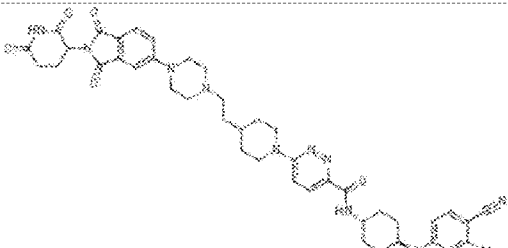
426		755.23	0.000295	79.6	N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxo)propil)piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida	3B
427		808.34	0.00014	81.1	N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)etil)piperidin-1-il)piridazin-3-carboxamida	21B

FIG. 5

Tabla 5. Compuestos ejemplares

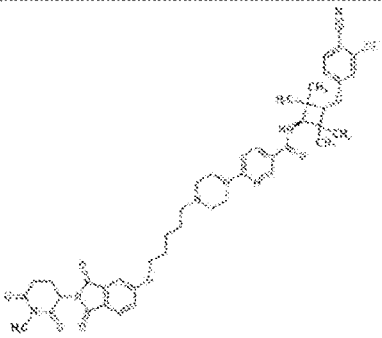
Ej. No.	Estructura del compuesto	MW	Vcap DC50 (μ M)	Dmax (%)	
428		824.38	>1	2.1	N-((1r,3r)-3-(3-chloro-4-cyanophenoxy)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)-5-(4-(5-(1,3-dioxoisindol-5-yl)pentyl)piperazin-1-yl)nicotinic acid

FIG. 5 Continuación

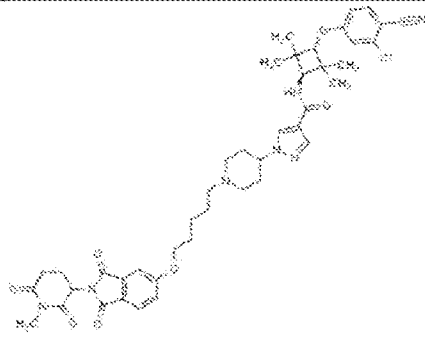
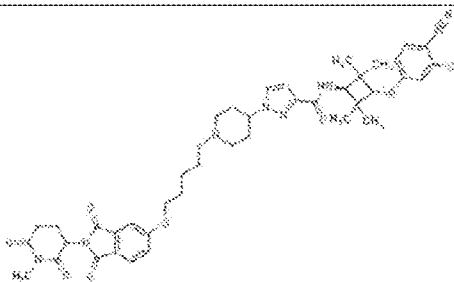
429		812.37	>1	1.3	N-((1r,3r)-3-(3-chloro-4-cyanophenoxy)-2,2,4,4-tetramethylcyclobutyl)-1-(1-(5-((2-(1-methyl-2,6-dioxypiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisoindolin-5-ylidene)pentyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamida
430		812.37	>1	8.5	N-((1r,3r)-3-(3-chloro-4-cyanophenoxy)-2,2,4,4-tetramethylcyclobutyl)-1-(1-(5-((2-(1-methyl-2,6-dioxypiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisoindolin-5-ylidene)pentyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamida

FIG. 5 Continuación

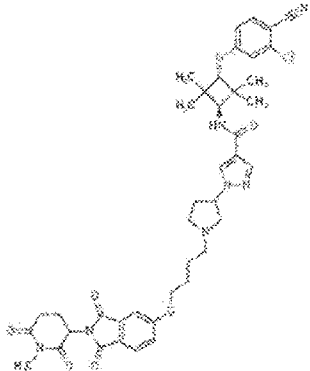
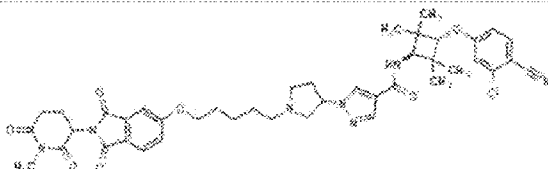
431		784.31	>1	12.5	N-((1r,3r)-3-(3-chloro-4-cyanofenoxy)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)-1-(1-(4-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolín-5-il)oxibutí)pirrolidin-3-il)-1H-pirazole-4-carboxamida
432		798.34	>1	10.1	N-((1r,3r)-3-(3-chloro-4-cyanofenoxy)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)-1-(1-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolín-5-il)oxipentí)pirrolidin-3-il)-1H-pirazole-4-carboxamida

FIG. 5 Continuación

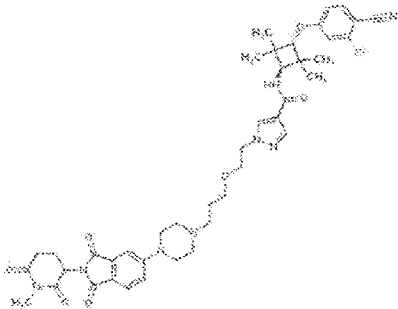
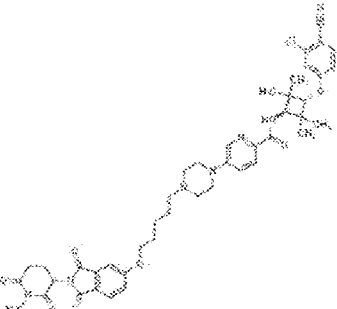
433		813.35	>1	15.5	N-((1r,3r)-3-(3-chloro-4-cisofenoxi)-2,2,4,4-tetrameticiclobutyl)-1-(2-(3-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-ilo)-1,3-dioxoisindolin-5-ilo)piperazin-1-ilo(propoxi)etil)-1H-pirazol-4-carboxamida
434		824.38	>1	-1	N-((1r,3r)-3-(3-chloro-4-cisofenoxi)-2,2,4,4-tetrameticiclobutyl)-5-(4-(5-((2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-ilo)-1,3-dioxoisindolin-5-ilo)oxipentil)piperazin-1-ilo)picolinamida

FIG. 5 Continuación

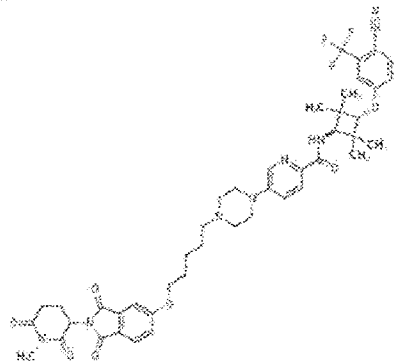
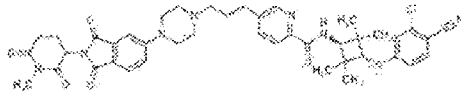
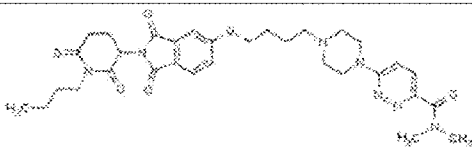
435		857.93	>1	0	N-((1,3n)-3-(4-oxo-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-2,2,4,4-tetramethylcyclobutyl)-5-(4-((2-(1-methyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)oxy)pentyl)piperazin-1-yl)picolinamida
436		780.32	>1	15.9	N-((1,3n)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)-5-(3-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)propil)picolinamida
437		619.72	>1	11.9	8-(4-(4-((2-(1-butyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)oxy)butyl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetilpíridazin-3-carboxamida

FIG. 5 Continuación

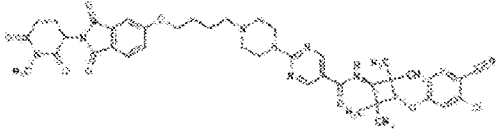
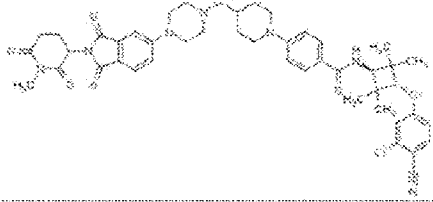
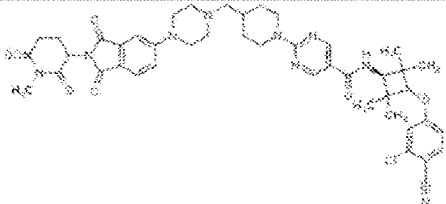
438		811.34	>1	12.3	N-((1r,3r)-3-(3-(3-cloro-4-claofenox)-2,2,4,4-tetrametliciclobut)-2-(4-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-yl)piperidin-5-carboxamida
439		834.42	0.508++	16.3	N-((1r,3r)-3-(3-(3-cloro-4-claofenox)-2,2,4,4-tetrametliciclobut)-4-(4-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-ylmetil)piperidin-1-yl)benzamina
440		836.39	0.607++	31.67	N-((1r,3r)-3-(3-(3-cloro-4-claofenox)-2,2,4,4-tetrametliciclobut)-2-(4-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-5-yl)piperazin-1-ylmetil)piperidin-1-yl)anindol-5-carboxamida
441		908.45	0.00057 5	75.8	carbonato de (3-(5-(4-(1-(4-((1r,3r)-3-(3-(3-cloro-4-claofenox)-2,2,4,4-tetrametliciclobut)carbamo(fenil)piperidin-4-ylmetil)piperazin-1-yl)-1,3-dioxoisindolin-2-yl)-2,6-dioxopiperidin-1-ylmetil y metil

FIG. 5 Continuación

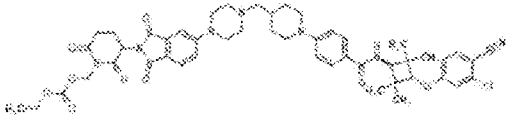
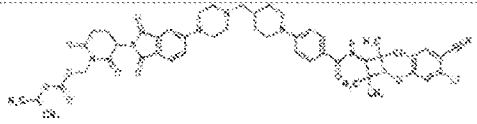
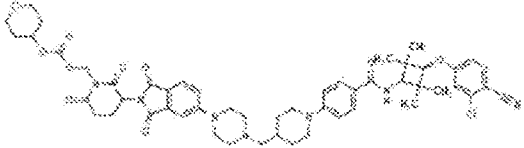
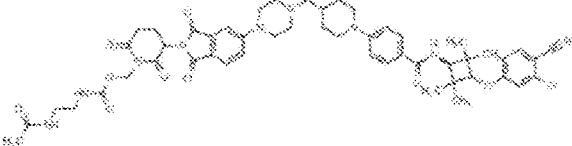
442		922.48	0.00081	77.6	carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-clanofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)carbamoylfenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxolimidoln-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y etilo
443		936.5	0.00075 5	71.5	carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-clanofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)carbamoylfenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxolimidoln-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo e isopropilo
444		978.54	0.00063 5	79.5	carbonato de (3-(5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-clanofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)carbamoylfenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxolimidoln-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y (tetrahidro-2H-piran-4-il)
445		978.55	1++	1.2	(2-acetamidocetil)carbamoato de (3-(5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-clanofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)carbamoylfenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxolimidoln-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo

FIG. 5 Continuación

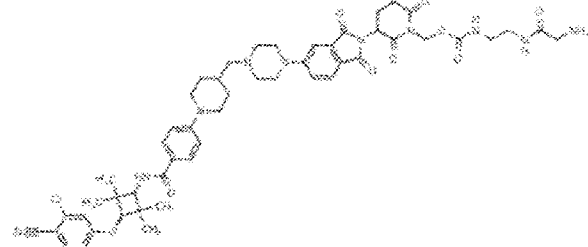
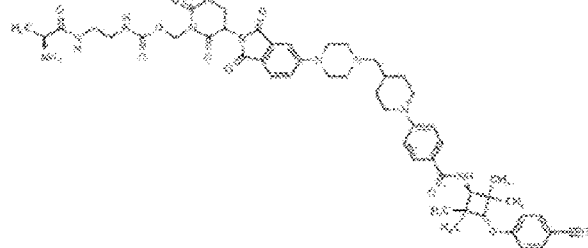
446		993.56	1++	13.55	(2-(2-aminoacetamidomethyl) carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamato) fenil)piperidin-4-il)metil)piperazina-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo
447		1007.59	1++	4.2	(2-((S)-2-aminopropanamidomethyl) carbamato de (3-(5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)carbamato) fenil)piperidin-4-il)metil)piperazina-1-il)-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo

FIG. 5 Continuación

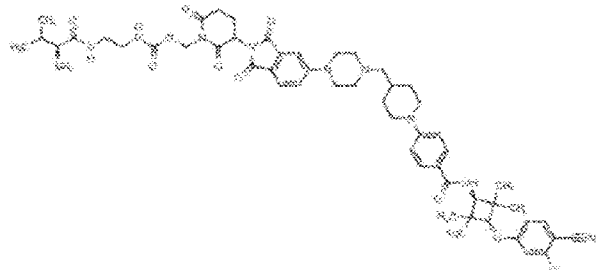
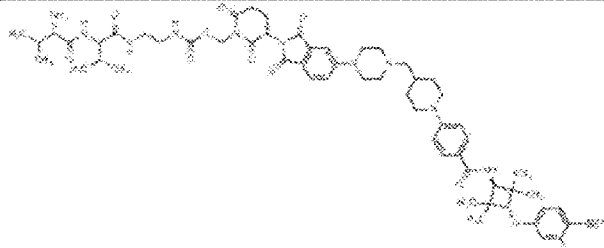
448		1135,6 4	1++	11,7	(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-clanofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutí)carbamoi)fenil)piperidin-4-8)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxolindolín-2-8)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo
449		1134,7 7	0,017	21,7	(2-((S)-2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-3-metilbutanamido)etil)carbamato de (3-(5-(4-(((1r,3r)-3-(3-cloro-4-clanofenoxi)-2,2,4,4-tetrametilciclobutí)carbamoi)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-8)-1,3-dioxolindolín-2-8)-2,6-dioxopiperidin-1-8)metilo

FIG. 5 Continuación

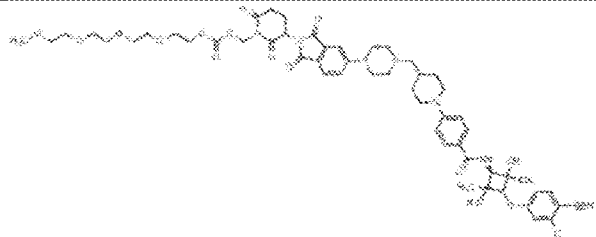
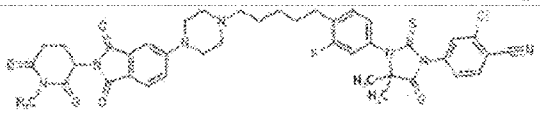
450		1084.6 6	0. 00034	77.4	carbonato de (3-(5-(4-(1-(4-((1-(3-(3-(3-cloro-4-clanofenox)-2,2,4,4-tetrametilciclobutyl)carbamoyl)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1,3-dioxoisindol-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo y (2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo)
451		798.33	1++	13.4	2-cloro-4-(3-(3-fluoro-4-(5-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindol-5-il)piperazin-1-il)pentil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazobdin-1-il)benzofenilo

FIG. 5 Continuación

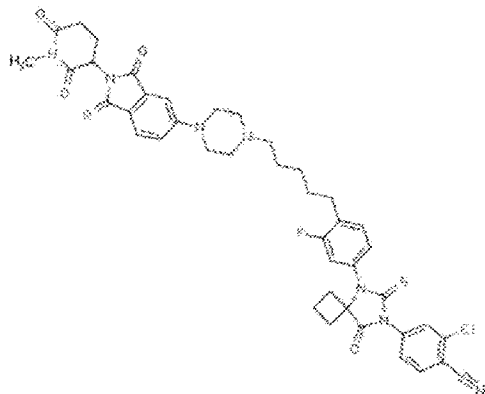
452		810.34	1++	17.1	2-cloro-4-[(5-(3-fluoro-4-[(5-(4-(2-(1-metil-2,6-dioxopiperidin-3-ilo)-1,3-dioxoindolin-5-ilo)piperazin-1-ilo))pento]]fenil)-8-oxo-5-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)benzotiazol-6-ilo]

FIG. 6 Continuación

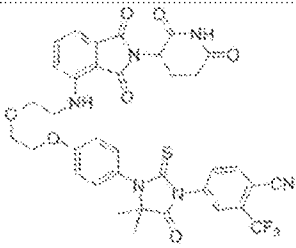
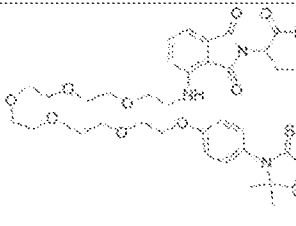
454		D	B	749.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.56 (s, 6H), 1.10-1.14 (m, 1H), 2.72-2.90 (m, 3H), 3.50 (s, J = 5.4 Hz, 2H), 3.81 (s, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (s, J = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (s, J = 4.2 Hz, 2H), 4.89-4.94 (m, 1H), 6.52 (br, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.10 (br, 1H).
455		C	B	925.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.57 (s, 6H), 2.67-2.11 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 3H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.87-3.89 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

FIG. 6 Continuación

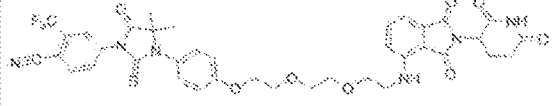
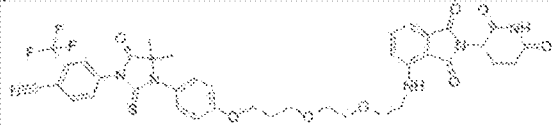
456		D	B	793.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.43 (s, 6H), 1.93-1.98 (m, 1H), 2.57-2.73 (m, 3H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59-3.65 (m, 6H), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H).
457		C	B	807.4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.56 (s, 6H), 2.08-2.10 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 6H), 4.11 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 3H).

FIG. 6 Continuación

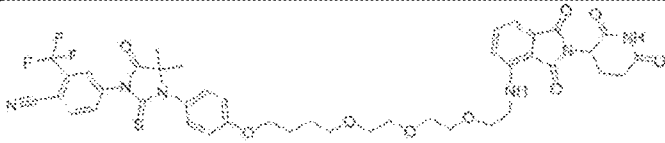
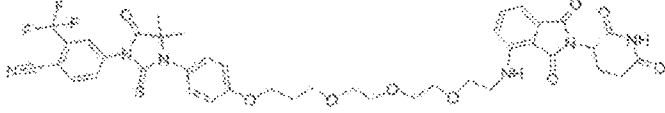
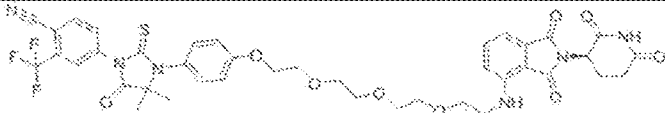
458		C	B	865.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.57 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 3H), 3.47-3.74 (m, 14H), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).
459		B	A	851.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.57 (s, 6H), 2.07-2.11 (m, 3H), 2.76-2.90 (m, 3H), 3.46-3.72 (m, 14H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).
460		C	B	837.2	

FIG. 6 Continuación

461		B	B	837.2	
462		B	B	821.3	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 6H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 3H), 2.71-2.90 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.55-3.63 (m, 8H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.89-4.93 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.07 (s, 1H).
463		B	B	865.1	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.92-1.96 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.90-3.59 (m, 12H), 4.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.86-6.94 (m, 4H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.96-7.89 (m,

FIG. 6 Continuación

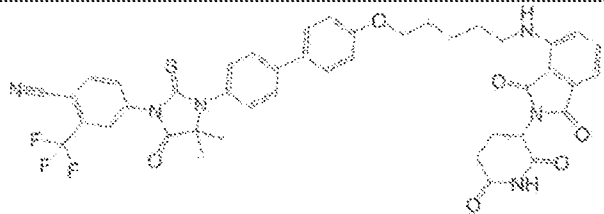
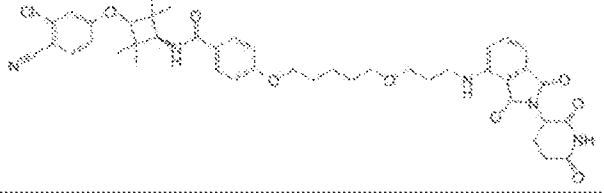
					111), 8.03-8.05 (m, 2H).
464		B	A		
465		B	A	798.3	

FIG. 6 Continuación

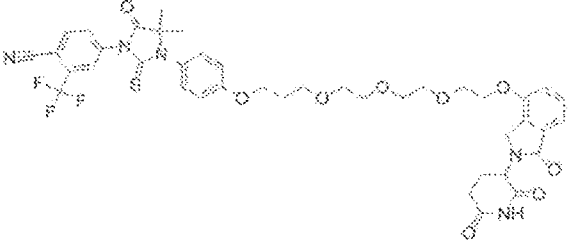
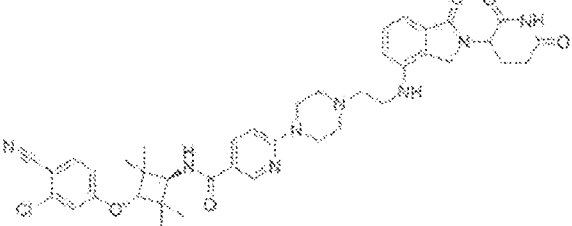
466		D	B		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.97 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09-5.12 (m, 1H), 4.05-4.39 (m, 9H), 3.77 (s, 2H), 3.51-3.59 (m, 10H), 2.80-3.00 (m, 1H), 2.50-2.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.24 (s, 6H).
467		D	B	75.1.7	

