

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 594**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/14** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2020** **E 20169240 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024** **EP 3835298**

54 Título: **Nuevos derivados de cromano que tienen actividad de degradación del receptor de estrógeno y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**12.12.2019 US 201962947213 P**

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

**12.11.2024**

73 Titular/es:

**ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC. (100.0%)  
8 Clarke Drive Suite 4  
Cranbury, NJ 08512, US**

72 Inventor/es:

**FAN, JIE;  
QIAN, YIMIN;  
HE, WEI y  
LIU, KE**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

**ES 2 986 594 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

Nuevos derivados de cromano que tienen actividad de degradación del receptor de estrógeno y usos de los mismos

### 5 Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y su uso en la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones, por ejemplo, cáncer.

### 10 Antecedentes de la divulgación

15 El estrógeno, una hormona sexual femenina, a través de la unión a sus receptores de estrógeno afines, ER $\alpha$  y ER $\beta$ , gobierna una amplia gama de procesos fisiológicos, por ejemplo, el desarrollo del sistema reproductor femenino, el mantenimiento de la masa ósea y la protección del tejido cardiovascular y el sistema nervioso central. Tras la unión del estrógeno a un receptor de estrógeno ("ER"), el receptor experimenta un cambio conformacional que da como resultado su homodimerización. Después, el homodímero de ER se une a elementos de respuesta a estrógeno ("ERE") que están presentes en los promotores de un conjunto específico de genes diana y regula su expresión con la ayuda de correguladores transcripcionales. Se han identificado varios miles de genes diana canónicos del ER, muchos de los cuales regulan la proliferación y supervivencia celular.

20

Debido a que la señalización del ER está implicada en muchas vías, es bien conocido que la desregulación de la señalización del ER, específicamente a través de ER $\alpha$ , da como resultado una proliferación celular descontrolada que eventualmente da como resultado cáncer. El cáncer de mama ER+ representa aproximadamente el 75 % de todos los cánceres de mama diagnosticados, así como también algunos cánceres de ovario y endometrio. La prevalencia del cáncer ER+ ha llevado a décadas de investigación y desarrollo de antiestrógenos como agentes terapéuticos.

25

La terapia antiestrógeno (es decir, hormonal) es la primera opción para el tratamiento de la mayoría de los cánceres de mama ER+. Hay tres clases principales de terapias antiestrógeno, que incluyen inhibidores de aromataasa (por ejemplo, letrozol y anastrozol); moduladores selectivos de estrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno y raloxifeno); y degradadores selectivos de los receptores de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant). Estas clases de terapia antiestrógeno funcionan mediante diferentes mecanismos de acción, tales como la inhibición de la enzima aromataasa, la unión competitiva al ER $\alpha$  y/o causan la degradación del ER $\alpha$ .

30

Las terapias antes mencionadas pueden dar como resultado efectos perjudiciales. Por ejemplo, la administración de inhibidores de aromataasa da como resultado una disminución de la densidad mineral ósea, lo que puede dar como resultado un mayor riesgo de fracturas. La administración de moduladores selectivos de estrógeno puede dar como resultado el desarrollo de cáncer de endometrio y/o problemas cardiovasculares, por ejemplo, trombosis profunda y embolia pulmonar. Adicionalmente, las terapias antes mencionadas pueden adolecer de una eficacia clínica insuficiente.

35

En consecuencia, existe la necesidad de tratar el cáncer ER+ sin los efectos secundarios dañinos conocidos de las terapias actuales. Un enfoque para lograr este objetivo sería utilizar la degradación mediada por ubiquitina celular que ocurre de forma natural. Sin estar ligado a ninguna teoría, se cree que la degradación de ER $\alpha$  puede ocurrir cuando tanto ER $\alpha$  como una ubiquitina ligasa se unen y se acercan.

40

La ubiquitina ligasa E3 de Cereblon ("CRBN") es una ubiquitina ligasa, un complejo ubiquitina ligasa E3, que forma CRBN con la proteína de unión al ADN dañado 1 y Cullin 4. Funciona como un receptor de sustrato al acercar los sustratos para la ubiquitinación y la subsecuente degradación por los proteosomas. Recientemente, se ha descubierto que fármacos de molécula pequeña, por ejemplo, la talidomida y sus análogos cercanos, lenalidomida y pomalidomida, pueden interactuar simultáneamente con CRBN y algunas otras proteínas. Al hacerlo, se puede aprovechar CRBN para la degradación de proteínas diana, tales como IKZF1 e IKZF3. Se cree que esto explica los efectos antimieloma de la talidomida y compuestos relacionados.

45

El documento US 2018/0155322 divulga compuestos que son capaces de inhibir la función del receptor de estrógeno, que incluyen compuestos que degradan el receptor de estrógeno. El documento US 2011/0196150 divulga compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas. El documento US 2001/0021710 divulga compuestos basados en cromano que son agonistas de estrógeno.

50

### 60 Resumen de la divulgación

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el compuesto se selecciona de:

60

65 cis-3-(5-(2-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il) fenoxi) etoxi) etoxi) etoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;

cis-3-(5-(2-(2-((2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)(metil)amino)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(2-(4-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 5 cis-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-N-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)-N-metilpentanamida;  
 cis-3-(5-((5-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 10 cis-3-(5-(6-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)hex-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(4-(6-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)hex-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)pentil)amino)isoindolino-1,3-diona;  
 15 cis-3-(5-(3-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)azetid-3-il)propoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(4-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)azetid-3-il)but-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 20 cis-3-(4-(4-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)azetid-3-il)but-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 25 cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 30 cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 35 cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)-2-fluorofenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 40 cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 45 cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-3-(o-tolil)croman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(4-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)butil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-2,2-dimetil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 50 cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-metoxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 3-(5-(4-(5-(4-((2R,3S,4R)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 3-(5-(4-(5-(4-((2S,3S,4R)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 55 3-(5-(4-(5-(4-((2R,3R,4S)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 3-(5-(4-(5-(4-((2S,3R,4S)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 60 (S)-3-(5-(4-((1-(4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 (S)-3-(5-(4-((1-(4-((3R,4S)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 65 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;



cis-3-(5-(3-(((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(3-(((1-(4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 5 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 10 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 15 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 20 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2,6-difluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 25 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-metoxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-metoxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 30 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 (S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 35 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2,6-difluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 40 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; y  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.

45 En la presente descripción también se proporciona un compuesto como se divulga en la presente descripción para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto divulgado en la presente descripción. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata y cáncer de esófago.

50 Breve descripción de las figuras

El resumen anterior, así como también la siguiente descripción detallada de la divulgación, se comprenderá mejor cuando se lean junto con los dibujos anexos. Con el fin de ilustrar la presente divulgación, los dibujos adjuntos ilustran algunas, pero no todas las, modalidades alternativas. Se debe entender, sin embargo, que la divulgación no se limita a las disposiciones e instrumentos precisos que se muestran. Estas figuras, que se incorporan y constituyen parte de la descripción, ayudan a explicar los principios de las divulgaciones.

60 Las Figuras 1A a 1D ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 85, 60, 32 y 52 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración.

Las Figuras 2A y 2B ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 87 y 84 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración.

Las Figuras 3A y 3B ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 86 y 33 de la presente divulgación en una línea celular MCF7 6 horas después de la administración.

65 Las Figuras 4A y 4B ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 86 y 33 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración.

Las Figuras 5A y 5B ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 86 y 33 de la presente divulgación en una línea celular CAMA-1 6 horas después de la administración.

Las Figuras 6A, 6B y 6C ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 41, 42 y 63 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración.

5 Las Figuras 7A, 7B, 7C y 7D ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 89, 56, 90 y 74 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración.

Descripción detallada

10 Definiciones

15 Como se usa en la presente descripción, "cáncer" se refiere a enfermedades, trastornos y afecciones que implican un crecimiento celular anormal con el potencial de invadir o propagarse a otras partes del cuerpo. Los cánceres ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata y cáncer de esófago.

20 "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente descripción pueden ser útiles tanto para terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En una modalidad, el sujeto es un ser humano.

25 Como se usa en la presente descripción, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma discernible del mismo. En otra modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible por el paciente. En aún otra modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir o disminuir la progresión de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En aún otra modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a demorar el inicio de una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, tratar un trastorno del colesterol puede comprender disminuir los niveles de colesterol en sangre.

30 Como se usa en la presente, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado.

35 Un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CN se une a través del átomo de carbono.

40 Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia subsecuentemente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "arilo" como "arilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente inviables, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

45 Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende que abarque cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" pretende abarcar alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-6</sub> y C<sub>5-6</sub>.

50 El término "acilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a grupos R-C(O)- tales como, pero sin limitarse a, (alquil)-C(O)-, (alquenil)-C(O)-, (alquini)-C(O)-, (aril)-C(O)-, (cicloalquil)-C(O)-, (heteroaril)-C(O)- y (heterocicil)-C(O)-, en donde el grupo se une a la estructura molecular original a través de la funcionalidad carbonilo. En algunas modalidades, es un radical acilo C<sub>1-10</sub> que se refiere al número total de átomos de cadena o anillo de la porción, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquini, arilo, cicloalquilo o heteroarilo, más el carbono carbonilo del acilo. Por ejemplo, un acilo C<sub>4</sub> tiene otros tres átomos de cadena o anillo más el carbonilo.

55 El término "alqueniilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-8 átomos de carbono, denominado en la presente descripción alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>). Los grupos alqueniilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, grupos vinilo, alilo, buteniilo, penteniilo, hexeniilo, butadieniilo, pentadieniilo, hexadieniilo, 2-etilhexeniilo, 2-propil-2-buteniilo y 4-(2-metil-3-buteni)-penteniilo.

60 El término "alquilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-8 átomos de carbono, denominado en la presente descripción alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. En algunas modalidades, "alquilo" es un hidrocarburo de cadena lineal. En algunas modalidades, "alquilo" es un hidrocarburo ramificado.

5 El término "alquinilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-8 átomos de carbono, denominado en la presente descripción alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>). Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo y 4-butil-2-hexinilo.

10 El término "arilo" como se usa en la presente descripción se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, bi-, u otro multicarbocíclico con 5 a 14 átomos de anillo. El grupo arilo puede opcionalmente fusionarse a uno o más anillos seleccionados de arilos, cicloalquilo, heteroarilos y heterociclos. Los grupos arilo de esta presente divulgación pueden estar sustituidos con grupos seleccionados de alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos arilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, toli, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno, y naftilo, así como porciones carbocíclicas benzo-fusionadas tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo ilustrativos también incluyen, pero no se limitan a, un sistema de anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en la presente descripción "arilo C<sub>6</sub>".

Como se usa en la presente descripción, el término "ciano" se refiere a -CN.

20 El término "cicloalquilo" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico, bicíclico o bicíclico con puente, saturado o insaturado, de 3-16 carbonos o 3-8 carbonos, denominado en la presente descripción "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)", derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos y ciclopentenos. Los grupos cicloalquilo pueden sustituirse con alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos cicloalquilo se pueden fusionar a otros grupos cicloalquilo (saturados o parcialmente insaturados), arilo o heterociclo, para formar un biciclo, un tetraciclo, etc. El término "cicloalquilo" también incluye estructuras cíclicas con puentes y espirofusionadas que pueden contener o no heteroátomos.

30 Los términos "halo" o "halógeno", como se usan en la presente descripción, se refieren a -F, -Cl, -Br y/o -I.

35 El término "heteroarilo" como se usa en la presente descripción se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, bi- o multicíclico que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1-3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos pueden sustituirse con uno o más sustituyentes que incluyen alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heteroarilos también pueden fusionarse a anillos no aromáticos. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidililo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, fenilo, isoxazolilo y oxazolilo. Los grupos heteroarilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, un anillo aromático monocíclico, en donde el anillo comprende 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, denominado en la presente descripción "heteroarilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)".

45 Los términos "heterociclo", "heterociclo" o "heterocíclico", como se usan en la presente descripción, se refieren cada uno a un anillo saturado o insaturado de 3 a 18 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Los heterociclos pueden ser aromáticos (heteroarilos) o no aromáticos. Los heterociclos pueden sustituirse con uno o más sustituyentes que incluyen alcoxi, ariloxi, alquilo, alqueno, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado a uno o dos anillos seleccionados independientemente de arilos, cicloalquilo y heterociclos. Los heterociclos ilustrativos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, biotinilo, cinnolinilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, diazazolilo, furilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxalilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y triazolilo.

60 Los términos "hidroxí" e "hidroxilo", como se usan en la presente descripción, se refiere a -OH.

65 El término "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente descripción, se refiere a todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para las

sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones además pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales, o mejoradas.

5 El término "composición farmacéutica aceptable" como se usa en la presente descripción se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto divulgado en la presente descripción, que se formula junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10 El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en la presente descripción representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente divulgación que son, dentro del alcance del criterio médico acertado, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y efectivos para su uso previsto, así como también las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la presente divulgación. Se proporciona un análisis en Higuchi y otros, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14, y en Roche, E.B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 15 1987.

20 El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos que se usan en las presentes composiciones. Los compuestos que se incluyen en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, sulfato, citrato, malato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, 25 isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos que se incluyen en las presentes composiciones que incluyen una porción amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos que se mencionaron anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con varios cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, y hierro.

35 Los nombres químicos se generaron mediante el uso de PerkinElmer ChemDraw®Professional, versión 17.

40 Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa en la presente descripción, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse por los símbolos "R" o "S", en dependencia de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente divulgación abarca varios estereoisómeros de estos compuestos y las mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de los enantiómeros o diastereómeros pueden designarse "(±)" en la nomenclatura, pero el técnico experto reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente. En algunas modalidades, se puede proporcionar un enantiómero o estereoisómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente.

50 En algunas modalidades, el compuesto es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R). En otras modalidades, en la presente descripción se proporciona una mezcla de compuestos en donde los compuestos individuales de la mezcla existen predominantemente en una configuración isomérica (S) o (R). Por ejemplo, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico de (S) mayor que aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,5 % o más. En otras modalidades, la mezcla de compuestos tiene un exceso enantiomérico de (S) mayor que aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 98 % a mayor que aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 % o más. En otras modalidades, la mezcla de compuestos tiene una pureza enantiomérica de (R) mayor que aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,5 % o más. En algunas otras modalidades, la mezcla de compuestos tiene un exceso

5 enantiomérico de (R) mayor que aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 98 % a mayor que aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 % o más.

10 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse por síntesis a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o por la preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución bien conocidos para los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante: (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto  
15 ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de la sal que emplea un agente de resolución ópticamente activo o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral. Las mezclas de estereoisómeros también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los estereoisómeros también pueden obtenerse a partir de intermediarios estereoméricamente puros, reactivos y catalizadores mediante métodos de síntesis asimétrica bien conocidos.

25 Los isómeros geométricos también pueden existir en los compuestos de la presente divulgación. La presente divulgación abarca los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como que están en la configuración "Z" o "E" en donde los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con las normas de la IUPAC. A menos que se especifique de cualquier otra manera, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan tanto los isómeros E como Z.

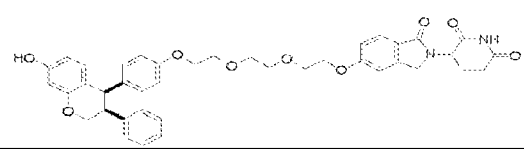
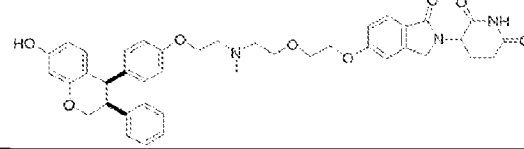
30 Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono pueden denominarse alternativamente "cis" o "trans," donde "cis" representa los sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa los sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. Las disposiciones de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designan como "cis" o "trans". El término "cis" representa los sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo, y el término "trans" representa los sustituyentes en los lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de los compuestos en donde los sustituyentes se disponen tanto en el mismo lado como en el lado opuesto del anillo se designan "cis/trans".

40 Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras descritas en la presente descripción también pretenden incluir los compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por deuterio (<sup>2</sup>H) o tritio (<sup>3</sup>H), o el reemplazo de un carbono por un átomo de carbono <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, están dentro del alcance de esta divulgación. Tales compuestos pueden ser útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos o agentes terapéuticos.

#### 45 Compuestos

En la presente descripción se proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido de los compuestos enumerados en la Tabla 1.

50 Tabla 1. Compuesto de la presente divulgación

Comp #.		Nombre IUPAC
55 1		cis-3-(5-(2-(2-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
60 2		cis-3-(5-(2-(2-((2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)(metil)amino)etoxi)etoxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

65

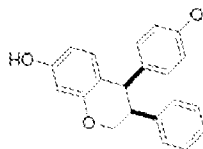
5	3		cis-3-(5-(2-(4-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)etil)piperazin-1-il)etoksi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	4		cis-5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)oksi)-N-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)etil)-N-metilpentanamida
15	5		cis-3-(5-((5-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)pentil)oksi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
20	6		cis-3-(5-(6-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)hex-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
25	7		cis-3-(4-(6-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)hex-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
30	8		cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)pentil)amino)isindolino-1,3-diona
35	9		cis-3-(5-(3-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)etil)azetidina-3-il)propoksi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
40	10		cis-3-(5-(4-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)etil)azetidina-3-il)but-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

60

65

5

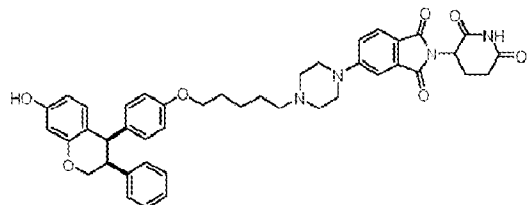
11



cis-3-(4-(4-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)etil)azetidina-3-il)but-1-in-1-il)-1-oxoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

10

12

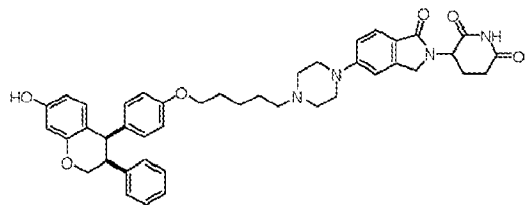


cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona

15

20

13

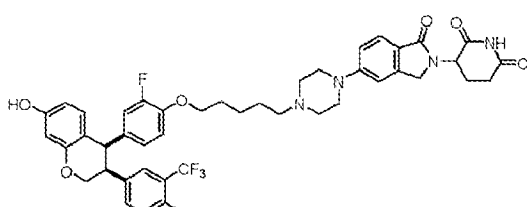


cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

25

30

14

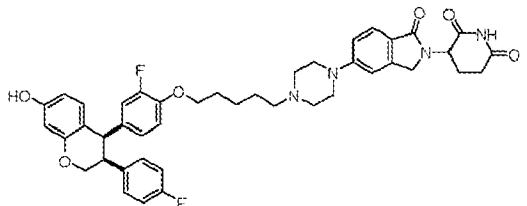


cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

35

40

15

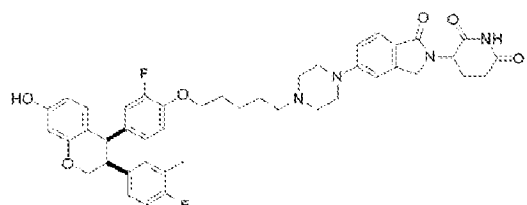


cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

45

50

16

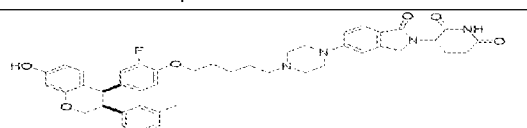


cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

55

60

17



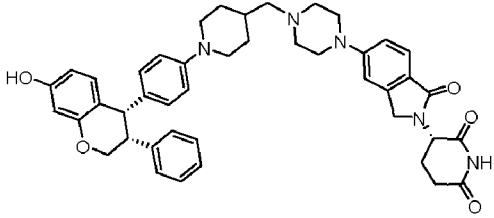
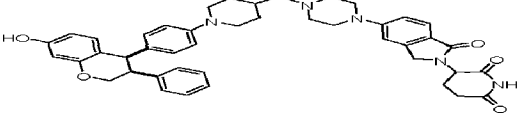
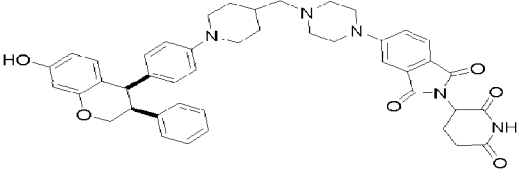
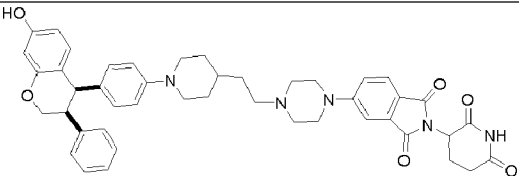
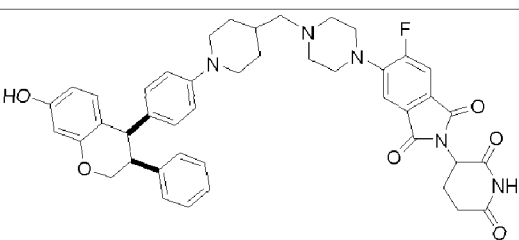
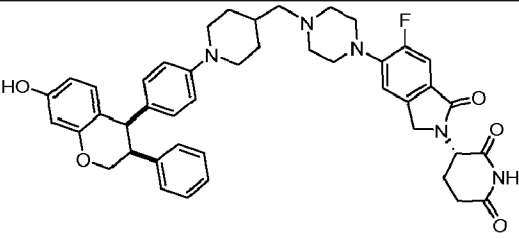
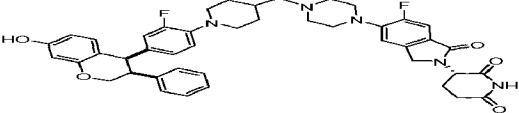
cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

