PROTAC DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU Y MÉTODOS ASOCIADOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente descripción reivindica la prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/415,830, presentada el 1 de noviembre de 2016, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

Solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/230,354, presentada el 5 de agosto de 2016; y solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 62/406,888, presentada el 11 de octubre de 2016; y solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 14/686,640, presentada el 14 de abril de 2015, publicadas como solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de publicación 2015/0291562; y solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 14/792,414, presentada el 6 de julio de 2015, publicada como solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de publicación 2016/0058872; y solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 14/371,956, presentada el 11 de julio de 2014, publicada como solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de publicación 2014/0356322; y solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/074,820, presentada el 18 de marzo de 2016, publicada como solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de publicación 2016/0272639, se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad. Además, todas las referencias citadas en la presente descripción se incorporan como referencias en la presente descripción en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DEL DESCUBRIMIENTO

La presente descripción se refiere a compuestos bifuncionales, que son útiles para modificar la ubiquitinación intracelular y la posterior degradación de polipéptidos y proteínas diana, en particular, la proteína Tau. Los compuestos de la presente descripción ubican las proteínas/polipéptidos diana en la proximidad de una ubiquitina ligasa para efectuar la ubiquitinación y degradación (e inhibición) de la proteína Tau.

Información de los antecedentes de la invención

Los fármacos moleculares más pequeños se unen a las enzimas o receptores en cavidades ajustadas y bien definidas. Por otra parte, las interacciones proteínas-proteínas son notoriamente difíciles de direccionar mediante el uso de pequeñas moléculas debido a sus grandes superficies de contacto y ranuras poco profundas o interfaces planas involucradas. Las ligasas de ubiquitina E3 (de las cuales se conocen cientos en humanos) confieren una especificidad de sustrato para la ubiquitinación, y por lo tanto, son dianas terapéuticas más atractivas que los inhibidores generales del proteosoma debido a su especificidad para determinadas sustratos proteicos. El desarrollo de ligandos de las ligasas E3 ha demostrado ser un desafío, en parte debido al hecho de que ellos deben desestabilizar las interacciones proteína-proteína. Sin embargo, los desarrollos recientes proporcionaron ligandos específicos que se unen a estas ligasas. Por ejemplo, desde el descubrimiento de las nutlinas, la primera molécula pequeña inhibidor de ligasa E3, se han informado de compuestos adicionales dirigidos a las ligasas E3, pero este tema permanece muy poco desarrollado.

Una ligasa E3 con un potencial terapéutico muy estimulante es el supresor tumoral von Hippel-Lindau (VHL), la subunidad de reconocimiento de sustrato del complejo VCB de la ligasa E3, que además consiste en elonginas B y C, Cul2 y Rbx1. El sustrato principal de VHL es el Factor 1 Inducible por Hipoxiaα (HIF-1α), un factor de la transcripción que regula positivamente los genes tales como el factor de crecimiento proangiogénico VEGF y la citocina eritropoietina que induce la producción de eritrocitos en respuesta a bajos niveles de oxígeno. Las primeras moléculas pequeñas ligandos de Von Hippel Lindau (VHL) para la subunidad de reconocimiento de sustrato de la ligasa E3 se generaron, y se obtuvieron las estructuras en formas de cristales que confirmaron que los compuestos imitan el modo de unión del factor de la transcripción HIF-1α, el sustrato principal de VHL.

Cereblon es una proteína que, en humanos, es codificada por el gen CRBN. Ortólogos de CRBN son altamente conservados desde las plantas hasta los humanos, lo que enfatiza en su importancia fisiológica. El cereblon forma un complejo ubiquitina E3 ligasa con la proteína 1 de unión al ADN dañado (DDB1), Cullin-4A (CUL4A), y regulador de culinas 1 (ROC1). Este complejo ubiquitina a un número de otras proteínas. Mediante un mecanismo que no se ha dilucidado completamente, la ubiquitinación mediada por cereblon de proteínas diana resulta en un aumento de los niveles del factor 8 de crecimiento de fibroblastos (FGF8) y del factor 10 de crecimiento de fibroblastos (FGF10). FGF8 a su vez, regula un número de procesos del desarrollo, tal como la formación de las extremidades y de la vesícula auditiva. El resultado neto es que este complejo ubiquitina ligasa es

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

La proteína Tau es una proteína abundante en el sistema nervioso central, que se encuentra principalmente en las neuronas, aunque Tau se expresa a bajos niveles en otras células del sistema nervioso central. En una neurona saludable, Tau se une a los microtúbulos y regula la estabilidad de los microtúbulos, que es crítica para la excrecencia axonal y la plasticidad neuronal. Cuando se altera de manera patológica, las moléculas de Tau no son capaces de estabilizar los microtúbulos y son propensas a formar agregados insolubles. Una vez que la proteína Tau forma agregados insolubles en las células, ocurre una disfunción celular, se compromete el transporte axonal, y se produce la muerte neuronal. La acumulación de agregados anormales de Tau en las neuronas es una característica patológica importante en múltiples trastornos neurodegenerativos que incluyen la enfermedad de Alzheimer. En ciertas condiciones patológicas, la agregación de Tau resulta en filamentos helicoidales apareados (PHF), filamentos lineales (SF) y/u ovillos neurofibrilares (NFT). La acumulación de PHF y NFT en las neuronas se correlaciona directamente con la disfunción de los microtúbulos y la degeneración neuronal. Las neuronas que contienen PHF, SF, y/o NFT de Tau activan diversos mecanismos celulares para intentar librar a la célula de los agregados de proteínas anormales.

Estudios más recientes sugieren que, en lugar de los grandes filamentos insolubles, los oligómeros solubles de Tau pueden desempeñar un papel más crítico en el comienzo y la progresión de la enfermedad, antes de que se desarrolle la neurotoxicidad inducida por PHF o NFT. Las especies oligoméricas de Tau pueden actuar como simiente para la agregación de la Tau natural, por lo que promueve la agregación de Tau neurotóxica. Evidencias acumuladas sugieren que, los agregados de Tau pueden trasmitirse de una célula a otra mediante propagación en una manera similar a los priones. Durante mucho tiempo la alteración y disfunción de Tau y la pérdida extensiva de neuronas se han asociado con numerosas enfermedades neurodegenerativas a las que se denominan conjuntamente tauopatías.

El término "tauopatía" o "tauopatías", en la presente descripción, se refieren a una clase de enfermedades neurodegenerativas asociadas con la agregación patológica de la proteína Tau en forma de ovillos neurofibrilares o gliofibrilares en el cerebro humano. Los ejemplos de tauopatías incluyen pero no se limitan a la AD, el síndrome de Down, la demencia lobular frontotemporal (FTLD), la degeneración corticobasal (CBD) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP).

Debido a su significado patológico en múltiples enfermedades neurodegenerativas, Tau es una diana terapéutica importante. La prevención de la agregación de Tau deviene en una estrategia potencial para tratar los trastornos degenerativos asociados a Tau. Hasta el momento, se ha hecho un gran esfuerzo para identificar los mecanismos moleculares de la agregación de Tau y encontrar productos terapéuticos que detengan la progresión de la neurodegeneración.

Los inhibidores de la agregación de Tau que demostraron datos preclínicos promisorios han probado ser ineficaces en estudios clínicos recientes para el tratamiento de diversas tauopatías. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de tratamientos eficaces para enfermedades y afecciones que se relacionan con la agregación de Tau, en los trastornos neurodegenerativos, tal como las tauopatías.