FIG. 6 Continuación

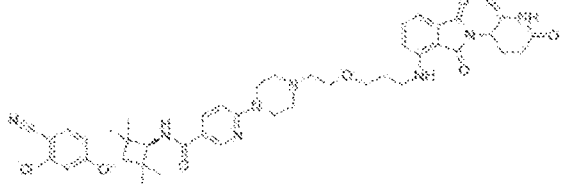
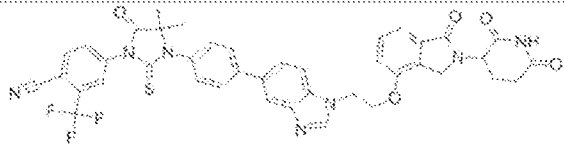
468		B	A	825.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.71-2.81 (m, 8H), 3.48 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.64-3.70 (m, 8H), 4.16 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H).
469		D	B		

FIG. 6 Continuación

470		B	A	815.3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 4H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.13-4.15 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 6.74 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).
471		D	B	754.3	

FIG. 6 Continuación

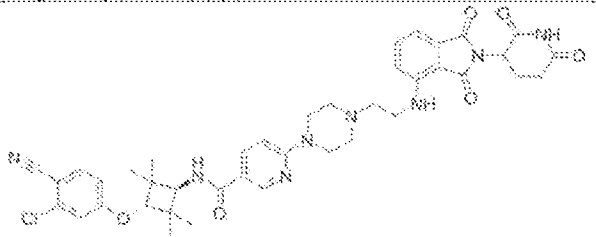
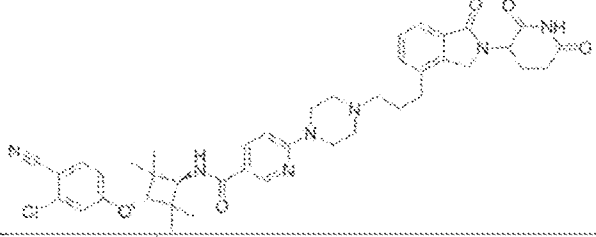
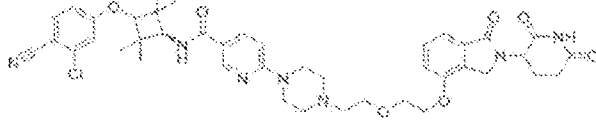
472		D	B	767.4	
473		D	B	752.7	
474		A	A	798.3	

FIG. 6 Continuación

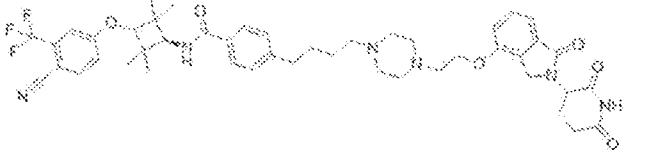
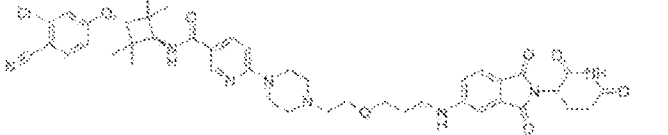
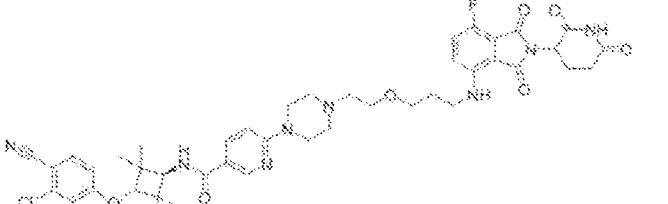
475		B	A	843.4	
476		B	A	825.3	
477		B	A	843.3	

FIG. 6 Continuación

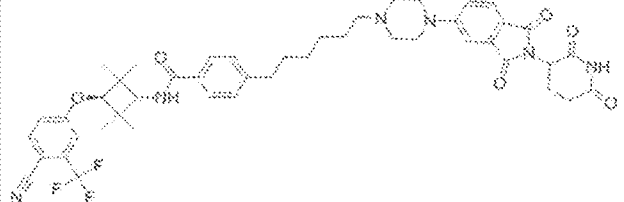
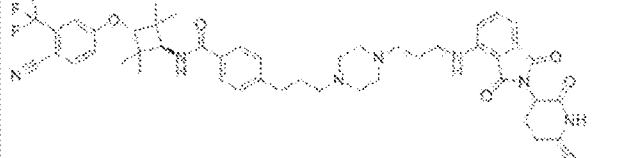
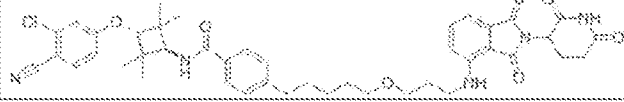
478		B	A	841.1	
479		C	A	856.9	
480		B	B	821.5	

FIG. 6 Continuación

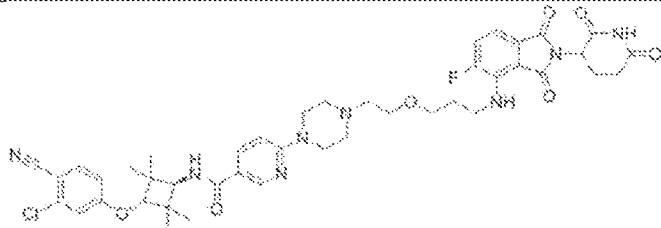
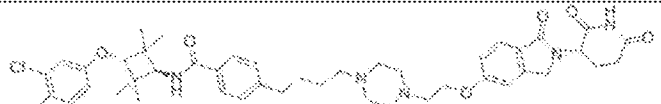
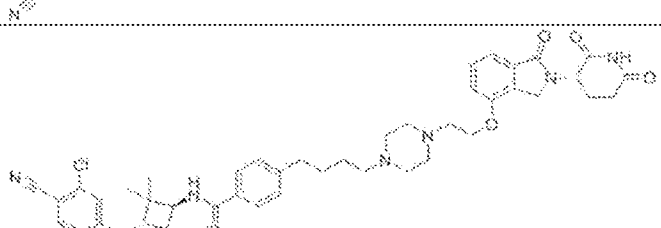
Fig. 5 (Continued)				
481		B	A	843.7
482		A	A	809.8
483		B	A	809.8

FIG. 6 Continuación

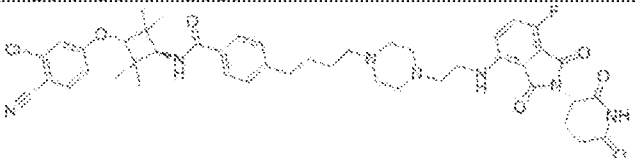
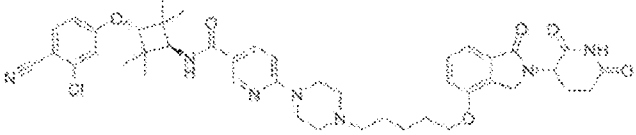
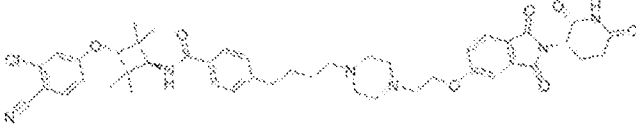
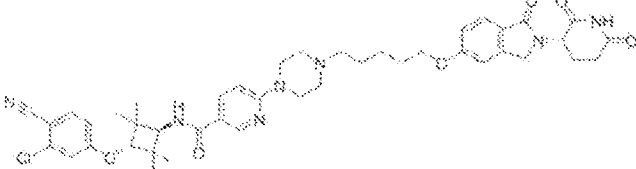
484		B	A	840.3	
485		A	A	796.7	
486		A	A	823.4	
487		A	A	796.7	

FIG. 6 Continuación

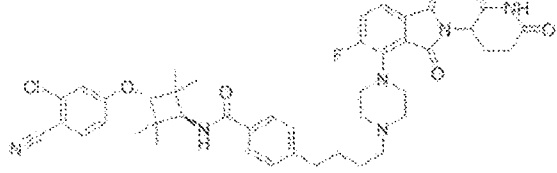
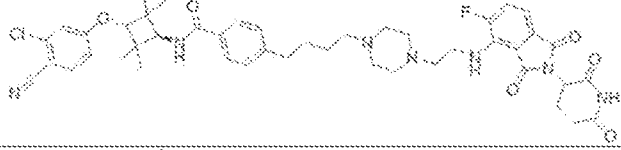
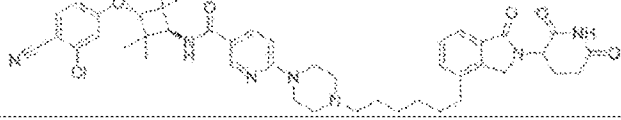
488		D	B	797.7	
489		B	A	840.7	
490		A	A	794.7	

FIG. 6 Continuación

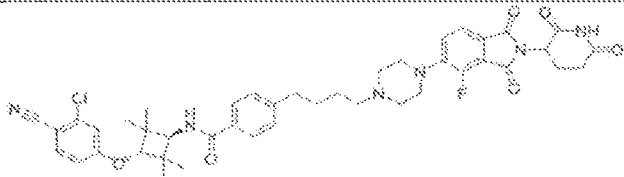
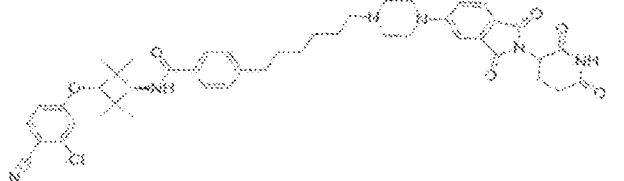
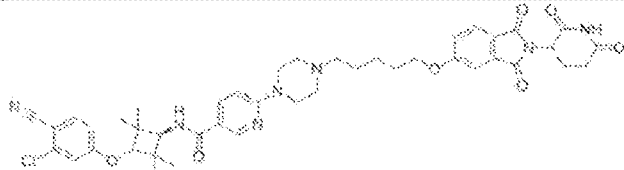
491		A	A	797.7	
492		B	A	807.4	
493		A	A	810.3	

FIG. 6 Continuación

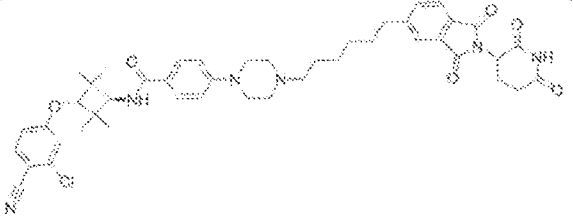
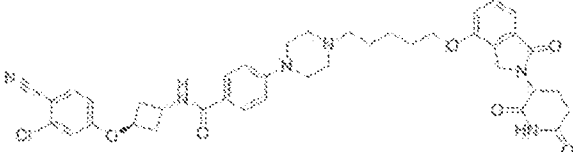
694		D	B	740.2	
695		D	B	738.2	
696		A	A	793.5	

FIG. 6 Continuación

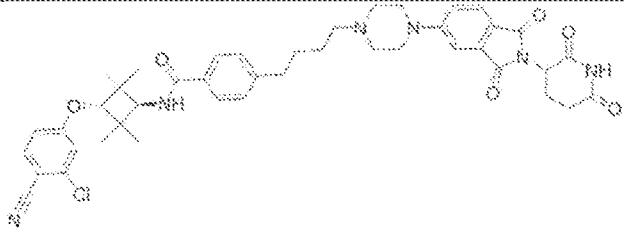
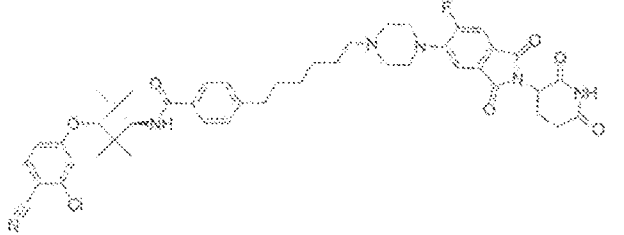
497		A	A	779.5	
498		A	A	825.4	

FIG. 6 Continuación

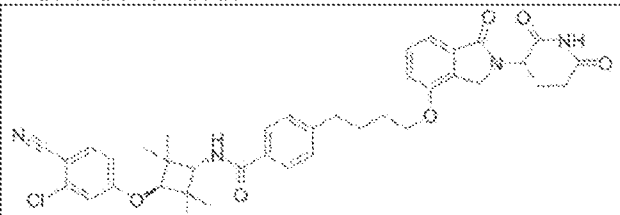
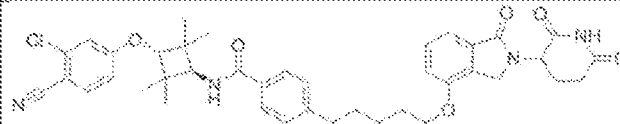
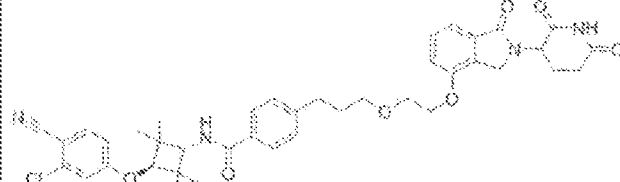
499		D	B	697.3	
500		D	B	711.3	
501		D	B	727.3	

FIG. 6 Continuación

502		D	B	743.3
503		D	B	755.3
504		D	B	769.3
505		D	B	780.6

FIG. 6 Continuación

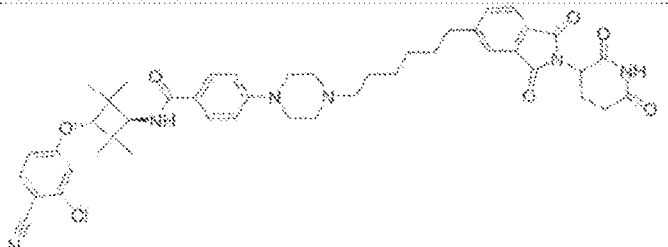
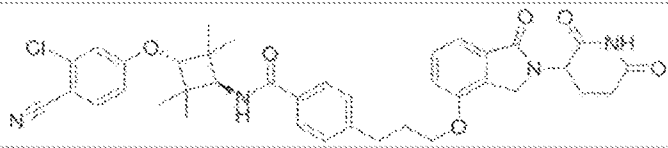
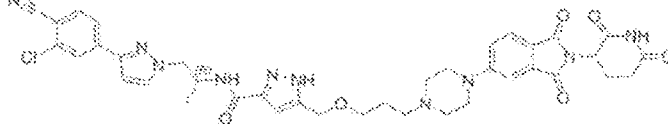
516		D	B	807.8	
517		D	B	681.3	
518		B	A	767.7	

FIG. 6 Continuación

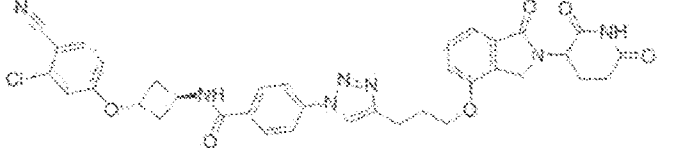
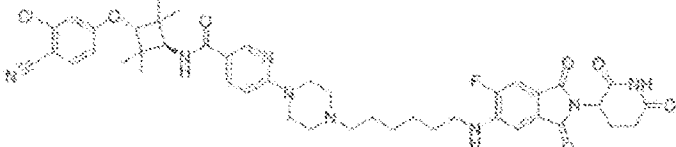
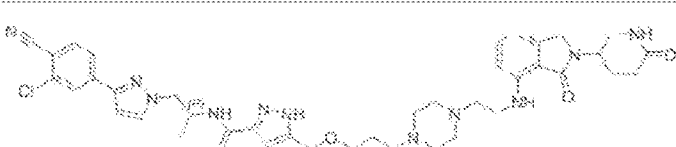
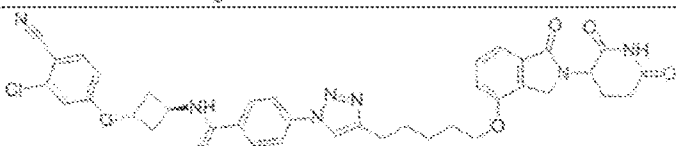
509		D	B	694.2	
510		B	A	841.3	
511		D	R	818.3	
512		D	B	722.2	

FIG. 6 Continuación

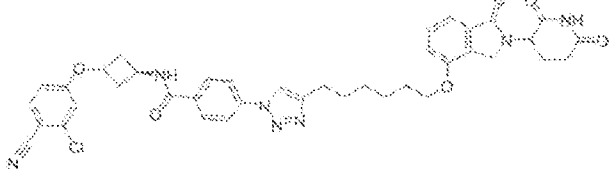
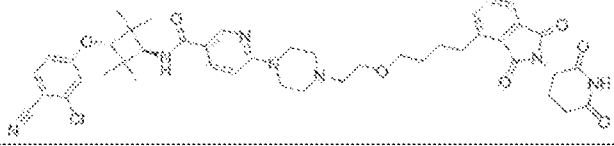
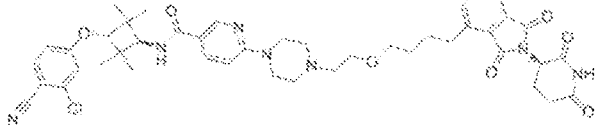
S13		D	B	736.3	
S14		A	A	824.3	
S15		A	A	824.5	

FIG. 6 Continuación

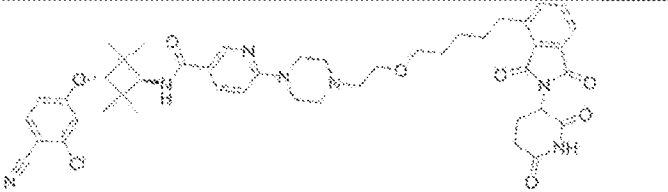
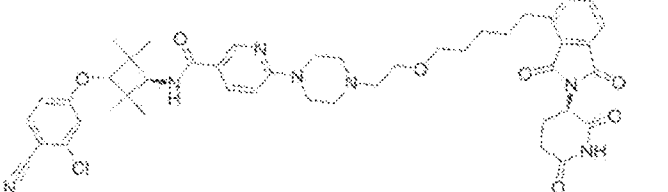
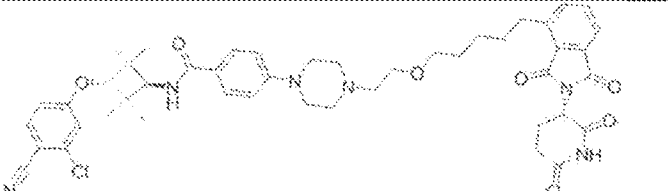
516		A	A	838.4	
517		D	B	838.4	
518		A	A	837.4	

FIG. 6 Continuación

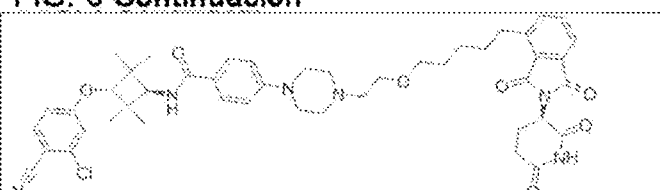
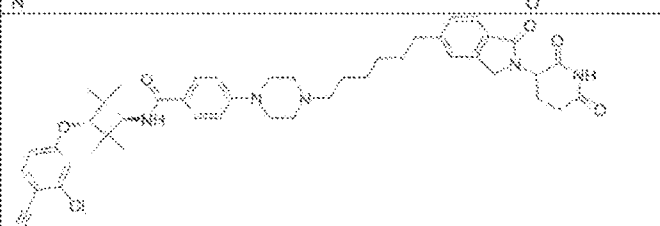
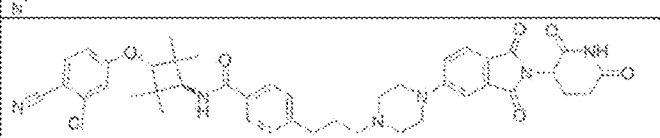
519		D	B	837.4	
520		D	B	793.4	
521		A	A	765.1	

FIG. 6 Continuación

FIG. 9 continuation					
522		A	A	827.4	
523		B	A	827.4	
524		A	A	828.3	

FIG. 6 Continuación

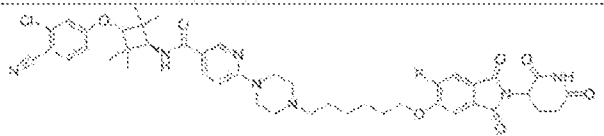
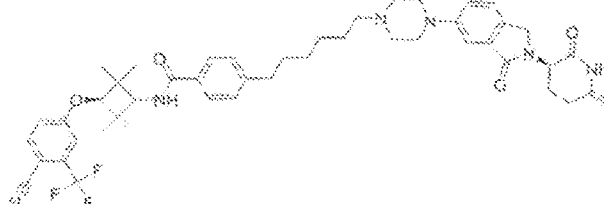
525		B	A	842.1	
526		B	A	827.4	
527		A	A	827.4	