65

5	18		cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-idroxicroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	19		cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(3,4-difluorofenil)-7-idroxicroman-4-il)-2-fluorofenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
15	20		cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-7-idroxicroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
20	21		cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-idroxicroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
25	22		cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-7-idroxicroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
30	23		cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-idroxicroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
35	24		cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-idroxi-3-(o-tolil)croman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
40	25		cis-3-(5-(4-(4-(4-(7-idroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)butil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

65

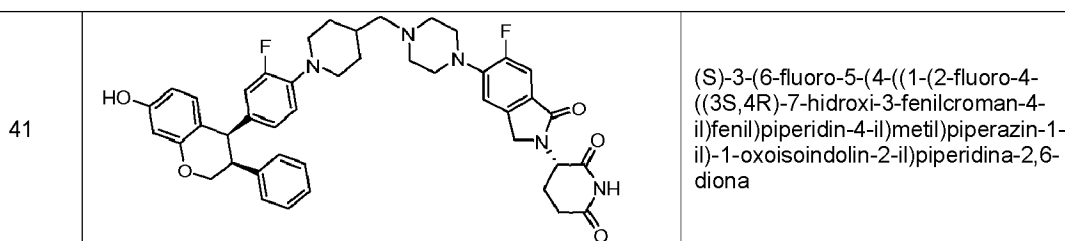
5	26		cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-2,2-dimetil-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	27		cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-metoksi-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
15	28		3-(5-(4-(5-(4-((2R,3S,4R)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
20	29		3-(5-(4-(5-(4-((2S,3S,4R)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
25	30		3-(5-(4-(5-(4-((2R,3R,4S)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
30	31		3-(5-(4-(5-(4-((2S,3R,4S)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoksi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
35	32		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
40	33		(S)-3-(5-(4-((1-(4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

5	34		(S)-3-(5-(4-((1-(4-((3R,4S)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	35		cis-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
15	36		cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona
20	37		cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(2-(1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona
25	38		cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona
30	39		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
35	40		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

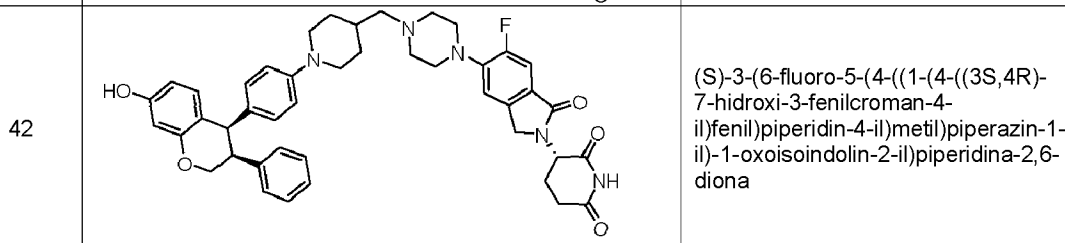
60

65

5

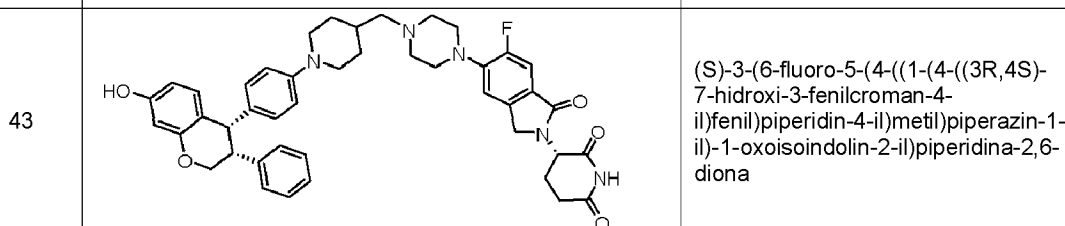


10



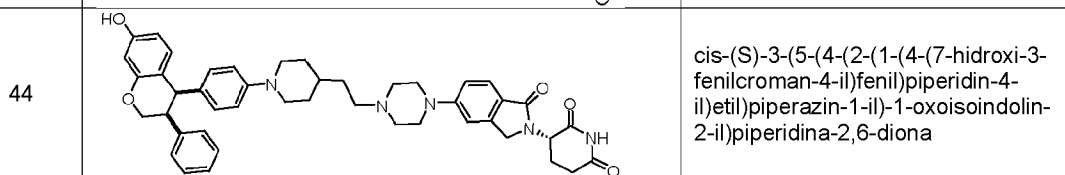
15

20



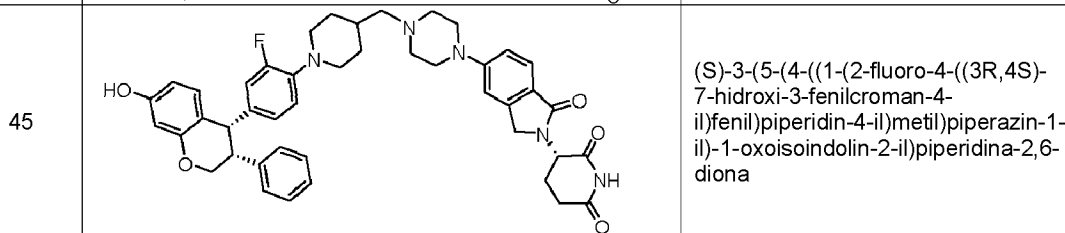
25

30



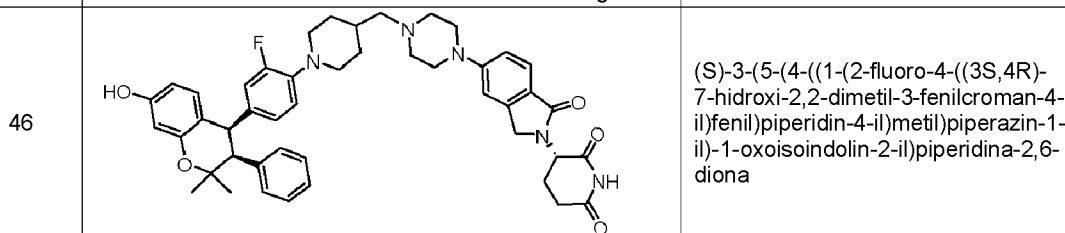
35

40

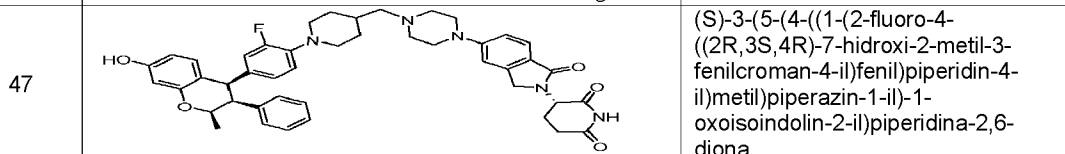


45

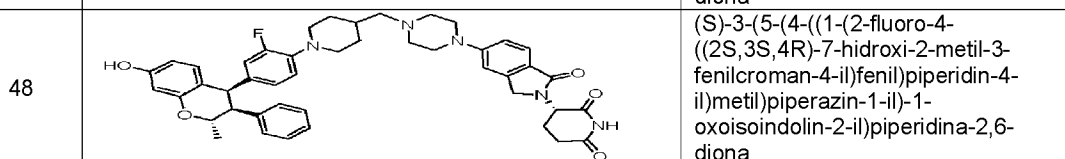
50



55



60



65

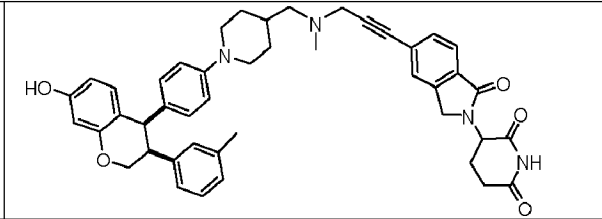
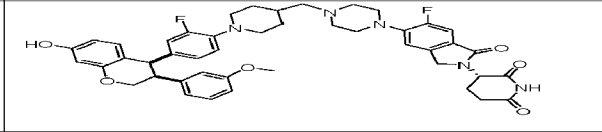
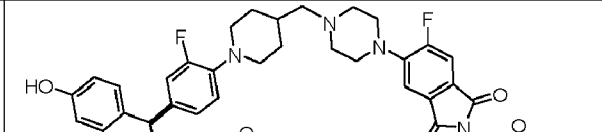
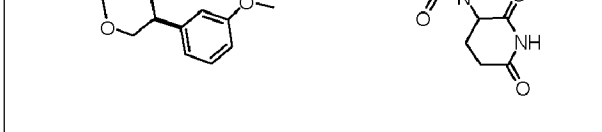
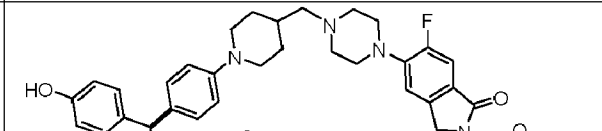
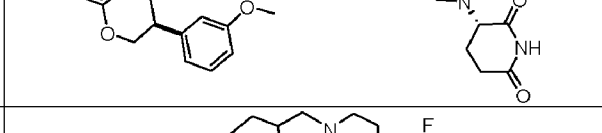
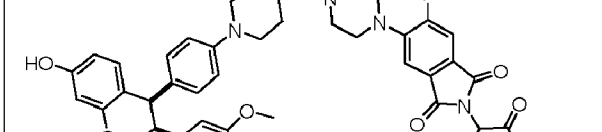
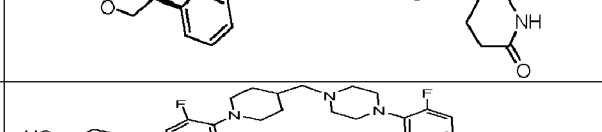
5	49		(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-metoxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	50		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluorofenil)-7-idroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
20	51		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(4-fluorofenil)-7-idroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
30	52		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-idroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
35	53		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-idroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
40	54		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-idroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
45	55		(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-idroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
50	56		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-idroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

65

5	57		cis-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	58		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
20	59		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-2,2-dimetilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
30	60		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
40	61		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
45	62		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
55	63		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

5	64		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-idroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	65		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(4-filuoro-2-metilfenil)-7-idroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
20	66		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-((2R)-7-idroxi-3-(3-metoxifenil)-2-metilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
30	67		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-((2S)-7-idroxi-3-(3-metoxifenil)-2-metilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
40	68		cis-3-(5-(3-(((1-(4-(7-idroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
50	69		cis-3-(5-(3-(((1-(2-fluoro-4-(7-idroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
55	70		cis-3-(5-(3-(((1-(2-fluoro-4-(7-idroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

65

5	71		cis-3-(5-(3-(((1-(4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	72		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
15	73		cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona
25	74		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
35	75		cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona
45	76		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
50	77		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
55	78		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
60			
65			

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

79		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
80		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
81		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2,6-difluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
82		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-metoksi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
83		cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-metoksi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona
84		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
85		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

5	86		(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
10	87		cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isindolino-1,3-diona
15	88		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2,6-difluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
20	89		cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
25	90		cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
30	89		
35			
40			

#### Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden al menos un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulada junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa). La forma de administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se trata y de la naturaleza del compuesto particular que se use.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, sellos, pastillas, o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente divulgación como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como se indica, tales formulaciones pueden prepararse por cualquier método adecuado de farmacia que incluya la etapa de poner en asociación al menos un compuesto de la presente divulgación como el compuesto activo y un portador o excipiente (el cual puede estar constituido por uno o más ingredientes auxiliares). El portador debe ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial al receptor de éstos. El portador puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y puede formularse con al menos un compuesto descrito en la presente descripción como el compuesto activo en una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 95 % en peso del al menos un compuesto activo. Otras sustancias farmacológicamente activas también pueden estar presente, e incluir otros compuestos. Las formulaciones de la presente divulgación pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas que consisten esencialmente en mezclar los componentes.

Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato magnésico, y similares. Las composiciones líquidas farmacológicamente administrables pueden prepararse, por ejemplo, al disolver o dispersar, al menos un compuesto activo de la presente divulgación como se describe en la presente descripción y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar de esta manera una solución o suspensión. En general, las formulaciones adecuadas pueden prepararse mediante la mezcla íntima y uniforme del al menos un compuesto activo de la presente divulgación con un portador líquido o sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, se conforma el producto. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante la compresión o el moldeo de un polvo o gránulos de al menos un compuesto de la presente divulgación, que pueden combinarse opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión pueden prepararse mediante la compresión, en una máquina adecuada, de al menos un compuesto de la presente divulgación en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, que puede mezclarse opcionalmente con un(os) agente(s) aglutinante(s), lubricante(s), diluyente(s) inerte(s) y/o tensioactivo(s)/dispersante(s). Los comprimidos moldeados pueden fabricarse mediante moldeo, en una máquina adecuada, donde la forma en polvo de al menos un compuesto de la presente divulgación se humedece con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones adecuadas para la administración bucal (sublingual) incluyen pastillas que comprenden al menos un compuesto de la presente divulgación en una base saborizada, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y píldoras que comprenden el al menos un compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Las formulaciones de la presente divulgación adecuadas para administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de al menos un compuesto como se divulga en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que son aproximadamente isotónicas con la sangre del recipiente previsto. Estas preparaciones se administran por la vía intravenosa, aunque la administración también puede efectuarse mediante inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Tales preparaciones pueden prepararse convenientemente mediante la mezcla de al menos un compuesto descrito en la presente descripción con agua y hacer la solución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la presente divulgación pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % p/p del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía rectal se presentan como supositorios de dosis unitaria. Estos pueden prepararse mediante la mezcla de al menos un compuesto como se divulga en la presente descripción con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y después se conforma la mezcla resultante.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la aplicación tópica a la piel toman la forma de ungüento, crema, loción, pasta, gel, aspersion, aerosol, o aceite. Los portadores y los excipientes que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, y sus combinaciones con dos o más de los mismos. El compuesto activo (es decir, al menos un compuesto como se divulga en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) está generalmente presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % p/p de la composición, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 %.

La cantidad que se administra de la composición activa puede depender del sujeto que se trata, del peso del sujeto, de la forma de administración y de la valoración del médico que la prescribe. Por ejemplo, un esquema de dosificación puede implicar la administración diaria o semidiaria del compuesto encapsulado en una dosis percibida de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 1000 mg. En otra modalidad, puede emplearse administración intermitente, tal como mensual o anual, de una dosis del compuesto encapsulado. La encapsulación facilita el acceso al lugar de acción y permite la administración simultánea de los ingredientes activos, lo que produce en teoría un efecto sinérgico. De acuerdo con los regímenes de dosificación estándar, los médicos determinarán fácilmente las dosis óptimas y serán capaces de modificar fácilmente la administración para lograr dichas dosis.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición que se divulga en la presente descripción, puede medirse por la efectividad terapéutica del compuesto. Sin embargo, debe entenderse que las dosis pueden variar en dependencia de los requisitos del paciente, de la gravedad de la afección que se trate, y del compuesto que se use. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado es suficiente para establecer una concentración plasmática máxima. Las dosis preliminares, por ejemplo, se determinan de acuerdo con pruebas en animales, y el escalamiento de las dosis para la administración en humanos, se lleva a cabo de acuerdo con las prácticas aceptadas en la técnica.

La toxicidad y la eficacia terapéutica pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la LD<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50 % de la población) y la ED<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación de LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Se prefieren las composiciones que exhiben índices terapéuticos grandes.

Los datos que se obtienen a partir de los ensayos en cultivo celular o estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para usar en humanos. Las dosis terapéuticamente efectivas logradas en un modelo animal pueden convertirse para usarlas en otro animal, que incluye seres humanos, mediante el uso de factores de conversión conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Freireich y otros, Cancer Chemother. Reports 50(4):219-244 (1966) y la siguiente Tabla de factores de dosificación por área superficial equivalente).

**Tabla 2. Factores de dosificación por área superficial equivalente.**

De \ A:	Ratón (20 g)	Rata (150 g)	Mono (3,5 kg)	Perro (8 kg)	Ser humano (60 kg)
Ratón	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rata	2	1	1/2	1/4	1/7
Mono	4	2	1	3/5	1/3
Perro	6	4	3/5	1	1/2
Ser humano	12	7	3	2	1

La dosis de tales compuestos se encuentra, preferentemente, dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la ED<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de ese intervalo en dependencia de la forma de dosificación que se emplea, y de la vía de administración que se utiliza. Generalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar con la edad, la afección y el sexo del sujeto, así como también la gravedad de la afección médica en el sujeto. La dosis puede determinarse por un médico y ajustarse, cuando sea necesario, para adecuarse a los efectos observados del tratamiento.

#### Compuestos para el uso en métodos de tratamiento

En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para el uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, el cáncer se elige de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata y cáncer de esófago. En algunas modalidades el cáncer es cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario. En algunas modalidades el cáncer es cáncer de endometrio. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas modalidades el cáncer es cáncer de esófago. En algunas modalidades, el cáncer es positivo para ER $\alpha$ . En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición farmacéutica. En algunas modalidades, el sujeto ha sido tratado previamente con tamoxifeno.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en un tratamiento terapéutico. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata y cáncer de esófago. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento del cáncer de mama. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el cáncer de pulmón. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento del cáncer de ovario. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento del cáncer de endometrio. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento del cáncer de próstata. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento del cáncer de esófago. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con estrógenos. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento de la infertilidad. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento de la disfunción ovulatoria. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento de la ginecomastia relacionada con estrógenos. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento de la dispareunia debido a la menopausia. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es

para el tratamiento de la fibrosis retroperitoneal. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico es para el tratamiento de la mesenteritis esclerosante idiopática.

5 En la presente descripción se divulga un uso de un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento. En la presente descripción se divulga un método para inhibir el crecimiento celular que comprende poner en contacto una célula con un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La célula puede expresar ERα.

10 En una modalidad, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para el uso en combinación con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede proporcionar un valor aditivo o sinérgico con relación a la administración de un compuesto de la presente divulgación solo. El agente terapéutico puede seleccionarse de, por ejemplo, hormonas y análogos hormonales; inhibidores de las vías de transducción de señales; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes antimetabolitos neoplásicos; agentes antibióticos neoplásicos; agentes alquilantes; agentes antimicrotúbulos; complejos de coordinación de platino; inhibidores de aromatasa; y agentes antimetabólicos.

15 En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser una hormona o un análogo hormonal. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un inhibidor de las vías de transducción de señales. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un inhibidor de topoisomerasa I. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un inhibidor de topoisomerasa II. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un agente antimetabolito neoplásico. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un agente antibiótico neoplásico. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un agente alquilante. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un agente antimicrotúbulos. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un complejo de coordinación de platino. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un inhibidor de aromatasa. En algunas modalidades, el agente terapéutico puede ser un agente antimetabólico.

20 En algunas modalidades, el inhibidor de aromatasa puede seleccionarse de anastrozol, letrozol, vorozol, fadrozol, exemestano y formestano. En algunas modalidades, el inhibidor de aromatasa es anastrozol. En algunas modalidades, el inhibidor de aromatasa puede ser letrozol. En algunas modalidades, el inhibidor de aromatasa puede ser vorozol. En algunas modalidades, el inhibidor de aromatasa puede ser fadrozol. En algunas modalidades, el inhibidor de aromatasa puede ser exemestano. En algunas modalidades, el inhibidor de aromatasa puede ser formestano.

25 En algunas modalidades, el agente antimetabólico puede seleccionarse de paclitaxel, docetaxel y Abraxane. En algunas modalidades, el agente antimetabólico puede ser paclitaxel. En algunas modalidades, el agente antimetabólico puede ser docetaxel. En algunas modalidades, el agente antimetabólico puede ser Abraxane.

30 En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con una hormona o análogo hormonal. En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con un inhibidor de las vías de transducción de señales. En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con un agente antimetabolito neoplásico. En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con un inhibidor de topoisomerasa I. En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con un inhibidor de topoisomerasa II. En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con un inhibidor de aromatasa. En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con uno o más agentes anticancerígenos.

35 En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con un agente anticancerígeno, en donde el agente anticancerígeno es tamoxifeno. En algunas modalidades, un compuesto como se divulga en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el uso en combinación con un agente anticancerígeno, en donde el agente anticancerígeno es fulvestrant.

### 60 Ejemplos

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican en más detalle los compuestos como se divulga en la presente descripción y los métodos para preparar tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente divulgación no se limita en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

65

Las entidades químicas descritas en la presente descripción pueden sintetizarse de acuerdo con uno o más esquemas ilustrativos en la presente descripción y/o técnicas bien conocidas en la técnica. A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente descripción tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 200 °C. Además, excepto que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los tiempos y condiciones de reacción sean aproximados, por ejemplo, que tengan lugar aproximadamente a presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 200 °C durante un período que puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan transcurrir durante toda la noche en algunas modalidades pueden promediar un período de aproximadamente 16 horas.