Breve Descripción de la Invención

La presente descripción describe compuestos bifuncionales, que incluyen composiciones que comprenden estos, que funcionan en la reclusión de proteínas endógenas hacia una ligasa de ubiquitina E3 para la ubiquitinación y degradación posterior, y los métodos para usar estos. En particular, la presente descripción proporciona compuestos bifuncionales o quiméricos para la degradación dirigida de proteínas (PROTAC), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación y de la degradación dirigida de los agregados de la proteína Tau. Además, la descripción proporciona los métodos para usar una cantidad eficaz de los compuestos, como se describe en la presente descripción, para el tratamiento o la mejoría de afecciones de enfermedad debido a la acumulación o agregación de proteínas Tau, tal como las tauopatías. Estas enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a los trastornos neurológicos o neurodegenerativos.

Por lo tanto, en un aspecto, la descripción proporciona compuesto que funcionan en la reclusión de proteínas endógenas, por ejemplo, Tau, hacia una ligasa de ubiquitina E3 para la ubiquitinación y degradación.

En cualquiera de las modalidades, los compuestos tienen las siguientes estructuras generales

PTM-L-ULM

En ciertas modalidades, los compuestos tienen las siguientes estructuras generales (A)

PTM-L-VLM (A)

En ciertas modalidades, los compuestos tienen las siguientes estructuras generales (B)

PTM-L-CLM (B)

en donde, PTM representa la porción de direccionamiento a proteína, ULM representa la porción que se dirige a la ligasa de ubiquitina E3 que incluye pero no se limita a VLM (porción de VHL que se une a la ligasa) y CLM (porción de cereblon que se une a la ligasa) y L representa un enlazador,

por ejemplo, una porción de enlace o enlazador químico. Como pudiera entenderse por los expertos en la técnica, los compuestos bifuncionales, como se describen en la presente descripción, pueden sintetizarse de manera que el número y la posición de las porciones funcionales respectivas pueden variarse según sea conveniente.

En ciertas modalidades, las PTM en la estructura (A) son los ligandos que se unen a Tau así como también a la ligasa de ubiquitina E3 VHL.

En ciertas modalidades, las PTM en la estructura (B) son los ligandos que se unen a Tau así como también a la ligasa de ubiquitina E3 CLM.

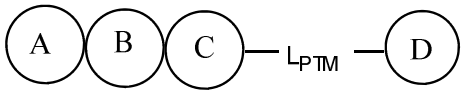
En ciertas modalidades, los compuestos, como se describe en la presente descripción, comprenden múltiples ULM, múltiples PTM, múltiples enlazadores químicos o una de sus combinaciones. En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción o las formas de sales de estos, y un vehículo aceptable farmacéuticamente. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación de las proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un humano, y pueden usarse para tratar o mejorar los estados o afecciones de la enfermedad que se modulan mediante la proteína degradada. En ciertas modalidades, las composiciones terapéuticas, como se describe en la presente descripción, pueden usarse para efectuar la degradación de proteínas de interés para el tratamiento o mejoría de una enfermedad, por ejemplo, una enfermedad neuronal.

Aún en otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para la ubiquitinación/degradación de una proteína diana en una célula. En ciertas modalidades, el método comprende administrar un compuesto bifuncional, como se describe en la presente descripción, que comprende un ULM y un PTM, que pueden enlazarse mediante una porción enlazador, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, en donde el ULM se acopla a el PTM y en donde el ULM reconoce una proteína de la vía de la ubiquitina, por ejemplo, una ligasa de ubiquitina, tal como una ligasa de ubiquitina E3 con mayor preferencia VLM y CLM, y el PTM reconoce una proteína diana (TBM) de manera que la degradación de la proteína diana ocurrirá cuando la proteína diana (por ejemplo, Tau) se ubica en proximidad con la ligasa de ubiquitina, por lo tanto resulta en la degradación de la proteína diana, la inhibición de sus efectos y el control de los niveles de proteína. En otro aspecto, la proteína diana es Tau. La presente descripción proporciona el tratamiento de un estado o afección de una enfermedad mediante el control de los niveles de proteína, es decir, mediante la disminución del nivel de esa proteína (por ejemplo, la proteína Tau) en las células de un paciente, mediante la degradación.

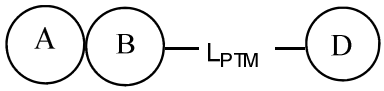
En particular, las PTM son moléculas que se unen a la proteína Tau (TBM), y ULM son moléculas que se unen a la ligasa de ubiquitina E3 VHL y/o a la ligasa de ubiquitina E3 CLM con las siguientes estructuras generales:

TBM-L-VLM/CLM

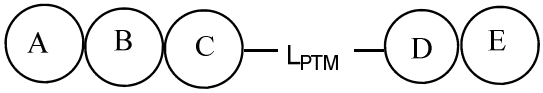
La PTM (porción de direccionamiento a proteína) de los PROTAC de la presente descripción se representa mediante las fórmulas generales I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, XI, X, y XI:



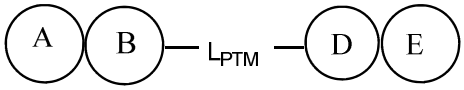
I



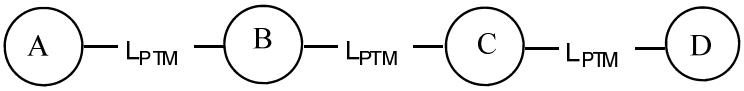
II



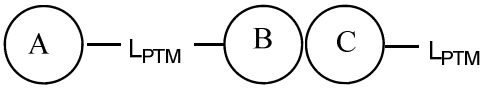
III



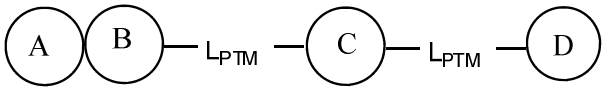
IV



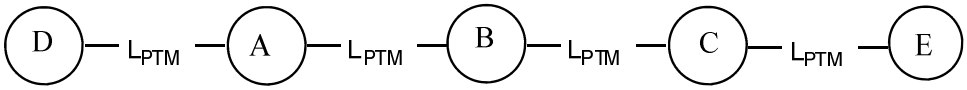
V



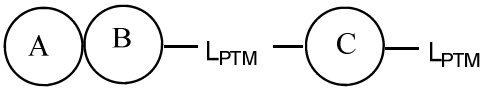
VI



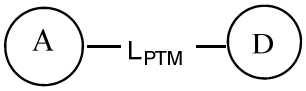
VII



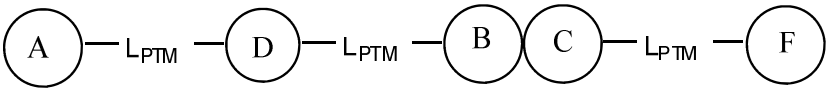
VIII



IX



X



XI

,

en donde:

A, B, C, D, E, y F son cada uno independientemente seleccionados a partir de un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos, un cicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo, donde el contacto entre los círculos indica la fusión del anillo; y

L_{PTM} se selecciona a partir de un enlace, un alquilo, un alquenilo o un alquinilo, opcionalmente interrumpidos por uno o más anillos (es decir, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo), o uno o más grupos funcionales que pudieran incluir -O-, -S-, $-NR^1_{PTM}-$ (donde R^1_{PTM} se selecciona a partir de H o alquilo), -N=N-, -S(O)-, $-SO_2-$, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, $-NHSO_2-$, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, en donde el dicho grupo funcional puede localizarse opcionalmente en ambos extremos del enlazador (es decir, directamente adyacente a los anillos A, B, C, D, E, o F).