FIG. 6 Continuación

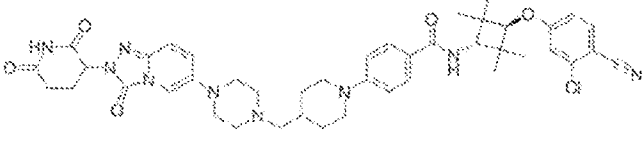
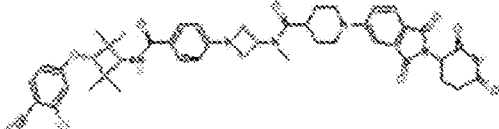
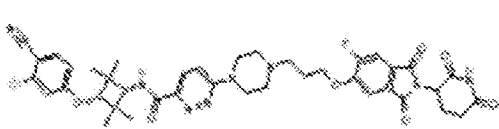
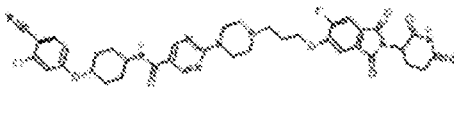
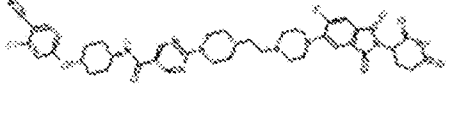
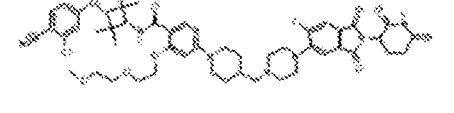
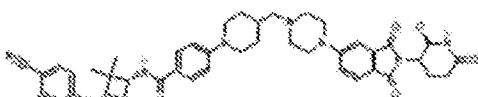
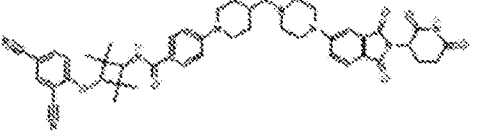
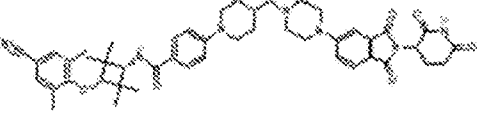
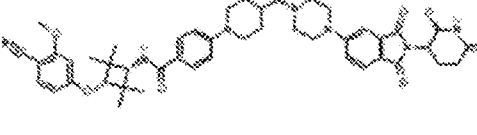
538		A	A				

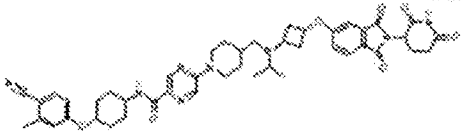
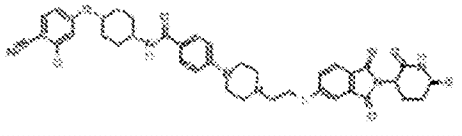
FIG. 7**Tabla 7. Compuestos ejemplares**

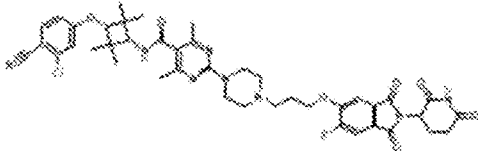
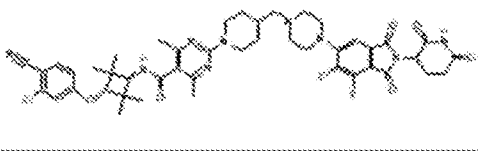
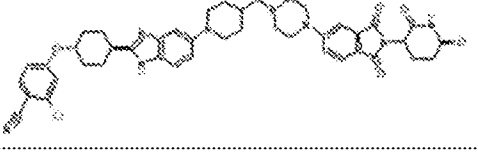
Ej. #	Estructura química	m/z observado	categoría DC50	RMN ¹ H	Esquema general
529		832.610	A		
530		834.2	A	RMN ¹ H (300 MHz, d6-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.59-1.74 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 5H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 5H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 5.15-5.30 (m, 1H), 6.47-6.49 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 1H), 11.07 (s, 1H)	18
531		801.500	B	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 3H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.48-4.41 (s, 3H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 9H), 2.94-2.53 (m, 4H), 2.35-2.08 (s, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.16 (s, 6H)	9

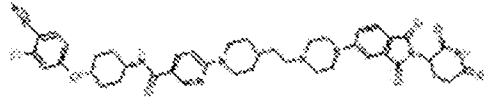
532		801.560	B	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 8.11, 8.14 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96–7.86 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.70–7.51 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.48–4.33 (m, 4H), 3.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 2.98–2.81 (m, 1H), 2.68–2.52 (m, 6H), 2.13–2.01 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.17 (d, J = 18.6 Hz, 12H).	9
533		773.470	A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.11, 8.12 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.14–7.13 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.37–4.34 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.64–2.61 (m, 2H), 2.56–2.44 (m, 5H), 2.11–1.91 (m, 2H), 1.57–1.44 (m, 4H).	3 B
534		828.540	A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 11.12 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.12–8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82–7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75–7.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.16–7.13 (m, 1H), 5.08–5.04 (m, 1H), 4.74–4.55 (m, 2H), 3.86–3.89 (m, 1H), 3.55–3.51 (m, 6H), 2.96–2.92 (m, 2H), 2.59–2.46 (m, 7H), 2.05–1.80 (m, 5H), 1.79–1.61 (m, 4H), 1.58–1.42 (m, 5H), 1.21–1.14 (m, 2H).	9 B
535		957.680	C	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): 8.86 (s, 1H), 8.08–8.01 (m, 1H), 7.76–7.69 (m, 1H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03–6.96 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.12–5.04 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50–4.39 (m, 4H), 4.30–4.27 (m, 1H), 4.18–4.10 (m, 1H), 3.96–3.90 (m, 2H), 3.73–3.52 (m, 4H), 3.09–2.66 (m, 10H), 2.37–2.31 (m, 2H), 2.15–1.88 (m, 5H), 1.78–1.20 (m, 2H).	60

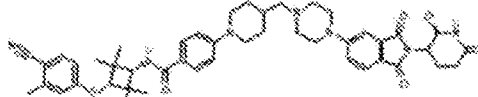
				18H)	
536		751,560	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 11.05 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.22-7.10 (m, 2H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.85-2.52 (m, 7H), 2.25-1.87 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 4H), 1.21-0.97 (m, 6H).	10 B
537		811,600	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.11.05 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.59 (m, 4H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.28-2.20 (s, 2H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.08 (s, 6H).	49
538		800,620	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.11.05 (s, 1H), 7.75-7.57 (m, 5H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.36-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.81 (dd, <i>J</i> = 23.9, 12.5 Hz, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 2H), 2.47 (p, <i>J</i> = 1.8 Hz, 6H), 2.27 (s, 5H), 1.98 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).	49

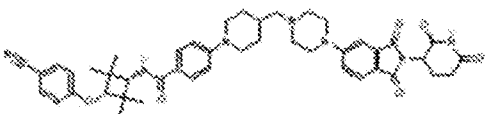
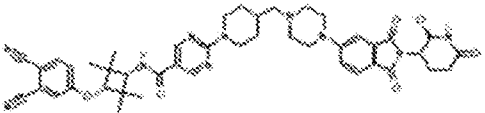
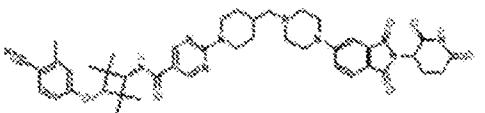
539		811.600	D	RMN ¹H(300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.08 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.46 (brs, 4H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.66-2.46 (m, 8H), 2.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.02 (brs, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).	49
540		814.640	D	RMN ¹H(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.10 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 11.8, 8.6 Hz, 3H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.20 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.20 (q, <i>J</i> = 12.3, 10.9 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H).	49
541		816.620	A	RMN ¹H(300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.07 (s, 1H), 7.77-7.58 (m, 4H), 7.48 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 5H), 3.43 (s, 4H), 2.77 (q, <i>J</i> = 13.8, 11.8 Hz, 3H), 2.53 (s, 5H), 2.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 23.6 Hz, 15H).	49

542		817.620	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.13 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.68 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 5H), 2.29-2.10 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 3H), 2.00-1.81 (m, 12.9 Hz, 4H), 1.76-1.45 (m, 6H), 1.07 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H)	72
543		755.440	B	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.11 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.85-7.70 (m, 6H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.87-2.57 (m, 9H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H)	11 B

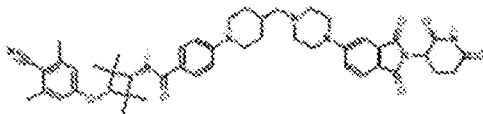
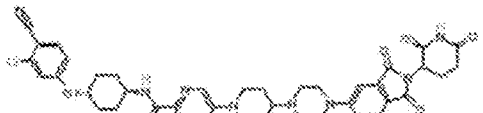
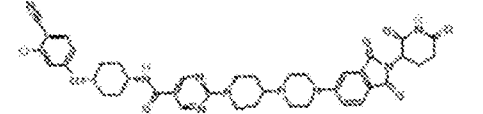
544		829,540	B	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 12.2$, 5.3 Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.01 – 2.69 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.19 (d, $J = 14.7$ Hz, 4H), 1.26 (s, 12H).	62
545		886,560	B	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.02 – 4.84 (m, 3H), 4.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.00 – 2.73 (m, 5H), 2.64 (s, 4H), 2.38 (s, 5H), 2.31 (s, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 13.3$ Hz, 3H), 1.26 (s, 15H), 1.05 – 0.87 (m, 1H).	63
546		789,530	B	RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.41–6.80 (m, 7H), 5.09 (dd, $J = 12.7$, 5.4 Hz, 1H), 4.64 (brs, 1H), 3.58–3.46 (m, 6H), 2.94–2.82 (m, 2H), 2.68–2.55 (m, 4H), 2.55–2.47 (m, 4H), 2.26–1.99 (m, 7H), 1.87–1.51 (m, 7H), 1.31 (q, $J = 12.4$, 11.6 Hz, 2H).	12 B

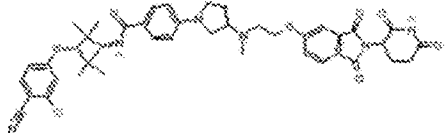
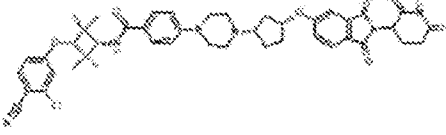
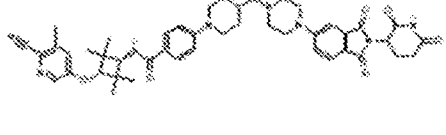
S47		807.550	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.83-7.67 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.77-3.41 (m, 4H), 2.86-2.82 (m, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.32-2.08 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.71-1.48 (m, 7H), 1.37-1.09 (m, 2H).	9 B
S48		826.540	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 13.7, 11.7, 7.4 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 23.7, 9.3 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.22 (s, 5H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 4H), 2.20-2.18 (m, 5H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 5H), 1.58 (dd, J = 21.0, 18.4, 11.8 Hz, 4H), 1.29 (s, 1H), 1.09 (q, J = 11.7 Hz, 2H).	1 B

549		792.570	A	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 13.0$ Hz, 3H), 3.87 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 4H), 1.83 (s, 1H), 1.57 (dq, $J = 52.6, 12.2, 11.7$ Hz, 4H), 1.14 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H).	1 B
550		800.620	A		49
551		801.620	B	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.07–8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77–7.74 (m, 3H), 7.70–7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56–7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28–7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.97–6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87–6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.10–5.05 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.04–4.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.88–3.85 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 2.93–2.76 (m, 2H), 2.61–2.51 (m, 4H), 2.50 (m, 6H), 2.22–2.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.88–1.68 (m, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).	49

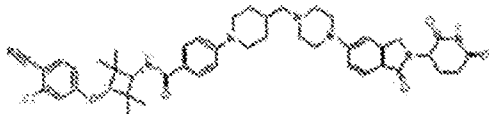
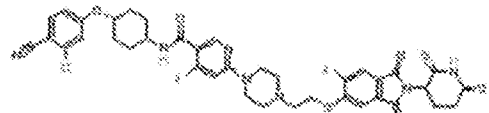
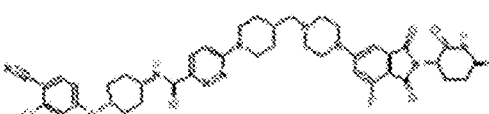
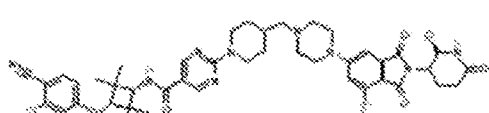
552		797.606	D	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.58-2.47 (m, 4H), 2.19-2.01 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 3H), 1.36-0.98 (m, 15H).	49
553		813.600	A	RMN ¹ H (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO): δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.07-8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.28-7.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.10-1.07 (m, 8H).	49
554		803.616	A	RMN ¹ H (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO): δ 11.05 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.05-8.027 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.731-7.647 (m, 2H), 7.327 (s, 1H), 7.255-7.226 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.854-6.825 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 5.082-5.064 (m, 1H), 4.747-4.692 (m, 3H), 4.002-3.971 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.427 (s, 4H), 3.305-2.806 (m, 3H), 2.589-2.545 (m, 9H), 2.247-2.173 (m, 2H), 2.052-1.792 (m, 4H), 1.178 (s, 6H), 1.087-1.17 (m, 8H).	49

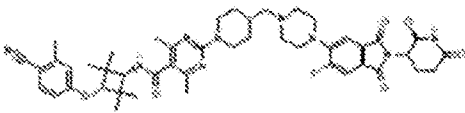
555		834.560	A		
556		801.620	C	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 17.4, 8.5$ Hz, 3H), 7.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.38(m, 1H) 7.21 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.35(m, 8H), 2.96-2.72 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.25 (m, 5H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 11.8$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 23.5$ Hz, 14H)	49
557		788.595	D	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.09 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (dt, $J = 37.2, 12.7$ Hz, 3H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 26.1$ Hz, 16H).	49

558		814.643	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 16.0, 8.6 Hz, 3H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 6H), 2.83 (q, <i>J</i> = 14.0, 12.0 Hz, 3H), 2.60 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.24 (s, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.13 (s, 6H).	49
559		780.510	A	RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.05-2.80 (m, 3H), 2.64-2.49 (m, 7H), 2.10-1.88 (m, 7H), 1.62-1.58 (m, 6H).	5B
560		780.510	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 2H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.46-7.14 (m, 4H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.80-4.56 (m, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.03-2.65 (m, 11H), 2.30-1.92 (m, 8H), 1.55-1.24 (m, 8H).	5B
561		834.560	A		

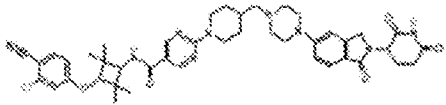
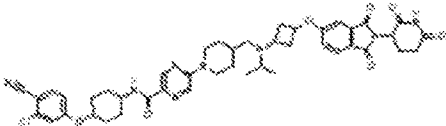
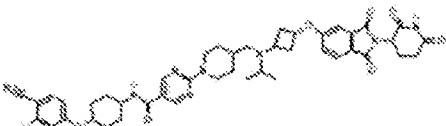
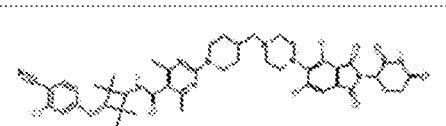
562		781.520	A	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 26.8, 8.5$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 4.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.50 (dt, $J = 30.2, 8.2$ Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.60 (d, $J = 19.3$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).	46
563		807.540	A	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06-6.91 (m, 2H), 5.18-75.03 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.25-3.43 (m, 4H), 2.09-2.80 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.70-1.51 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	66
564		801.620	B	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 17.0, 8.5$ Hz, 3H), 7.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.09 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.00-2.73 (m, 3H), 2.66-2.54 (m, 6H), 2.50 (s, 4H), 2.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 31.9$ Hz, 13H).	49

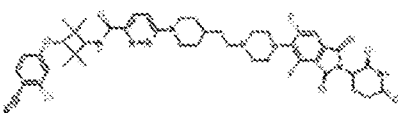
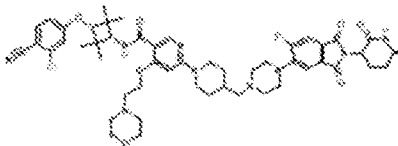
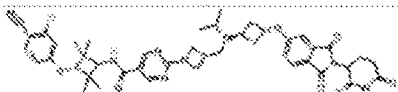
565		855.660	B	¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.09 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.86-7.65 (m, 4H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.47-3.43 (m, 4H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 5H), 2.53-2.47 (m, 3H), 2.23 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).	49
566		794.520	B	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (m, 8.7 Hz, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.15 (s, 1H), 2.96-2.56 (m, 9H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	65
567		766.496	A	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.33 (m, 3H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.82-2.68 (m, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.25-2.10 (m, 5H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H).	7, 16 B

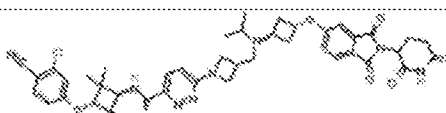
568		806.590	A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.68 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 10H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).	13 B
569		776.450	A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37-8.33 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 6.89-6.84 (d, <i>J</i> =14.1 Hz, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.67-4.30 (m, 4H), 3.83-3.67 (m, 3H), 3.37-2.93 (m, 6H), 2.91-2.56 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.11-1.73 (m, 5H), 1.17 (s, 4H).	14 B
570		812.520	A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.15-6.99 (m, 3H), 5.10 (m, 1H), 4.74-4.50 (m, 3H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.10-2.80 (m, 3H), 2.53-2.50 (m, 5H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.14-1.75 (m, 8H), 1.74-1.50 (m, 4H), 1.25-1.00 (m, 2H).	15 B
571		849.560	A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.00-2.95 (m, 3H), 2.53-2.50 (m, 5H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.08-1.81 (m, 5H), 1.21-1.04 (m, 4H).	66 and 49

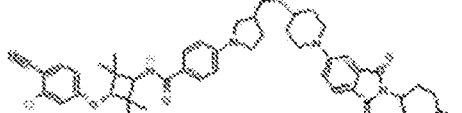
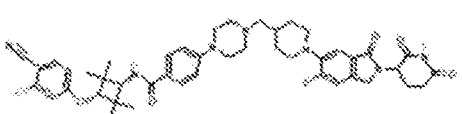
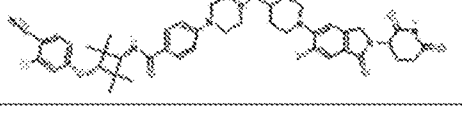
572		848.650	B	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.26-3.18 (m, 4H), 2.89 (q, <i>J</i> = 11.2 Hz, 3H), 2.56 (s, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 8H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 3H), 1.26-1.17 (m, 7H), 1.12 (s, 6H), 1.06-0.94 (m, 2H).	63
573		794.520	B	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.69 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.62-2.56 (m, 6H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 12H).	65
574		766.490	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.58-7.36 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.09-2.75 (m, 2H), 2.67 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.20-1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 4H).	7, 16 B

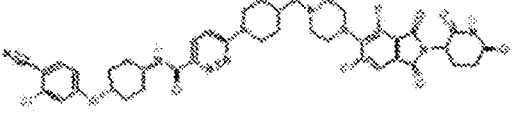
575		746,540	A	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.16-6.89 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.47 (brs, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.50-3.42 (m, 4H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 3H), 2.55-2.52 (m, 5H), 2.45-2.43 (m, 3H), 2.24-1.84 (m, 5H), 1.53-1.48 (m, 4H).	7, 16, 8
576		812,520	B	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 3.11 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.71 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (m, 6H), 2.96-2.92 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).	65
577		840,560	B	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.09 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 7.25 (m, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.16-7.00 (m, 2H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.05 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.88 (dd, <i>J</i> = 16.6, 13.6, 5.1 Hz, 1H), 2.63-2.51 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 31.8 Hz, 12H).	49, 66

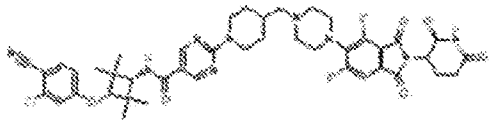
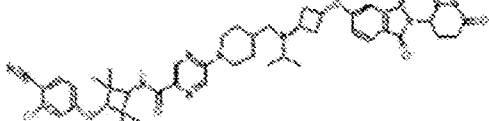
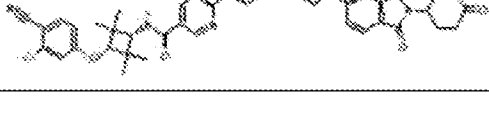
574		808.580	A	¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 7.34 - 6.92 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.05 - 3.09 (m, 5H), 2.82 - 2.87 (m, 2H), 1.91 - 2.29 (m, 8H), 1.18 (d, <i>J</i> = 31.3 Hz, 18H).	49, 67
579		837.568	A	¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24-8.04 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.36-7.09 (m, 4H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.56-4.46 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 3H), 3.82-3.65 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 4H), 2.60 (s, 1H), 2.41-2.40 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.23-2.06 (m, 7H), 1.85 (s, 4H), 1.64-1.51 (m, 5H), 1.46-1.32 (m, 9H).	25B
580		837.567	A	¹H RMN PH ARV-L5 099-33-0 (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 11.09 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 7H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 5H), 0.95-0.90 (m, 9H).	25B
581		886.590	A	¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.09 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 6H), 2.89 (q, <i>J</i> = 14.1, 11.4 Hz, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.43 (m, 2H).	63