El aislamiento y purificación de las entidades químicas y los intermediarios descritos en la presente descripción puede efectuarse, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina o cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Ver, por ejemplo, Carey y otros *Advanced Organic Chemistry*, 3ra Ed., 1990 Nueva York: Plenum Press; Mundy y otros, *Name Reaction and Reagents in Organic Synthesis*, 2da Ed., 2005 Hoboken, NJ: J. Wiley & Sons. Se proporcionan ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados con referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, también pueden usarse otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

En todos los métodos, se entiende que pueden emplearse grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (T.W. Green and P.G.M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra edición, John Wiley & Sons). Estos grupos pueden eliminarse en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto mediante el uso de los métodos que son fácilmente evidentes para aquellos con experiencia en la técnica.

Cuando se desea, los isómeros (R) y (S) de los compuestos ilustrativos no limitantes, si están presentes, pueden resolverse mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de sales o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; por medio de la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguida de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. Alternativamente, los enantiómeros específicos pueden sintetizarse por síntesis asimétrica mediante el uso de reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes, o mediante la conversión de un enantiómero en otro por transformación asimétrica.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden ponerse en contacto opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de ácido correspondientes. Además, los compuestos descritos en la presente descripción pueden ponerse en contacto opcionalmente con una base farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de base correspondientes.

En algunas modalidades, los compuestos divulgados generalmente pueden sintetizarse mediante una combinación apropiada de métodos de síntesis generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de estas entidades químicas son fácilmente evidentes y accesibles para los expertos en la técnica relevante en base a la presente divulgación. Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos y otros reactivos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Millipore Sigma o los expertos en la técnica pueden prepararlos fácilmente mediante el uso de metodología de síntesis comúnmente empleada.

El análisis a continuación se ofrece para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para el uso en la preparación de los compuestos divulgados y no pretende limitar el alcance de las reacciones o secuencias de reacción que pueden usarse para preparar los compuestos proporcionados en la presente descripción. El experto entenderá que las valencias atómicas estándar se aplican a todos los compuestos divulgados en la presente descripción en género o compuesto nombrado, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

Las siguientes abreviaturas tienen las definiciones que se exponen a continuación:

- |                  |   |
|------------------|---|
| 1. BINAP:        | 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil      |
| 2. CbzCl:        | cloruro de benciloxicarbonilo               |
| 3. DCE:          | 1,2-dicloroetano                            |
| 4. DCM:          | diclorometano                               |
| 5. DIEA o DIPEA: | N,N-diisopropiletilamina                    |
| 6. DMEM:         | Medio de Eagle con modificación de Dulbecco |

	7. DMSO:	dimetilsulfóxido	
	8. DMF:	N,N-dimetilformamida	
	9. EDCI:	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	
5	10. ESI-TOF:	espectrometría de masas con ionización por electropulverización de tiempo de vuelo	
	11. EtOAc:	acetato de etilo	
10	12. FBS:	suero fetal bovino	
	13. HOAt:	1-hidroxi-7-azabenzotriazol	
	14. HPLC:	cromatografía líquida de alta presión	
	15. HRMS:	espectrometría de masas de alta resolución	
15	16. IBX:	ácido 2-yodoxibenzoico	
	17. MeOH:	metanol	
	18. MCF-7:	línea celular de cáncer de mama Michigan Cancer Foundation-7	
20	19. MTBE:	éter metil terc-butílico	
	20. NBS:	N-bromosuccinimida	
	21. NMR:	resonancia magnética nuclear	
25	22. NCS:	N-clorosuccinimida	
	23. Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> :	dicloruro de bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio	
	24. RPMI:	Medio del Roswell Park Memorial Institute	
30	25. SDS:	dodecilsulfato de sodio	
	26. SFC:	Cromatografía de fluidos supercríticos	
	27. TBAB:	bromuro de tetrabutilamonio	
35	28. TBST:	solución salina tamponada con tris y Tween 20	
	29. TEMPO:	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi	
	30. p-TSA o TsOH:	ácido p-toluenosulfónico	
40	31. THF:	tetrahidrofurano	

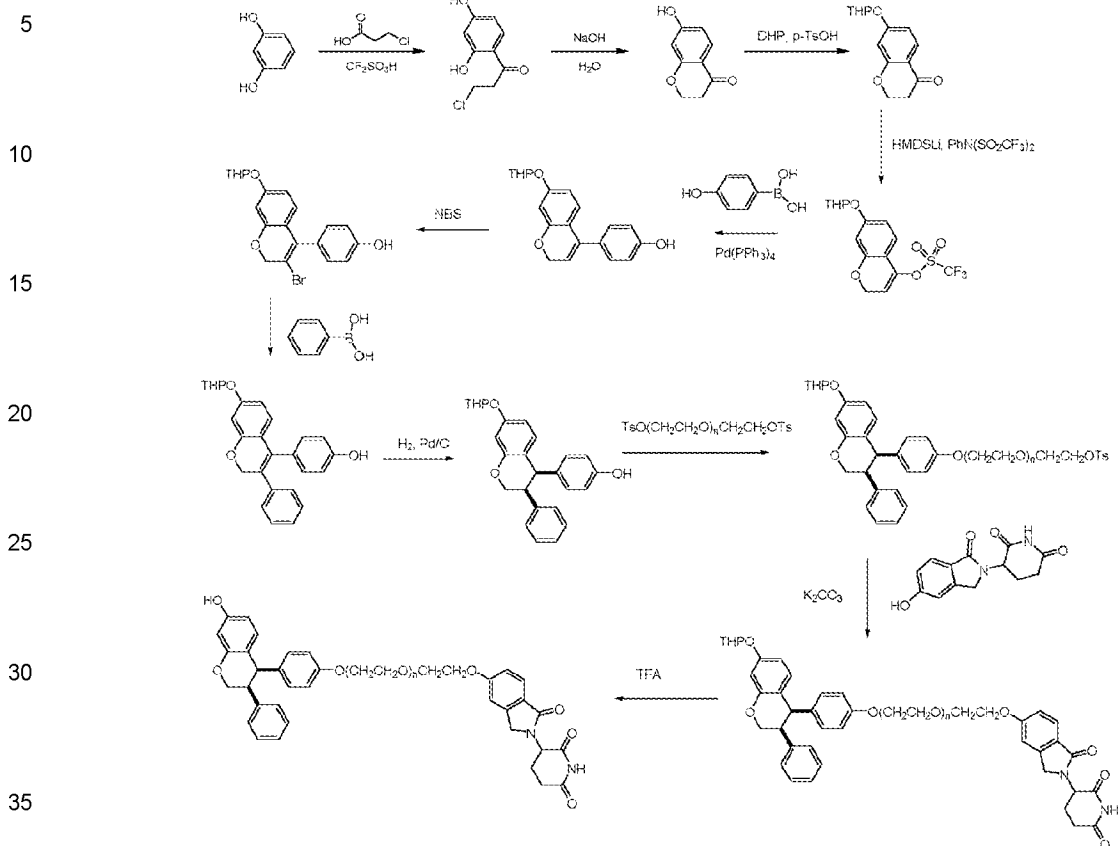
Ejemplo 1. Síntesis de compuestos de la presente divulgación.

Procedimientos generales de química. Los espectros de HPLC para todos los compuestos se adquirieron mediante el uso de un sistema Agilent Serie 1200 con detector DAD. La cromatografía se realizó en una columna Zorbax 300SB-C18 de 2,1 x 150 mm y 5 µm con agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % como solvente A y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 % como solvente B a un régimen de flujo de 0,4 ml/min. El programa de gradiente fue el siguiente: 1 % B (0-1 min), 1-99 % B (1-4 min) y 99 % B (4-8 min). Los datos de espectros de masas de alta resolución (HRMS) se adquirieron en modo de iones positivos mediante el uso de un API-TOF G1969A de Agilent con una fuente de ionización por electropulverización (ESI). Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se adquirieron en un espectrómetro Bruker con 600 MHz o 400 MHz para protón (<sup>1</sup>H NMR) y 150 MHz para carbono (<sup>13</sup>C NMR); los desplazamientos químicos se informan en (δ). La HPLC preparativa se realizó en Agilent Prep serie 1200 con detector UV configurado a 254 nm y 220 nm. Las muestras se inyectaron en una columna Phenomenex Luna 75 x 30 mm, 5 µm, C<sub>18</sub> a temperatura ambiente. El régimen de flujo fue de 40 ml/min. Se usó un gradiente lineal con 10 % (o 50 %) de MeOH (A) en H<sub>2</sub>O (con TFA al 0,1 %) (B) al 100 % de MeOH (A). Se usó HPLC para establecer la pureza de los compuestos diana. Se determinó que todos los compuestos finales tenían > 95 % de pureza cuando se analizaron de acuerdo con los métodos de HPLC descritos anteriormente.

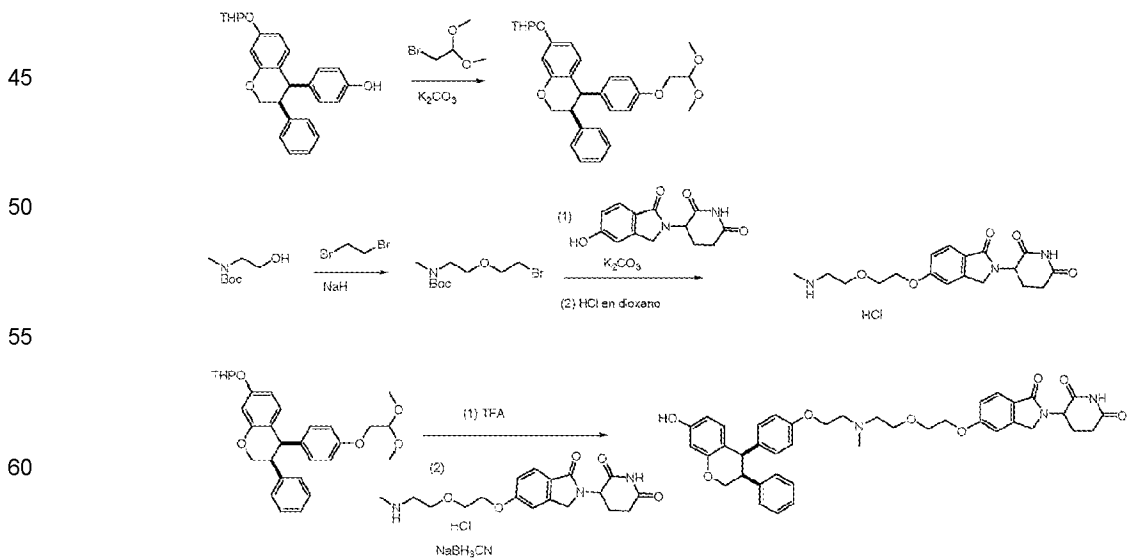
Los compuestos divulgados en la presente descripción pueden prepararse mediante la conexión de dos ligandos a través de un enlazador. En general, las moléculas reivindicadas se pueden abordar de forma gradual o modular. Los siguientes esquemas representan los métodos generales usados en la preparación de estos compuestos. Sin embargo, la síntesis de compuestos como se divulga en la presente descripción no se limita a estos métodos representativos, ya que los expertos en la técnica de la química de síntesis también pueden prepararlos.