Los anillos de arilo y heteroarilo mencionados anteriormente pueden sustituirse opcionalmente con 1–3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo, y ciano, en donde dichos grupos alquilo y alquenilo pueden sustituirse adicionalmente.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, al menos uno de A, B, C, F, o una de sus combinaciones se selecciona de anillos arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos.

En ciertas modalidades de la presente descripción, la PTM se representa mediante la Fórmula I y/o II, donde A, B y C son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros, L_{PTM} se selecciona a partir de un enlace o un alquilo, y D se selecciona a partir de un arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 6 miembros, en donde A, B, C y D se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano.

En otras modalidades, el PTM se representa mediante la Fórmula III y/o IV, en donde A, B y C son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros, L_{PTM} se selecciona a partir de un enlace o un alquilo, y D y E son anillos de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionados, y en donde A, B, C, D y E se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano.

En ciertas otras modalidades de la presente descripción, la PTM se representa mediante la Fórmula I, en donde A es un fenil o un anillo heteroarilo de 6 miembros, B es un anillo heteroarilo de 5

miembros, C es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, L_{PTM} es un enlace, y D es un anillo heteroarilo de 6 miembros o un heterocicloalquilo de 6 miembros, en donde cada uno de A, B, C y D se sustituye opcionalmente independientemente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano, con la salvedad de que un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono de la L_{PTM}, al que se une directamente cualquier otro heteroátomo.

Se entenderá que las estructuras generales son ilustrativas y que las porciones respectivas pueden disponerse espacialmente en cualquier orden, número o configuración conveniente.

En modalidades adicionales, la descripción proporciona un compuesto bifuncional que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en los Compuestos 1-330 (por ejemplo, un compuesto seleccionado a partir de las Tablas 1 y 2), una sal, un polimorfo, y un profármaco de estos.

En modalidades adicionales, la descripción proporciona un compuesto bifuncional que tiene una estructura seleccionada a partir de la Tabla 1 o Tabla 2 (por ejemplo, una estructura química seleccionada a partir de los Compuestos 1-330), una sal, un polimorfo, y un profármaco de estos.

En otro aspecto, la descripción proporciona composiciones que comprenden los compuestos, como se describe en la presente descripción, y un vehículo aceptable farmacéuticamente. En ciertas modalidades, las composiciones son composiciones terapéuticas o farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción y un vehículo aceptable farmacéuticamente. En ciertas modalidades, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas comprenden un agente biológicamente activo adicional, por ejemplo, un agente eficaz para el tratamiento de la enfermedad neuronal.

En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, las composiciones terapéuticas que comprenden los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar en cualquier forma de dosificación adecuada, por ejemplo, sólida, o líquida, y configurarse para suministrarse mediante cualquier ruta adecuada, por ejemplo, oral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, etcétera.

En otro aspecto, la descripción proporciona los métodos para modular la proteína Tau, su ubiquitinación y la degradación posterior en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, mamífero, o paciente humano, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, como se describe en la presente descripción, o una composición que comprende una cantidad eficaz de este, a un sujeto en donde el compuesto o la composición que comprende este es efectivo en modular la ubiquitinación y degradación de Tau en el sujeto.

Aún en otro aspecto, la descripción proporciona métodos para el tratamiento o la mejoría de un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de TAU en sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, mamífero, o paciente humano, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción o una composición que comprende una cantidad eficaz de este, a un sujeto que lo necesite, en donde el compuesto o la composición que comprende este es efectivo en el tratamiento o la mejoría de un síntoma de una enfermedad relacionada con la actividad de Tau en el sujeto. En ciertas modalidades, la enfermedad para tratar es una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, por ejemplo, Alzheimer, Parkinson, Demencia, etcétera.

En una modalidad preferida, el sujeto es un humano.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona los métodos para identificar los efectos de la degradación de las proteínas de interés en un sistema biológico mediante el uso de los compuestos de acuerdo con la presente descripción.

Donde sea aplicable o no se niegue específicamente, cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción son contempladas para ser capaces de combinarse con otra cualquiera o más modalidades, aunque las modalidades se describan bajo diferentes aspectos de la descripción. Como tal, las áreas generales precedentes de utilidad se proporcionan a manera de ejemplo solamente y no pretenden ser limitantes del alcance de la presente descripción y de las reivindicaciones adjuntas.

Los objetos y ventajas adicionales asociados con las composiciones, métodos, y procesos de la presente descripción se apreciarán por un experto en la técnica como resultado del efecto inmediato de las reivindicaciones, descripción y ejemplos. Por ejemplo, los diversos aspectos y modalidades de la descripción pueden usarse en numerosas combinaciones, todo lo que sea contemplado expresamente por la presente descripción. Estas ventajas, objetos, y modalidades adicionales se incluyen expresamente dentro del alcance de la presente descripción. Las publicaciones y otros materiales usados en la presente descripción para esclarecer los antecedentes de la descripción, y en casos particulares, para proporcionar detalles adicionales con respecto a la práctica, se incorporan como referencias.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras acompañantes, que se incorporan y forman parte de la descripción, ilustran numerosas modalidades de la presente descripción y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la descripción. Las figuras son solo con el propósito de ilustrar una modalidad de la descripción

y no para interpretarse como limitante de la descripción. Los objetos, características y ventajas adicionales de la descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención tomada junto con las figuras acompañantes que muestran modalidades ilustrativas de la descripción, en las que:

La Figura 1 muestra los niveles totales de Tau en homogenados de hipocampo. Los datos se muestran como manchas de puntos diseminados. Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con los ítem de prueba (TI) versus el grupo control de vehículo de acuerdo con un ANOVA de una vía seguido por la prueba de comparación múltiple de Dunnett se indican mediante asteriscos ** $p<0.01$, * $p<0.05$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación hay una descripción detallada proporcionada para ayudar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. Los expertos en la técnica pueden hacer modificaciones y variaciones en las modalidades descritas en la presente descripción sin apartarse del espíritu o alcance de la presente descripción. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, figuras y otras referencias mencionadas en la presente descripción se incorporan expresamente en su totalidad como referencias.

La presente descripción se refiere al descubrimiento, sorprendente e inesperado, de que una proteína ligasa de ubiquitina E3 puede ubiquitinar una proteína diana una vez que la proteína ligasa de ubiquitina E3 y la proteína diana se ubiquen en proximidad mediante una construcción quimérica (por ejemplo, PROTAC) como se describió en la presente descripción, que une la proteína ligasa de ubiquitina E3 (por ejemplo, VHL y cereblon) y la proteína diana, por ejemplo, TAU. En consecuencia, la presente descripción proporciona compuestos, composiciones que comprenden estos y métodos asociados de uso para la ubiquitinación y degradación de una proteína diana escogida.

Los siguientes términos se usan para describir la presente descripción. En los casos donde un término no esté definido específicamente en la presente descripción, ese término es proporcionado con un significado reconocido en la técnica por los expertos en la técnica que aplican ese término en el contexto para su uso en describir la presente descripción.