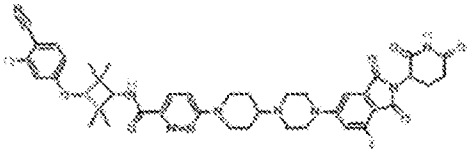
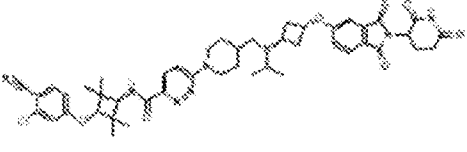
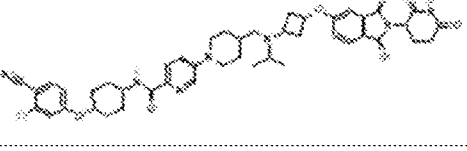
582		872.570	A	7.24 (s, 8H), 7.04 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.01 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.50 – 8.14 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.57–4.46 (m, 3H), 4.52–3.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.44–3.29 (m, 3H), 3.05–2.92 (m, 4H), 2.62–2.56 (m, 4H), 2.47–2.35 (m, 4H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.87–1.80 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 1H), 1.54–1.44 (m, 2H), 1.22–1.20 (m, 14H); ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.75–7.65 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.04–7.00 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.13–5.07 (m, 1H), 4.67–4.42 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.80 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 5.26 (m, 4H), 2.94–2.88 (m, 2H), 2.80–2.76 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.19 (m, 1H), 1.16 (s, 6H), 1.05 (m, 1H);	49
583		968.670	C	¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.75–7.65 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.04–7.00 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.13–5.07 (m, 1H), 4.67–4.42 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.80 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 5.26 (m, 4H), 2.94–2.88 (m, 2H), 2.80–2.76 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.19 (m, 1H), 1.16 (s, 6H), 1.05 (m, 1H);	60
584		837.570	A		72

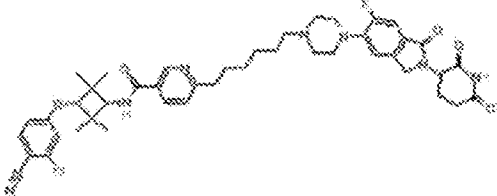
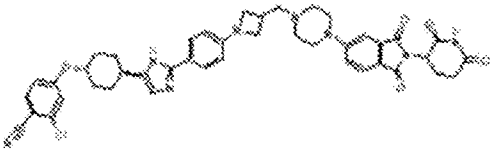
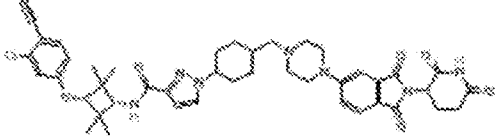
585		815.640	D	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.96 (s, 7H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.52-1.24 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).	49
586		837.570	B		72
587		810.530	A	¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 7.93-7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.22-7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.45-6.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 6H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.30 (s, 6H).	65

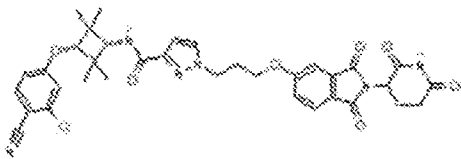
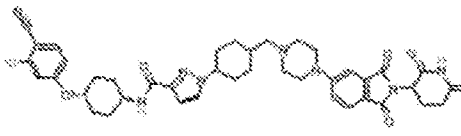
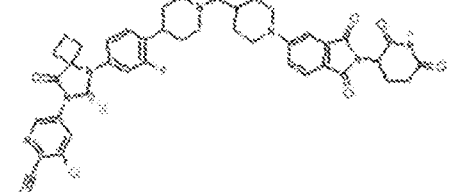
598		819.573	A	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.07 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.6, 5.8$ Hz, 3H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40–7.29 (m, 3H), 7.27–7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (dd, $J = 10.2, 5.2$ Hz, 2H), 3.92–2.82 (m, 5H), 2.68–2.51 (m, 3H), 2.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.05–1.94 (m, 3H), 1.62 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.79–1.61 (m, 3H), 1.18 (d, $J = 35.8$ Hz, 1H).	69
599		821.560	A		
599		824.590	A	¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.96–7.87 (m, 1H), 7.76–7.70 (m, 2H), 7.54–7.48 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.19–7.18 (m, 1H), 7.00–6.94 (m, 3H), 5.09–5.03 (m, 1H), 4.37–4.18 (m, 3H), 4.05–4.02 (m, 1H), 3.63–3.45 (m, 2H), 3.28–3.16 (m, 5H), 2.93–2.59 (m, 5H), 2.48–2.18 (m, 4H), 1.98–1.70 (m, 4H), 1.35–0.96 (m, 15H).	70
591		824.580	A	¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.95 (s, 1H), 7.91–7.86 (m, 1H), 7.76–7.69 (m, 2H), 7.56–7.46 (m, 1H), 7.42–7.34 (m, 1H), 7.30–7.16 (m, 3H), 7.05–6.89 (m, 3H), 5.98–5.90 (m, 1H), 4.34–4.13 (m, 3H), 4.06–4.01 (m, 1H), 3.49–3.42 (m, 2H), 3.24–3.15 (m, 4H), 2.94–2.58 (m, 5H).	70

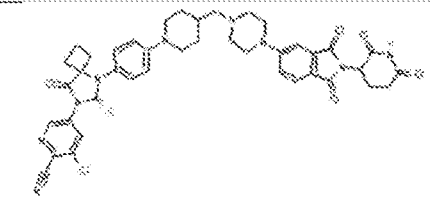
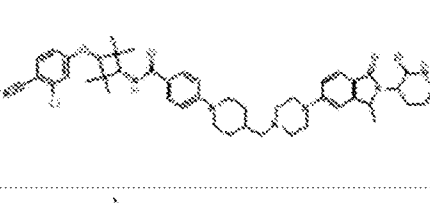
				2.36-2.14 (m, 4H), 2.07-1.71 (m, 5H), 1.43-0.96 (m, 15H);	
592		858.550	A	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.24 (d, t = 9.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 4H), 3.04 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 3H), 2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.85 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 8H);	49
593		804.480	C	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.33-8.29 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96-7.68 (m, 10H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 2H);	19 B
594		830.510	A	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 26.9, 9.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.51 (t, J = 13.8 Hz, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.02 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.59 (d, J = 18.6 Hz, 5H), 2.46 (m, 3H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.07-1.87 (m, 9H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H);	5 B

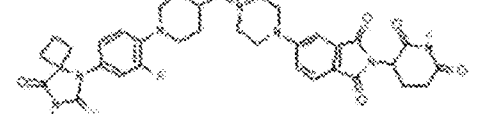
595		858.550	A	RMN ¹ H (300 MHz, Meanol- <i>d</i> ₄) δ 8.75 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.10-2.70 (m, 5H), 2.66 (m, 4H), 2.36 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.94 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.23 (s, 8H)	49
596		764.500	A	RMN ¹ H (400 MHz, <i>de</i> -DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.41-6.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 8H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 4H)	5, 16 8
597		865.600	A	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>de</i>) 11.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.58-4.79 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 3H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.72-3.61 (s, 1H), 2.96-2.81 (m, 4H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 4H), 2.12-2.00 (s, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.60-1.78 (s, 1H), 1.31-1.06 (m, 3H), 0.95-0.80 (m, 6H)	71
598		821.570	A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>de</i>) 11.09 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.24 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 3.00-2.81 (m, 6H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.31-2.20 (s, 2H), 2.18-2.02 (m, 3H), 2.00-1.91	70

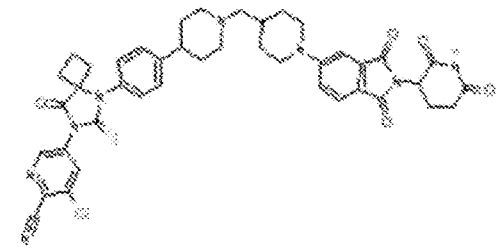
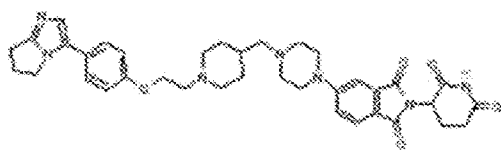
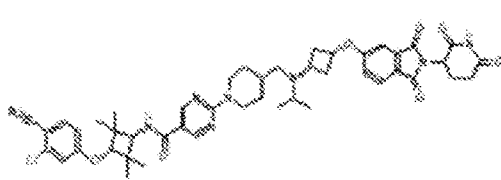
				(m, 2H), 2.96-2.81 (m, 5H), 1.30-1.28 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 8H); RMN ¹ H (300 MHz, d6-DMSO) δ: 11.09 (s, 1H), 8.26-8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92-7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.02-3.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 6H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H);	
599		826.540	A	RMN ¹ H (300 MHz, d6-DMSO) δ: 11.09 (s, 1H), 8.23-8.20 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.90-7.78 (m, 3H), 7.36-7.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.00-3.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.33-2.87 (m, 4H), 2.81-2.78 (m, 3H), 2.25-2.14 (m, 4H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 3H), 1.20-1.00 (m, 15H), 0.92-0.89 (d, J = 9.9 Hz, 6H);	49, 60
600		865.600	A	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.26 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 11.1, 12.5 Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 25.4, 12.6 Hz, 4H), 1.32 - 1.12 (m, 9H);	72
601		836.570	A	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.26 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 11.1, 12.5 Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 25.4, 12.6 Hz, 4H), 1.32 - 1.12 (m, 9H);	72

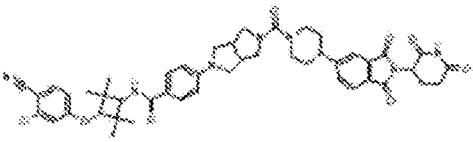
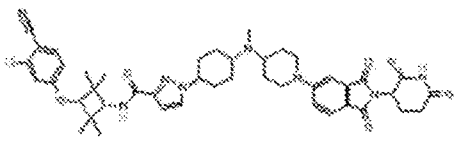
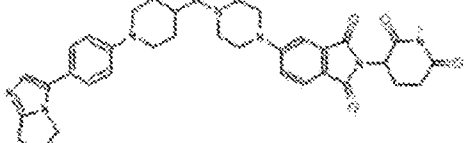
602		812.580	A	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15-7.94 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.41-4.26 (m, 3H), 4.22 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 3.08-2.67 (m, 3H), 2.98-2.60 (m, 6H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 3H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 1.11 (s, 7H).	20
603		787.520	D	RMN ¹ H (300 MHz, Me ₂ SO- <i>d</i> ₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.54-3.30 (m, 7H), 3.29-3.120 (m, 5H), 3.11-2.79 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 5H), 1.75-1.35 (m, 4H).	20.8
604		809.570	B		

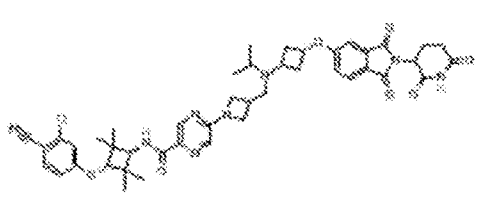
605		687.420	D	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.13 (s, 1H), 7.97 -- 7.82 (m, 3H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27 -- 7.17 (m, 2H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.47 -- 4.30 (m, 3H), 4.19 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 2.93 -- 2.81 (m, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> = 19.9 Hz, 2H), 2.31 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.14 -- 1.06 (m, 12H).	73
606		781.530	A		
607		823.470	A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 -- 7.56 (m, 2H), 7.55 -- 7.21 (m, 4H), 5.16 -- 5.00 (m, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.6 -- 2.90 (m, 4H), 2.88 -- 2.86 (m, 2H), 2.61 -- 2.59 (m, 4H), 2.50 -- 2.46 (m, 2H), 2.26 -- 2.18 (m, 2H), 2.03 -- 1.90 (m, 4H), 1.90 -- 1.80 (m, 7H), 1.60 -- 1.50 (m, 1H), 1.26 -- 1.13 (m, 2H).	74

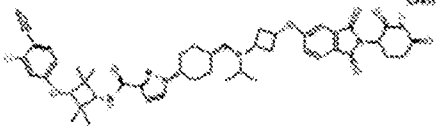
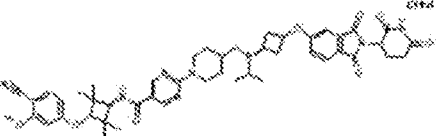
608		806.470	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.07 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30–7.12 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.87 (t, <i>J</i> = 13.4 Hz, 4H), 2.76 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 5H), 2.56 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.97–1.75 (s, 6H), 1.55 (s, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H).	75
609		820.610	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.00–10.88 (br, 1H), 7.92–7.89 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.75–7.72 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.21 (br, 1H), 7.10–6.94 (m, 5H), 4.65–4.64 (m, 1H), 4.54–4.52 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06–4.03 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 3.88–3.84 (m, 2H), 3.31–3.28 (m, 4H), 2.83–2.75 (m, 3H), 2.63–2.58 (m, 6H), 2.23–2.20 (m, 2H), 1.96–1.94 (m, 1H), 1.83–1.79 (m, 3H), 1.43–1.38 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.18–1.17 (m, 2H), 1.12 (s, 6H).	49, 76
610		820.610	A		49, 76

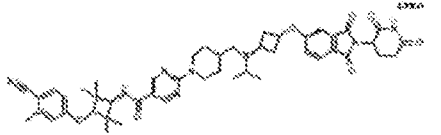
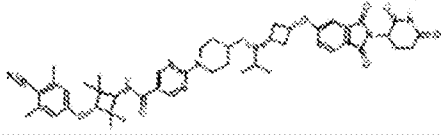
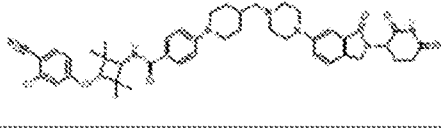
611		840,560	B	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.11, 8.12 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 3H), 4.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 4H), 3.04 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 5H), 2.23 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.84 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).	49, 77
612		824,470	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 8.11, 8.12 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.34-7.09 (m, 5H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 6H), 3.47 (s, 1H), 2.76 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 3H), 2.56 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 6H), 2.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 2.00-1.56 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 7H), 1.36-1.19 (m, 3H).	75

613		805.48E	B		74
614		666.52C	D	RMN ¹ H (300 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.62–3.47 (m, 9H), 3.07–2.69 (m, 14H), 2.35 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.13–2.09 (m, 3H), 1.94–1.98 (m, 1H), 1.51–1.47 (m, 2H).	78
615		865.60E	A	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.71–7.69 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 5.13 – 5.09 (m, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.79 – 4.75 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 4H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (s, 1H), 1.20 (s, 7H), 1.10 (s, 6H), 1.00 – 0.91 (m, 8H).	72

616		861.570	A	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.66 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 6H), 3.32-3.16 (m, 3H), 3.31-3.19 (m, 4H), 3.17-2.83 (m, 3H), 2.06 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	49, 79
617		823.590	D	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 4H), 2.67-2.49 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 10H), 1.71-1.46 (m, 6H), 1.20-1.09 (m, 12H).	49, 80
618		622.480	D	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 3H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79-3.60 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 1H), 2.73-2.49 (m, 5H), 2.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.29-1.10 (m, 3H).	81

619		837.570	8		72

620		852.665	8		
621		861.650	A	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.5-1.70 (s, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.18 (s, 1H), 1.17-1.0 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 2H), 5.94-5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.13-4.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 6H), 2.40-2.14 (m, 7H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.52-1.24 (m, 6H), 1.22-1.06 (m, 1H), 0.98-0.97 (m, 6H).	72

622		845.660	A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69-6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94-5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.12-4.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.38-2.13 (m, 7H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.67-1.30 (m, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.22-0.96 (m, 7H).	72
623		839.670	A		72
624		806.395	A	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO): 8.10-6.82 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 2H).	138

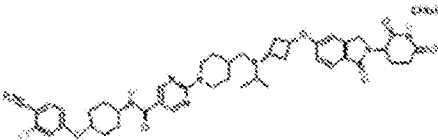
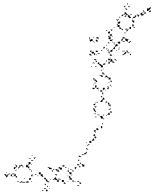
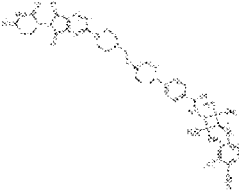
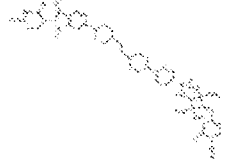
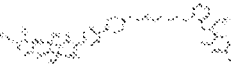
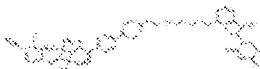
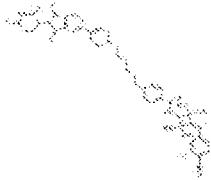
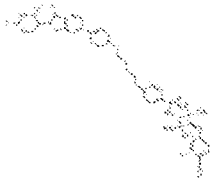
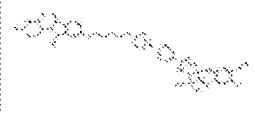
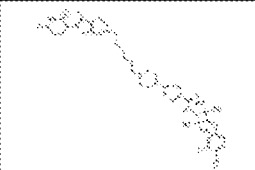
				2.61-2.57 (m, 2H), 2.19-2.17(m, 2H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	
625		823.590	A	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.98-6.88(m,1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 3H), 4.53 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.62 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 2.89 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 4H), 2.62- 2.57 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 3H), 2.28- 2.12 (m, 6H), 2.08-1.79 (m, 5H), 1.77-1.38 (m, 5H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 8H).	