65

Esquema 1: Síntesis del Compuesto 1

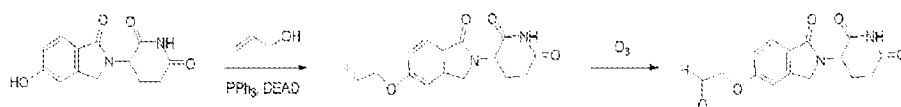


Esquema 2: Síntesis del Compuesto 2

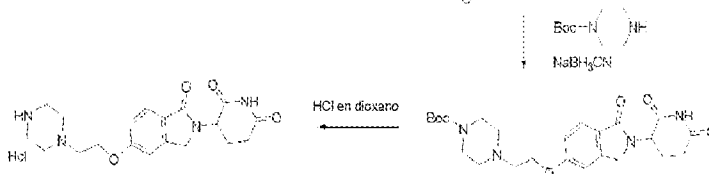


Esquema 3: Síntesis del Compuesto 3

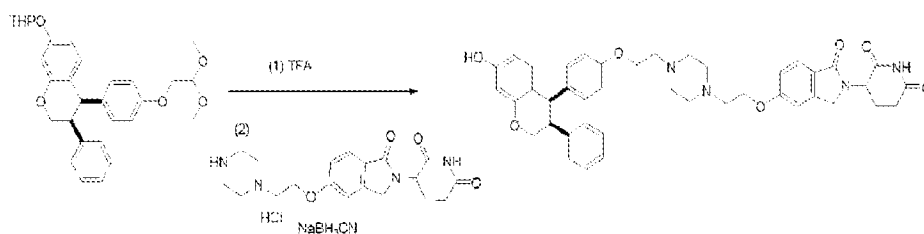
5



10



15

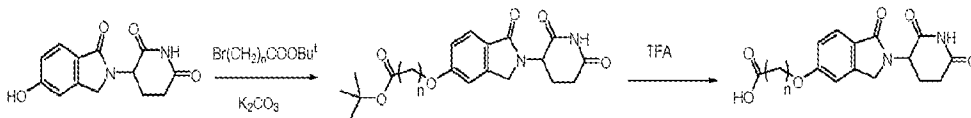


25

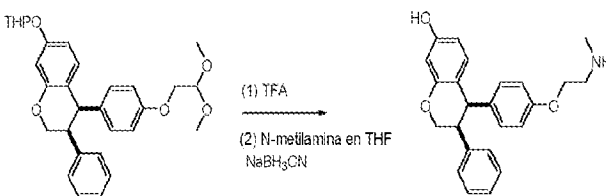
30

Esquema 4: Síntesis del Compuesto 4

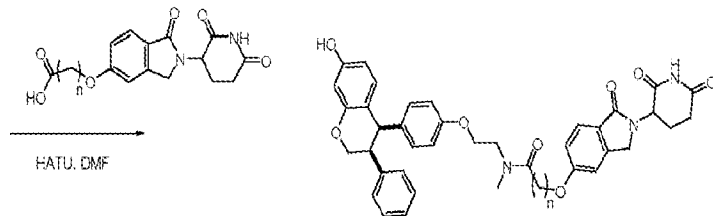
35



40



45



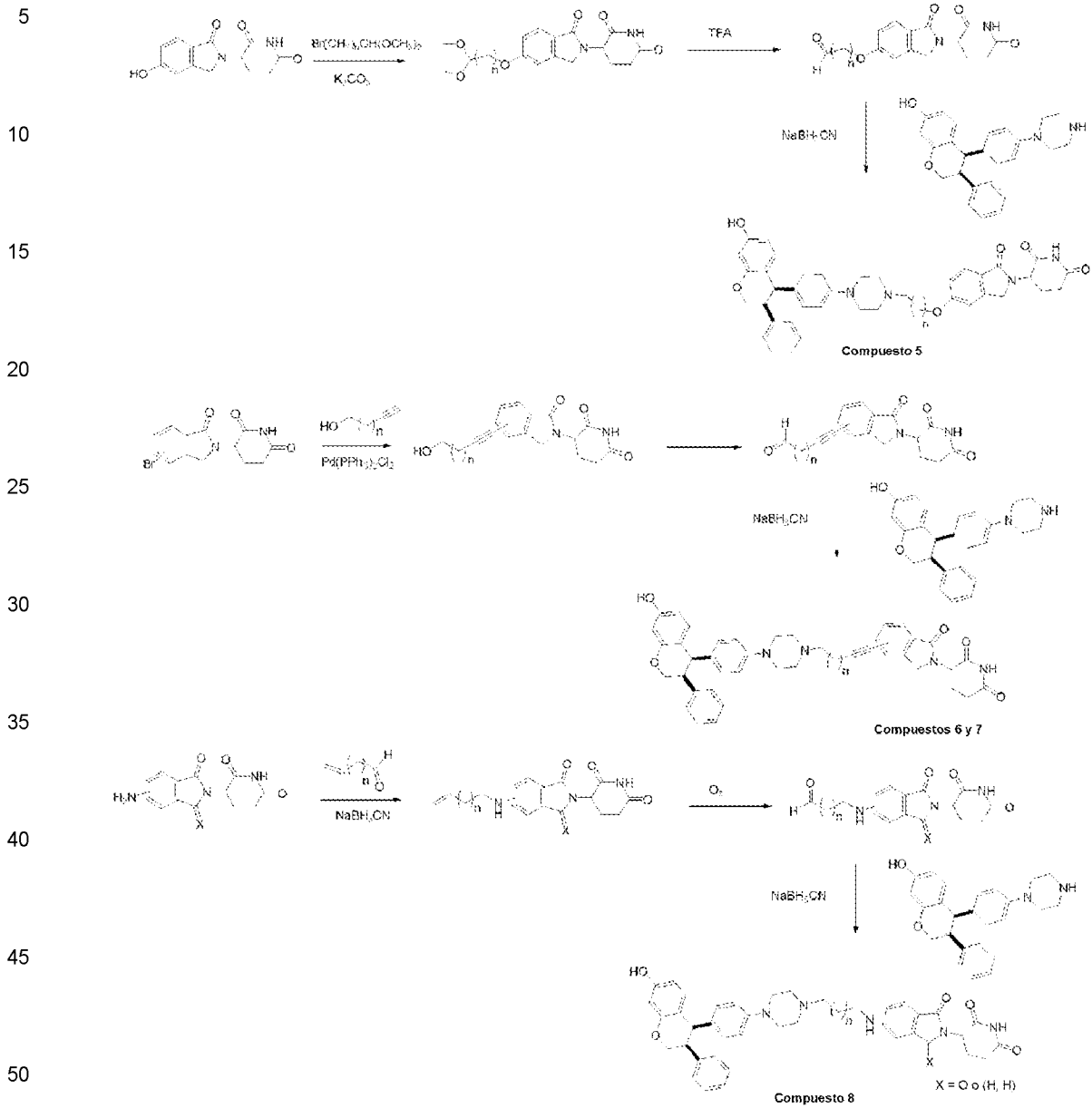
50

55

60

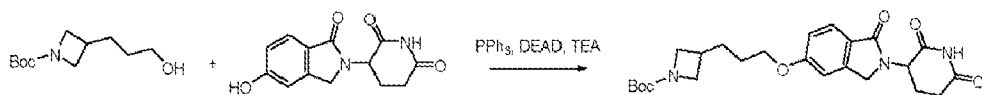
65

Esquema 5: Síntesis de los Compuestos 5-8

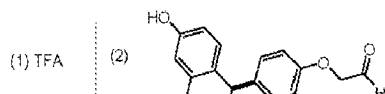


## Esquema 6: Síntesis de los Compuestos 9-11

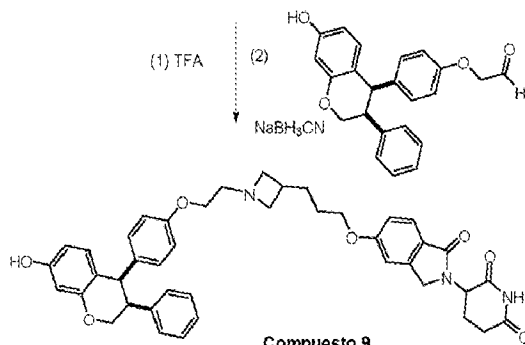
5



10

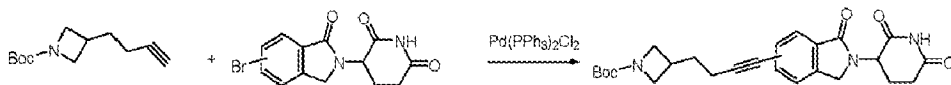


15

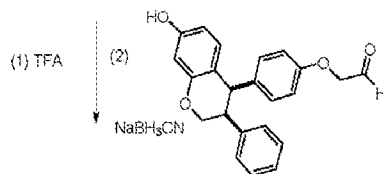


20

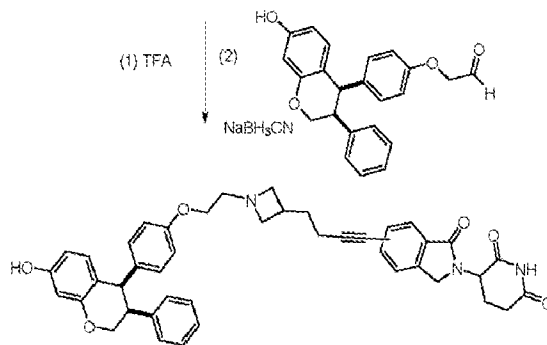
25



30



35



40

45

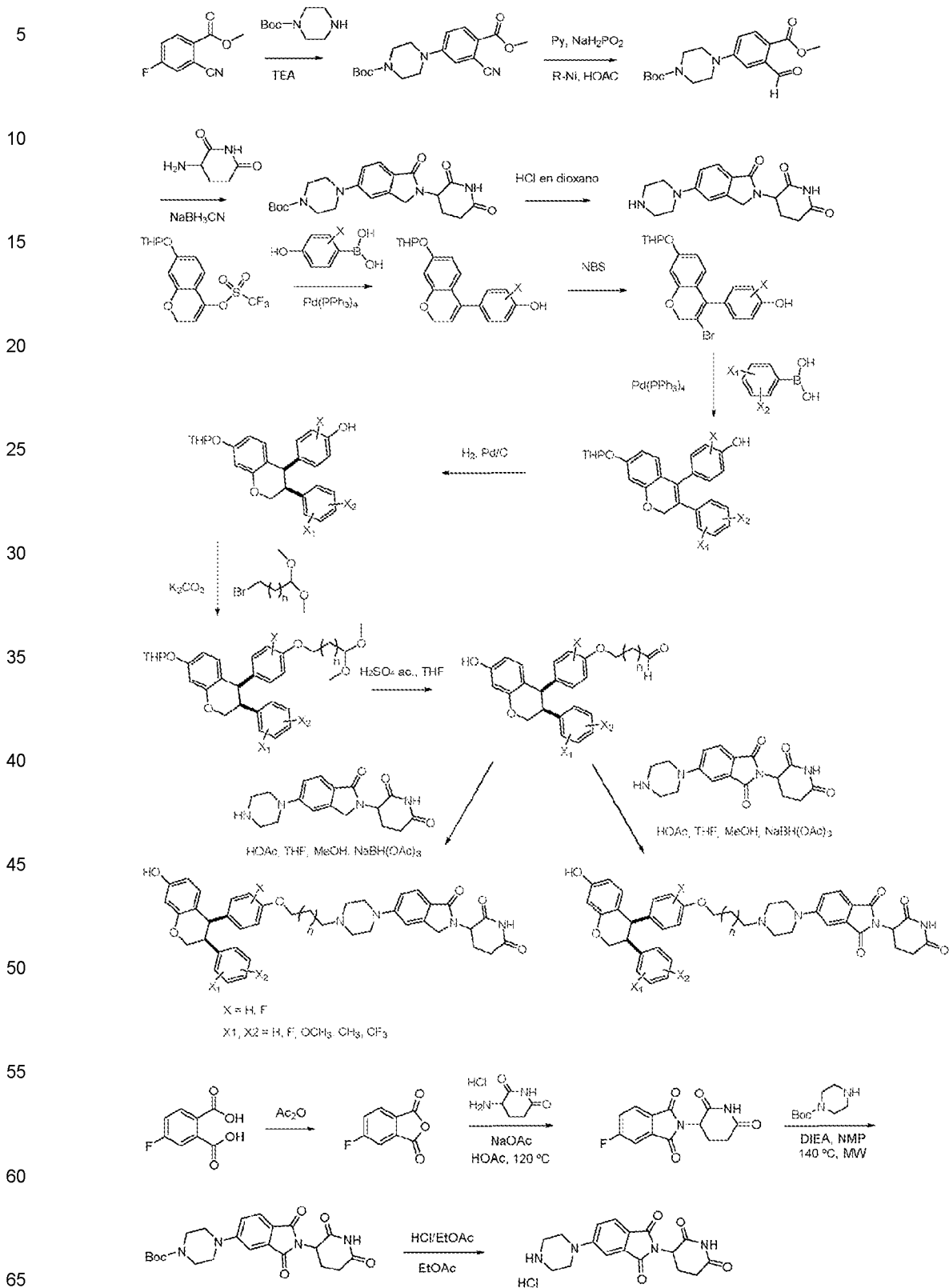
50

55

60

65

Esquema 7: Síntesis de los Compuestos 12-25



Esquema 8: Síntesis de los Compuestos 26, 28-31

5

10

15

20

25

30

35

40

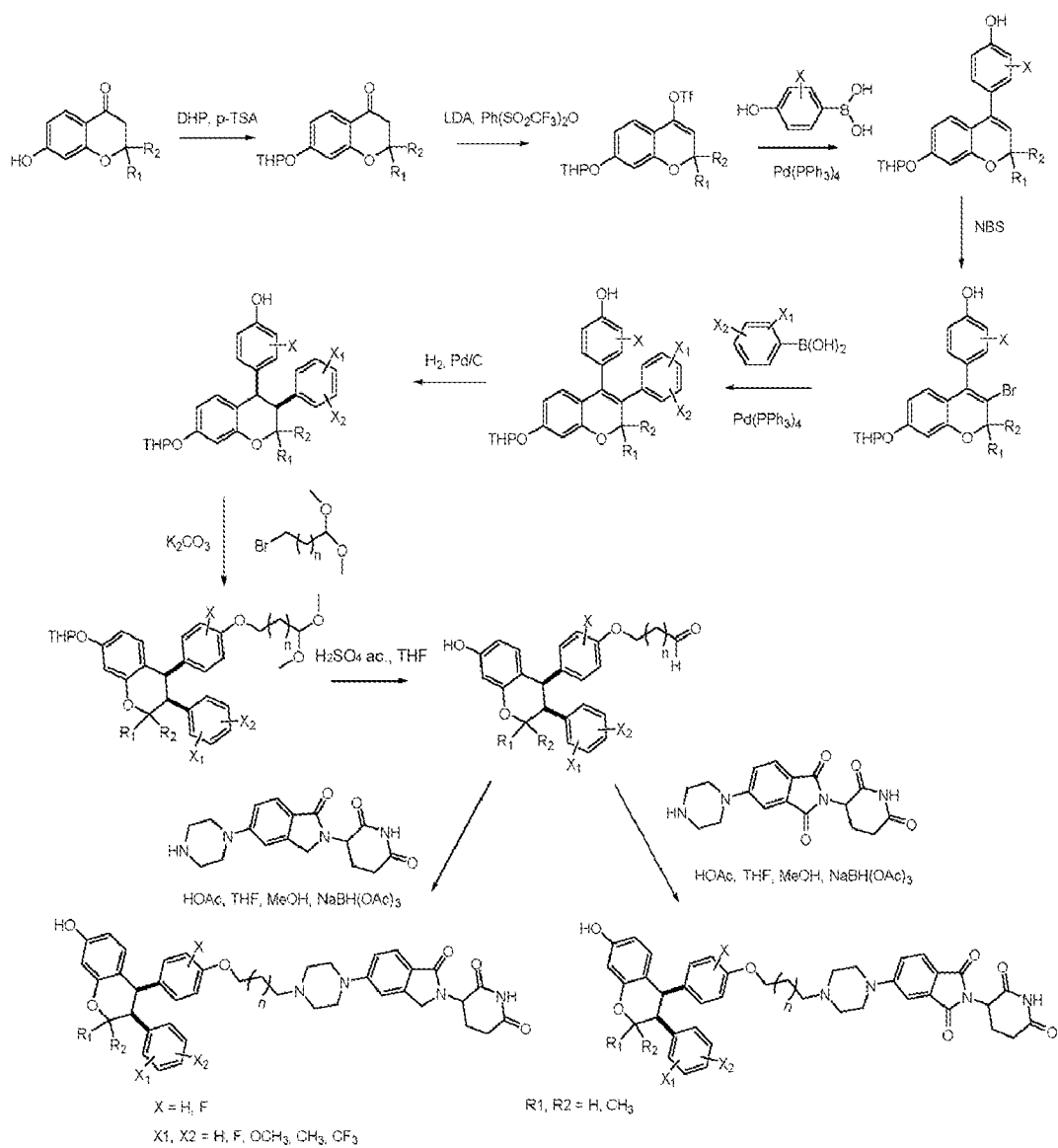
45

50

55

60

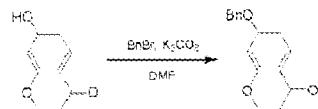
65





### Esquema 10: Síntesis de los Compuestos 32-36

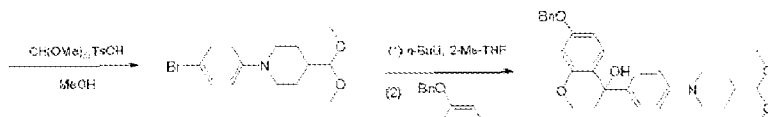
5



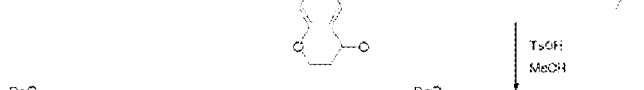
10



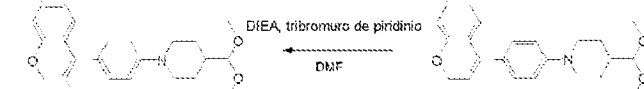
15



20



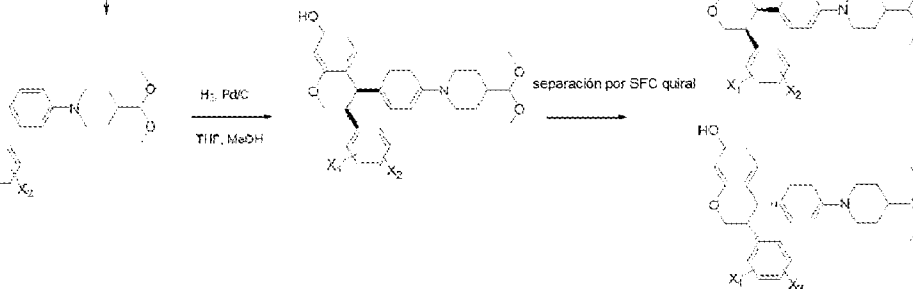
25



30



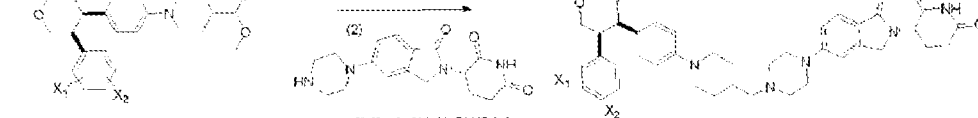
35



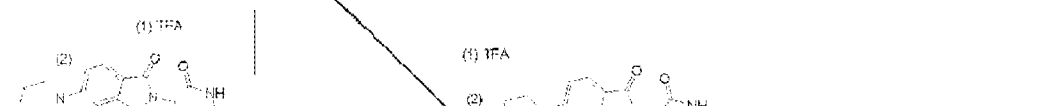
40



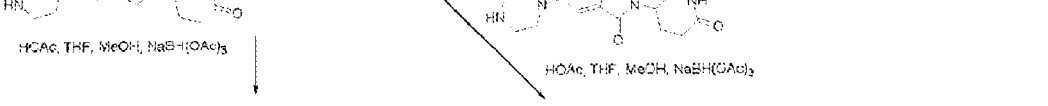
45



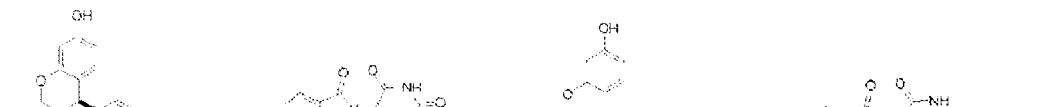
50



55



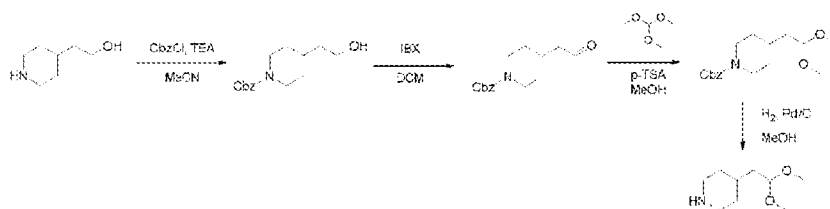
60



65

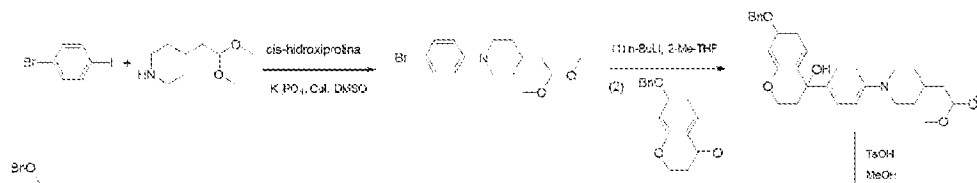
Esquema 11: Síntesis de los Compuestos 37 y 44.

5



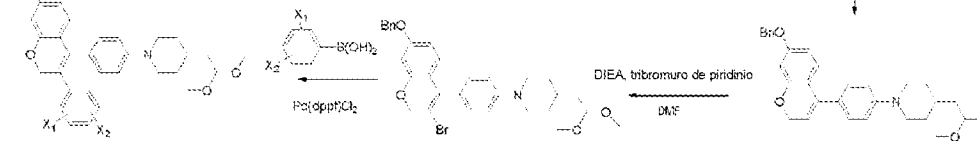
10

15



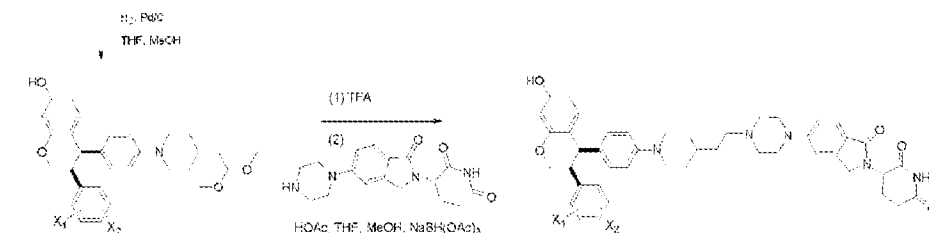
20

25



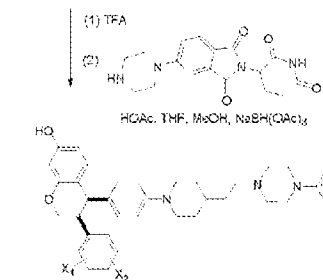
30

35



40

45



50

55

60

65

Esquema 12: Síntesis de los Compuestos 38-43, 45, 50-57, 60-65, 72-80, 84-87 y 89-90.

5

10

15

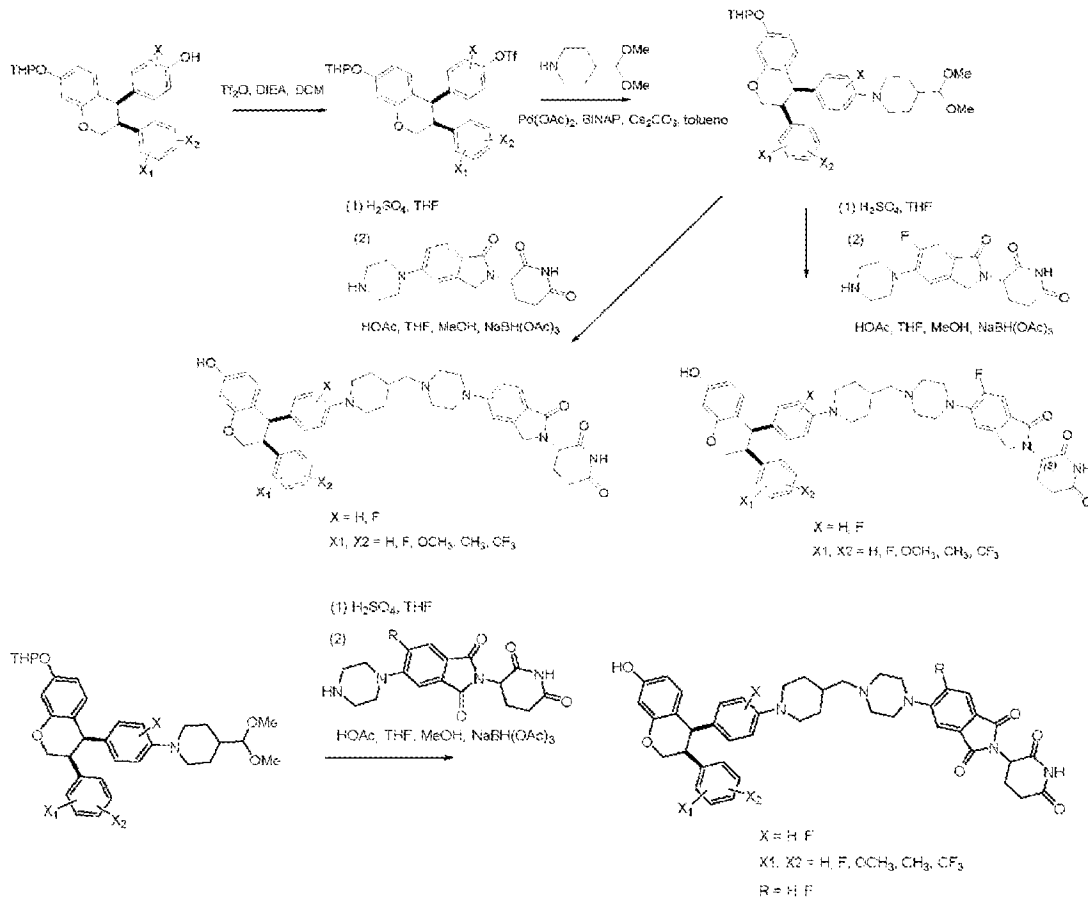
20

25

30

35

40



45

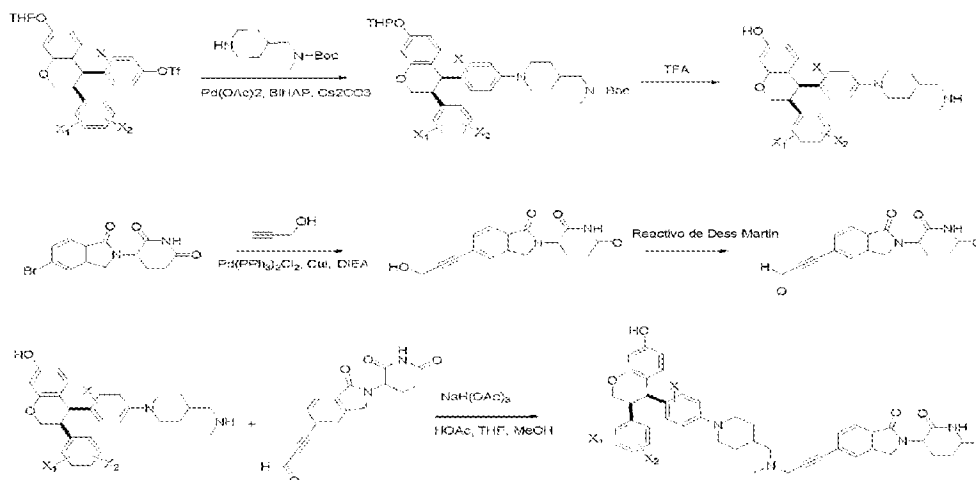
Esquema 13: Síntesis de los Compuestos 68-71.

50

55

60

65



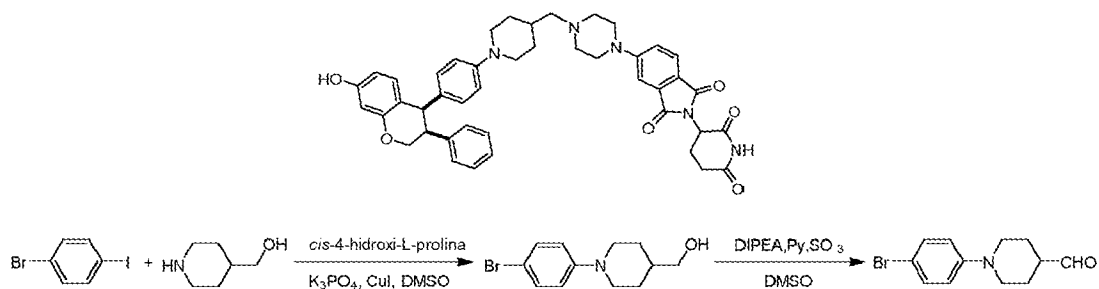
La síntesis de los compuestos 46, 47, 48, 49, 58, 59, 66, 67, 81-83 y 88 puede seguir los esquemas descritos en los esquemas 8, 9 y 12.

Ejemplo 1: Síntesis de *cis*-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona (Compuesto 36).

5

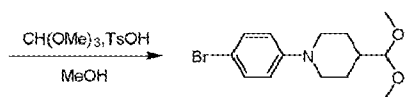
10

15



20

25



30

35

40

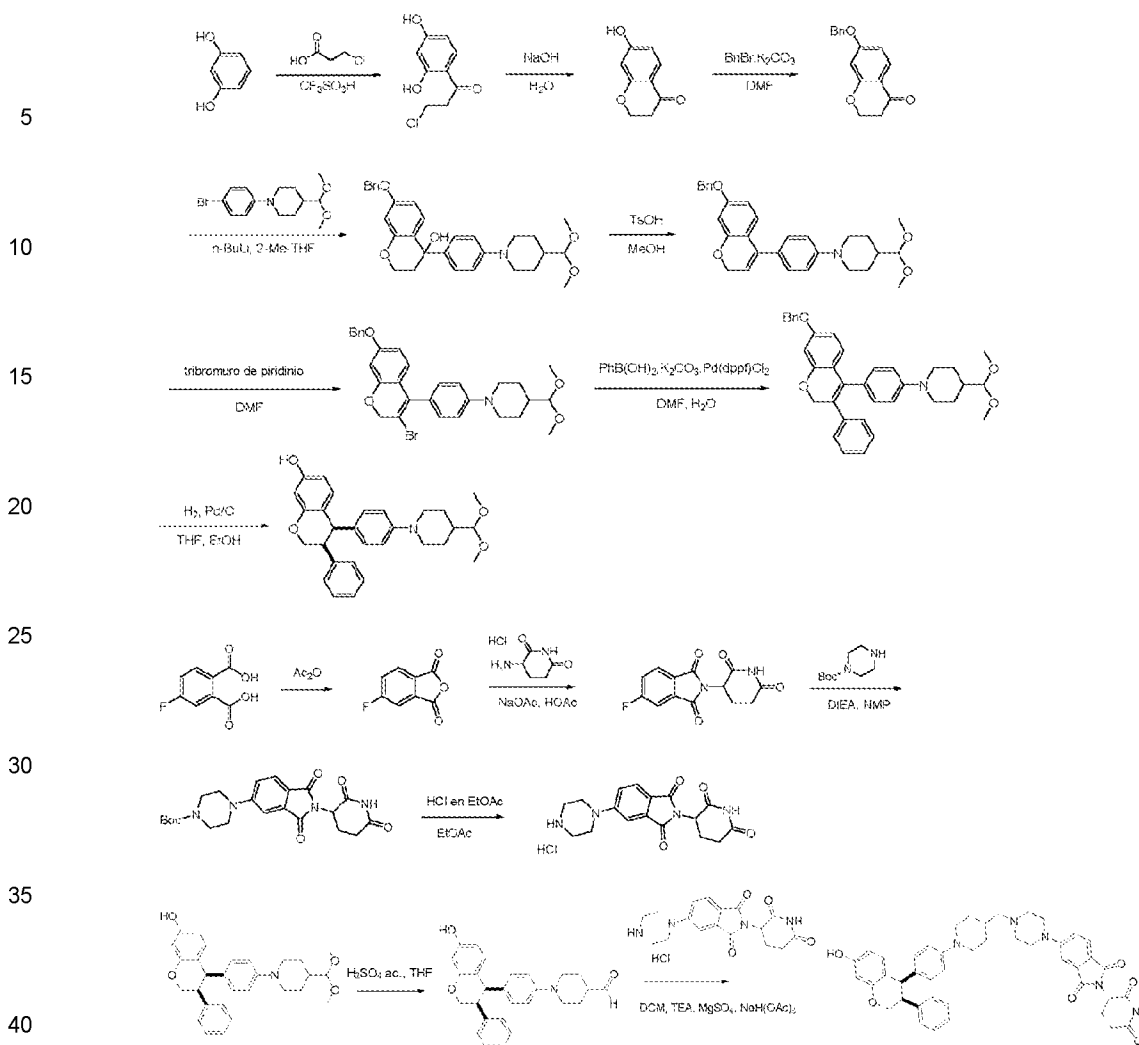
45

50

55

60

65



Etapa 1: Preparación de (1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)metanol.