Donde se proporcione un intervalo de valores, se entiende que cada valor interviniente, para la décima parte de la unidad del límite más bajo a menos que el contexto claramente lo indique de cualquier otra manera (tal como en el caso de un grupo que contiene un número de átomos de carbono

en cuyo caso se proporciona cada número de átomos de carbono que cae dentro del intervalo), entre el limite más alto y más bajo de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o interviniente en ese intervalo indicado es abarcado dentro de la descripción. Dentro de la descripción se abarca, además, que los límites más altos y más bajo de esos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, sujeto a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Donde el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera de ambos límites incluidos, se incluyen, además, en la descripción.

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

La frase "y/o," como se usa en la presente descripción, en la descripción y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa "cualquiera o ambos" de los elementos igualmente conjuntados, es decir, los elementos que están conjuntivamente en algunos casos y disyuntivamente presentes en otros casos. Múltiples elementos enumerados con "y/o" deben interpretarse del mismo modo, es decir, "uno o más" de los elementos igualmente conjuntados. Otros elementos pueden opcionalmente estar presentes aparte de los elementos específicamente identificados por la cláusula "y/o", ya sea relacionado o no relacionado a esos elementos identificados específicamente. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, una referencia a "A y/o B", cuando se usan junto con un lenguaje de extremo abierto tal como "que comprenden" puede referir, en una modalidad, solamente a A (opcionalmente incluye elementos distintos de B); en otra modalidad, solamente a B (opcionalmente incluye elementos distintos de A); aún en otra modalidad, tanto a A como a B (opcionalmente incluye otros elementos); etcétera.

Como se usa en la presente descripción en la descripción y en las reivindicaciones, "o" debe entenderse que tiene el mismo significado como "y/o" como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando separa ítems en una lista, "o" o "y/o" se interpretarán como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero además incluyen más de uno, de un número o lista de elementos, y, opcionalmente, ítems adicionales no enumerados. Solo los términos que indican claramente lo contrario, tal como "solo uno de" o "exactamente uno de" o, cuando se usan en las reivindicaciones, "que consiste en", se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término "o" como se usa en la presente descripción solo se interpretará

como una indicación de alternativas exclusivas (es decir, "uno u otro pero no ambos") cuando está precedido por términos de exclusividad, tal como "cualquiera", "uno de" "solo uno de," o "exactamente uno de."

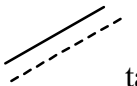
En las reivindicaciones, así como también en la descripción anterior, todas las frases de transición tal como "que comprende", "que incluye", "que porta", "que tiene", "que contiene", "que involucra", "que sostiene", "compuesto de" y similares deben entenderse como de extremo abierto, es decir, significan que incluyen pero no se limitan a. Solo las frases de transición "que consiste en" y "que consisten esencialmente en" serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, según lo establecido en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, Sección 2111.03.

Como se usa en la presente descripción en la descripción y en las reivindicaciones, la frase "al menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse que significa al menos un elemento seleccionado de uno o más de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente incluye al menos uno de cada uno y todos los elementos específicamente enumerados dentro de la lista de elementos y no excluye ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. Esta definición permite, además, que los elementos puedan presentarse, opcionalmente, distintos de los elementos específicamente identificados dentro de la lista de elementos a los que se refiere la frase "al menos uno", ya sea relacionado o no relacionado con aquellos elementos específicamente identificados. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, "al menos uno de A y B" (o, de manera equivalente, "al menos uno de A o B," o, de manera equivalente "al menos uno de A y/o B") puede referirse, en una modalidad, a al menos uno, que incluye opcionalmente más de una, A, sin B presente (y opcionalmente que incluye elementos distintos de B); en otra modalidad, a al menos uno, que incluye opcionalmente más de un, B, sin A presente (y opcionalmente que incluye elementos distintos de A); aún en otra modalidad, a al menos uno, que incluye opcionalmente más de una, A, y al menos uno, que incluye opcionalmente a más de uno, B (y que opcionalmente incluye otros elementos); etcétera.

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

El término "compuesto", como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, se refiere a cualquier compuesto químico específico descrito en la presente descripción

e incluye tautómeros, regioisómeros, isómeros geométricos y, cuando corresponda, estereoisómeros, que incluyen isómeros ópticos (enantiómeros) y otros estereoisómeros (diastereómeros) de estos, así como también sales y derivados aceptables farmacéuticamente (que incluyen las formas de profármacos) de estos, donde corresponda, en contexto. Dentro de su uso en contexto, el término compuesto generalmente se refiere a un solo compuesto, pero además, puede incluir otros compuestos tales como estereoisómeros, regioisómeros y/o isómeros ópticos (que incluyen mezclas racémicas) así como también enantiómeros específicos o mezclas enantioméricamente enriquecidas de los compuestos descritos. El término se refiere, además, en contexto a formas de profármaco de compuestos que se han modificado para facilitar la administración y el suministro de compuestos a un sitio de actividad. Se observa que al describir los presentes compuestos, se describen numerosos sustituyentes y variables asociadas a estos, entre otros. Los expertos en la técnica entenderán que las moléculas que se describen en la presente descripción son compuestos estables como se describen generalmente más abajo.

Cuando se muestra el enlace  tanto un enlace doble como un enlace único se representan dentro del contexto del compuesto mostrado.

El término "paciente" o "sujeto" se usa a lo largo de la descripción para describir un animal, preferentemente un humano o un animal domesticado, a quien se proporciona tratamiento, que incluye el tratamiento profiláctico, con las composiciones de acuerdo con la presente descripción. Para el tratamiento de esas infecciones, afecciones o estados de enfermedad que son específicos para un animal específico tal como un paciente humano, el término paciente se refiere a ese animal específico, que incluye un animal domesticado tal como un perro o gato o un animal de granja tal como un caballo, vaca, oveja, etcétera. En general, en la presente descripción, el término paciente se refiere a un paciente humano a menos que se indique o implique de cualquier otra manera en el contexto del uso del término.

El término "efectivo" se usa para describir una cantidad de un compuesto, composición o componente que, cuando se usa dentro del contexto de su uso previsto, provoca un resultado pretendido. El término efectivo incluye todos los demás términos de cantidad efectiva o concentración efectiva, que de cualquier otra manera se describen o usan en la presente solicitud.

El término "Ligasa de Ubiquitina" se refiere a una familia de proteínas que facilitan la transferencia de ubiquitina a un sustrato proteico específico, que direccionan el sustrato proteico a la degradación. Por ejemplo, cereblon es una proteína ligasa de ubiquitina E3 que sola o en combinación con una

enzima que conjuga a la ubiquitina E2 causa la unión de la ubiquitina a una lisina sobre una proteína diana, y posteriormente direcciona al sustrato proteico específico para la degradación por el proteosoma. Por lo tanto, la ligasa de ubiquitina E3 sola o en complejo con una enzima que conjuga a la ubiquitina E2 es responsable de la transferencia de ubiquitina a las proteínas que constituyen sus diana. En general, la ligasa de ubiquitina está implicada en la poliubiquitinación, de manera que una segunda ubiquitina se une a la primera; una tercera se une a la segunda, etcétera. La poliubiquitinación marca a las proteínas para la degradación por el proteosoma. Sin embargo, hay algunos eventos de ubiquitinación que se limitan a la monoubiquitinación, en la que la ligasa de ubiquitina solo agrega una única ubiquitina a una molécula sustrato. Las proteínas monoubiquitinadas no se dirigen al proteosoma para la degradación, sino que, en su lugar pueden alterarse en su localización o función celular, por ejemplo, mediante la unión de otras proteínas que tienen dominios capaces de unirse a la ubiquitina. Para complicar aún más las cosas, diferentes lisinas sobre la ubiquitina pueden ser dianas para una E3 para hacer cadenas. La lisina más común es Lys48 sobre la cadena de la ubiquitina. Esta es la lisina que se usa para hacer poliubiquitinas, que es reconocida por el proteosoma.