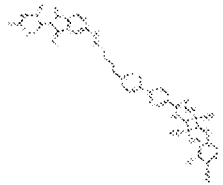
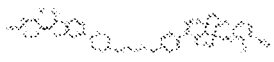
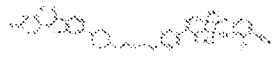
FIG. 3

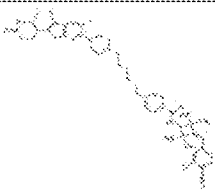
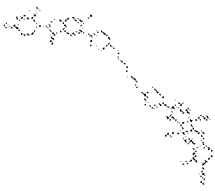
Estructura del compuesto	Potencia	M/Z+	RMN ¹ H	Esquema sintético
	A	827.3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.37-1.49 (4H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 1.62-1.74 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 2.53-2.55 (4H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 3.64-3.68 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.13-4.24 (2H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.64 (2H, m), 6.79-6.82 (1H, m), 6.96-6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91-7.94 (1H, m), 8.04 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz).	57
	A	836.4	RMN ¹ H (400 MHz, 66-DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	38

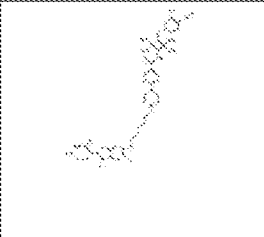
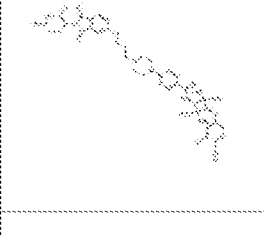
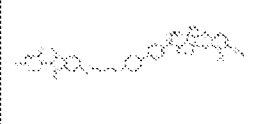
	A	835.4	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 8H), 3.87 (br, 4H), 4.04-4.07 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).	56
	A	824.6	RMN H (300 MHz, CD_3OD) δ: (300 MHz, CD_3OD) δ 8.62 - 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.51 - 4.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 6H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.65 (m, 9H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)	30

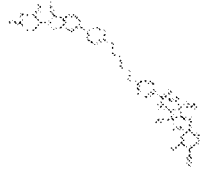
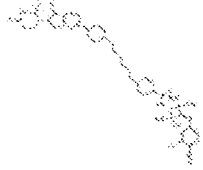
	A	823.4	RMN ^1H : (300 MHz, CD_3OD) 6.7.77 - 7.71 (m, 3H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (d, $J = 9$ Hz, 3H), 5.19 - 5.13 (m, 1H), 4.50 - 4.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 11H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.19 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H);	30
	A	804.6	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 6.8.10-7.90 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.96-2.70 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.28-1.23 (d, $J=16.5$ Hz, 12H)	42
	A	790.4	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 6.7.75-7.60 (m, 6H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.49-4.48 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.23-3.22 (s, 2H), 2.91-2.46 (m, 11H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.40-1.30 (s, 4H), 1.28-1.23 (d, $J=16.5$ Hz, 12H);	27

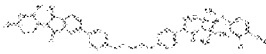
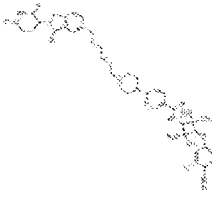
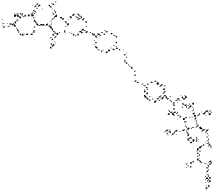
	A	822.7	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.44 (s, 4H), 1.72-1.80 (m, 3H), 1.88-1.90 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 4.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.51-6.54 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	45
	A	795.4	RMN ¹ H : (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 7.89 - 7.86 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.75 - 7.72 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H), 7.62 - 7.59 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.52 - 7.49 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.14 (m, 2 H), 7.04 - 6.94 (m, 4 H), 5.07 - 5.01 (m, 1 H), 4.40 - 4.21 (m, 3 H), 4.08 - 4.02 (m, 3 H), 3.36 - 3.27 (m, 4 H), 2.88 - 2.79 (m, 1 H), 2.71 - 2.55 (m, 4 H), 2.38 - 2.27 (m, 2 H), 1.99 - 1.94 (m, 1 H), 1.79 - 1.74 (m, 2 H), 1.56 - 1.44 (m, 4 H), 1.23 - 1.19 (m, 7 H), 1.10 (s, 6 H);	31

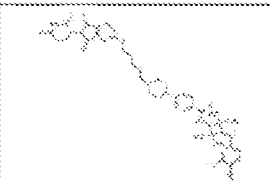
	A	806.35	RMN H 01-PH-ARV-LS-024-J-0: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.12 (br, 1 H), 7.89 - 7.79 (m, 5 H), 7.54 - 7.51 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2 H), 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.10 - 6.97 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.13 - 5.06 (m, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 2 H), 4.07 - 4.04 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 3.29 - 3.24 (m, 2 H), 2.93 - 2.83 (m, 3 H), 2.60 - 2.56 (m, 5 H), 2.04 - 1.98 (m, 1 H), 1.81 - 1.76 (m, 2 H), 1.61 - 1.59 (m, 2 H), 1.48 - 1.45 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).	45, 50
	A	779.75	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.71-7.61 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.86-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.72-2.40 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	42
	A	779.75	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.71-7.61 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	42

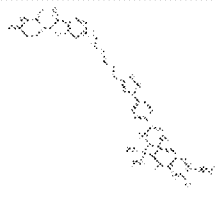
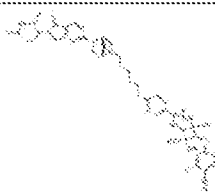
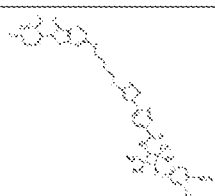
	A	811.45	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.71-7.61(m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-9.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H), 1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	59
	A	811.45	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): 67.81-7.69 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.75-3.57 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.33-3.12 (m, 4H), 2.95-2.69 (m, 4H), 2.59-2.35 (m, 1H), 2.232.01 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 4H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.33-1.16 (m, 12)	59

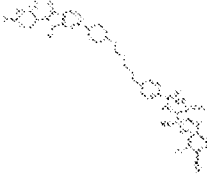
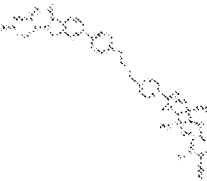
	A	828.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.20 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.49 (6H, m), 1.79 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.98 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.29-2.43 (7H, m), 2.56-2.61 (1H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.59 (4H, s), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.24-4.40 (3H, m), 5.08 (1H, dd, J = 13.2, 4.8 Hz), 5.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.89-7.97 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.00 (1H, s).	S4, 45
	A	781.25	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.52-8.20 (brs, 1H), 7.85-7.81 (m, 4H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.09-6.92 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.16 (m, 3H), 3.04 (m, 3H), 2.87-2.42 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 14H).	45
	A	795.75	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.92-7.66 (m, 4H), 7.56-7.28 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02-6.88 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.28-4.19 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.62-2.46 (m, 6H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 13.3, 5.6 Hz, 1H), 1.76 (q, J = 9.6, 8.3 Hz, 2H), 1.60 (t,	45

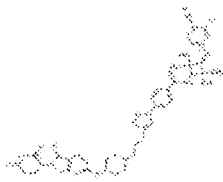
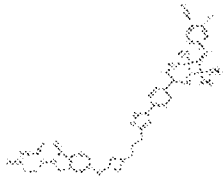
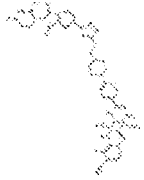
			$J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	
	A	792.8	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.76-7.71 (m, 4H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.32-3.31 (m, 2H), 2.90-2.36 (m, 10H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.40-1.30 (s, 4H), 1.28-1.23 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 12H)	42
	A	793.4	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.81-7.69 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.75-3.57 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.33-3.12 (m, 4H), 2.95-2.69 (m, 4H), 2.59-2.35 (m, 1H), 2.23-2.01 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 4H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.33-1.16 (m, 12)	27

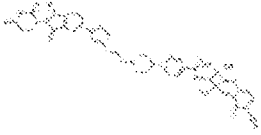
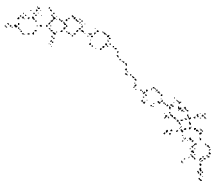
	A	790.8	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.14 (m, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.34-1.35 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 6H), 2.86-2.956 (m, 2H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 5.14-5.19 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76-7.79 (m, 3H), 7.90-7.97 (m, 4H), 11.14 (s, 1H).	1
	A	796.4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.21 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.68-2.97 (m, 6H), 3.79 (s, 4H), 4.02-4.15 (m, 4H), 4.27, 4.31 (dos singletes, 1H), 4.40, 4.44 (dos singletes, 1H), 5.18-5.23 (m, 1H), 6.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-8.00 (m, 1H), 8.01-8.12 (m, 1H), 8.52-8.66 (m, 1H).	31
	A	776.4	RMN ¹ H(400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.66-1.77 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 6H), 2.85-2.91 (m, 3H), 3.28-3.31 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 6.44-6.46 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.97 (br,	

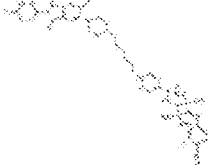
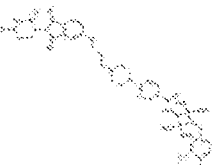
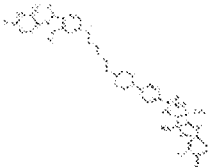
			1H).	
	A	776.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.39 - 1.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.75-2.79 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.78-2.96 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.45-4.60 (m, 2H), 5.16-5.19 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.83 (m, 6H).	27
	A	808.35	RMN H ¹ O1-PH-ARV-LS-024-H-O: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.14 (br, 1 H), 7.89 - 7.74 (m, 5 H), 7.47-7.32 (m, 4 H), 7.18 - 6.96 (m, 2 H), 5.13 - 5.06 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 2 H), 4.05 - 4.02 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 3.27 - 3.24 (m, 2 H), 2.91 - 2.81 (m, 1 H), 2.77 - 2.64 (m, 3 H), 2.60 - 2.54 (m, 3 H), 2.04 - 1.97 (m, 1 H), 1.87 - 1.74 (m, 6 H), 1.70 - 1.62 (m, 2 H), 1.47 - 1.45 (m, 2 H), 1.20 (s, 6 H), 1.11 (s, 6 H).	45

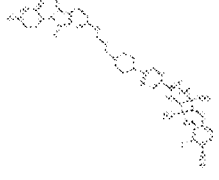
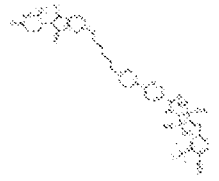
	A	778.25	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) 8.53 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 5H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.32-4.15 (m, 3H), 4.15-3.77 (m, 3H), 2.89-2.48 (m, 4H), 2.38-2.20 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 6H), 1.10-1.01 (m, 6H)	25
	A	805.4	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 7.81-7.55 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 6.39-6.30 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.30-5.19 (m, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 6H), 2.19-1.94 (m, 4H), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.40-1.05 (m, 16H)	42, 52
	A	779.35	RMN ¹ H (300MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.25-8.16 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.26-6.85 (m, 4H), 5.13-4.97 (m, 1H), 4.51-3.99 (m, 6H), 2.98-2.22 (m, 5H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.31-1.08 (m, 13H)	48

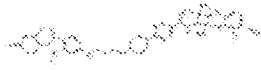
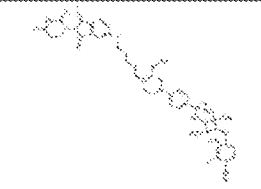
	A	807.4	RMN ¹ H(400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.49-1.51 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.73-2.95 (m, 6H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.63-3.71 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.16-5.18 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H).	11
	A	762.5	RMN ¹ H(400 MHz, δ6-DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	11

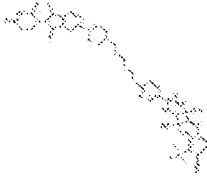
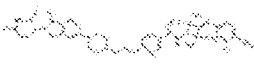
	A	833.4	RMN ¹ H -PH-ARV-LS-026-D-G: (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 8.47 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 4H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 3H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 7H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 7H), 1.32 (s, 6H), 1.25 (s, 6H).	10
	A	806.32	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8.610 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 5H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 3H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 14H);	12, 13
	A	819	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69-8.64 (m, 2H), 8.63-8.40 (m, 2H), 8.13-8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.75-7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15-7.15 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.90-6.88 (d, J=9.6, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17-4.16 (d, J=4.42, 1H), 3.79-3.32 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.89-2.87 (d, J=6 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 6H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)	4

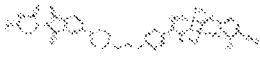
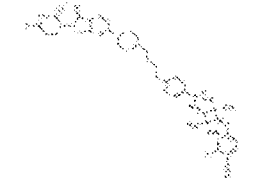
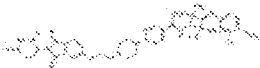
	A	833.35	RMN H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62-8.60 (m, 2H), 8.41-8.35 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.71-7.71 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 2.94-2.72 (m, 11H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H);	7
	A	808.85	RMN ¹ H(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 2.92-2.49 (m, 9H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H);	11

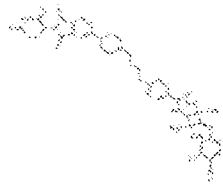
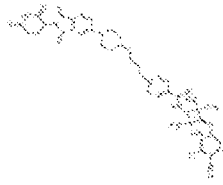
	A	826.4	^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18–7.88 (m, 3H), 7.76–7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16–6.96 (m, 1H), 5.17–5.06 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11–3.98 (m, 1H), 3.37–3.18 (m, 4H), 2.97–2.75 (m, 3H), 2.62–2.51 (m, 4H), 2.48–2.37 (m, 2H), 2.36–2.28 (m, 2H), 2.12–1.07 (m, 1H), 1.78–1.63 (m, 2H), 1.49–1.29 (m, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	11
	A	782.28	^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99–2.03 (m, 3H), 2.54–2.62 (m, 6H), 2.85–2.94 (m, 1H), 3.63 (br, 4H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.24–4.31 (m, 3H), 5.10–5.15 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99–7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36–7.38 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	45
	A	809.4	^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.46–1.55 (m, 2H), 1.63–1.73 (m, 2H), 1.78–1.86 (m, 2H), 1.88–2.07 (m, 5H), 2.59–2.84 (m, 7H), 2.90–2.95 (m, 1H), 3.31–3.41 (m, 2H), 4.08–4.12 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.99–5.03 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz,	45

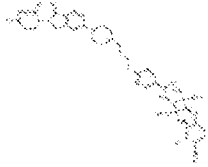
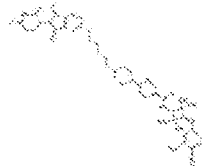
			1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H).	
	A	781.4	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.86-1.89 (m, 4H), 2.01-2.05 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.99-5.03 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).	45
	A	844.32		45

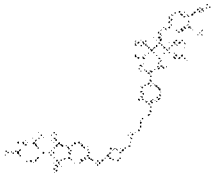
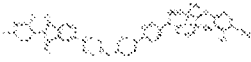
	A	796.4	RMN ¹ H(400 MHz, CD ₃ OD): 6 0.88-0.93 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.75 (m, 4H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H).	47
	A	839.45	RMN H -PH-ARV-LS-024-F-O: (400 MHz, CD ₃ OD) 6 7.79 - 7.71 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 5.11 - 5.08 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 6H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	14, 15
	A	806.25	RMN ¹ H(400 MHz, CDCl ₃): 88.93 -- 8.81 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.18--8.12 (m, 1H), 7.82--7.69(m, 1H), 7.61--7.48 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89--6.78 (m, 3H), 6.36--6.25 (m, 1H), 5.24--5.15(m, 1H), 4.96--4.82(m, 1H), 4.49--4.18(m, 3H), 4.12--3.96(m, 3H), 3.31(s, 1H), 2.97--2.77(m, 5H), 2.43--2.15(m, 2H), 2.07--1.68(m, 4H), 1.31(s, 6H), 1.25(s, 6H)	2

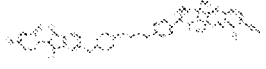
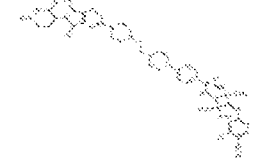
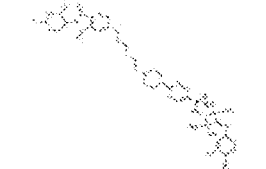
	A	842.85	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 4H), 2.92-2.58 (m, 9H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H);	11
	A	752.3	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.01 (dt, J = 17.9, 7.4 Hz, 4H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.29-2.03 (m, 5.8 Hz, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).	28

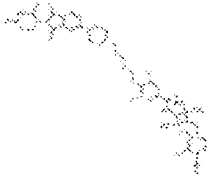
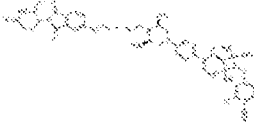
	A	766.25	RMN ¹ H(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.92 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.12-3.00 (m, 4H), 3.00-2.82 (m, 4H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.20 (s, 6H);	1
	A	765.8	RMN ¹ H(400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.86-1.88 (m, 4H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 3H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 5H), 3.67-3.70 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 5.15-5.17 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H).	27
	A	768.4	RMN ¹ H(400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 5H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.48-8.54 (m, 1H).	47

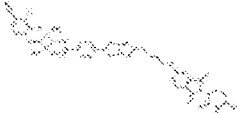
	A	779.35	{400 MHz, CDCl ₃ } δ 8.94-8.94 (d, <i>i</i> =2.0 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.68-7.66 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 7.00-6.99 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.36-6.34 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.20-4.18 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.41-3.38 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 2.96-2.74 (m, 8H), 2.43-2.40 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 2.20-2.15 (m, 3H), 1.98-1.95 (d, <i>J</i> =12.8 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)	1
	A	780.4	RMN H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91-8.90 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 3H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.16-7.15 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 2.98-2.72 (m, 11H), 2.14-2.13 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.26 (s, 2H);	1

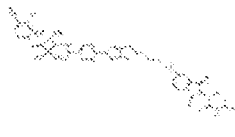
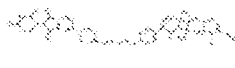
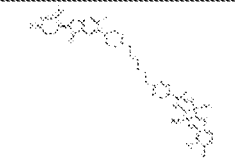
	A	766.7	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91-8.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.34-8.17 (m, 3H), 7.86-7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.62-3.58 (d, J=13.2 Hz, 4H), 3.17 (s, 4H), 3.01-2.95 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.32-1.25 (d, J=26 Hz, 12H);	3, 16
	A	790.05		45
	A			45

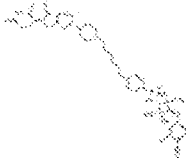
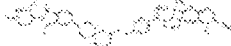
	A	781.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.27-1.43 (m, 5H), 1.65-1.71 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 4H), 2.75-2.79 (m, 3H), 2.83-2.94 (m, 2H), 4.05-4.07 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.08-5.16 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	83
	A	821.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.04-1.06 (m, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.75-1.85 (m, 3H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 4H), 3.30-3.32 (m, 4H), 3.42-3.44 (m, 4H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.37-4.43 (m, 2H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H).	49

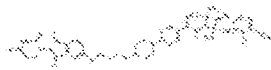
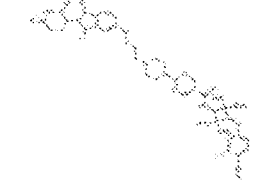
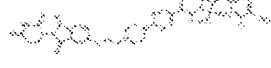
	A	795.5	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.38-1.38 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 5H), 2.83-2.98 (m, 5H), 4.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.09, 5.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	83
	A	835.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.43-1.44 (m, 2H), 1.62-1.63 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 4H), 3.17-3.45 (m, 8H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.39-4.42 (m, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	23
	A	811.4	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 68.78 (s, 2H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.29-4.03 (m, 8H), 2.95-2.69 (m, 9H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.28-1.21 (d, J = 20.4 Hz, 12H).	9

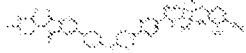
	A	845.3	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 3H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.31-3.46 (m, 3H), 3.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.01-6.21 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).	84
	A	837.3	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1.08 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 21.4, 8.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03-6.88 (m, 3H), 5.09 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.16 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.72-2.50 (m, 5H), 2.42 (s, 1H), 2.34 (d, $J = 27.9$ Hz, 2H), 2.03 (dq, $J = 13.5, 5.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.76 (dd, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 2H), 1.39 (d, $J = 12.5$ Hz, 4H).	21

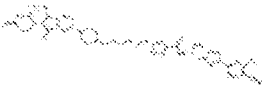
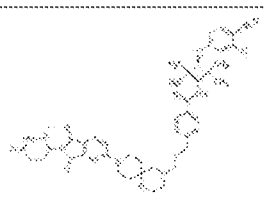
			1.19 (s, 6H), 1.14-0.95 (m, 12H);	
	A	819.5	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 11.12 (s, 1H).	55
	A	819.53	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 11.12 (s, 1H).	85

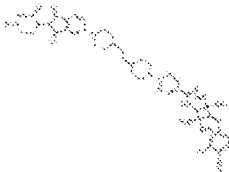
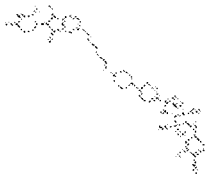
	A	819.27	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.72-2.04 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.09-4.27 (m, 6H), 4.98-5.03 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).	86
	A	794.45	^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.04 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 8.00-7.80 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39-7.14 (m, 4H), 6.97 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.00-2.73 (m, 3H), 2.73-2.51 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 4H), 2.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.47 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.30 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	8
	A	812.55	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.845 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.83-2.62 (m, 7H), 2.60-2.09 (m, 4H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.37-1.16 (m, 16H).	20

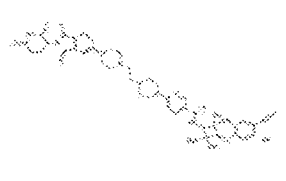
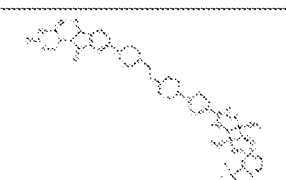
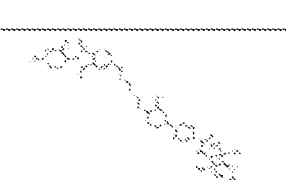
	A	812.5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8.85 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.18-6.15 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.36-4.00 (m, 4H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.87-2.59 (m, 7H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.79-1.50 (m, 7H), 1.41-1.16 (m, 16H)	11, 16
	A	821.35	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): 6 7.77-7.50 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.87-2.42 (m, 11H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 12H)	39

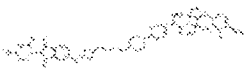
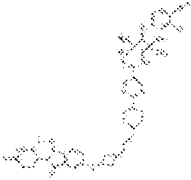
	A	797.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.83 (dd, J = 18.2, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 4.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.56 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 6H), 2.00 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 1.69 (dq, J = 46.8, 7.0 Hz, 4H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).	9
	A	783.55	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.21-7.63 (m, 3H), 7.60-7.16 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.56 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.13 (d, J = 30.8 Hz, 12H)	9
	A	769.3	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.93-7.74 (m, 3H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.88-4.47 (m, 4H), 4.27 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.92-3.62 (s, 4H), 3.30 (d, J = 54.5 Hz, 4H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.57 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.08-	9

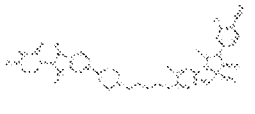
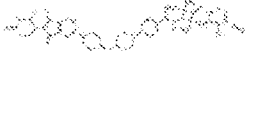
			1.97 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).	
	A	822.57	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.78 (s, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 6H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 12H);	49
	A	800.21	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 3H), 2.88-2.96 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H).	1

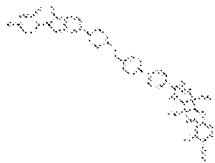
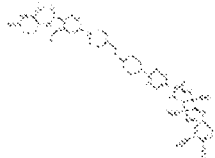
	A	781.51	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.42-1.58 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 6H), 2.62-2.70 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 7H), 4.24-4.50 (m, 5H), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 13.28 (s, 1H).	17a
	A	835.8	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) 7.76-7.64 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 5H), 2.41-2.29 (m, 6H), 2.11-2.03 (m, 3H), 1.86-1.64 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 12H);	39
	A	801.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 19.0, 8.4 Hz, 3H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (ddd, <i>J</i> = 24.3, 9.7, 5.1 Hz, 3H), 3.43 (dt, <i>J</i> = 18.6, 4.7 Hz, 6H), 3.03 - 2.82 (m, 4H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.40 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz,	37