45 A una mezcla de 1-bromo-4-yodobenceno (100 g, 353 mmol, 1,00 eq) y piperidin-4-ilmetanol (52,8 g, 459 mmol, 1,30 eq) en DMSO (500 ml) se añadió cis-4-hidroxi-L-prolina (9,22 g, 70,5 mmol, 0,200 eq), CuI (13,4 g, 70,5 mmol, 0,200 eq) y  $K_3PO_4$  (150 g, 0,705 mol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1, Rf (material de partida) = 0,80, Rf (producto) = 0,30) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se vertió en agua helada (2,50 l) y se extrajo con EtOAc (1,00 l × 2). La capa orgánica se combinó y se lavó con solución de hidróxido de amonio (500 ml × 3, 30 ml de hidróxido de amonio en 210 ml de H<sub>2</sub>O). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)metanol como un sólido blanquecino.

55 Etapa 2: Preparación de 1-(4-bromofenil)piperidina-4-carbaldehído.

60 A una solución de (1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)metanol (80,0 g, 296 mmol, 1,00 eq) en DMSO (220 ml) y DIPEA (193 g, 1,49 mol, 261 ml, 5,00 eq) se añadió piridina-trióxido de azufre (143 g, 901 mmol, 3,00 eq) a 0 - 10 °C. La mezcla se agitó a 0 - 10 °C durante 2 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1, Rf (material de partida) = 0,30, Rf (producto) = 0,60) mostró que el material de partida se consumió por completo. Esta mezcla se vertió en agua helada (2,00 l), se extrajo con EtOAc (500 ml × 3), la fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo: MTBE = 10: 1 (150 ml) y se obtuvo 1-(4-bromofenil)piperidina-4-carbaldehído (60,0 g, crudo) como un sólido marrón oscuro.

65 Etapa 3: Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina.

A una solución de 1-(4-bromofenil)piperidina-4-carbaldehído (60,0 g, 258 mmol, 1,00 eq) y CH(OMe)<sub>3</sub> (82,9 g, 780 mmol, 85,5 ml, 3,00 eq) en MeOH (210 ml) se añadió TsOH (897 mg, 5,21 mmol, 0,020 eq). Después, la mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5 : 1, Rf (material de partida) = 0,30, Rf (producto) = 0,50) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla resultante se vertió en NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml × 3) y la fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (ISCO®, columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo 0-100, 60 ml/min). La 1-(4-bromofenil)-4-(dimetoximetil) piperidina deseada (70,0 g, crudo) se obtuvo como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,08 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,66 (br d, J = 12,4 Hz, 2 H), 3,38 (s, 6 H), 2,66 (td, J = 12,4, 2,0 Hz, 2 H), 1,67 - 1,91 (m, 3 H), 1,45 (qd, J = 12,4, 4,1 Hz, 2 H).

Etapa 4: Preparación de 3-cloro-1-(2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona.

A una solución de resorcinol (230 g, 2,09 mol, 348 ml, 1,00 eq) y ácido 3-cloropropanoico (249 g, 2,30 mol, 1,10 eq) a 40 °C se añadió CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (1,10 kg, 7,31 mol, 645 ml, 3,50 eq), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,21, Rf (producto) = 0,35) mostró que el material de partida se consumió por completo. La 3-cloro-1-(2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona resultante (419 g, crudo) se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: Preparación de 7-hidroxicroman-4-ona.

La 3-cloro-1-(2,4-dihidroxifenil) propan-1-ona cruda (419 g, 2,09 mol, 1,00 eq) se mezcló con NaOH (584 g, 14,6 mol, 7,00 eq) en H<sub>2</sub>O (1,59 l), después la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,40, Rf (producto) = 0,60) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se ajustó primero con HCl 6 N a pH aproximadamente 5, después se extrajo con EtOAc (2 × 1,50 l). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo deseado (342 g, crudo) como una goma marrón.

Etapa 6: Preparación de 7-(benciloxi) croman-4-ona.

A una solución de 7-hidroxicroman-4-ona (342 g, 2,08 mol, 1,00 eq) en DMF (1,50 l), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (575 g, 4,17 mol, 2,00 eq) y bromuro de bencilo (391 g, 2,29 mol, 272 ml, 1,10 eq), después la mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,20, Rf (producto) = 0,50) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (7,50 l), se extrajo con EtOAc (2,00 l × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2,00 l), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo : acetato de etilo = 15 : 1 a 8 : 1) para proporcionar 7-(benciloxi)croman-4-ona (185 g) como un sólido blanco. LCMS m/z 255 (M+H)+.

Etapa 7: Preparación de 7-(benciloxi)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)croman-4-ol.

A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (63,0 g, 200 mmol, 1 eq) en 2-metil-tetrahydrofuran (440 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M, 96,2 ml, 1,30 eq), la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se añadió 7-(benciloxi)croman-4-ona (50,9 g, 200 mmol, 1,00 eq) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,50, Rf (producto) = 0,15) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (300 ml), se extrajo con EtOAc (50,0 ml × 2) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50,0 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con éter de petróleo: EtOAc (500 ml) a 15 °C durante 30 min para dar 7-(benciloxi)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)croman-4-ol (72,0 g, crudo) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 - 7,46 (m, 5 H), 7,25 (d, 2 H), 6,87 - 6,93 (m, 3 H), 6,48 - 6,53 (m, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 4,35 - 4,42 (m, 1 H), 4,20 (dt, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,72 (br d, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,38 (s, 6 H), 2,68 (br t, J = 11,2 Hz, 2 H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 1H, OH), 1,86 (br d, J = 13,2 Hz, 2 H), 1,75 (ddq, J = 11,2 Hz, 1 H), 1,46 (br dd, J = 12,0 Hz, 2 H).

Etapa 8: Preparación de 1-(4-(7-(benciloxi)-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina.

A una solución de 7-(benciloxi)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)croman-4-ol (66,0 g, 134 mmol, 1,00 eq) en MeOH (198 ml), se añadió TsOH (512 mg, 2,70 mmol, 2,07e-2 eq) y la mezcla se agitó a 78 °C durante 30 min. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,30, Rf (producto) = 0,60) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, se filtró y la torta se secó al vacío para dar 1-(4-(7-(benciloxi)-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (60,0 g, crudo) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 - 7,46 (m, 5 H), 7,23 (br d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,92 - 7,02 (m, 3 H), 6,56 (s, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,3 Hz, 2,3 Hz, 1 H), 5,62 (t, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,81 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 4,11 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,77 (br d, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,39 (s, 6 H), 2,72 (t, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,88 (br d, J = 13,6 Hz, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 1 H), 1,41 - 1,53 (m, 2 H).

Etapa 9: Preparación de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-bromo-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina.

5 A una solución de 1-(4-(7-(benciloxi)-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (60,0 g, 139 mmol, 1,00 eq) y DIEA (36,1 g, 279 mmol, 48,7 ml, 2,00 eq) en DMF (300 ml), se añadió tribromuro de piridinio (71,6 g, 223 mmol, 1,60 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,50, Rf (producto) = 0,60) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (700 ml), se extrajo con EtOAc (300 ml × 2) y la capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo : acetato de etilo = 30 : 1 a 0 : 1) para dar 1-(4-(7-(benciloxi)-3-bromo-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (40,0 g, crudo) como un aceite amarillo. LCMS m/z 550,2 y 552,2 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 - 7,45 (m, 5 H), 7,14 (br d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,98 (br d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,43 (dd, J = 8,7 y 1,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,80 (br d, J = 12,4 Hz, 2 H), 3,40 (s, 6 H), 2,74 (br t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,89 (br d, J = 13,2 Hz, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 1,43 - 1,56 (m, 2 H). Etapa 10: Preparación de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-fenil-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina.

15 A una solución de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-bromo-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (33,0 g, 59,9 mmol, 1,00 eq) en DMF (140 ml) y H<sub>2</sub>O (14 ml), se añadió ácido fenilborónico (10,9 g, 89,9 mmol, 1,50 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,5 g, 119 mmol, 2,00 eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (855 mg, 1,17 mmol, 0,02 eq), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,50, Rf (producto) = 0,60) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (500 ml), se extrajo con EtOAc (200 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con MeOH (100 ml) a 25 °C durante 30 min para dar 1-(4-(7-(benciloxi)-3-fenil-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (30,0 g, crudo) como un sólido gris.

Etapa 11: Preparación de cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-fenilcroman-7-ol.

25 A una solución de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-fenil-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (30,0 g, 54,7 mmol, 1,00 eq) en THF (30,0 ml) y EtOH (300 ml) se añadió Pd/C (3,00 g, 10,0 % de pureza) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (3,00 g, 20,0 % de pureza) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión se desgasificó y se purgó con H<sub>2</sub> tres veces. La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (50 psi) a 60 °C durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,50, Rf (producto) = 0,20) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con éter de petróleo: EtOAc = 10: 1 (50,0 ml) a 25 °C durante 30 min para dar cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-fenilcroman-7-ol como un sólido blanquecino. LCMS m/z 460,2 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 - 7,20 (m, 3 H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,62 - 6,73 (m, 4 H), 6,43 - 6,51 (m, 3 H), 6,35 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,77 (br s, 1 H, OH), 4,43 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,17 - 4,27 (m, 2 H), 4,08 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,53 - 3,65 (m, 3 H), 3,37 (s, 6 H), 2,57 (t, J = 10,8 Hz, 2 H), 1,82 (br d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,38 - 1,49 (m, 2 H).

Etapas 12-15: Preparación de clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona

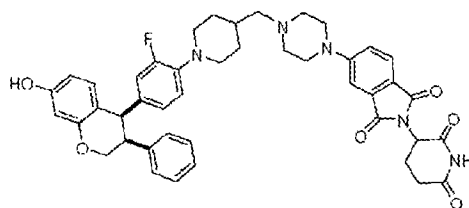
40 Este compuesto se preparó en cuatro etapas como una sal clorhidrato como se describe en el esquema. LC/MS 343,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,76 (d, J = 8,36 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,36, 1,54 Hz, 1 H), 5,09 (br dd, J = 12,8, 5,40 Hz, 1 H), 3,67 - 3,74 (m, 4 H), 3,37 - 3,42 (m, 4 H), 2,63 - 2,94 (m, 3 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H).

45 Etapas 16-17: Preparación de cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona (compuesto 36).

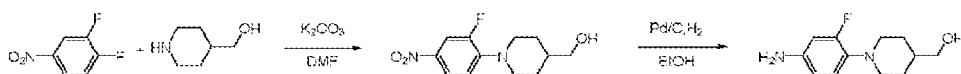
50 A una solución de cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-fenilcroman-7-ol (50 mg, 0,11 mmol) en 2 ml de THF se añadió ácido sulfúrico acuoso 2 M (2 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla se ajustó a pH = 9 con una solución de NaOH 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto aldehídico crudo (50 mg). LC/MS m/z 413,9 [M+H]<sup>+</sup>. El aldehído crudo anterior (50 mg, 0,09 mmol) se mezcló con clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona (37,8 mg, 0,1 mmol), TEA (18,2 mg, 0,18 mmol) en DCM (10 ml) seguido de la adición de MgSO<sub>4</sub> (108 mg, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió NaBH(AcO)<sub>3</sub> (47,7 mg, 0,225 mmol) en porciones en 3 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con MeOH: DCM = 1:10 para dar el compuesto del título (19,8 mg, 27,6 %). LC/MS m/z 740,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H, NH), 9,30 (s, 1H, OH), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 3H), 6,78 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 6,69 - 6,60 (m, 3H), 6,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,33 - 6,27 (m, 2H), 5,08 (dd, 1H), 4,33 (t, J = 11 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 3H), 3,44 (br s, 4H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,48 (m, 8H), 2,20 (br d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 1H), 1,16 - 1,24 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> masa exacta 739,3370, observada [M+1]<sup>+</sup> 740,3421.

65 Ejemplo 2: Síntesis de cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona (Compuesto 87).

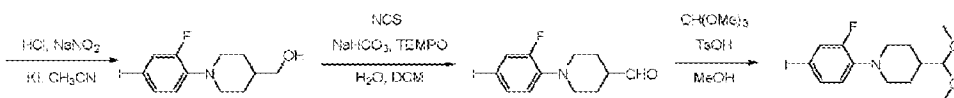
5



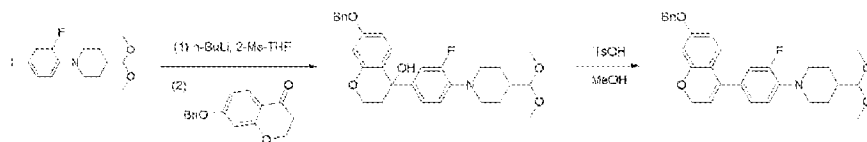
10



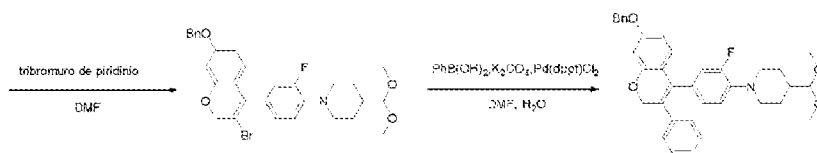
15



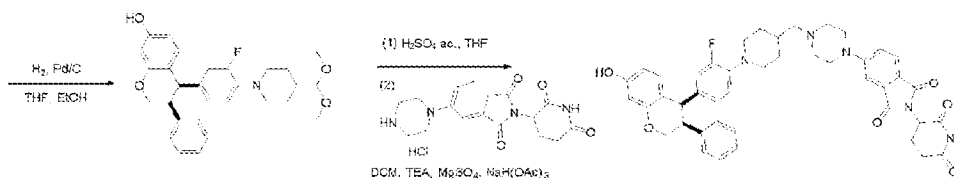
20



25



30



35

40

#### Etapa1: Preparación de (1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metanol.

45

A una solución del compuesto 1,2-difluoro-4-nitrobenzene (100 g, 628 mmol, 69,4 ml, 1,00 eq) y  $K_2CO_3$  (130 g, 942 mmol, 1,50 eq) en DMF (500 ml), se añadió piperidin-4-ilmetanol (76,0 g, 660 mmol, 1,05 eq) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1,  $R_f$  (material de partida) = 0,50,  $R_f$  (producto) = 0,30) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se vertió en  $H_2O$  (2,50 l), se agitó durante 20 min, se filtró y la torta se concentró al vacío para proporcionar (1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metanol (158 g, 621 mmol, 98,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Etapa 2: Preparación de (1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metanol.

50

55

A una solución de (1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metanol (158 g, 424 mmol, 1,00 eq) en MeOH (1,00 l) se añadió Pd/C (1,60 g, 10 % de pureza) bajo argón. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con  $H_2$ . La mezcla se agitó bajo  $H_2$  (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1,  $R_f$  (material de partida) = 0,30,  $R_f$  (producto) = 0,10) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metanol como un sólido marrón.

60

#### Etapa 3: Preparación de (1-(2-fluoro-4-yodofenil)piperidin-4-il)metanol.

65

A una solución de (1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metanol (90,0 g, 401 mmol, 1,00 eq) en MeCN (360 ml) enfriada a 0 °C se añadió HCl (12 M, 100 ml, 3,00 eq), después se añadió gota a gota  $NaNO_2$  (33,2 g, 481 mmol, 1,20 eq) en  $H_2O$  (40,0 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 0,5 h seguido de la adición de KI (166 g, 1,00 mol, 2,50 eq) en  $H_2O$  (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 11 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1 : 1,  $R_f$

(material de partida) = 0,25, Rf (producto) = 0,10) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se filtró y la torta se trituró con solución de NaOH sat. (4 M, 500 ml) a 15 °C durante 30 min, se filtró y la torta (sólido marrón) se usó en la siguiente etapa. Etapa 4: Preparación de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)piperidina-4-carbaldehído.

5

A una solución de NaHCO<sub>3</sub> (46,8 g, 558 mmol, 1,70 eq) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,05 g, 57,1 mmol, 0,174 eq) en H<sub>2</sub>O (750 ml) se añadió 1-(2-fluoro-4-yodofenil)piperidin-4-il)metanol (110 g, 328 mmol, 1 eq) en DCM (750 ml), después se añadieron TBAB (10,6 g, 33,1 mmol, 0,101 eq), TEMPO (1,29 g, 8,21 mmol, 0,020 eq) y NCS (54,7 g, 410 mmol, 1,00 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,25, Rf (producto) = 0,50) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se extrajo con DCM (500 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturada (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 1-(2-fluoro-4-yodofenil)piperidina-4-carbaldehído (90,0 g, crudo) como un sólido marrón.

10

15

Etapa 5: Preparación de 4-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)piperidina.

A una solución de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)piperidina-4-carbaldehído (90,0 g, 270 mmol, 1,00 eq) en MeOH (600 ml), se añadió CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (43,0 g, 405 mmol, 1,50 eq) y TsOH (6,98 g, 40,5 mmol, 0,150 eq), después la mezcla se agitó a 65 °C durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,35, Rf (producto) = 0,60) mostró que el material de partida se consumió por completo. El pH se ajustó a 9 mediante adición progresiva de NaHCO<sub>3</sub> sat. La mezcla se concentró al vacío, después la mezcla se añadió a H<sub>2</sub>O (200 ml), se extrajo con EtOAc (500 ml × 2), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 10/1) para dar 4-(dimetoximetil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)piperidina (90,0 g, 237 mmol, 87,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

20

25

Etapa 6: Preparación de 7-(benciloxi)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)croman-4-ol.

A una solución de 1-(4-yodo-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (45 g, 118 mmol, 1,00 eq) en 2-metil-tetrahidrofurano (225 ml), se añadió n-BuLi (2,5 M, 61,5 ml, 1,30 eq) a -65 °C, la mezcla se agitó a -65 °C durante 0,5 h, después se añadió 7-(benciloxi)croman-4-ona (22,5 g, 88,9 mmol, 0,750 eq) en 2-metil-tetrahidrofurano (100 ml) a -65 °C y la mezcla se agitó a -65 °C durante 2,5 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,50, Rf (producto) = 0,15) mostró que el material de partida se consumió por completo. Se repitió la misma reacción una vez más y se combinaron dos reacciones para el tratamiento final. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (300 ml), se extrajo con EtOAc (50,0 ml × 2) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50,0 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 7-(benciloxi)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)croman-4-ol (85,0 g, crudo) como un sólido rojo.

30

35

40

Etapa 7: Preparación de 1-(4-(7-(benciloxi)-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina.

A una solución de 7-(benciloxi)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)croman-4-ol (85,0 g, 165 mmol, 1,00 eq) en MeOH (255 ml) se añadió TsOH (588 mg, 3,42 mmol, 0,021 eq) a 15 °C. La mezcla se agitó a 75 °C durante 0,5 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,30, Rf (producto) = 0,60) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, se filtró y la torta se secó al vacío para proporcionar 1-(4-(7-(benciloxi)-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (75,0 g, 140 mmol, 77,1 % de rendimiento) como un sólido rojo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 - 7,46 (m, 5 H), 6,88 - 7,06 (m, 4 H), 6,56 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 5,64 (t, J = 3,9 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,80 (d, J = 3,9 Hz, 2 H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,53 (br d, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,40 (s, 6 H), 2,68 (br t, J = 11,2 Hz, 2 H), 1,87 (br d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,76 (m, 1 H), 1,45-1,65 (m, 2H).

45

50

Etapa 8: Preparación de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-bromo-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina.