El término "porción de direccionamiento a proteína" o PTM se usa para describir una molécula pequeña que se une a una proteína diana u otra proteína o polipéptido de interés y coloca/presenta esa proteína o polipéptido en proximidad a una ligasa de ubiquitina de manera que puede ocurrir la degradación de la proteína o polipéptido mediado por ligasa de ubiquitina. Los ejemplos no limitantes de porciones de unión a proteínas diana de molécula pequeña incluyen compuestos de direccionamiento a la proteína Tau.

El término "proteína diana" se usa para describir una proteína o polipéptido, que es una diana para la unión de un compuesto de acuerdo con la presente descripción y degradación mediante la ligasa de ubiquitina en virtud de esto. Tales porciones de unión a proteínas diana de molécula pequeña incluyen, además, sales, enantiómeros, solvatos y polimorfos aceptables farmacéuticamente de estas composiciones, así como también otras moléculas pequeñas que pueden dirigirse a una proteína de interés. Esas porciones de unión se unen a grupos ULM a través de grupos enlazadores L.

La diana de la proteína Tau puede usarse en las búsquedas que identifican porciones de compuestos que se unen a la proteína y mediante la incorporación de las porciones en los compuestos de acuerdo con la presente descripción, el nivel de actividad de la proteína puede alterarse para obtener un resultado terapéutico final.

El término "estado o afección de enfermedad" se usa para describir cualquier estado o afección de enfermedad en donde se produce una desregulación de la proteína (es decir, la cantidad de la proteína expresada en un paciente es elevada) y donde la degradación de la proteína Tau en un paciente puede proporcionar un tratamiento beneficioso o alivio de los síntomas a un paciente que lo necesite. En determinados casos, el estado o afección de la enfermedad puede curarse.

Los estados o afecciones de enfermedad que pueden tratarse mediante el uso de los compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen la enfermedad neuronal, por ejemplo, neurodegeneración, enfermedad de Huntington y distrofia muscular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Batten, Lesiones en la médula espinal y el cerebro, Trastornos Convulsivos, Epilepsia, tumores cerebrales, meningitis, enfermedades autoinmunitarias, tal como esclerosis múltiple, Neurofibromatosis, Depresión, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Malformación Arteriovenosa, Aneurisma Cerebral, Fístula Arteriovenosa de la Duramadre, Cefalea, Trastornos de la Memoria, Neuropatía Periférica, Neuralgia Post Herpética, Tumor de la Médula Espinal, e Infarto Cerebral.

El término "trastorno neurológico" o "alteraciones neurológicas", como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier trastorno, enfermedad y/o síndrome debido a, o que resulta de una sintomatología u origen psiquiátrico, psicológico, y/o cerebrovascular. El término "trastorno neurológico" o "alteraciones neurológicas", como se usa en la presente descripción, se refiere, además, a enfermedades o trastornos o afecciones del cerebro y del sistema nervioso o a trastornos y afecciones psiquiátricos. Los trastornos neurológicos incluyen pero no se limitan a la Ausencia del Septum Pellucidum, Afasia epileptiforme adquirida, Encefalomielitis aguda diseminada, ADHD, pupila de Adie, Síndrome de Adie, Adrenoleucodistrofia, Agenesia del Cuerpo Calloso, Agnosia, Síndrome de Aicardi, Complicaciones neurológicas del SIDA, Enfermedad de Alexander, Enfermedad de Alper, Hemiplejia alternante, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Anencefália, Aneurisma, Síndrome de Angelman, Angiomatosis, Anoxia, Afasia, Apraxia, Quistes Aracnoides, Aracnoiditis, Malformación de Arnold-Chiari, Malformación Arteriovenosa, Síndrome de Asperger, Ataxia, Ataxia Telangiectásica, Ataxias y degeneración espino cerebelar, Trastorno de hiperactividad y déficit de atención, Autismo, Disfunción Autonómica, Dolor de espalda, Síndrome de Barth, Enfermedad de Batten, Miotonía de Becker, Enfermedad de Behcet, Parálisis de Bell, Blefaroespasmo Esencial Benigno, Amiotrofia Focal Benigna, Hipertensión Intracraneana Benigna, Síndrome de Bernhardt-Roth, Enfermedad de Binswanger, Blefaroespasmo, Síndrome de Bloch-Sulzberger, Lesiones de nacimiento del plexo

braquial, Lesiones del plexo braquial, Síndrome de Bradbury-Eggleston, Tumores de Cerebro y Médula Espinal, Aneurismas de Cerebro, Lesiones del Cerebro, Síndrome de Brown-Sequard, Atrofia Muscular Bulboespinal, Enfermedad de Canavan, Síndrome de Túnel Carpiano, Causalgia, Cavernomas, Angioma Cavernoso, Malformación Cavernosa, Síndrome del cordón cervical central, Síndrome del cordón central, Síndrome de Dolor Central, Trastornos Cefálicos, Degeneración Cerebelar, Hipoplasia Cerebelar, Aneurisma Cerebral, Arteriosclerosis Cerebral, Atrofia Cerebral, Beriberi Cerebral, Gigantismo Cerebral, Hipoxia Cerebral, Parálisis Cerebral, Síndrome Cerebro-Óculo-Facio-Esquelético, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Malformación de Chiari, Corea, Coreoacantositosis, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), Intolerancia Ortostática Crónica, Dolor crónico del síndrome de Cockayne tipo II, Síndrome de Lowry del Coffin, COFS, Colpocefalia, Estado Vegetativo Persistente y Coma, Síndrome del Dolor Regional Complejo, Diplegía Congénita Facial, Miastenia Congénita, Miopatía Congénita, Malformaciones Vasculares Cavernosas Congénitas, Degeneración Corticobasal, Arteritis Craneal, Craneosinostosis, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Trastornos por Traumas Acumulativos, Síndrome de Cushing, Enfermedad del Cuerpo de Inclusión Citomegálica, Infección por Citomegalovirus, Síndrome de ojos y pies danzantes, Síndrome de Dandy-Walker, Enfermedad de Dawson, Síndrome de Morsier, Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson, Parálisis de Dejerine-Klumpke, Demencia por infartos múltiples, Demencia Semántica, Demencia Subcortical, Demencia con Cuerpos de Lewy, Ataxia Cerebelar Dentada, Atrofia Dentatorubral, Dermatomiositis, Dispraxia del Desarrollo, Síndrome de Devic, Neuropatía Diabética, Esclerosis Difusa, Disautonomía, Disgrafía, Dislexia, Disfagia, Dispraxia, Disinergia Cerebelosa Mioclónica, Disinergia Cerebelosa Progresiva, Distonías, Epiléptica Infantil Temprana, Encefalopatía, Síndrome de la silla vacía, Encefalitis letárgica, Encefalocele, Encefalopatía, Angiomatosis Encefalotrigeminal, Epilepsia, Parálisis de Erb-Duchenne y Dejerine-Klumpke, Parálisis de Erb, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Fahr, Síncope, Disautonomía Familiar, Hemangioma Familiar, Calcificación Idiopática Familiar de Ganglios basales, Parálisis Familiar Periódica, Parálisis Familiar Espástica, Convulsiones Febriles, Síndrome de Fisher, Síndrome Infantil de Floppy, Ataxia de Friedreich, Demencia Frontotemporal, Enfermedad de Gaucher, Síndrome de Gerstmann, Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Arteritis de Células Gigantes, Enfermedad de Inclusión de Células Gigantes, Leucodistrofia de Células Globoides, Neuralgia Glosofaríngea, Síndrome de Guillain-Barre, Enfermedad de Hallervorden-Spatz, lesiones de la Cabeza, Cefalea Hemicránea Continua, Espasmos Hemifaciales, Hemiplejia Alternante, Neuropatías Hereditarias, Paraplejia Espástica Hereditaria, Heredopatía