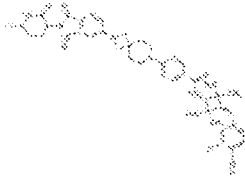
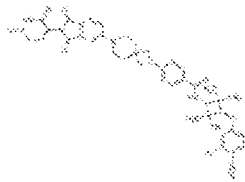
			4H), 2.02 (dt, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	
	A	836.6	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 68.69 (s, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 5.95-5.88 (m, 1H), 4.98-4.81 (m, 3H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.11-2.60 (m, 11H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 5H), 1.24-1.21 (m, 14H)	32
	A	810.23		14a

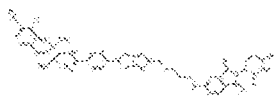
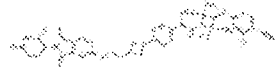
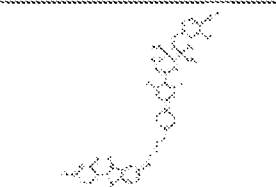
	A	815.32		17
	A	869.28		17
	A	824.21	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) : 6 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>	87

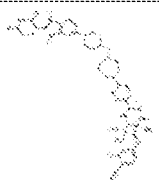
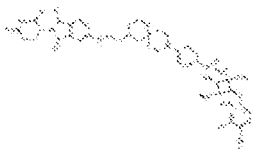
			= 8.8 Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 11.12 (m, 1H),..	
	A	852.25	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.62-2.73 (m, 4H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 6H), 4.10 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 5.01 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.71 (s, 2H).	73
	A	838.23	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.11 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.49-1.60 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.29-2.49 (m, 7H), 2.53-2.64 (m, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 4.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.06-5.16 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 11.14 (s, 1H).	73

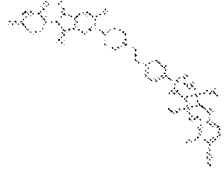
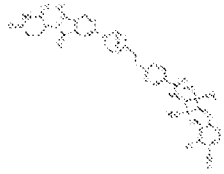
	A	784.1	RMN H -PH-ARV-LS-031-M-0: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 11.10 (br, 1H), 8.20-8.17 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 4H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 2.56 - 2.49 (m, 4H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.65 (m, 2H), 1.62 (s, 8H), 1.60 - 1.37 (m, 2H).	43
	A	820.35	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.26-6.97 (m, 1H), 6.96-6.79 (m, 4H), 6.12-6.09 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.89-3.39 (m, 5H), 3.20-2.50 (m, 8H), 2.49-1.60 (m, 6H), 1.26-1.20 (m, 15H);	49
	A	796.65	RMN H R06-PH-ARV-LS-031-A-0: (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 7.96 - 7.93 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.69 - 7.61 (m, 2 H), 7.51 - 7.48 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.24 - 7.15 (m, 3 H), 5.09 - 5.05 (m, 1 H), 3.48 - 3.45 (m, 4 H), 2.82 - 2.42 (m, 15 H), 2.12 - 2.09 (m, 2 H), 1.76 - 1.73 (m, 2 H), 1.66 - 1.61 (m, 3 H), 1.48 - 1.46 (m, 2 H).	43

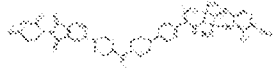
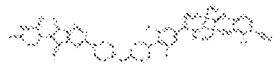
	A	821.35	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 17.5, 8.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 14.6, 8.6, 2.1$ Hz, 3H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.57 (dd, $J = 9.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 4H), 2.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.00 (qd, $J = 8.2, 3.9$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.43 (n, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 8H).	41
	A	827.45	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 7.36 – 7.17 (m, 3H), 5.03 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.00 – 2.76 (m, 3H), 2.67 (dt, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 4H), 2.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 3H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.07 (s, 8H).	17

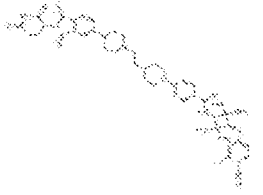
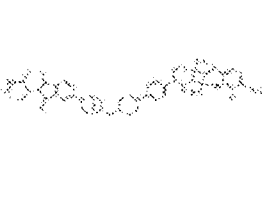
	A	764.3	RMN H (300 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.22-7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.80-6.79 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.67 (s, 4H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.01-1.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	44
	A	764.35	RMN H (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.66-7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.39-6.36 (d, $J=9$ Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	19

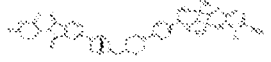
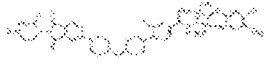
	A	833.54	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.55 (s, 3H), 5.07-5.18 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.08-11.19 (m, 1H).	85
	A	740.46	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 4.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 5H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 11.12 (s, 1H).	88
	A	831.53	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.44-2.49 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.24 (s, 4H), 3.32 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$	89

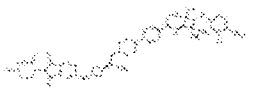
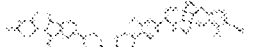
			Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	
	A	836.5	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.73-1.83 (m, 5H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.74 (s, 2H), 2.91-2.97 (m, 3H), 3.82-3.86 (m, 4H), 4.01-4.03 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 11.10 (s, 1H),.	49
	A	837.75	RMN ^1H -PH-ARV-LS-032-D-O: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11.11 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 22.3, 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 3H), 5.11 (dd, $J = 13.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.69 (s, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).	47

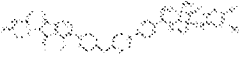
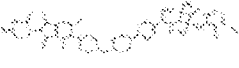
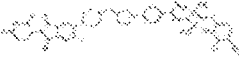
	A	851.25	RMN ¹ H -PH-ARV-LS-032-F-0: (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 19.4, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.31 – 4.14 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 2.01–1.88 (m, 5H), 1.55 (dd, J = 12.6, 8.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	47
	A	769.3	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.73–7.71 (m, 2H), 7.60–7.25 (m, 5H), 6.97–6.96 (m, 1H), 6.82–6.79 (m, 1H), 6.21–6.18 (m, 1H), 4.96–4.90 (m, 1H), 4.17–4.14 (m, 1H), 4.05–4.00 (m, 1H), 3.48–3.35 (m, 4H), 2.93–2.68 (m, 10H), 2.16–2.12 (m, 1H), 1.37–1.23 (m, 13H);	1
	A	763.6	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.770–7.66 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04–6.89 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.46 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.07–2.96 (m, 1H), 2.88–2.61 (m, 8H), 2.13–1.87 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.19 (s, 6H);	1

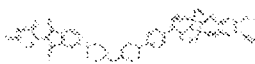
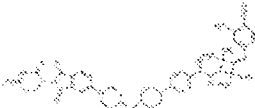
	A	834.56		
	A	856.56	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.21-1.22 (m, 6H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 4H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 11.09 (s, 1H).	49

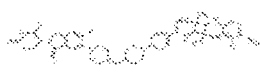
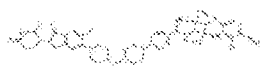
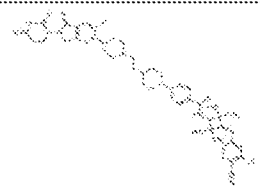
	A	834.55	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 15.3, 8.5$ Hz, 3H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27-7.13 (m, 2H), 7.02-6.87 (m, 3H), 5.03 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.28 (s, 5H), 2.93-2.69 (m, 4H), 3.0-2.6 (m, 4H), 2.54 (d, $J = 16.1$ Hz, 5H), 2.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.18 (s, 8H), 1.09 (s, 6H).	23
	A	832.3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 3H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.00 (td, $J = 6.3, 3.1$ Hz, 3H), 6.93-6.85 (m, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.08 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.94-2.70 (m, 5H), 2.66 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.24 (s, 6H).	35

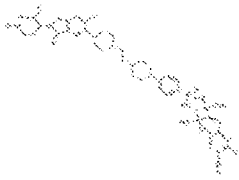
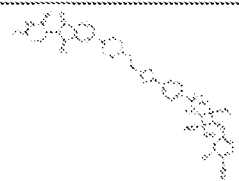
	A	832.3	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 6 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (td, <i>J</i> = 6.3, 3.1 Hz, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.07 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 2.90-2.70 (m, 5H), 2.66 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 2.50 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.24 (s, 6H)	35
	A	838.57	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 6 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.61-2.62 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 4H), 4.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.72 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 9.65 (br, 1H), 11.11 (s, 1H).	49

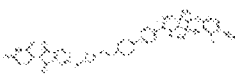
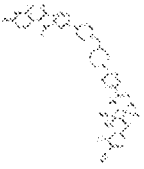
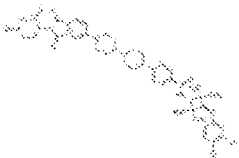
	A	835.2	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 6.7.80-7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.70 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.13-3.12 (m, 1H), 2.87-2.65 (m, 6H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.32-1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	51
	A	839.57		49

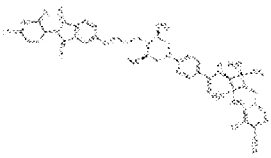
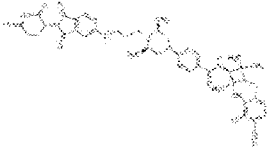
	A	838.57		49
	A	856.56		49
	A	824.45	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 6.11.10 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.58-6.51 (m, 2H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 6H), 3.09-2.73 (m, 2H), 2.70-2.38 (m, 10H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 1H), 1.24-1.13 (d, J=33 Hz, 12H).	46

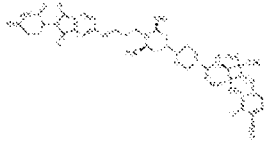
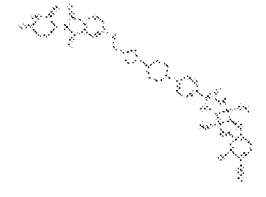
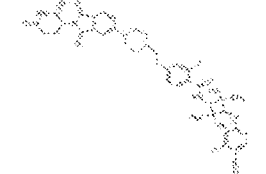
	A	819.58	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.97-1.07 (2H, m), 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.49-1.69 (5H, m), 1.80-2.02 (4H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 4.06 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.32 (1H, s), 5.03-5.07 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.09 (1H, s).	90
	A	799.63	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.97-1.07 (2H, m), 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.46-1.69 (5H, m), 1.81-2.02 (4H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.39-2.41 (1H, m), 2.45 (3H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 4.05 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.23 (1H, s), 5.02-5.07 (1H, m), 6.80-6.83 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.67-7.78 (5H, m), 11.10 (1H, s).	90

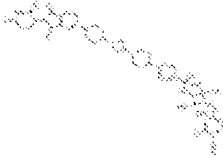
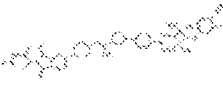
	A	824.35	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 7.83-7.80 (m, 1H), 7.63-7.39 (m, 4H), 7.19-7.05 (m, 1H), 6.90-6.71 (m, 4H), 6.04-6.01 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.38-4.07 (m, 3H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.81-3.30 (m, 4H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.89-2.55 (m, 6H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 15H);	20, 33
	A	824.35	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 7.81-7.80 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 6.90-6.71 (m, 5H), 6.04-6.01 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.37-4.06 (m, 3H), 3.97-3.41 (m, 5H), 3.12-3.06 (m, 3H), 2.88-2.42 (m, 7H), 2.30-2.15 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 15H);	41
	A	838.28	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) 10.96 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 3H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.30-1.05 (m, 14H);	33

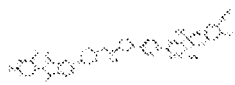
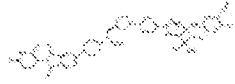
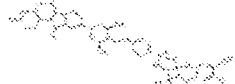
	A	838.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 10.96 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.48-7.20 (m, 4H), 7.02-6.93 (m, 3H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.39-2.26 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 3H), 1.31-1.05 (m, 14H);	33
	A	806.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 8.11.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 13.3, 8.3$ Hz, 3H), 7.44-7.13 (m, 4H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.04 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.99 (q, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 3H), 3.50 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.96-2.47 (m, 4H), 2.47 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	34

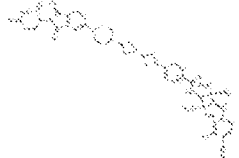
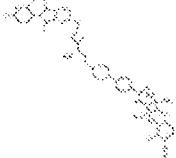
	A	821.35	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 5.18-5.00 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.32-1.14 (m, 10H), 1.12 (s, 6H).	23
	A	836.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.11 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 6H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.34-3.76 (m, 7H), 3.53-3.67 (m, 3H), 3.72-3.89 (m, 3H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.05-5.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.67-7.78 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 2H), 11.09 (s, 1H).	49
	A	805.56	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.57 (4H, m), 1.86-2.03 (5H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.67 (4H, brs), 2.84-2.91 (1H, m), 3.44 (4H, brs), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.31 (3H, s), 5.07 (1H, dd, <i>J</i> = 5.6, 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, <i>J</i> = 2.0, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.25-7.27 (1H, m), 7.33-7.35 (3H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 11.10 (1H, s).	91

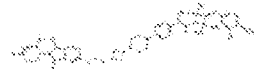
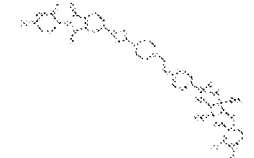
	A	810.35	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8.60 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.37-4.14 (m, 6H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 7H), 2.20-2.03 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 18H);	3
	A	809.2	RMN ^1H (300 MHz, Metanol- d_4): δ 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 5.12 (dd, $J = 12.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.96-2.69 (m, 5H), 2.60 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 9H).	21

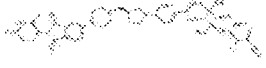
	A	811.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO): 6.11-1.11 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (m, 12H)	3
	A	807.54	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8.23 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58-7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37-7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.12-6.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.62 (s, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)	
	A	769.5		

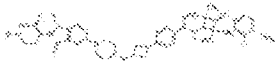
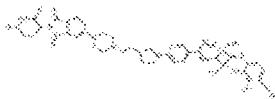
	A	861.6		36
	A	834.59		49

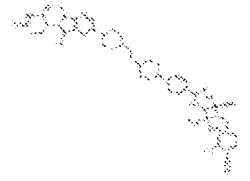
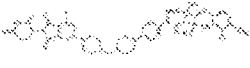
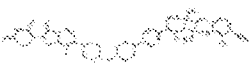
	A	834.59		49
	A	834.59		49
	A	779.35	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) 7.78-7.68 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.11-2.71 (m, 11H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 18H);	22

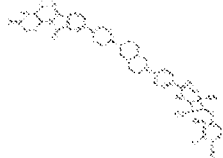
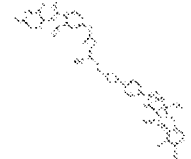
	A	833.25	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 6 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 19.0, 8.4$ Hz, 3H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.08 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.64 (ddd, $J = 24.3, 9.7, 5.1$ Hz, 3H), 3.43 (dt, $J = 18.6, 4.7$ Hz, 6H), 3.03 ~ 2.82 (m, 4H), 2.64 ~ 2.51 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.02 (dt, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	36
	A	850.25	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 67.78-7.70 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.83-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.32-3.30 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 7H), 2.58-2.46 (m, 6H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)	51

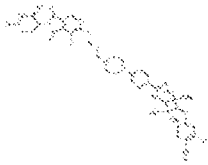
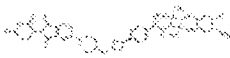
	A		RMN ^1H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) 11.12 (s, 1H), 7.92-7.73 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.20-6.95 (m, 3H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 2.96-2.94 (m, 6H), 2.61-2.50 (m, 7H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.23 (s, 6H);	93
	A	806.56		

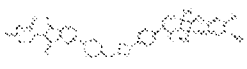
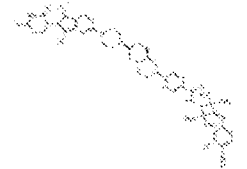
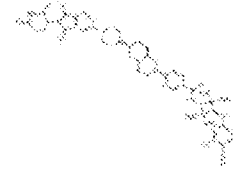
	A	779.25	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) 7.78-7.64 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12-6.95 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.18-2.63 (m, 7H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 18H);	22
	A	806.55		49
	A	779.1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 2H), 3.00 (td, J = 6.4, 3.4 Hz, 2H), 2.91-2.62 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	22

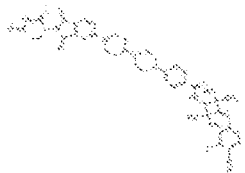
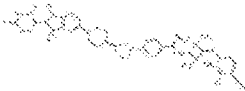
	A	792.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.92-7.89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.45-7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.25 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.45-6.42 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.66-2.50 (m, 8H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	40
	A	820.58		

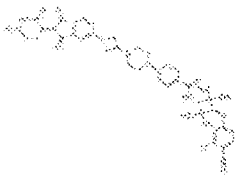
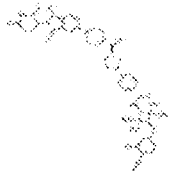
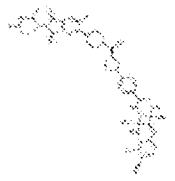
	A	836.55	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 8.11.08 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02-6.89 (m, 3H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.91-3.68 (m, 6H), 2.92-2.50 (m, 7H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 3H), 1.26-1.10 (m, 14H)	5
	A	838.56		49
	A	824.59		

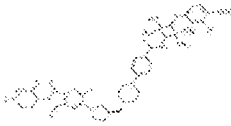
	A		RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.33 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 2.86 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 5H), 2.24 (s, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.20 (m, 7H), 1.16 (m, 10H)	94
	A	821.4	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (td, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 3H), 3.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.40 (dt, J = 12.7, 6.6 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 4H), 1.76	51

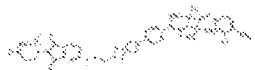
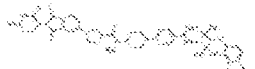
			(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	
	A	799.52		
	A	791.3	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.73-1.78 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.42-2.49 (5H, m), 2.53-2.60 (6H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.43 (5H, s), 4.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.32 (1H, s), 5.07 (1H, dd, $J = 5.2, 12.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31-7.33 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73-7.79 (3H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.0 (1H, s).	56

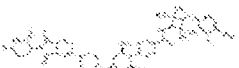
	A		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.98-2.02 (1H, m), 2.15-2.49 (5H, m), 2.52-2.67 (8H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.44 (4H, s), 3.64-3.68 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.32 (1H, s), 5.07 (1H, dd, $J = 5.6, 12.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 11.0 (1H, s).	56
	A		RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.06 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.59 (m, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.72 (t, $J = 13.2$ Hz, 4H), 1.60-1.32 (m, 5H), 1.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 7H), 1.11 (s, 6H).	94
	A		RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.08 (dd, $J = 23.5, 12.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 13.6$ Hz,	94

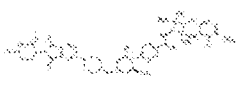
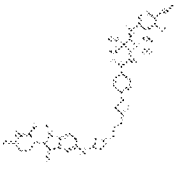
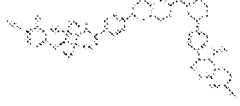
			1H), 2.68 (s, 5H), 2.38 (s, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.87-1.49 (m, 9H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)	
	A	808.3	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (q, <i>J</i> = 4.0, 3.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.43 (brs, 4H), 3.05 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> = 31.4 Hz, 7H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).	52
	A	792.3	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.5 Hz, 3H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.56 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 5H), 3.13 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.97 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.83-2.56 (m, 5H), 2.52-2.04 (m, 2H), 1.88 (m, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 27.9 Hz, 6H), 1.04 (d, <i>J</i> = 27.9 Hz, 6H).	26

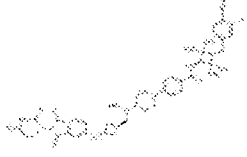
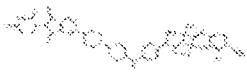
	A	778.5	RMN ¹ H -PH-ARV-LS-049-Q-0 (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) : δ 11.08 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.41 (p, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	19
	A	820.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.31-7.15 (m, 2H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 5H), 3.51-3.32 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.37-1.81 (m, 4H), 1.15 (d, 12H)	18
	A	838.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 4H), 3.25 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H),	18

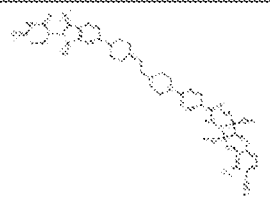
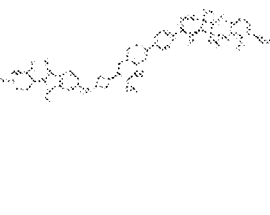
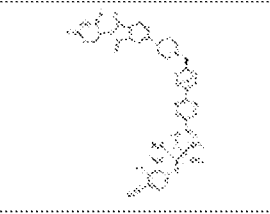
			2.60 (t, $J = 14.3$ Hz, 3H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)	
	A	824.3	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.07 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.38 (dd, $J = 27.2$, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.07 (dd, $J = 12.9$, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 4H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 6H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H);	49
	A	824.2	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06-6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, $J = 12.8$, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.78-3.58 (m, 3H), 3.44-3.21 (m, 4H), 2.94-2.75 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 5H), 2.42 (m, 3H), 2.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)	53