A una solución de 1-(4-(7-(benciloxi)-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (75,0 g, 153 mmol, 1,00 eq) y DIEA (59,0 g, 459 mmol, 80,0 ml, 3,00 eq) en DMF (350 ml) se añadió tribromuro de piridinio (73,0 g, 245 mmol, 1,60 eq) a °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, Rf (material de partida) = 0,50, Rf (producto) = 0,60) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (1,00 l), se extrajo dos veces con EtOAc (300 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con MTBE (250 ml) a temperatura ambiente durante 30 min para proporcionar 1-(4-(7-(benciloxi)-3-bromo-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (90,0 g, crudo) como un sólido rojo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 - 7,49 (m, 5 H), 6,85 - 7,06 (m, 3 H), 6,63 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,44 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2H), 4,98 (s, 2 H), 4,13 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,50 - 3,62 (m, 2 H), 3,40 (s, 6 H), 2,71 (br t, J = 11,2 Hz, 2 H), 1,70 - 1,93 (m, 3 H), 1,56 (qd, J = 12,0, 3,6 Hz, 2 H).

55

60

65

Etapa 9: Preparación de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-fenil-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina.

A una solución de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-bromo-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (85,0 g, 148 mmol, 1,00 eq) en DMF (400 ml) y H<sub>2</sub>O (40,0 ml), se añadió ácido fenilborónico (25,4 g, 208 mmol, 1,40 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45,7 g, 330 mmol, 2,22 eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,50 g, 3,429 mmol, 0,023 eq). La mezcla se agitó a 70 °C bajo N<sub>2</sub> durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, R<sub>f</sub> (material de partida) = 0,50, R<sub>f</sub> (producto) = 0,55) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (1,50 l), y se agitó a 15 °C durante 30 min. El sólido se filtró y la torta se secó al vacío para proporcionar 1-(4-(7-(benciloxi)-3-fenil-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (60,0 g, crudo) como un sólido rojo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 - 7,49 (m, 5 H), 7,07 - 7,22 (m, 3 H), 6,98 (d, 2 H), 6,72 - 6,88 (m, 4 H), 6,65 (s, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 5,06 (br s, 4 H), 4,11 (br dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 1 H), 3,46 - 3,53 (m, 2 H), 3,39 (s, 6 H), 2,63 (t, J = 11 Hz, 2 H), 1,87 (br d, 2 H), 1,75 (m, 1 H), 1,45 - 1,63 (m, 2H).

Etapa 10: Preparación de cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-fenilcroman-7-ol.

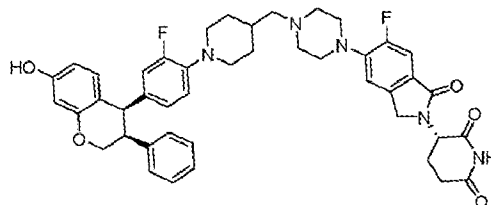
A una solución de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-fenil-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (30,0 g, 53,1 mmol, 1,00 eq) en THF (75,0 ml) y EtOH (300,0 ml) se añadió Pd/C (3 g, 10 % de pureza) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión se degasificó y se purgó con H<sub>2</sub> tres veces. La mezcla se agitó bajo H<sub>2</sub> (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3 : 1, R<sub>f</sub> (material de partida) = 0,50, R<sub>f</sub> (producto) = 0,20) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se repitió la misma magnitud de reacción de hidrogenación y las dos reacciones se combinaron para la purificación. El producto crudo se trituró con éter de petróleo: EtOAc = 10: 1 (200 ml) a 25 °C durante 30 min para proporcionar cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-fenilcroman-7-ol (50,0 g, 96,8 % de pureza) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 478,2 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 - 7,23 (m, 3 H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,60 - 6,73 (m, 3 H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,38 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1 H), 6,22 - 6,30 (m, 2 H), 4,72 (br s, 1 H), 4,41 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,25 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,54 - 3,61 (m, 1 H), 3,37 (s y m, 8 H), 2,54 (br t, J = 11,8 Hz, 2 H), 1,82 (br d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 1 H), 1,43 - 1,56 (m, 2 H).

Etapa 11: Preparación de cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona (Compuesto 87).

Esta etapa de la reacción se llevó a cabo mediante el uso del mismo método descrito en las etapas 16-17 del Ejemplo 1. LC/MS m/z 758,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 3H), 6,86 - 6,64 (m, 4H), 6,38 - 6,26 (m, 3H), 6,15 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 13,0, 5,4 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 11 Hz, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (br s, 4H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,48 (m, 8H), 2,20 (br d, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,16 - 1,24 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> masa exacta 757,3276, observada [M+1]<sup>+</sup> 758,3336.

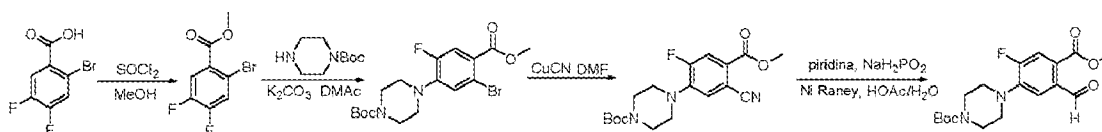
Ejemplo 3: Síntesis de (S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 41).

5

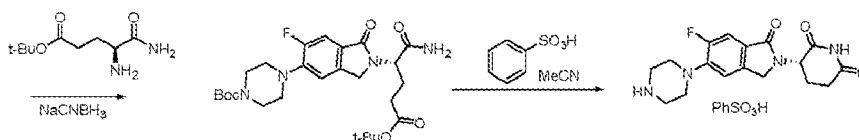


10

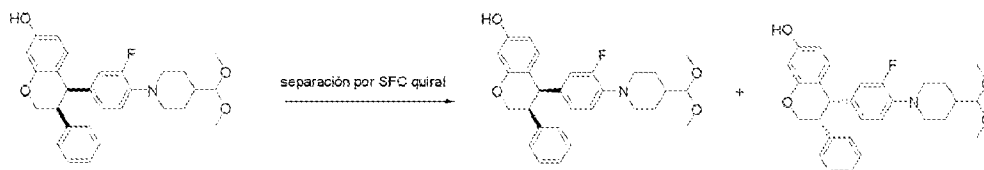
15



20

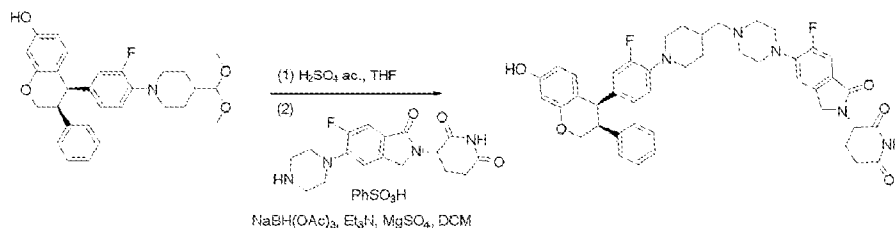


25



30

35



40

45

#### Etapa 1: Preparación de 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo.

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (130 g, 1,09 mol) a una mezcla de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (200 g, 0,84 mol) en MeOH (600 ml) a 10 °C, la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo crudo (210 g, rendimiento: 100 %) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

55

#### Etapa 2: Preparación de 4-(5-bromo-2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo.

Una mezcla de 2-bromo-4,5-difluorobenzoato de metilo (210 g, 0,84 mol), piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (234 g, 1,25 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (173 g, 1,25 mol) en N,N-dimetilacetamida (600 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se añadió a agua (2 l) y se agitó durante 10 min seguido de la adición de acetato de etilo. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 4-(5-bromo-2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (315,8 g, rendimiento: 90 %).

60

#### Etapa 3: Preparación de 4-(5-ciano-2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo.

Una mezcla de 4-(5-bromo-2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (306 g, 0,73 mol) y CuCN (98 g, 1,09 mol) en DMF (1,2 l) se agitó a 100 °C durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se completó. La

65

mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (2 l) e hidróxido de amonio (2 l) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un producto crudo (254 g). Este producto crudo se recogió en éter de petróleo (1 l) a reflujo. La mezcla se filtró y se secó con un horno a 50 °C para dar 4-(5-ciano-2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (215 g, rendimiento: 81 %).

Etapa 4: Preparación de 4-(2-fluoro-5-formil-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo.

A una solución de piridina (391 g, 4,95 mol), agua (200 ml), ácido acético (264 g, 4,4 mol) se añadió 4-(5-ciano-2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (200 g, 0,55 mol) y níquel Raney (85 % en agua, 100 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota hipofosfito de sodio (292 g en 500 ml de agua) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 16 h a 60 °C. La TLC mostró que la reacción no se completó. La mezcla se agitó adicionalmente durante 10 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró. La capa orgánica se lavó con agua, HCl 1 N y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo (208 g, crudo) que se purificó adicionalmente en lecho de gel de sílice para proporcionar 4-(2-fluoro-5-formil-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato (86,5 g, rendimiento: 43 %).

Etapa 5: Preparación de (S)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo.

A una solución de 4-(2-fluoro-5-formil-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (81,5 g, 0,22 mol) en metanol (500 ml) se añadió (S)-4,5-diamino-5-oxopentanoato de terc-butilo (54 g, 0,27 mol) a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (19,8 g, 0,33 mol) a 0 °C seguido de la adición lenta de cianoborohidruro de sodio (27,6 g, 0,44 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico saturado, salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida para dar un producto crudo que se purificó adicionalmente en lecho de gel de sílice para dar (S)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (80 g, rendimiento: 69 %).

Etapa 6: Preparación del ácido (S)-3-(6-fluoro-1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona bencenosulfónico.

A una solución de (S)-4-(2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)piperazino-1-carboxilato (67 g, 0,13 mol) en acetonitrilo (670 ml) se añadió ácido bencenosulfónico (43 g, 0,26 mol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó para dar ácido (S)-3-(6-fluoro-1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona bencenosulfónico (56 g, 86 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,94-1,99 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,88-2,91 (m, 1H), 3,30 (br s, 8H), 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,72 (s, 2H), 10,99 (s, 1H). LCMS m/z 347,3 [M+1]<sup>+</sup>.

Etapa 7: Preparación de (3S,4R)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-fenilcroman-7-ol.

El cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-fenilcroman-7-ol racémico preparado a partir de la etapa 10 del Compuesto 87 (50,0 g, 104 mmol) se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm × 30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MeOH]; B %: 60 %-60 %).

La primera fracción recogida proporcionó (3R,4S)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-fenilcroman-7-ol (15,0 g, 99,4 % de pureza) como un sólido blanquecino. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 335,8 (1g/100 ml en EtOAc); LCMS m/z 478,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 7,12 - 7,23 (m, 3 H), 6,65 - 6,86 (m, 4 H), 6,25-6,35 (m, 3H), 6,13 (d, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,15-3,24 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 1,57-1,72 (m, 3H), 1,22-1,40 (m, 2H).

La segunda fracción recogida proporcionó (3S,4R)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-fenilcroman-7-ol (16,0 g, 98,1 % de pureza) como un sólido marrón. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -303,9 (0,5 g/100 ml en EtOAc); LCMS m/z 478,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (br s, 1H), 7,16 (m, 3 H), 6,65 - 6,80 (m, 4 H), 6,25-6,32 (m, 3H), 6,13 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,32 (t, 1H), 4,17-4,27 (m, 2H), 4,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,16-3,25 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 1,57-1,72 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 2H).

Etapa 8: Preparación de (S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 41).

El enantiómero (-) separado de la etapa 7 se desprotegió primero bajo condiciones ácidas y después se hizo reaccionar con el producto de la etapa 6 en las mismas condiciones descritas en la etapa 11 de la preparación del Compuesto 87. LCMS m/z 762,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,43 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,27

- 7,16 (m, 4H), 6,82 - 6,72 (m, 3H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 3H), 6,15 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 5H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 3,12 (br s, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,63 - 2,48 (m, 7H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,22 (br d, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,27 - 1,20 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 761,3389, observada [M+1]<sup>+</sup> 762,3593.

5

Ejemplo 4: Síntesis de (S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 42).

10

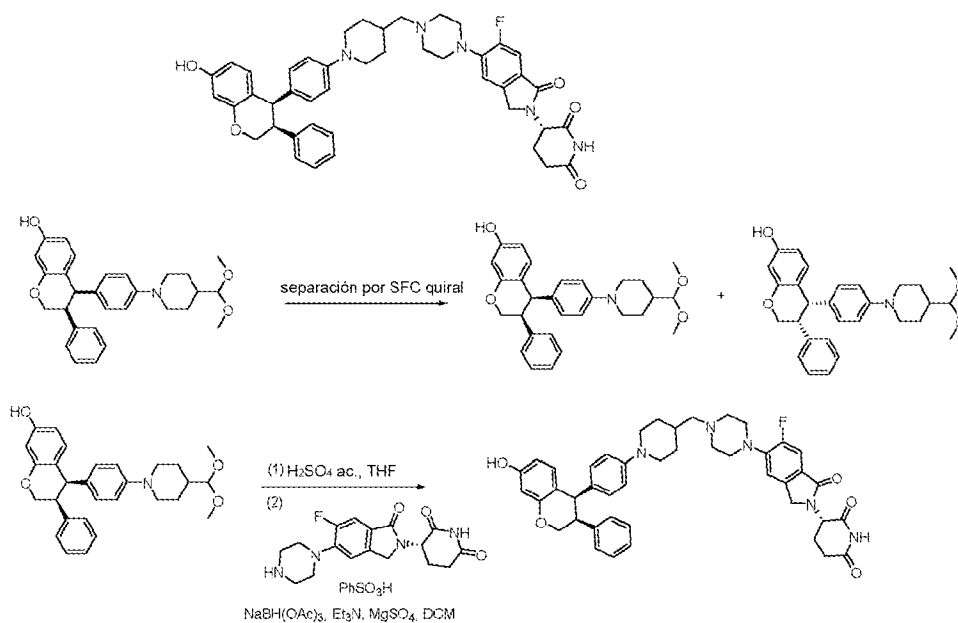
15

20

25

30

35



Etapa 1: Preparación de (3S,4R)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-fenilcroman-7-ol.

40

El cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-fenilcroman-7-ol racémico preparado en la etapa 11 del Compuesto 36 (49,2 g, 108 mmol) se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 50 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MeOH]; B % : 50 % - 50 %, 5,5 min). La primera fracción recogida proporcionó (3R,4S)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-fenilcroman-7-ol como un sólido blanquecino (19,0 g, 97,8 % de pureza). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 360,4 (1,34g/100 ml en EtOAc); LCMS m/z 460,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 - 7,20 (m, 3 H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,62 - 6,73 (m, 4 H), 6,43 - 6,51 (m, 3 H), 6,35 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,84 (br s, 1 H, OH), 4,43 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,17 - 4,27 (m, 2 H), 4,08 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,53 - 3,65 (m, 3 H), 3,37 (s, 6 H), 2,58 (dt, 2 H), 1,82 (br d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,38 - 1,49 (m, 2 H). La segunda fracción recogida proporcionó (3S,4R)-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-fenilcroman-7-ol como un sólido blanquecino (19,0 g, 99,8 % de pureza). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -386,8 (0,39g/100 ml en EtOAc); LCMS m/z 460,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 - 7,20 (m, 3 H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,62 - 6,73 (m, 4 H), 6,43 - 6,51 (m, 3 H), 6,35 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,79 (br s, 1 H, OH), 4,43 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,17 - 4,27 (m, 2 H), 4,07 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,53 - 3,65 (m, 3 H), 3,37 (s, 6 H), 2,58 (dt, 2 H), 1,82 (br d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,35 - 1,49 (m, 2 H).

45

50

55

Etapa 2: Preparación de (S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 42).

60

Este compuesto se preparó mediante el uso del enantiómero (-) de la etapa 1 bajo las mismas condiciones descritas para la síntesis del compuesto 41. LCMS m/z 744,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,43 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 4H), 6,80 - 6,74 (m, 2H), 6,69 - 6,59 (m, 3H), 6,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,33 - 6,24 (m, 2H), 5,08 (dd, 1H), 4,42 - 4,15 (m, 5H), 3,67 - 3,50 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (br s, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 7H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,20 (br d, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,26 - 1,10 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 743,3483, observada [M+1]<sup>+</sup> 744,3681.

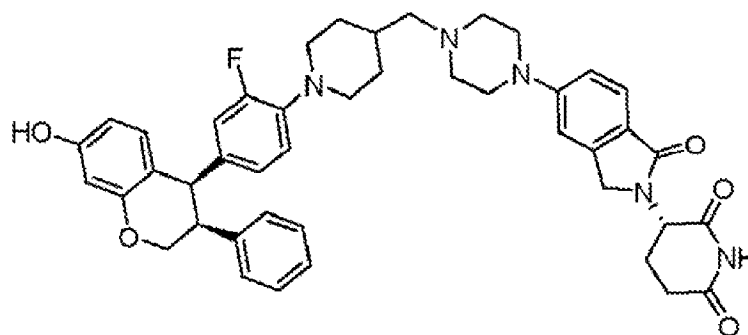
65

Ejemplo 5: Síntesis de (S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 86).

5

10

15



20

Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método que para la preparación del compuesto 41. El compuesto deseado se obtuvo como una forma neutra de un sólido blanco después de la purificación. LCMS  $m/z$  743,7  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,06 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,84 - 6,71 (m, 3H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,37-6,27 (m, 3H), 6,16 (br d,  $J = 12$  Hz, 1H), 5,06 (dd,  $J = 12,5$  Hz, 4,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,18 (m, 5H), 3,57 (m, 1H), 3,32 - 3,17 (m, 6H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,60 - 2,48 (m, 7H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,22 (br d, 2H), 2,00-1,90 (br d, 1H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,28 - 1,20 (m, 2H); HRMS calculada para  $C_{44}H_{46}FN_5O_5$  masa exacta 743,3483, observada  $[M+1]^+$  744,3567.

25

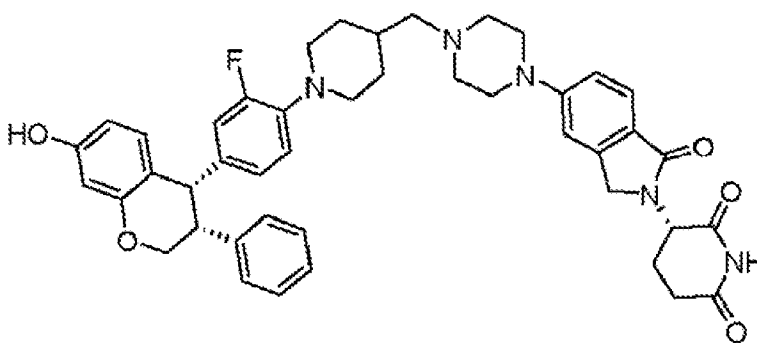
30

Ejemplo 6: Síntesis de (S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3R,4S)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 45).

35

40

45



50

55

Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método que para la preparación del compuesto 41. LCMS  $m/z$  743,5  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,97 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 5H), 6,82 - 6,78 (m, 2H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,34 - 6,29 (m, 3H), 6,16 (d,  $J = 14,3$  Hz, 1H), 5,06 (dd,  $J = 13,2$ , 4,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,09 (m, 5H), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 3,34 - 3,19 (m, 6H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,69 - 2,48 (m, 7H), 2,46 - 2,31 (m, 1H), 2,20 (br, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,60 (m, 3H), 1,29-1,20 (m, 2H); HRMS calculada para  $C_{44}H_{46}FN_5O_5$  masa exacta 743,3483, observada  $[M+1]^+$  744,3567.

60

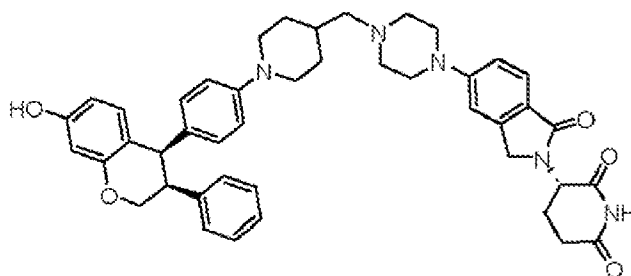
Ejemplo 7: Síntesis de (S)-3-(5-(4-((1-(4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 33).

65

5

10

15



20

Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método que para la preparación del compuesto 41. LCMS m/z 725,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,25 - 7,02 (m, 5H), 6,77 (m, 2H), 6,73-6,60 (m, 3H), 6,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,33 - 6,25 (m, 2H), 5,06 (dd, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 4,26 - 4,17 (m, 3H), 3,64 - 3,50 (m, 3H), 3,28 - 3,25 (br s, 4H), 2,94 - 2,89 (m, 1H), 2,64 - 2,48 (m, 7H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,19 (br, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,60 (m, 3H), 1,29 - 1,12 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 725,3577, observada [M+1]<sup>+</sup> 726,3675.

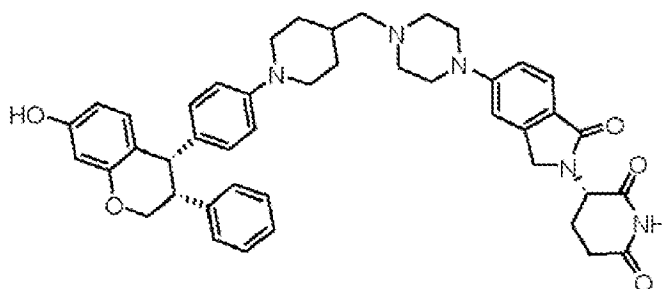
25

Ejemplo 8: Síntesis de (S)-3-(5-(4-((1-(4-((3R,4S)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 34).