Atáctica Polineuritiforme, Herpes Zoster, Herpes Zoster Ótico, Síndrome de Hirayama, Síndrome de Holmes-Adie, Holoprosencefalia asociada al HTLV-1, Mielopatía, Enfermedad de Huntington, Hidranencefalia, Hidrocéfalo, Hidrocéfalo con Presión Normal, Hidromelia, Hiperactividad, Hipercortisolismo, Hipersomnia, Hipertonía, Hipotonía Infantil, Hipoxia, Encefalomielitis Mediada por Respuesta Inmunitaria, Miositis por Cuerpos De Inclusión, Incontinencia Pigmenti, Hipotonía Infantil, Distrofia Neuroaxonal Infantil, Enfermedad Infantil por Almacenamiento de Ácido Fitánico, Enfermedad de Refsum Infantil, Espasmos Infantiles, Miopatía Inflamatoria, Lipodistrofia Intestinal, Quistes Intracraneanos, Hipertensión Intracraneana, Síndrome de Isaac, Síndrome de Joubert, Síndrome de Kearns-Sayre, Enfermedad de Kennedy, Síndrome de Kinsbourne, Síndrome de Kleine-Levin, Síndrome de Klippel-Feil, Síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS), Síndrome de Klüver-Bucy, Síndrome de Korsakoff, Síndrome Amnésico, Enfermedad de Krabbe, Enfermedad de Kugelberg-Welander, Kurú, Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, Síndrome de Landau-Kleffner, Atrapamiento del nervio cutáneo lateral femoral, Síndrome Medular Lateral, Discapacidad de Aprendizaje, Enfermedad de Leigh, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Lesch-Nyhan, Leucodistrofia, Síndrome de Levine-Critchley, Demencia con Cuerpos de Lewy, Enfermedades por Almacenamiento de Lípidos, Lisencefalia, Síndrome de Enclaustramiento, Enfermedad de Lou Gehrig, Secuelas del Lupus Neurológico, Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad de Lyme, Enfermedad Machado-Joseph, Macroencefalia, Manía, Megaloencefalia, Síndrome de Melkersson-Rosenthal, Meningitis y Encefalitis, Enfermedad de Menkes, Meralgia Parestésica, Leucodistrofia Metacromática, Microcefalia, Migraña, Síndrome de Miller Fisher, Infartos mínimos, Miopatías Mitocondriales, Síndrome de Mobius, Amiotrófia Monomélica, Enfermedad de la Neurona Motora, Enfermedad de Moyamoya, Mucolipidosis, Mucopolisacaridosis, Neuropatía Motora Multifocal, Demencia por Múltiples Infartos, Esclerosis Múltiple, Atrofia de Múltiples Sistemas, Atrofia de Múltiples Sistemas con Hipotensión Ortostática, Distrofia Muscular, Miastenia Congénita, Miastenia Gravis, Esclerosis Mielinoclástica Difusa, Encefalopatía Mioclónica de los Niños, Mioclono, Miopatía, Miopatía Congénita, Miopatía Tirotóxica, Miotonía, Miotonía Congénita, Narcolepsia, Neuroacantósis, Neurodegeneración Cerebral por Acumulación de Hierro, Neurofibromatosis, Síndrome Neuroléptico Maligno, Complicaciones Neurológicas del SIDA, Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad de Lyme, Consecuencias Neurológicas de la infección por Citomegalovirus, Manifestaciones Neurológicas de la Enfermedad de Pompe, Secuelas Neurológicas del Lupus, Neuromielitis Óptica, Neuromiotonía, Lipofuscinosis Neuronal Ceroide, Trastornos de la Migración Neuronal, Neuropatía Hereditaria, Neurosarcoidosis, Neurotoxicidad,

Nevo Cavernoso, Enfermedad de Niemann-Pick, Hidrocéfalo con Presión Normal, Neuralgia Occipital, Obesidad, Secuela Oculta del Disrafismo Espinal, Síndrome de Ohtahara, Atrofia Olivopontocerebelosa, Opsoclonus Myoclonus, Hipotensión Ortostática, Síndrome de O'Sullivan-McLeod, Síndrome de Uso Excesivo, Dolor Crónico, Neurodegeneración Asociada a la Pantotenato Quinasa, Síndromes Paraneoplásicos, Parestesias, Enfermedad de Parkinson, Coreoatetosis paroxística, Hemicránea paroxística, Síndrome de Parry-Romberg, Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Síndrome de Pena Shokeir II, Quiste Perineural, Parálisis Periódica, Neuropatía Periférica, Leucomalacia Periventricular, Estado Vegetativo Persistente, Trastornos Profundos del Desarrollo, Enfermedad por Almacenamiento de Ácido Fitánico, Enfermedad de Pick, Síndrome del Nervio Pinzado por el Músculo Piriforme, Tumores de la Pituitaria, Enfermedad de Pompe, Porencefalia, Neuralgia post herpética, Encefalitis postinfecciosa, Síndrome post Polio, Hipotensión Postural, Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática, Atrofia Dentatum Primaria, Esclerosis Lateral Primaria, Afasia Progresiva Primaria, Enfermedad por Priones, Atrofia Hemifacial Progresiva, Ataxia Locomotriz Progresiva, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, Poliodistrofia Esclerosante Progresiva, Parálisis Supranuclear Progresiva, Prosopagnosia, Pseudotumor Cerebri, Síndrome de Ramsay Hunt (anteriormente conocido como), Síndrome de Ramsay Hunt II (anteriormente conocido como), Encefalitis de Rasmussen, Síndrome de Distrofia Simpática Refleja, Enfermedad de Refsum, Enfermedad de Refsum Infantil, Trastornos de Movimientos Repetitivos, Lesiones por Estrés Repetitivo, Síndrome de Piernas Inquietas, Mielopatías Asociadas a Retrovirus, Síndrome de Rett, Síndrome de Reye, Síndrome de Riley-Day, Quistes en la Raíz del Nervio Sacro, Mal de San Vito, Enfermedad de la Glándula Salival, Enfermedad de Sandhoff, Enfermedad de Schilder, Esquizencefalia, Enfermedad de Seitelberger, Trastornos Convulsivos, Demencia Semántica, Displasia Septo-Óptica, Síndrome del Bebé Sacudido, Síndrome de Shingles Shy-Drager, Síndrome de Sjogren, Apnea de Sueño, Enfermedad del Sueño, Síndrome de Sotos, Espasticidad, Espina Bífida, Infarto de la Médula Espinal, Lesión de la Médula Espinal, Tumores de la Médula Espinal, Atrofia Muscular Espinal, Atrofia Espinocerebelosa, Degeneración Espinocerebelar, Síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, Síndrome de Stiff-Person, Degeneración Estriatonigral, Infarto Cerebral, Síndrome de Sturge-Weber, Panencefalitis Esclerosante Subaguda, Encefalopatía Arteriosclerótica Subcortical, Cefalea SUNCT, Trastornos de la Deglución, Corea de Sydenham, Síncope, Esclerosis Espinal Sifilítica, Siringohidromielia, Siringomielia, Lupus Eritematoso Sistémico, Disquinesia Tardía de Tabes Dorsalis, Quistes de Tarlov, Enfermedad de Tay-Sachs, Arteritis Temporal, Síndrome de la Médula Espinal Atada, Miotonía de Thomsen, Síndrome de la