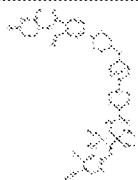
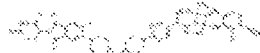
	A	779.3	RMN ¹ H (300 MHz, d6-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 2.07 (s, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 3H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.96 (s, 4H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 11.13 (s, 1H).	24
	A	848.4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.06 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 4H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.41-2.02 (m, 3H), 2.01-1.4 (m, 3H), 1.30-1.10 (d, 12H).	6
	A	854.45	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.03 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.94-2.66 (m, 3H), 2.62 (s, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.86 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.26 (s,	29

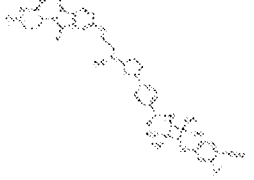
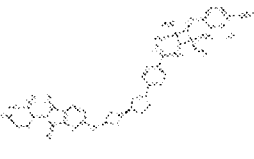
			9H), 1.19 (s, 6H).	
	A	850.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.17-1.32 (m, 16H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.17-2.33 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 4H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.74-8.85 (m, 2H), 11.08 (s, 1H).	95
	A	850.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.22-1.32 (m, 14H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1 H), 4.96-5.01 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 11.08 (s, 1H).	95

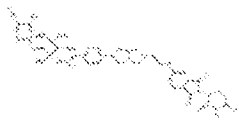
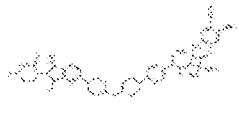
	A	850.6	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.26-1.30 (m, 6H), 1.68 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.16-2.38 (m, 5H), 2.54-2.68 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 2H), 5.08(d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 11.09 (s, 1H).	95
	A	807.54		
	A	875.85	RMN ¹ H -PH-ARV-LS-035-H-O: (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 8.60-8.59 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.87-7.70 (m, 4H), 7.13-7.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.07-2.77 (m, 10H), 2.28-2.13 (m, 6H), 2.00-1.78 (m, 8H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.13-1.00 (m, 1H).	96

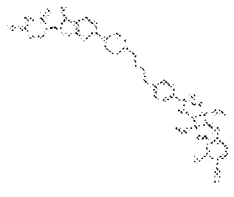
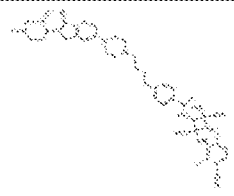
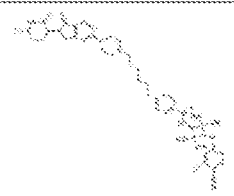
	A	835.4	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.77-7.70 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 9H), 2.36-2.31 (m, 7H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.18 (s, 6H);	23
	A	820.35	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.88-6.71 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.97-2.80 (m, 5H), 2.65-2.64 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.06-2.03 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 5H), 1.18 (m, 6H), 1.14 (m, 6H), 0.81-0.76 (m, 1H);	36

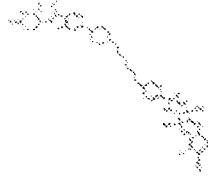
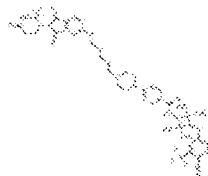
	A	835.1	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.05 (s, 1H), 7.88-7.85 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.50-7.47 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 3H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 8H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 14H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 12H);	38
	A	863.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90-7.87 (d, <i>J</i> =9 Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, <i>J</i> =6 Hz, 1H), 7.72-7.69 (d, <i>J</i> =9 Hz, 2H), 7.47-7.44 (d, <i>J</i> =9 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04-4.01 (d, <i>J</i> =9 Hz, 1H), 3.88-3.84 (d, <i>J</i> =12 Hz, 2H), 3.67-3.30 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 4H), 2.60-2.37 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.82-1.78 (d, <i>J</i> =12 Hz, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 8H), 0.91-0.89 (d, <i>J</i> =6 Hz, 6H)	23
	A	834.5	RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 11.08 (s, 1H), 8.77-8.68 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 4H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 5H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.35-2.18	97

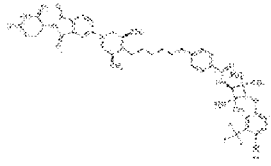
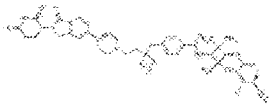
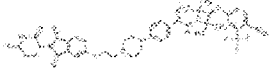
			(m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.06 (m, 1H)	
	A	834.1	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 5H), 3.34 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 5H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 3H), 1.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.22 (m, 7H), 1.12 (s, 6H)	97
	A	840.35	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.12 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.92-7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.48-7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23-7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.14-5.1 (m, 1H), 4.78-4.74 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.06-4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 3H), 2.63-2.52 (m, 6H), 2.24-2.23 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.09-1.06 (m, 2H)	49

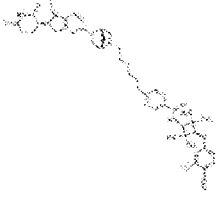
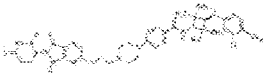
	A	781.3	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J = 18.2$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.06 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	93
	A	779.15	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 18.3, 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35-7.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.15-5.02 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.09 (dd, $J = 25.1, 8.6$ Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.97 (s, 4H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	23

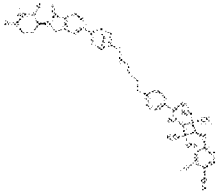
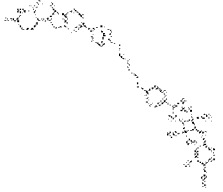
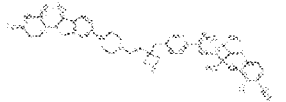
	A	793.25	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 11.07 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.67 (d, $J = 17.7$ Hz, 4H), 2.57 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 4.9$ Hz, 9H).	55
	A	802.5	RMN ^1H (400 MHz, d-DMSO): δ 11.086 (s, 1H), 8.754 (s, 2H), 7.708-7.674 (m, 3H), 7.348 (s, 1H), 7.275-7.253 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.938-6.933 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.830-6.803 (m, 1H), 5.098-5.052 (m, 1H), 4.764-4.732 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.193 (s, 1H), 4.036-4.013 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.450 (s, 4H), 3.020-2.961 (m, 2H), 2.932-2.840 (m, 1H), 2.608-2.537 (m, 6H), 2.507-2.498 (m, 3H), 2.216-2.199 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.076-2.018 (m, 1H), 2.005-1.914 (m, 1H), 1.851-1.819 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.215 (s, 6H), 1.110 (s, 6H), 1.073-1.018 (m, 2H).	49

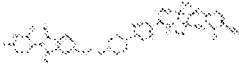
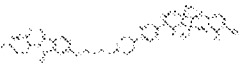
	B	765.7	RMN ¹ H (400 MHz, d-DMSO): δ 10.69 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.05 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.33-2.32 (s, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	21A
	B	765.7	RMN ¹ H (400 MHz, d-DMSO): δ 10.69 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.05 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.34-2.32 (s, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 1.18 (s, 6H);	21A
	B	793.7	RMN ¹ H (400 MHz, d-DMSO): δ 7.92-7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 4H), 7.32-7.30 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.01-7.00 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.34-3.08 (m, 6H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.33 (m, 5H), 1.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	21A

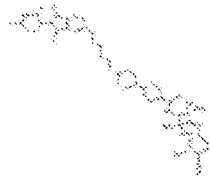
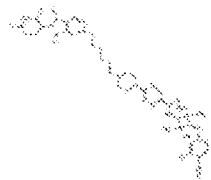
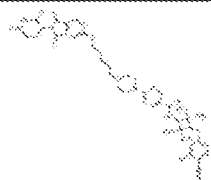
	B	793.7	RMN ^1H (400 MHz, <i>d</i>-DMSO): δ 10.70 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.55-7.53 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.31-7.29 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.22-7.10 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.59-4.55 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 8H), 2.66-2.50 (m, 6H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 4H), 1.32 (s, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	21A
	B	843.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11-11.04 (m, 1 H), 8.07 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.96 (dd, $J=24.7, 8.4\text{ Hz}$, 1 H), 7.78 (dd, $J=24.7, 8.4\text{ Hz}$, 2 H), 7.50 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.44-7.21 (m, 4 H), 6.93 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2 H), 5.08 (dd, $J=12.8, 5.3\text{ Hz}$, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 4.16 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2 H), 4.04 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1 H), 3.21 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 3 H), 2.83 (dd, $J=13.5, 5.3\text{ Hz}$, 1 H), 2.56 (m, 7 H), 2.31 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2 H), 2.00 (s, 1H), 1.96 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2 H), 1.47 (s, 4 H), 1.20 (s, 6 H), 1.11 (s, 6 H);	9

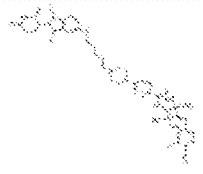
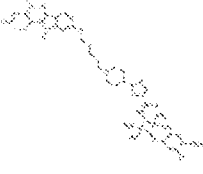
	8	868.4	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) 7.93-7.90 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 10H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.50-1.08 (m, 25H);	98
	8	804.3	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.84-7.64 (m, 6H), 7.60-7.35 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.70-4.43 (m, 6H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.31-3.07 (m, 6H), 2.96-2.48 (m, 8H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.28-1.15 (s, 12H);	99
	8	801.4	RMN ¹ H (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.94 – 7.74 (m, 4H), 7.66 – 7.14 (m, 4H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 8.1 Hz, 7H), 2.75 (dddd, J = 22.4, 17.9, 8.2, 4.6 Hz, 3H), 2.11 (dtd, J = 12.7, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 1.94 – 1.33 (m, 2H), 1.24 (d, J = 17.7 Hz, 12H).	9

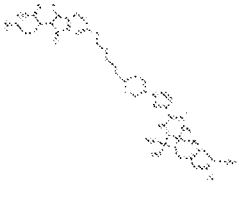
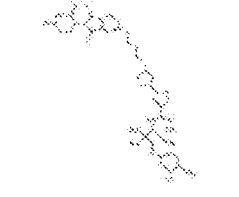
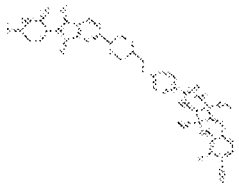
	B	805.4	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) 7.80 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 2H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 4H), 1.78-1.35 (m, 6H), 1.32-1.23 (m, 18H), 0.88-0.83 (m, 1H);	21A
	B	767.51	RMN ¹ H (300 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.84-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.22 (d, J = 17.9 Hz, 12H);	9

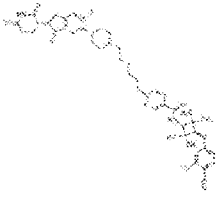
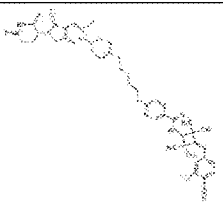
	B	805.4	RMN ¹ H (300 MHz, Méthanol-d ₄) δ 7.84-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.22 (d, J = 17.9 Hz, 12H) ;	21A
	B	805.4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 6H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.40-1.04 (m, 18H);	21A
	B	807.4	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.85-7.71 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.25-6.22 (m, 1H), 5.31-5.30 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.49-3.30 (s, 4H), 3.07-2.59 (m, 9H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.28-1.23 (d, J=15.0Hz, 13H);	100

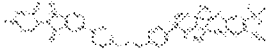
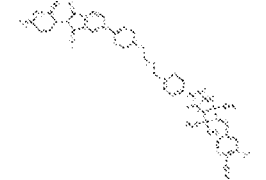
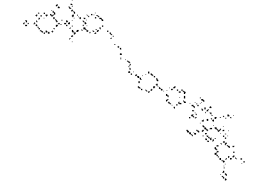
	B	767.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.96-2.01 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H).	9, 101
	B	795.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.70-2.05 (m, 10H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.58-2.80 (m, 7H), 4.08 (s, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H).	9, 101

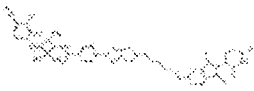
	B	795.4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.70-2.05 (m, 10H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.58-2.90 (m, 7H), 4.08 (s, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H).	9
	B	811.3	RMN ¹ H (300 MHz, d-DMSO) δ 1.12 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.14-7.01 (m, 1H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 2H), 3.99-3.36 (m, 5H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.85-1.47 (m, 7H), 1.19-1.13 (d, <i>J</i> = 18 Hz, 12H).	9
	B	811.7	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.13-7.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.76-1.74 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 1.60-1.58 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H).	9

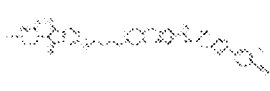
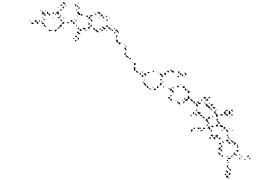
	8	810.29	RMN ¹H (400 MHz, CD₃CO₂D, ppm): δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51–7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H), 2.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 5H), 2.95–2.67 (m, 4), 2.15 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 2H), 1.84–1.71 (m, 2H), 1.63 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	9
	8	798.4	RMN ¹H (350 MHz, CD₃OD): δ 11.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16–7.81 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.37–7.22 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.03–6.99 (m, 1H), 5.15–5.09 (m, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.22–4.10 (m, 3H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.00–2.80 (m, 3H), 2.64–2.52 (m, 2H), 2.40–2.25 (m, 2H), 2.11–1.70 (m, 9H), 1.70–1.39 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	8, 102

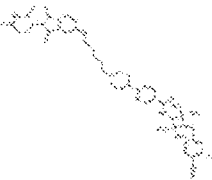
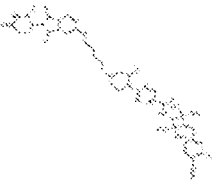
	B	798.3	RMN H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.794-7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.33-7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, J=2.4 Hz, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.54-6.53 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.11-6.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.94-2.72 (m, 7H), 2.48-2.45 (d, J=9.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.26-1.21 (d, J=10.5 Hz, 12H);	9, 103
	B	770.7	RMN H -PH-ARV-L5-029-E-Q(400MHz,CD3OD, ppm): δ 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 24.6, 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 9.7, 5.2 Hz, 2H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.24 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.97-2.55 (m, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 27.1, 7.5 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 21.8 Hz, 12H).	9, 104
	B	751.51	RMN ¹ H(300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 3H), 7.51(m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.19 (d, J = 28.2 Hz, 12H);	1

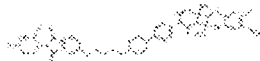
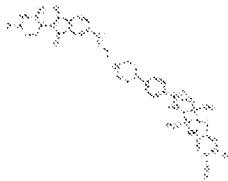
	B	811.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.19 (d, J = 28.2 Hz, 12H);	20
	B	812.4	RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.41-4.07 (m, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.99-2.74 (m, 8H), 2.53 (s, 2H), 2.33-2.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.40 (s, 4H), 1.26 (d, J = 13.8 Hz, 12H), 0.86 (s, 1H).	20

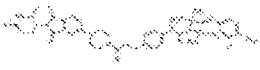
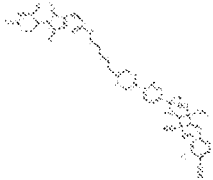
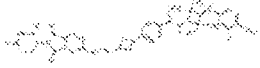
	8	799.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.15 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.78 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.33-2.35 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.45 (s, 4H), 4.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 5H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 8.10 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H).	1
	8	777.27	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.19 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.69-1.85 (m, 4H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 3H), 2.91 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H).	1, 105
	8	807.2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 7H), 3.09 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.10-4.12 (m, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05-	9, 101

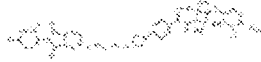
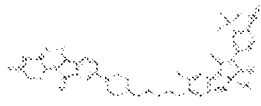
			8.11 (m, 2H), 8.78 (s, 1H).	
	B	833.28	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H).	86
	B	781.51	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H).	17A

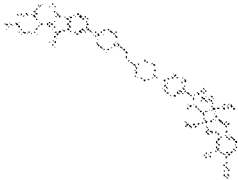
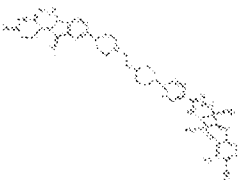
			8.34 (br, 1H), 8.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H).	
	B	781.25	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 8H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.42-4.48 (m, 3H), 5.08-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32-7.5 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 11.1 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).	106
	B	840.3	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.30 (br, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.84-3.03 (m, 3H), 3.14-3.18 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.42 (br, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 2H), 4.72 (br, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).	14

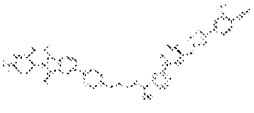
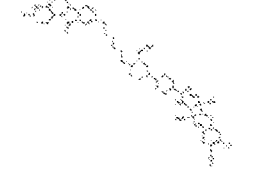
			1H), 7.94 (br, 1H), 8.61 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	
	8	807.28	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 6 1.14 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.45-2.47 (m, 3H), 2.58-2.67 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	9, 101
	8	824.27	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 6 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.42-1.64 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.76-7.97 (m, 2H), 8.01-8.22 (m, 3H), 8.81-8.91 (m, 1H), 11.07-11.19 (m, 1H).	87

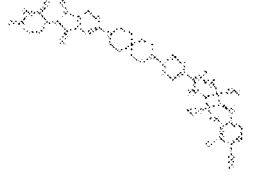
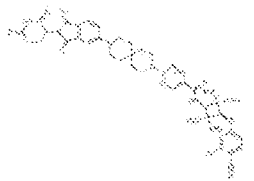
	8	794.29	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.42-1.64 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.76-7.97 (m, 2H), 8.01-8.22 (m, 3H), 8.81-8.91 (m, 1H), 11.07-11.19 (m, 1H).	9, 105
	B	780.27	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.75-2.07 (m, 8H), 2.54-2.68 (m, 5H), 2.85-3.17 (m, 4H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (br, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	9, 105

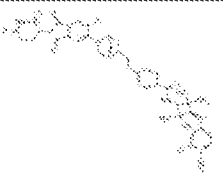
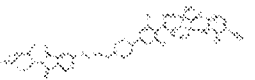
	B	778.3	RMN ¹H (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 7.78 - 7.68 (m, 4 H), 7.41 - 7.34 (m, 3 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.99 - 6.96 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1 H), 5.10 - 5.04 (m, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.76 - 3.65 (m, 4 H), 3.46 - 3.43 (m, 2 H), 3.32 - 3.31 (m, 2 H), 3.07 - 3.02 (m, 2 H), 2.87 - 2.68 (m, 5 H), 2.13 - 2.08 (m, 1 H), 1.25 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).	107
	B	810.23		9
	B	739.16	RMN ¹H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.25 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.84-7.95 (m, 3H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9

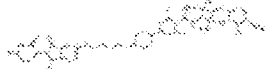
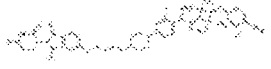
	8	767.19	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 6 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 3.64 (dd, $J = 5.6$ Hz, 8.0 Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.12 (dd, $J = 5.2$ Hz, 12.8 Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
	8	818.3	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 6 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 3.64 (dd, $J = 5.6$ Hz, 8.0 Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.12 (dd, $J = 5.2$ Hz, 12.8 Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 2.0$	43

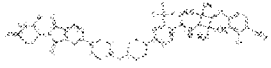
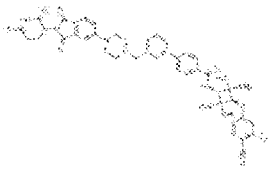
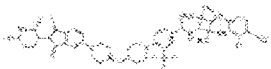
			Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	
	B	836.35	RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 11.10 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.14-2.79 (m, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 15H);	17
	B	836.4	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.52-4.39 (m, 3H), 3.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.06-2.79 (m, 5H), 2.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.48-1.36 (m, 4H), 1.15 (d, $J = 18.7$ Hz, 16H)	17

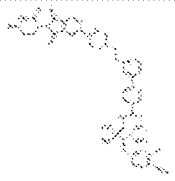
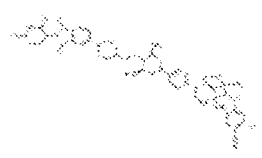
	8	781.51	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.41-1.42 (m, 3H), 1.63-1.65 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 2H), 2.44 (br, 4H), 2.53-2.71 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 4H), 3.57-3.62 (m, 1H), 4.10-4.29 (m, 2H), 4.33-4.47 (m, 2H), 4.56-4.58 (m, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 6.51 (br, 1H), 6.93-6.94 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.75 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 13.30 (br, 1H).	17A, 108
	8	840.58	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.53-1.73 (m, 4H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H).	14