30

35

40



45

Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método que para la preparación del compuesto 41. LCMS m/z 725,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 4H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 6,72 - 6,54 (m, 3H), 6,40 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,35 - 6,20 (m, 2H), 5,07 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 4,27 - 4,14 (m, 3H), 3,64 - 3,51 (m, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 4H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 7H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 2,03 - 1,65 (m, 4H), 1,30 - 1,20 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 725,3577, observada [M+1]<sup>+</sup> 726,3702.

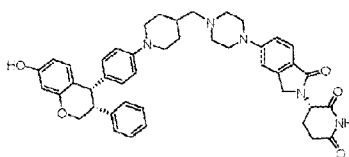
50

Ejemplo 9: Síntesis de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 32).

55

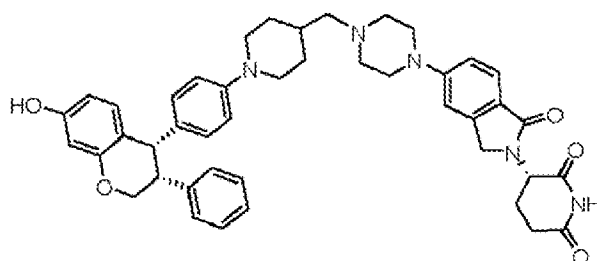
60

65



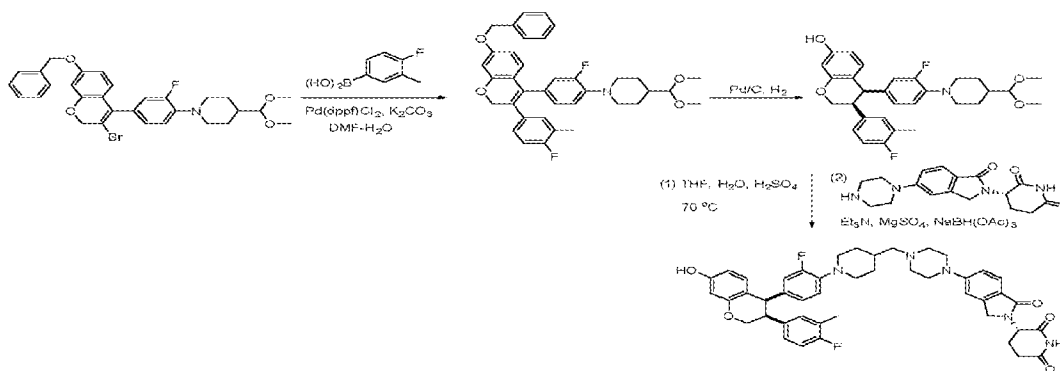
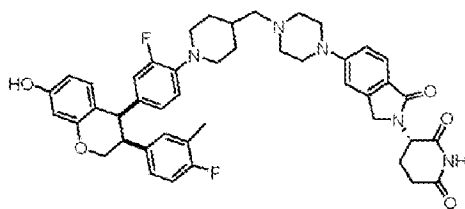
Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método que para la preparación del compuesto 41. LCMS m/z 725,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,23 - 7,04 (m, 5H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,58 (m, 3H), 6,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,31 - 6,26 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 4,28 - 4,15 (m, 3H), 3,66 - 3,47 (m, 3H), 3,33 - 3,26 (m, 4H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,70 - 2,48 (m, 7H), 2,46 - 2,31 (m, 1H), 2,20 (br s, 2H), 2,02 - 1,60 (m, 4H), 1,30 - 1,15 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 725,3577, observada [M+1]<sup>+</sup> 726,3641.

Ejemplo 10: cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 85).



Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método que para la preparación del compuesto 41. LCMS m/z 744,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,96 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 5H), 6,83 - 6,67 (m, 4H), 6,37 - 6,27 (m, 3H), 6,16 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,16 (m, 5H), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 3,34 - 3,16 (m, 6H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,69 - 2,48 (m, 7H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,20 (br s, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 743,3483, observada [M+H]<sup>+</sup> 744,3530.

Ejemplo 11: Síntesis de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 60).



Etapa 1: Preparación de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina

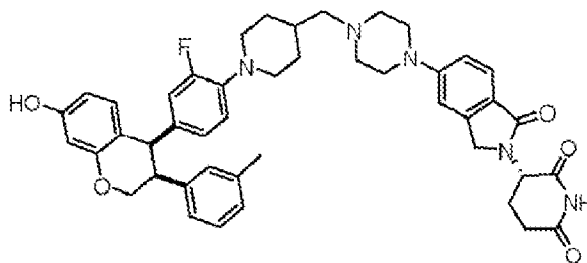
5 A una solución de 1-{4-[7-(benciloxi)-3-bromo-2H-cromen-4-il]-2-fluorofenil}-4-(dimetoximetil)piperidina (200 mg, 0,35 mmol), (4-fluoro-3-metilfenil)boranodiol (80,82 mg, 0,52 mmol) y carbonato de potasio (145,12 mg, 1,05 mmol) en DMF y H<sub>2</sub>O (10 ml/10 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (25,60 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío para dar el producto crudo que se disolvió en DCM (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto deseado como un sólido marrón (150 mg, 0,29 mmol, 71,3 % de rendimiento). Etapa 2: Preparación de cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-metilfenil)croman-7-ol.

15 A una solución de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-2H-cromen-4-il)-2-fluorofenil)-4-(dimetoximetil)piperidina (130 mg, 0,26 mmol) en THF (20 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió paladio/carbono (553,38 mg, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado como un sólido amarillo (130 mg, 0,25 mmol, 85,3 % de rendimiento). LCMS m/z 509,7 [M+1]<sup>+</sup>.

20 Etapa 3: Preparación de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 60).

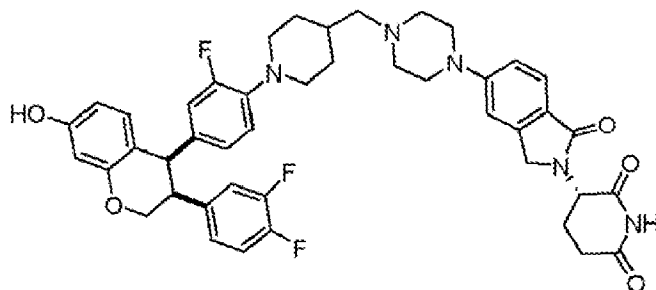
25 Una solución de 4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-(4-fluoro-3-metilfenil)croman-7-ol (100 mg, 0,2 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml, con 10 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (200 ml), se ajustó el pH a 10 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M) y la capa orgánica se evaporó al vacío para dar el producto deseado como un sólido amarillo (80 mg, 0,17 mmol, 86,3 % de rendimiento). LCMS m/z 463,7 [M+1]<sup>+</sup>. A este sólido (30 mg, 0,06 mmol) se añadió bencenosulfonato de (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (29,19 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (30,35 mg, 0,3 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente después de la adición de MgSO<sub>4</sub> (72,00 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio en porciones (38,15 mg, 0,18 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto crudo que se purificó por TLC preparativa (DCM : MeOH = 10:1) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (20 mg, 0,03 mmol, 50,0 % de rendimiento). LCMS m/z 775,5 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10,95 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,77 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,64 - 6,59 (m, 2H), 6,36 - 6,25 (m, 3H), 6,20 (d, J=14,1 Hz, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,36 - 4,12 (m, 5H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 6H), 2,90 - 2,86 (m, 1H), 2,68 - 2,48 (m, 7H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,23-2,20 (br d, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,79 - 1,76 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>45</sub>H<sub>47</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 775,3545, observada [M+1]<sup>+</sup> 776,3584

40 Ejemplo 12: Síntesis de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 52).



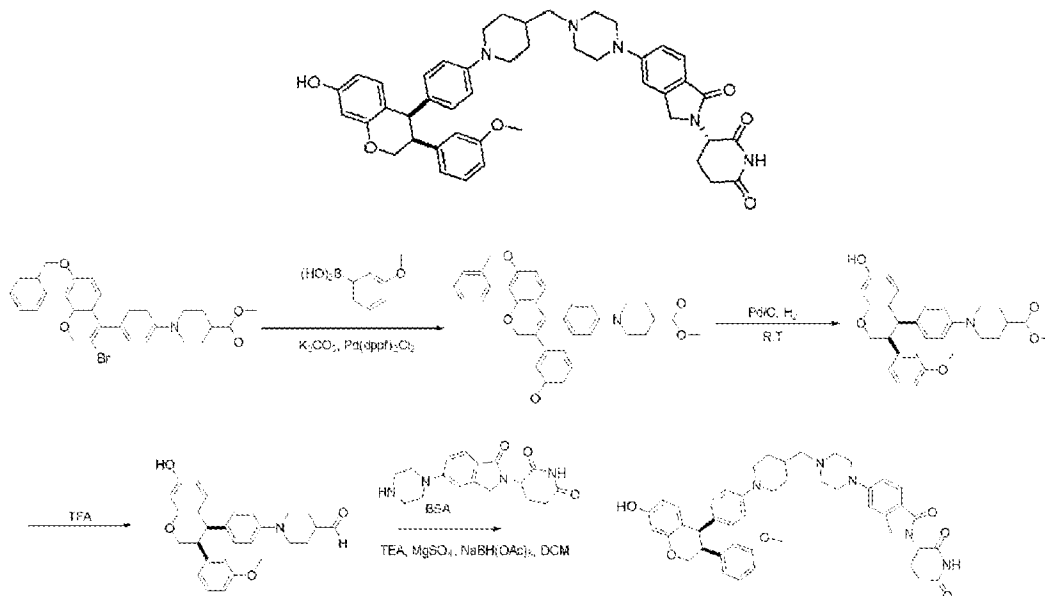
Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11. LC/MS: 757,5 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10,95 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,02 (m, 3H), 6,98 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J=8,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,30 - 6,24 (m, 3H), 6,16 (d, J=13,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,38 - 4,10 (m, 5H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 6H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,72 - 2,48 (m, 7H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,22 - 2,19 (br, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,25 - 1,10 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>45</sub>H<sub>48</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 757,3639, observada [M+1]<sup>+</sup> 758,3681.

Ejemplo 13: Síntesis de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 84).



Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 11. LC/MS: m/z 779,4 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10,95 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 6,69 - 6,66 (m, 2H), 6,34 - 6,23 (m, 4H), 5,06 (dd, 1H), 4,35 - 4,15 (m, 5H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 6H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,62 - 2,41 (m, 7H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,20 (br d, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,26 - 1,16 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> masa exacta 779,3295, observada [M+1]<sup>+</sup> 780,3345.

Ejemplo 14: Síntesis de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metilo)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 56)



Etapa 1: Preparación de 1-(4-(7-(benciloxi)-3-(3-metoxifenil)-2H-cromen-4-il)fenil)-4-(dimetoximetil)piperidina. A una solución de 1-{4-[7-(benciloxi)-3-bromo-2H-cromen-4-il]fenil}-4-(dimetoximetil)piperidina (100 mg, 0,18 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (41,02 mg, 0,27 mmol) y carbonato de potasio (74,63 mg, 0,54 mmol) en DMF/H<sub>2</sub>O (20 ml, DMF/H<sub>2</sub>O = 5:1) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (26,34 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío para dar un producto crudo. El producto crudo se disolvió en DCM (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (PE:EA=5:1) para dar el producto deseado (80 mg, 0,14 mmol, 76,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS: 578,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-(3-metoxifenil)croman-7-ol

A una solución de 1-{4-[7-(benciloxi)-3-(3-metoxifenil)-2H-cromen-4-il]fenil}-4-(dimetoximetil)piperidina (100 mg, 0,17 mmol) en THF (15 ml) agitada bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente, se añadió paladio/carbono (180 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto deseado (80 mg, 0,16 mmol, 96,1 %) como un sólido amarillo. LC/MS: 489,9 [M+1]<sup>+</sup>.

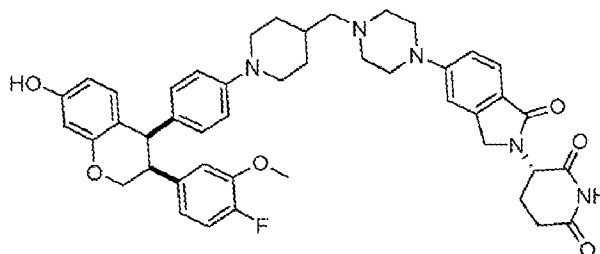
Etapa 3: Preparación de cis-1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidina-4-carbaldehído

Una solución de cis-4-(4-(4-(dimetoximetil)piperidin-1-il)fenil)-3-(3-metoxifenil)croman-7-ol (100 mg, 0,2 mmol) en THF/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 % ac) (20 ml, THF/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>=1/1) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH aproximadamente 12 con solución de hidróxido de sodio (2 mol/l), se extrajo con DCM (200 ml), se secó con sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el producto deseado (80 mg, 0,18 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS: 443,3[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa 4: Preparación de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 56)

Una solución de cis-1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidina-4-carbaldehído (50 mg, 0,11 mmol), ácido (S)-3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona bencenosulfónico (24,32 mg, 0,05 mmol), TEA (0,25 mmol) y MgSO<sub>4</sub> (60 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 ml) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (31,79 mg, 0,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, la capa orgánica se lavó con agua y se extrajo con DCM (50 ml) para dar el producto crudo. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) para dar el producto deseado (45 mg, 0,06 mmol, 53 %) como un sólido blanco. LC/MS: 756,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 3H), 6,74 - 6,59 (m, 4H), 6,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 - 6,16 (m, 3H), 5,06 (dd, 1H), 4,41 - 4,15 (m, 5H), 3,61 - 3,52 (m, 5H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,28 (br s, 4H), 2,98 - 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 7H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,19 (br d, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,25 - 1,16 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>45</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> masa exacta 755,3683, observada [M+H]<sup>+</sup> 756,3753.

Ejemplo 15: Síntesis de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-fluoro-3-metoxifenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 63)



Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método descrito en el Ejemplo 14 excepto que se usó ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico. El producto crudo de la etapa final de aminación reductora se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto deseado (65 mg, 0,084 mmol, 38,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: 773,6 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 3H), 6,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,41 - 6,33 (m, 2H), 6,33 - 6,25 (m, 2H),

5,05 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,61 - 3,48 (m, 6H), 3,28 (br s, 4H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 7H), 2,46 - 2,29 (m, 1H), 2,20 (br s, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (br, 1H), 1,27 - 1,12 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>45</sub>H<sub>48</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> masa exacta 773,3589, observada [M+1]<sup>+</sup> 774,3818.

5

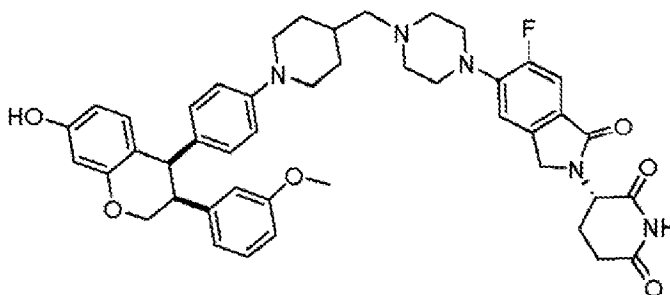
Ejemplo 16: Síntesis de cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 74)

10

15

20

25



30

Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método descrito en el Ejemplo 14 excepto que se usó benzenosulfonato de (S)-3-(6-fluoro-1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona en la etapa final de aminación reductora. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH=10:1) para dar el producto deseado (25 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: 774,1 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,42 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 - 6,58 (m, 4H), 6,45 - 6,33 (m, 3H), 6,30 - 6,15 (m, 3H), 5,08 (dd, 1H), 4,38 - 4,09 (m, 5H), 3,58 (s, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 4H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 7H), 2,49 - 2,28 (m, 1H), 2,20 (br d, 2H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 3H), 1,30 - 1,10 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>45</sub>H<sub>48</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> masa exacta 773,3589, observada [M+1]<sup>+</sup> 774,3688.

35

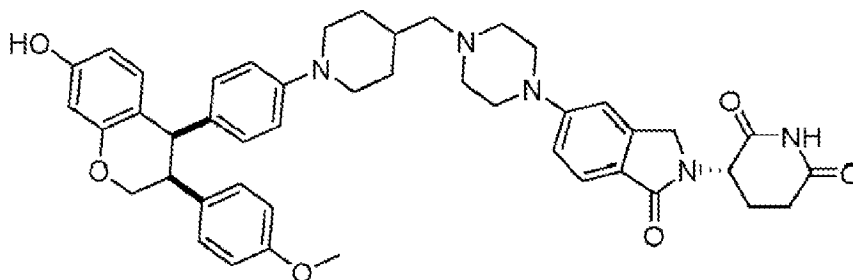
40

Ejemplo 17: Síntesis de cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 89)

45

50

55

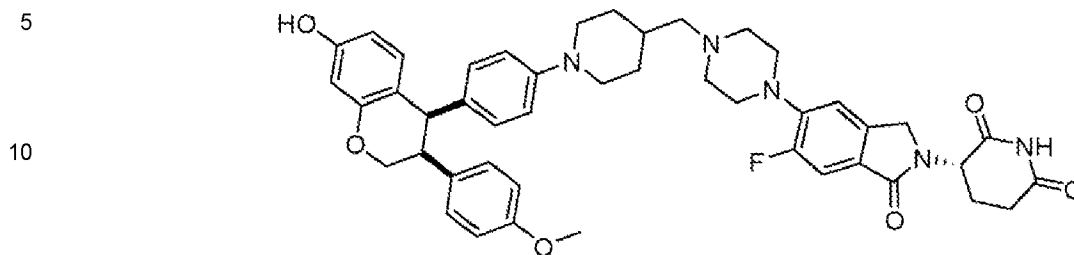


60

Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método descrito en el Ejemplo 14 excepto que se usó ácido 4-metoxifenilborónico. El producto crudo de la etapa final de aminación reductora se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH=5:1) para dar el compuesto deseado como un sólido blanco. LC/MS: 756,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10,94 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,5, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,79 - 6,56 (m, 7H), 6,40 (d, J=8,6, 2H), 6,33 - 6,23 (m, 2H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,36 - 4,11 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 4H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,67 - 2,42 (m, 7H), 2,46 - 2,28 (m, 1H), 2,19 (br d, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,27 - 1,10 (m, 2H); HRMS calculada para C<sub>45</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> masa exacta 755,3683, observada [M+1]<sup>+</sup> 756,3763.

65

Ejemplo 18: Síntesis de cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 90)



20

25

Este compuesto se preparó mediante el uso del mismo método descrito en el Ejemplo 17 excepto que se usó bencenosulfonato de (S)-3-(6-fluoro-1-oxo-5-(piperazin-1-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona en la etapa final de aminación reductora. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto deseado como un sólido blanco. LC/MS: 774,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,43 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 - 6,57 (m, 7H), 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,34 - 6,20 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H), 4,45 - 4,12 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,58 - 3,48 (m, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 4H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,69 - 2,46 (m, 7H), 2,45 - 2,28 (m, 1H), 2,22 (br, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 3H), 1,30 - 1,16 (m, 2H); HRMS calculada para C45H48FN5O6 masa exacta 773,3589, observada [M+1]<sup>+</sup> 774,3648.

Ejemplo 19: Actividad degradativa de ERα de compuestos de la presente divulgación en células T47D, MCF7 y CAMA1.

30

35

Las células T47D se sembraron en placas de 24 pocillos a 1,5×10<sup>5</sup> células/pocillo en el medio de cultivo RPMI que contenía FBS al 10 % y penicilina estreptomycinina 1x. Las células MCF7 se sembraron en placas de 24 pocillos a 1,5×10<sup>5</sup> células/pocillo en el medio de cultivo DMEM que contenía FBS al 10 % y penicilina estreptomycinina 1x. Las células CAMA1 se sembraron en placas de 24 pocillos a 2×10<sup>5</sup> células/pocillo en el medio de cultivo RPMI que contenía FBS al 20 % y penicilina estreptomycinina 1x. Después se incubaron a 37 °C durante toda la noche. Al día siguiente, el compuesto de prueba se administró a las células mediante el uso de una solución madre del compuesto 1000x preparada en DMSO a varias concentraciones. Después de la administración del compuesto, las células se incubaron a 37 °C durante 6 horas.

40

45

Al finalizar, las células se lavaron con PBS y la proteína se recogió en tampón de muestra Laemmli (1x; VWR International). Las proteínas en el lisado celular se separaron mediante SDS-PAGE y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa Odyssey (Licor) con sistema de electrotransferencia en seco iblot<sup>®</sup> (ThermoFisher). La unión inespecífica se bloqueó mediante la incubación de las membranas con tampón de bloqueo Intercept (Licor) durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave. Después, las membranas se incubaron durante toda la noche a 4 °C con anticuerpos primarios de conejo anti-ER (Cell Signaling, 8644) y de ratón anti-GAPDH (1:5000, Santa Cruz Biotechnology, sc-47724) diluidos en tampón de bloqueo Intercept que contenía Tween 20 al 0,1 %. Después de lavar 3 veces con TBS-T, las membranas se incubaron con anti-IgG en ratón de cabra IRDye<sup>®</sup> 800CW (1:20 000, Licor) o anti-IgG de conejo en cabra IRDye<sup>®</sup> 800CW (1:20 000, Licor) durante 1 hora. Después de los lavados con TBS-T, las membranas se enjuagaron en TBS y se escanearon en el sistema de obtención de imágenes Odyssey<sup>®</sup> CLx (Licor). Las bandas se cuantificaron mediante el uso del programa informático Image Studio<sup>™</sup> (Licor).