Salida Torácica, Miopatía Tirotóxica, Tic Doloroso, Parálisis de Todd, Síndrome de Tourette, Ataque de Isquemia Transitoria, Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, Mielitis Transversa, Lesión Cerebral Traumática, Temblor, Neuralgia del Trigémino, Paraparésis Espástica Tropical, Esclerosis Tuberosa, Tumor Vascular Eréctil, Vasculitis que incluyen la Arteritis Temporal, Enfermedad de Von Economo, Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), Enfermedad de Von Recklinghausen, Síndrome de Wallenberg, Enfermedad de Werdnig-Hoffman, Síndrome de Wernicke-Korsakoff, Síndrome de West, Latigazo, Enfermedad de Whipple, Síndrome de Williams, Enfermedad de Wilson, Atrofia Muscular Espinal y Bulbar Ligada al X, o Síndrome de Zellweger.

El término "agente bioactivo" se usa para describir un agente, distinto de un compuesto de acuerdo con la presente descripción, que se usa en combinación con los compuestos de la presente descripción como un agente con actividad biológica para ayudar a efectuar una terapia prevista, la inhibición y/o la prevención/profilaxis para los cuales se usan los presentes compuestos.

El término "sal aceptable farmacéuticamente" se usa a lo largo de la descripción para describir, donde corresponda, una forma de sal de uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales aceptables farmacéuticamente incluyen aquellas que se derivan de ácidos y bases orgánicas o inorgánicas aceptables farmacéuticamente, donde corresponda. Las sales adecuadas incluyen aquellas que se derivan de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tal como sales de calcio, magnesio y amonio, entre muchos otros ácidos y bases bien conocidos en la técnica farmacéutica. De acuerdo con la presente descripción las sales de sodio y potasio son particularmente preferidas como sales de neutralización de los fosfatos.

El término "derivado aceptable farmacéuticamente" se usa a lo largo de la descripción para describir cualquier forma de profármaco aceptable farmacéuticamente (tal como un éster, otro grupo de profármaco amida), que, después de administrarse a un paciente, proporciona directa o indirectamente el presente compuesto o un metabolito activo del presente compuesto.

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

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

El término "alquilo" significará dentro de su contexto un radical o grupo alquilo hidrocarbonado, completamente saturado, de cadena ramificada o cíclico, preferentemente un grupo alquilo de C_1-C_{10}, con mayor preferencia uno de C_1-C_6, alternativamente uno de C_1-C_3, que pueden sustituirse opcionalmente. Los ejemplo de los grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo y ciclohexilo, entre otros.

El término "alquilo inferior" significa los grupos alquilo con no más de seis átomos de carbono.

El término "no sustituido" significará sustituido solo con átomos de hidrógeno. Un intervalo de átomos de carbono que incluye C_0 significa que el carbono está ausente y se reemplaza por H. Por lo tanto, un intervalo de átomos de carbono que es C_0-C_6 incluye átomos de carbonos de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y para C_0, H se encuentra en lugar de carbono. El término "sustituido" u "opcionalmente sustituido" significará independientemente (es decir, cuando se produce más de un sustituyente, cada sustituyente es independiente del otro sustituyente) uno o más sustituyentes (independientemente hasta cinco sustituyentes, preferentemente, hasta tres sustituyentes, con frecuencia 1 o 2 sustituyentes en una porción de un compuesto de acuerdo con la presente descripción y pueden incluir sustituyentes que, además, pueden estar ellos mismos sustituidos) en una posición de carbono (o nitrógeno) en cualquier parte de una molécula dentro del contexto, e incluye como sustituyentes hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano (C≡N), nitro (NO_2), halógeno (preferentemente, 1, 2 o 3 halógenos, especialmente sobre un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferentemente, de C_1-C_{10}, con mayor preferencia, de C_1-C_6), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido, por ejemplo, benzilo o benzoilo), grupo alcoxi (preferentemente, alquilo o arilo de C_1-C_6, que incluye fenilo y fenilo sustituido), tioéter (alquilo o arilo de C_1-C_6), acilo (preferentemente, acilo de C_1-C_6), éster o tioéster (preferentemente, alquilo o arilo de C_1-C_6) que incluye éster de alquileno (de manera que la unión está en el grupo alquileno, en lugar de en la función éster que se sustituye, preferentemente, con un grupo alquilo o arilo de C1-C_6), preferentemente, alquilo o arilo de C_1-C_6, halógeno (preferentemente, F o Cl), amina (que incluye una alquileno amina cíclica de cinco o seis miembros, que incluye además, una alquileno amina de C_1-C_6 o una dialquilo amina de C_1-C_6 cuyos grupos alquilo pueden sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo N(alquilo de C_0-C_6)C(O)(O-alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (que puede sustituirse opcionalmente con una cadena de polietilenglicol a la que se une, además, un grupo alquilo que contiene un solo halógeno, preferentemente, un sustituyente de cloro), hidracina, amido, que se sustituye, preferentemente, con uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 (que incluye una

carboxamida que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6), alcanol (preferentemente, alquilo o arilo de C_1-C_6), o ácido alcanoico (preferentemente, alquilo o arilo de C_1-C_6). Los sustituyentes de acuerdo con la presente descripción pueden incluir, por ejemplo – grupos $SiR_1R_2R_3$ donde cada uno de R_1 y R_2 es como se describe, de cualquier otra manera, en la presente descripción y R_3 es H o un grupo alquilo de C_1-C_6, preferentemente, R_1, R_2, R_3 en este contexto es un grupo alquilo de C_1-C_3 (que incluye un grupo isopropilo o t-butilo). Cada uno de los grupos descritos anteriormente puede unirse directamente a la porción sustituida o, alternativamente, el sustituyente puede unirse a la porción sustituida (preferentemente en el caso de una porción arilo o heteroarilo) a través de un $–(CH_2)_m$ opcionalmente sustituido- o alternativamente un $-(OCH_2)_m$-, $-(OCH_2CH_2)_m$-opcionalmente sustituido o grupo $–(CH_2CH_2O)_m$-, que puede sustituirse con uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente. Los grupos alquileno $–(CH_2)_m$- o los grupos $–(CH_2)_n$- u otras cadenas tal como las cadenas de etilen glicol, como se identificó anteriormente, pueden sustituirse en cualquier lugar de la cadena. Los sustituyentes preferidos en los grupos alquileno incluyen halógeno o grupos alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, de C_1-C_3), que pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C_1-C_6), hasta tres grupos halo (preferentemente F), o una cadena lateral de un aminoácido como se describió, de cualquier otra manera, en la presente descripción y amida opcionalmente sustituida (preferentemente carboxamida sustituida como se describió anteriormente) o grupos uretano (con frecuencia con uno o dos sustituyentes alquilo de C_0-C_6, cuyo grupo(s) puede sustituirse adicionalmente). En ciertas modalidades, el grupo alquileno (con frecuencia un solo grupo metileno) se sustituye con uno o dos grupos alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, preferentemente, un grupo alquilo de C_1-C_4, muy frecuentemente grupos metilo u O-metilo o una cadena lateral de un aminoácido como se describió, de cualquier otra manera, en la presente descripción. En la presente descripción, una porción en una molécula puede sustituirse opcionalmente con hasta cinco sustituyentes, preferentemente, hasta tres sustituyentes. Con frecuencia, en la presente descripción, las porciones que se sustituyen, se sustituyen con uno o dos sustituyentes.