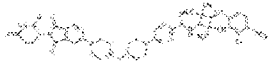
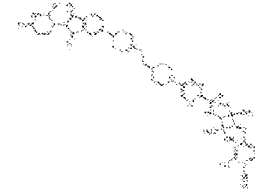
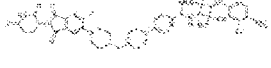
	B	822.35	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 11.07 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.16 (m, 14H);	49
	B	792.4	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 4H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 8H), 1.21-1.12 (d, $J = 29.4$ Hz, 12H).	19
	B	793.35	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 4H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 8H), 1.21-1.12 (d, $J = 29.4$ Hz, 12H).	19

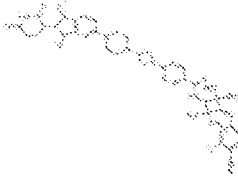
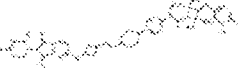
	B	781.3	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): 7.75-7.70 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.73-3.55 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 8H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 12H);	1, 16
	B	817.51	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.92-2.09 (m, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.51-2.73 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.28 (br, 4H), 4.00 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.26 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.33 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9

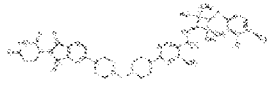
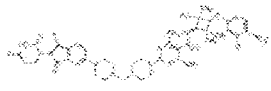
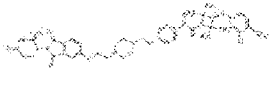
	B	845.55	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.23 (br, 4H), 4.00 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
	B	813.53	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.23 (br, 4H), 4.00 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9

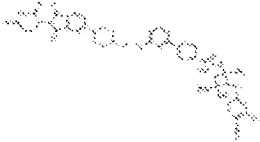
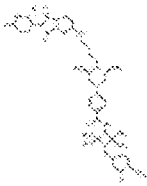
	B	890.57	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	49 partiendo de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo
	B	813.54		
	B	888.58	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24	49 partiendo de ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico

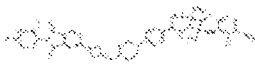
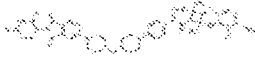
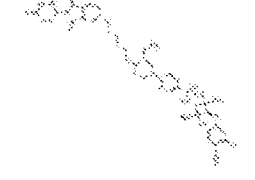
			{d, $J = 9.2$ Hz, 1H}, 8.60 {s, 1H}, 11.09 {s, 1H}.	
	B	827.56		
	a	862.64		

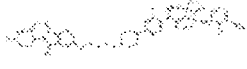
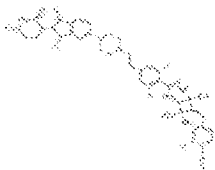
	B	822.4	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.10-8.07 (d, J=9 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.59 (s, 6H), 2.21-2.19 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.79 (d, J=11.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.11 (s, 6H);	49 partiendo de 5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo
	B	836.5	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.09-8.06 (d, J=9 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.67-7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.00-3.92 (m, 3H), 3.42 (s, 4H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.59-2.54 (m, 6H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.80-1.76 (d, J=12 Hz, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.28-1.24 (d, J=11.1 Hz, 8H), 1.18 (s, 6H);	17 partiendo de 5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo
	B	838.2	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 3H), 7.44 (dd, J = 18.6, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.31 - 3.18 (m, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 3H), 2.62 - 2.46 (m, 6H), 2.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 27.3 Hz,	49

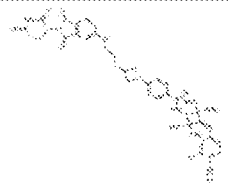
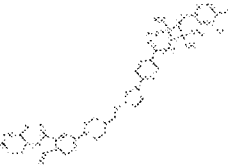
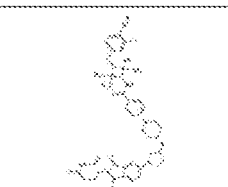
			8H), 1.11 (d, $J = 27.3$ Hz, 6H).	
	B	778.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 11.08 (s, 1 H), 7.92-7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.44 - 7.213 (m, 4H), 7.02 - 7.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.47-6.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 3H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 6H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	19
	B	822.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 67.82-7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 6H), 2.82-2.70 (m, 5H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	23

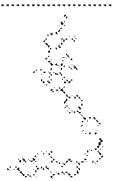
	B	836.59	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.82-7.80 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 6H), 2.82-2.70 (m, 5H), 2.67-2.64 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	49 partiendo de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo
	B	850.6	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.10 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 8H), 2.55-2.61 (m, 3H), 2.83-2.89 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.45 (br, 4H), 4.08 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).	49 partiendo de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo
	B	795.55		

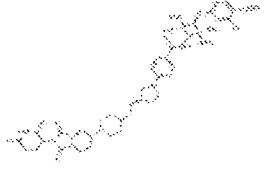
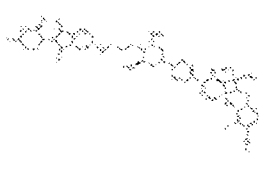
	B	843.55		
	B	823.6	RMN ^1H(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 20.2, 8.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54-7.36 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 5.08 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.94 -- 2.83 (m, 1H), 2.65 (dt, $J = 29.5, 6.6$ Hz, 5H), 2.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.48 (p, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.14-0.98 (m, 12H)..	9

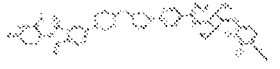
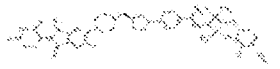
	8	792.54	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 7.98-7.89 (d, J=9 Hz, 1H), 7.77-7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.65-7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.21-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02-76.96 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.67-6.64 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.18-4.04 (m, 3H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.30-3.26 (d, J=12 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.73-2.27 (m, 11H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	65
	8	820.57	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.23 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 6H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, J = 27.4 Hz, 14H).	49, 70
	8	840.57	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.23 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 6H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, J = 27.4 Hz, 14H).	14

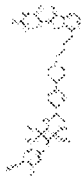
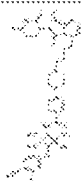
	B	814.53	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 6H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.60 (br, 4H), 3.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.20-4.24 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).	109
	B	787.49	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 6H), 2.83-2.94 (m, 3H), 3.45 (s, 4H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	110

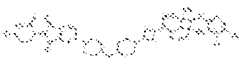
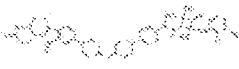
	B	752.49	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.78-1.79 (m, 4H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97-4.04 (m, 3H), 4.09 (br, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H).	111
	B	821.56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 3H), 3.27-3.34 (m, 5H), 3.45-3.47 (m, 4H), 4.03-4.07 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	112
	B	806.56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.72-2.17 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 3H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 6H), 3.43-3.60 (m, 3H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.81-7.01 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	53

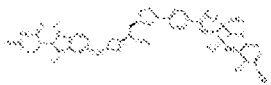
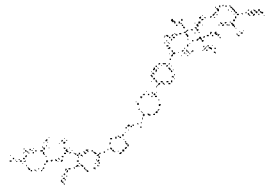
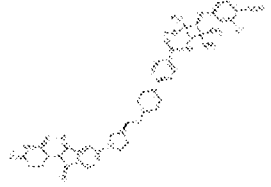
	8	806.56		53
	8	779.55		

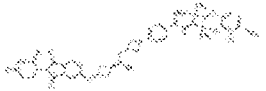
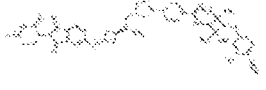
	B	821.56	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 6.1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.73-1.74 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 3H), 3.27-3.27 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	113
	B	811.4	RMN ^1H (300 MHz, CD$_3$OD) 8.71 (s, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.02-3.66 (m, 6H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 3H), 2.75-2.58 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.27-1.20 (d, $J = 20.7$ Hz, 12H), 1.06-1.09 (m, 6H).	9

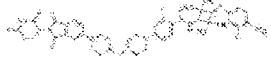
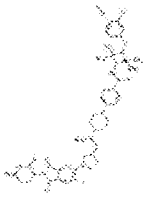
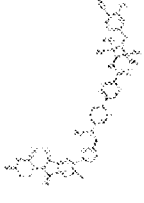
	B	806.55	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.78-1.84 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.08-3.21 (m, 3H), 3.32-3.47 (m, 6H), 3.60-3.73 (m, 3H), 4.07-4.08 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.97 (br, 1H), 11.12 (s, 1H).	53
	B	824.55	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.71-1.79 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 2.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.57-2.61 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.26-3.31 (m, 6H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.46 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 3H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	53

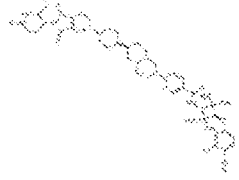
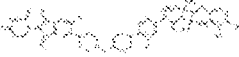
	8	765.56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.34-2.47 (7H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.14 (1H, dd, J = 13.2, 4.8 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).	8A
	8	736.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.34-2.47 (7H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.14 (1H, dd, J = 13.2, 4.8 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).	113
	8	779.54	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.55 (2H, m), 1.62-1.67 (2H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 2.47-2.50 (4H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.23 (4H, s), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.14 (1H, dd, J = 12.8, 5.6 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.71-7.81 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.13 (1H, s).	8A

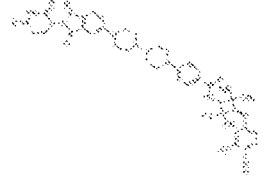
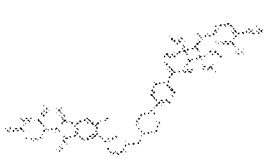
	B	798.2	RMN ¹ H(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.35-7.34 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.52-3.31 (m, 7H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 10H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	114
	B	822.03	RMN ¹ H(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.35-7.34 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.52-3.31 (m, 7H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 10H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	49

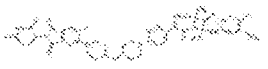
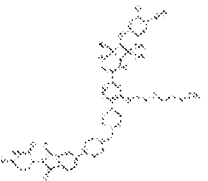
	B	821.55	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82-7.68 (m, 4H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69-3.35 (m, 3H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.96-2.57 (m, 4H), 2.56-2.24 (m, 6H), 2.24-2.03 (m, 5H), 1.92-1.74 (m, 1H), 1.28-1.22 (d, <i>J</i> =18 Hz, 12H);	73
	B	821.56	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82-7.68 (m, 4H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69-3.35 (m, 3H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.96-2.57 (m, 4H), 2.56-2.24 (m, 6H), 2.24-2.03 (m, 5H), 1.92-1.74 (m, 1H), 1.28-1.22 (d, <i>J</i> =18 Hz, 12H);	113
	B	821.56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.52-1.54 (m, 2H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 3H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 3H), 3.57-3.63 (m, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.2	113

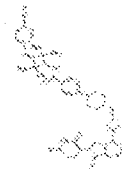
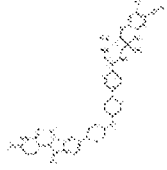
			Hz, 1H), 7.63(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.73(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 11.09 (s, 1H).	
	B	807.54	RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): 6.11.11 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.44-7.01 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 5.12-4.96 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 3H), 3.53-3.33 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.61-2.30 (m, 5H), 2.23-2.08 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).	73
	B	821.45	RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 6.7.82-7.68 (m, 4H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.60-3.33 (m, 3H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.92-2.30 (m, 10H), 2.28-2.05 (m, 5H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.28-1.22 (d, $J=18$ Hz, 12H).	73

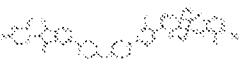
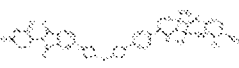
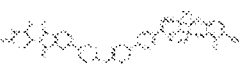
	B	839.56	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.00-1.08 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.73-1.94 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 3H), 3.38-3.49 (m, 4H), 3.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.71, 6.75 (two singlets, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	49, 109
	B	852.59	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.47-1.51 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	115
	B	852.59	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.48-1.49 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.90	115

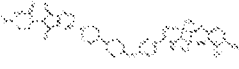
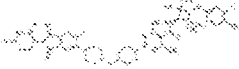
			(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	
	B	861.7	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 11.7, 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 25.1, 12.8$ Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 7H), 2.62 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.01 - 1.75 (m, 5H), 1.64 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.50 - 1.11 (m, 21H).	94
	B	856.56	RMN ^1H -PH-ARV-LS-049-E-O: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.11 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22-7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	49

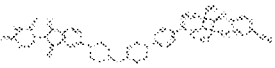
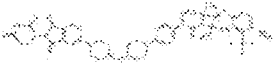
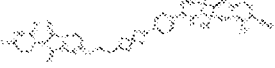
	B	806.55	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.11 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, <i>J</i>=8.7Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (d, <i>J</i>=7.5Hz, 1H), 7.22-7.21 (d, <i>J</i>=2.4Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, <i>J</i>=9.3Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	52
	B	824.4	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i>=8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1H), 7.06-6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, <i>J</i>=12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, <i>J</i>=9.1 Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.94-2.75 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 5H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	53

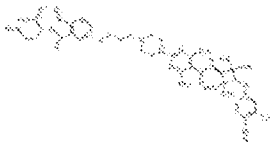
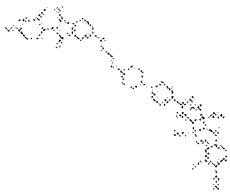
	B	840.55	RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06–6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.78–3.56 (m, 3H), 3.35–3.26 (m, 4H), 2.94–2.75 (m, 1H), 2.60–2.48 (m, 5H), 2.45–2.37 (m, 3H), 2.32–2.28 (m, 2H), 2.19–1.98 (m, 2H), 1.88–1.75 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	49
	B	938.66	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.29–1.34 (2H, m), 1.68–1.73 (1H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 1.99–2.03 (1H, m), 2.24 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.51–2.61 (8H, m), 2.84–2.92 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.46–3.48 (6H, m), 3.55–3.57 (2H, m), 3.60–3.64 (2H, m), 3.78–3.80 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.14–4.16 (2H, m), 4.32 (1H, s), 5.05–5.10 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99–7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.25–7.28 (1H, m), 7.32–7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.09 (1H, s).	52, 116

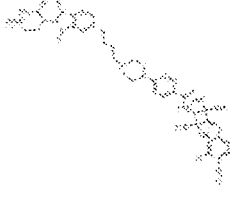
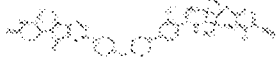
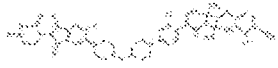
	8	777.56	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (5H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.24 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.51-2.61 (8H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.46-3.48 (6H, m), 3.55-3.57 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.05 (1H, d, <i>J</i> = 9.6 Hz), 4.14-4.16 (2H, m), 4.32 (1H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 6.93 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.69 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.80 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	117
	8	821.56	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.49-1.54 (4H, m), 1.89-1.91 (4H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.04 (2H, t, <i>J</i> = 10.0 Hz), 3.23-3.26 (3H, m), 3.64-3.83 (6H, m), 4.04 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.04 (1H, dd, <i>J</i> = 5.2, 12.8 Hz), 6.96-7.02 (3H, d, m), 7.20 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, <i>J</i> = 10.4 Hz), 7.33 (1H, s), 7.49 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 11.08 (1H, s).	52, 118

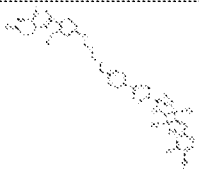
	8	839.35	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (s, 1H), 7.77-7.64(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.26-7.12(m, 2H), 7.02-6.96(m, 1H), 6.65-6.57(m, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.28(s, 1H), 4.12-4.04(m, 3H), 3.71(m, 4H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.90-2.55(m, 7H), 2.37-2.33(m, 2H), 2.15-1.93(m, 4H), 1.37-1.30(m, 2H), 1.28-1.23 (d, $J=21$ Hz, 12H).	52, 109
	8	763.5		
	8	818.55	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.18 (t, $J=8$ Hz, 1H), 2.25 (br, 2H), 2.46 (br, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 3.46-3.47 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 4.06 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.78	119

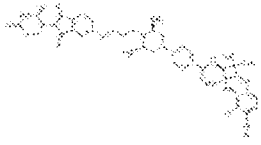
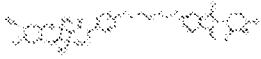
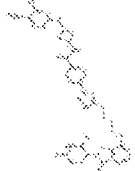
			{d, $J = 8.8$ Hz, 2H}, 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	
	8	821.2	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7.74-7.67 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 3H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.88-2.51 (m, 3H), 2.16-2.10 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 4H), 1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 6H);	120
	8	868.3	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 25.5, 9.1$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 3H), 4.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.96-2.63 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (dd, $J = 14.4, 6.4$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 1.11 (s, 2H).	63

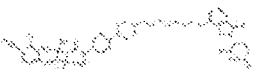
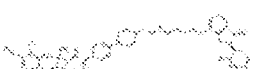
	B	786.2	RMN ¹ H(400 MHz, CDCl ₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 25.5, 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 3H), 4.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.96-2.63 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 1.11 (s, 2H).	49
	B	854.2	RMN ¹ H(300 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.09 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 17.8, 8.5 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.22 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.38-3.20 (m, 4H), 2.95-2.70 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.32 (brs, 2H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.19 (d, J = 26.9 Hz, 14H).	49
	B	778.5	RMN ¹ H(300 MHz, d6-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.89-2.08 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.40-6.42 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 2H), 11.1 (s, 1H);	121

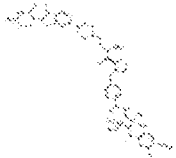
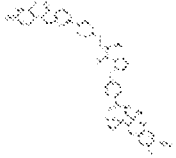
	8	811.32	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.09 (s, 9H), 2.98–2.77 (m, 5H), 2.40 (s, 2H), 2.21–2.14 (m, 1H), 1.27 (d, J = 3.9 Hz, 12H);	9, 63
	8	783.1	RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96–7.81 (m, 3H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 15.9 Hz, 4H), 2.04 (s, 4H), 1.17 (d, J = 18.4 Hz, 12H), 1.05 (s, 4H);	9, 63

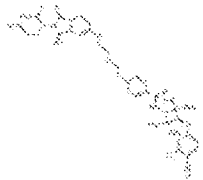
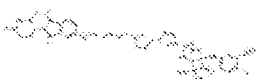
	8	783.1	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 3H), 7.46 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.59–2.50 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	9, 63
	8	854.3	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 3H), 7.46 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.59–2.50 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	49
	8	872.7	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.12 (s, 1H), 7.91–7.86 (m, 2H), 7.75–7.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.47–7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34–7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22–7.21 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.01–6.91 (m, 3H), 5.14–5.09 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01–3.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.84–3.81 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.81–2.75 (m, 2H), 2.54–2.48 (m, 6H), 2.22–2.21 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.81–1.78 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.21–1.12 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).	49

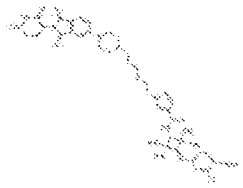
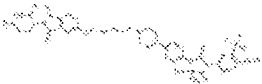
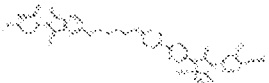
	C	811.4	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD): 6.7-7.9 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 7H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.75-1.46 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.19 (s, 6H);	9
	C	844.32		

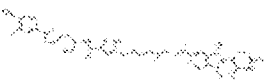
	C			
	D			
	D			

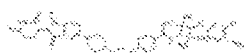
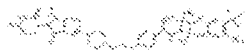
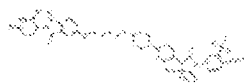
	D			
	D			

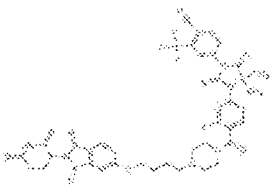
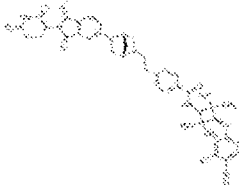
	D			
	D			
	D			

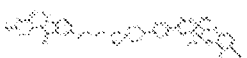
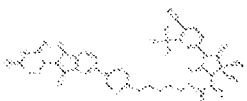
	D			
	D			

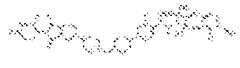
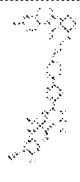
	D			
	D			
	D			

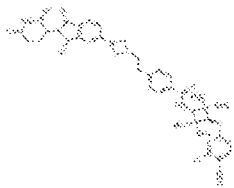
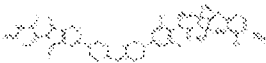
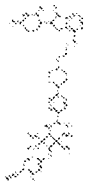
	D			
	D	729.18		

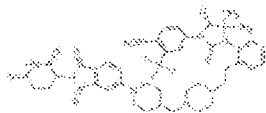
	D	766.27		
	D	800.3		
	D			

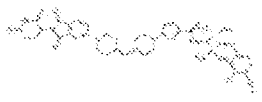
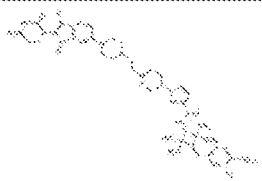
	D	848.2	RMN H {300 MHz, CDCl₃} δ 8.04-7.95 (m, 3H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.34-7.33 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 5H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.68 (s, 6H);	122
	D			

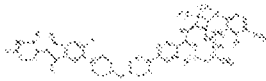
	D	824.57		
	D			
	D			

	0	838.57		
	0	781.52		

	D			
	D	856.57		
	D	767.54		

	0			
	0	736.49		

	D	791.54		
	D			
	D			

	D			