50

55

Las Figuras 1A a 1D ilustran la actividad degradativa de ERα de los Compuestos ilustrativos 85, 60, 32 y 52 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración. Las Figuras 2A y 2B ilustran la actividad degradativa de ERα de los Compuestos ilustrativos 87 y 84 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración. Las Figuras 4A y 4B ilustran la actividad degradativa de ERα de los Compuestos ilustrativos 86 y 33 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración. Las Figuras 6A a 6C ilustran la actividad degradativa de ERα de los Compuestos ilustrativos 41, 42 y 63 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración. Las Figuras 7A a 7D ilustran la actividad degradativa de ERα de los Compuestos ilustrativos 89, 56, 90 y 74 de la presente divulgación en una línea celular T47D 6 horas después de la administración.

60

65

La Tabla 3 ilustra la actividad degradativa de ERα de compuestos ilustrativos de la presente divulgación en la línea celular T47D 6 horas después de la administración.

Tabla 3. Actividad degradativa de ER $\alpha$  de compuestos ilustrativos en la línea celular T47D

Compuesto #	DC50 (nM) en T47D
32	2,4
33	0,3
34	>100
36	>10
41	4
42	1,1
45	>100
52	5,6
56	1,7
60	6,5
63	2,1
74	7,3
84	9,3
85	3
86	0,5
87	12,6
89	0,7
90	9,6

Las Figuras 3A y 3B ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 86 y 33 de la presente divulgación en una línea celular MCF7 6 horas después de la administración.

Las Figuras 5A y 5B ilustran la actividad degradativa de ER $\alpha$  de los Compuestos ilustrativos 86 y 33 de la presente divulgación en una línea celular CAMA1 6 horas después de la administración.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:
- 5 cis-3-(5-(2-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(2-(2-((2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)(metil)amino)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(2-(4-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-  
10 il)piperidina-2,6-diona;  
cis-5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-N-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)-N-metilpentanamida;  
cis-3-(5-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-  
15 2,6-diona;  
cis-3-(5-(6-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)hex-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(4-(6-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-il)hex-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperazin-1-  
20 il)pentil)amino)isoindolino-1,3-diona;  
cis-3-(5-(3-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)azetidín-3-il)propoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)azetidín-3-il)but-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-  
25 il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(4-(4-(1-(2-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)etil)azetidín-3-il)but-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)isoindolino-  
1,3-diona;  
30 cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-  
35 2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-  
40 il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)-2-fluorofenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
45 cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-  
50 2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-3-(o-tolil)croman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(4-(4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)butil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-  
55 diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-hidroxi-2,2-dimetil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
cis-3-(5-(4-(5-(4-(7-metoxi-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-  
60 diona;  
3-(5-(4-(5-(4-((2R,3S,4R)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
3-(5-(4-(5-(4-((2S,3S,4R)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-  
65 il)piperidina-2,6-diona;  
3-(5-(4-(5-(4-((2R,3R,4S)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
3-(5-(4-(5-(4-((2S,3R,4S)-7-hidroxi-2-metil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;



cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-((2R)-7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-2-metilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 5 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-((2S)-7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-2-metilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(3-(((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(3-(((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 10 cis-3-(5-(3-(((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-3-(5-(3-(((1-(4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 15 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 20 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 25 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 30 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-hidroxicroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 35 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2,6-difluoro-4-(7-hidroxi-3-(m-tolil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-metoxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 40 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-metoxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(3-(3,4-difluorofenil)-7-hidroxicroman-4-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 45 (S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 cis-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((1-(2-fluoro-4-(7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)isoindolino-1,3-diona;  
 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(2,6-difluoro-4-(7-hidroxi-3-(3-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona;  
 50 cis-(S)-3-(5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona; y  
 cis-(S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-(7-hidroxi-3-(4-metoxifenil)croman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es (S)-3-(5-(4-((1-(4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es (S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es (S)-3-(6-fluoro-5-(4-((1-(4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es (S)-3-(5-(4-((1-(2-fluoro-4-((3S,4R)-7-hidroxi-3-fenilcroman-4-il)fenil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.
- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un componente adicional seleccionado de portadores farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para el uso en un método de tratamiento terapéutico, en donde dicho tratamiento terapéutico se selecciona de tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de esófago, infertilidad, disfunción ovulatoria, osteoporosis posmenopáusica, ginecomastia relacionada con estrógenos, dispareunia debido a la menopausia, fibrosis retroperitoneal y mesenteritis esclerosante idiopática.
- 15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

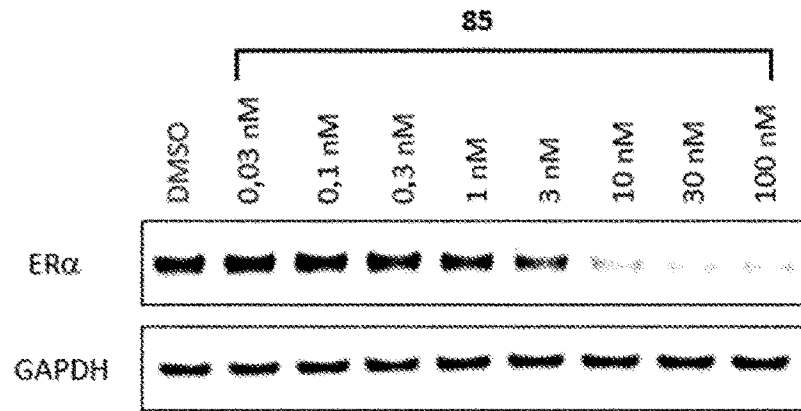


Figura 1A

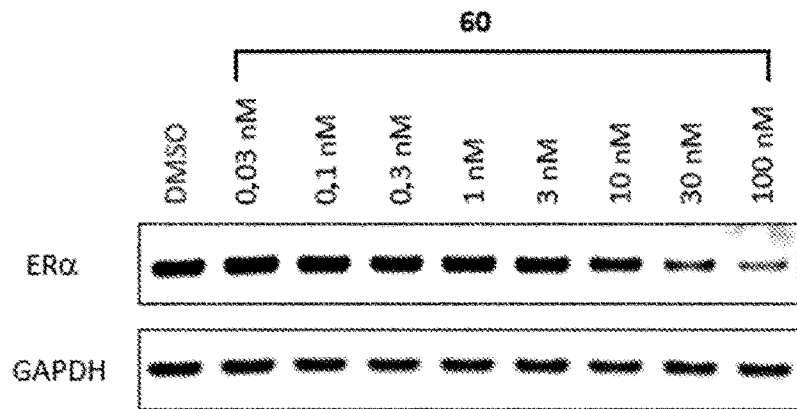


Figura 1B

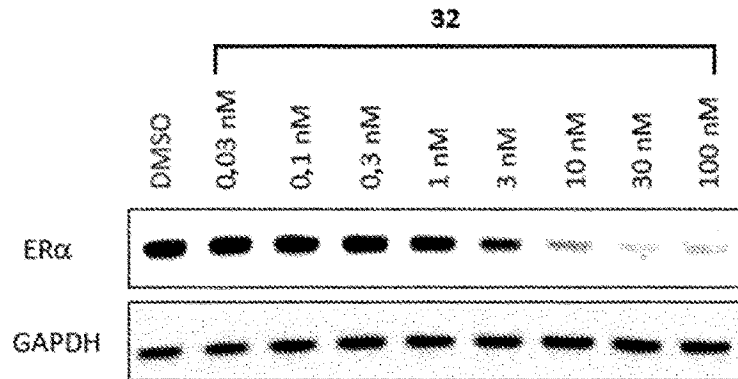


Figura 1C

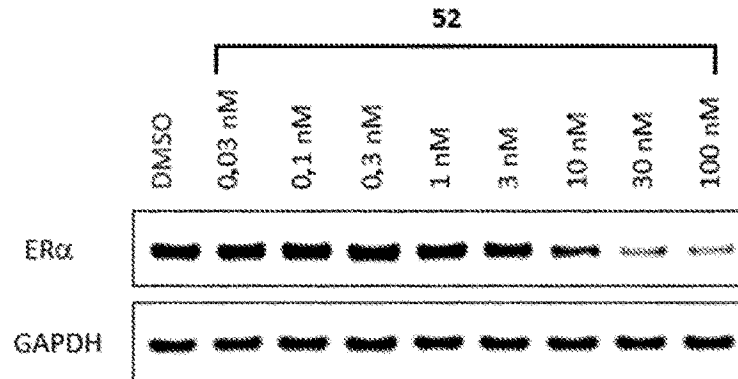


Figura 1D

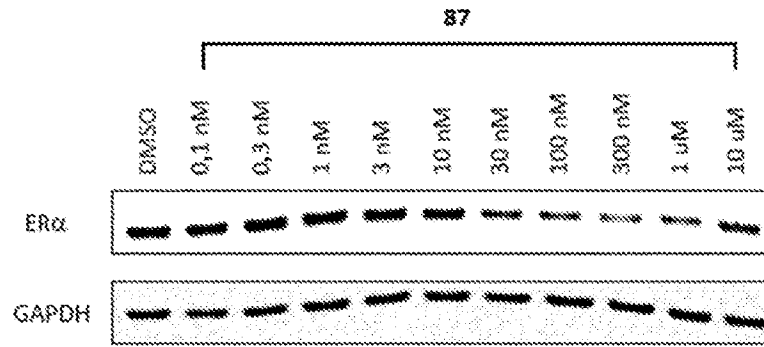


Figura 2A

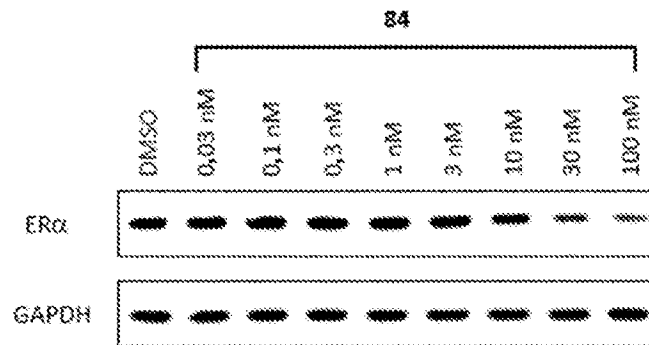


Figura 2B

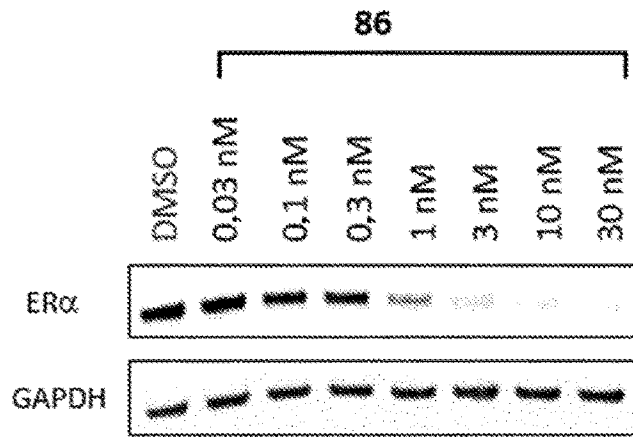


Figura 3A

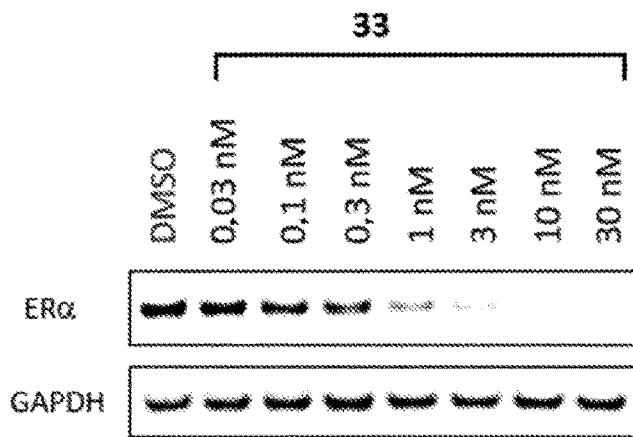


Figura 3B

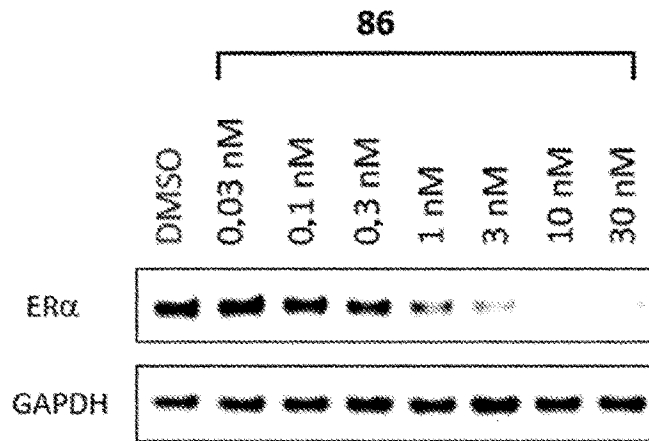


Figura 4A

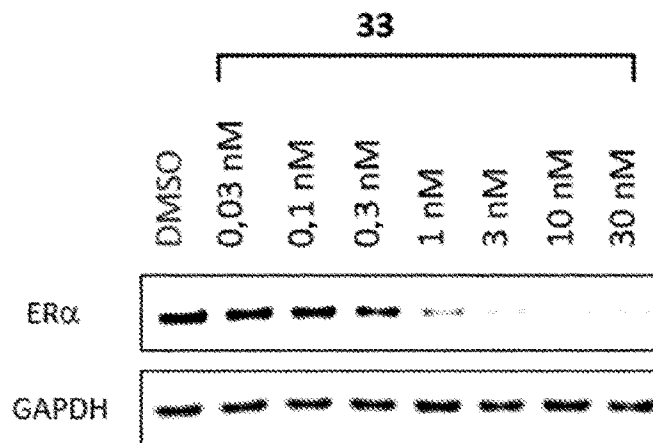


Figura 4B

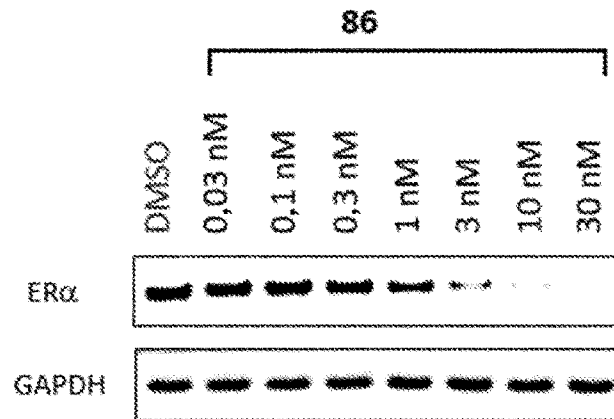


Figura 5A

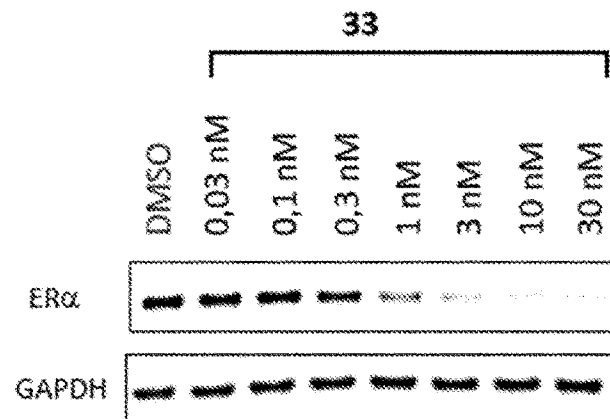


Figura 5B

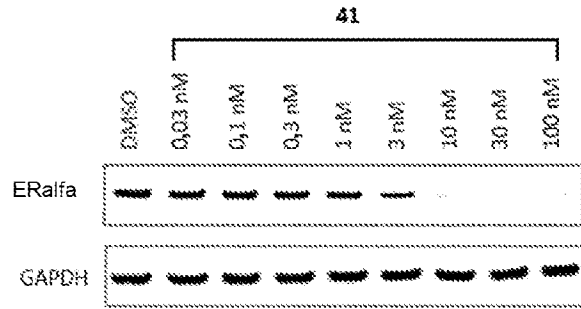


Figura 6A

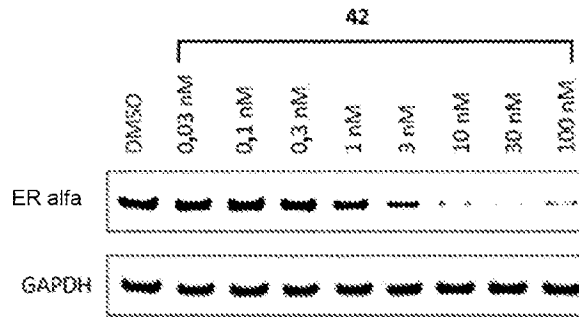


Figura 6B

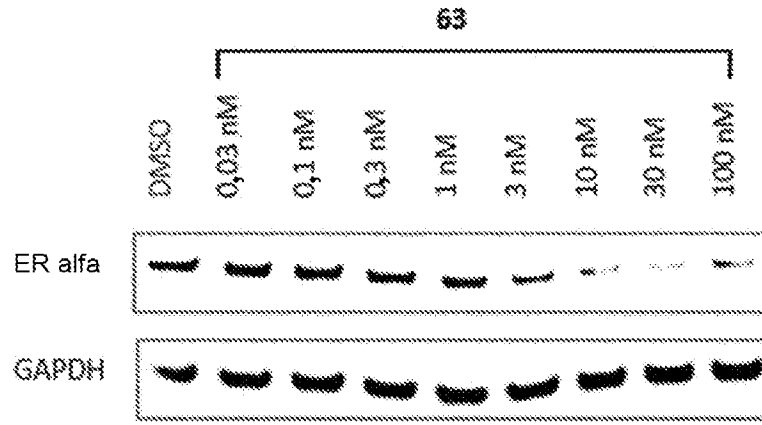


Figura 6C

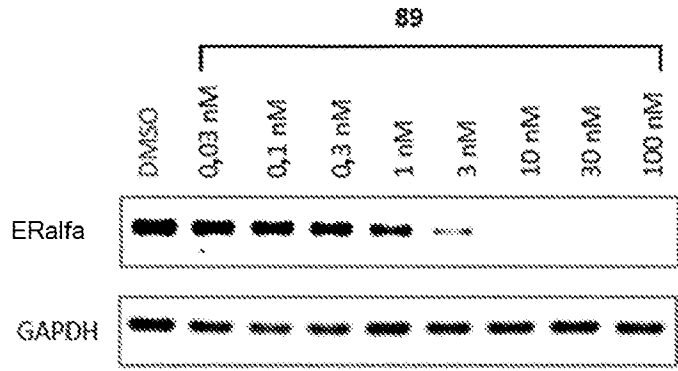


Figura 7A

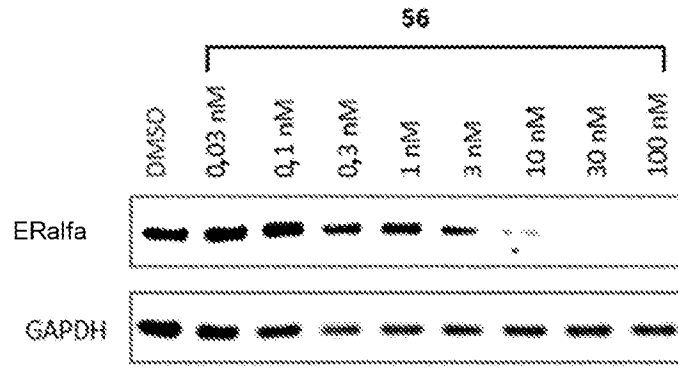


Figura 7B

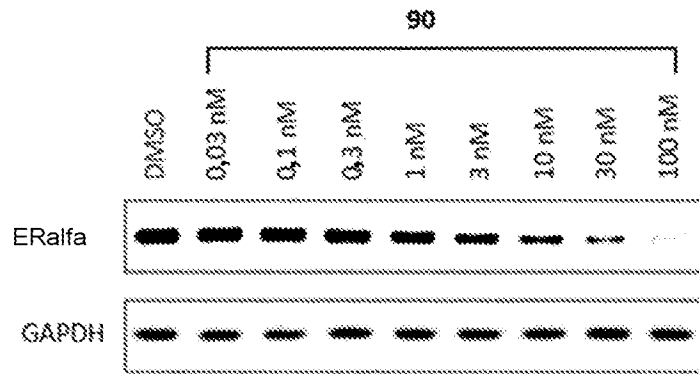


Figura 7C

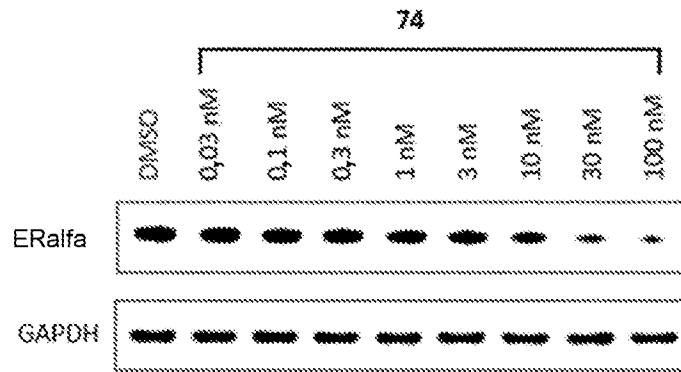


Figura 7D