El término "sustituido" (cada sustituyente es independiente de cualquier otro sustituyente) además, significará dentro de su contexto de uso alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, halógeno, amido, carboxamida, sulfona, que incluye sulfonamida, ceto, carboxilo, éster de C_1-C_6 (oxiéster o carboniléster), ceto de C_1-C_6 , uretano -O-C(O)-NR_1R_2 o $–N(R_1)$-C(O)-O-R_1, nitro, ciano y amina (especialmente que incluye un alquileno de C_1-C_6 -NR_1R_2, un mono- o di- alquilo de C_1-C_6 aminas sustituidas con alquilo que pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo). Cada

uno de estos grupos contiene, a menos que se indique de cualquier otra manera, dentro del contexto, entre 1 y 6 átomos de carbono. En ciertas modalidades, los sustituyentes preferidos incluirán por ejemplo, –NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, $-(CH_2)_m-$ (aquí, m y n están en contexto, 1, 2, 3, 4, 5 o 6), -S-, -S(O)-, SO_2- o –NH-C(O)-NH-, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nSH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo de C_1-C_6, $-(CH_2)_nO-$(alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)-$(alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_nOC(O)-$(alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)O-$(alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(OCH_2)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo de C_1-C_6, $-(OCH_2)_nO-$(alquilo de C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)-$(alquilo de C_1-C_6), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, $-S(O)_2-R_S$, $-S(O)-R_S$ (R_S es alquilo de C_1-C_6 o un grupo–$(CH_2)_m-NR_1R_2$), NO_2, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl), en dependencia del contexto de uso del sustituyente. R_1 y R_2 son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (que puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógenos, preferentemente, flúor). El término "sustituido" significará además, dentro del contexto químico del compuesto definido y el sustituyente usado, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido como se describió de cualquier otra manera, en la presente descripción. Los grupos alquileno además, pueden sustituirse como se describe en la presente descripción, preferentemente, con grupos alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (se prefieren metilo, etilo o hidroximetilo o hidroxietilo, porque proporciona un centro quiral), una cadena lateral de un grupo de aminoácidos como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, un grupo amino como se describe en la presente descripción anteriormente, o un grupo uretano O-C(O)-NR_1R_2 donde R_1 y R_2 son como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, aunque, pueden usarse, además, otros muchos grupos como sustituyentes. Varias porciones opcionalmente sustituidas pueden sustituirse con 3 o más sustituyentes, preferentemente, no más de 3 sustituyentes y, preferentemente, con 1 o 2 sustituyentes. Se observa que, en los casos donde, en un compuesto en una posición particular de la molécula se requiere la sustitución (principalmente, debido a la valencia), pero no se indica ninguna sustitución, entonces ese sustituyente se interpreta o entiende como H, a menos que el contexto de la sustitución lo sugiera de cualquier otra manera.

El término "arilo" o "aromático", en el contexto, se refiere a un radical aromático monovalente sustituido (como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción) o no sustituido que tiene un único anillo (*por ejemplo*, benceno, fenil, benzilo) o anillos condensados (por ejemplo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, etcétera) y puede unirse al compuesto de acuerdo con la presente descripción en cualquier posición estable disponible en el anillo(s) o como se indique de cualquier

otra manera en la estructura química presentada. Otros ejemplos de grupos arilo, en contexto, pueden incluir sistemas heterocíclicos de anillos aromáticos, grupos "heteroarilo" que tienen uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo (monocíclicos) tal como imidazol, furilo, pirrol, furanilo, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol o sistemas de anillos fusionados, tal como indol, quinolina, indolizina, azaindolizina, benzofurazan, etcétera, entre otros, que pueden sustituirse opcionalmente como se describió anteriormente. Entre los grupos heteroarilo que pueden mencionarse se incluyen los grupos heteroarilo que contienen nitrógeno, tal como pirrol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, azaindolizina, purina, indazol, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, perimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, benzimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre tal como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno tal como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, tal como tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazan, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, furopirrol, piridoxazina, furopiridina, furopirimidina, tienopirimidina y oxazol, entre otros, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente.

El término "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo, es decir, O, N o S, y puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Por lo tanto, las porciones heteroarilo se incluyen en la definición de heterociclo, en dependencia del contexto de su uso. Los grupos heteroarilo ilustrativos se describieron en la presente descripción anteriormente. Los grupos heterocíclicos no aromáticos ilustrativos para usar en la presente descripción incluyen, por ejemplo, pirrolidinil, pirrolinil, piperidinil, piperazinil, N-metilpiperazinil, pirazolidinil, imidazolidinil, morfolinil, tetrahidropiranil, azetidinil, oxetanil, oxatiolanil, piridona, 2-pirrolidona, etilenurea, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, ftalimida y succinimida, entre otros, como se describe en la presente descripción.

El término "administración conjunta" o "terapia de combinación" significará que se administran al menos dos compuestos o composiciones al paciente al mismo tiempo, de manera que las cantidades o concentraciones efectivas de cada uno de los dos o más compuestos pueden encontrarse en el

paciente en un momento dado en el tiempo. Aunque los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden administrarse conjuntamente a un paciente, al mismo tiempo, el término abarca la administración de dos o más agentes al mismo tiempo o en diferentes momentos, siempre y cuando las concentraciones eficaces de todos los compuestos o las composiciones administrados conjuntamente se encuentren en el sujeto en un momento dado. En ciertos aspectos preferidos de la presente descripción, uno o más de los presentes compuestos descritos anteriormente, se administran conjuntamente en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, que incluye, especialmente, un agente anticancerígeno. En aspectos particulares de la descripción, la administración conjunta de los compuestos resulta en una terapia sinérgica, que incluye la terapia contra el cáncer

La presente descripción describe compuestos bifuncionales que funcionan en la reclusión de proteínas endógenas hacia una ligasa de ubiquitina E3 para la degradación, y métodos para usar estos. En particular, la presente descripción proporciona compuestos bifuncionales o quiméricos para la degradación dirigida de proteínas (PROTAC), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación y de la degradación dirigida de los agregados de la proteína Tau. Una ventaja de los compuestos proporcionados en la presente descripción es que es posible una amplia gama de actividades farmacológicas, consistente en la degradación/inhibición de la proteína Tau.

Como tal, la presente descripción proporciona tales compuestos y composiciones que comprenden una porción de direccionamiento de la ligasa de ubiquitina E3 ("ULM") acoplada a una porción de unión a la proteína Tau ("PTM"), que resulta en la ubiquitinación de la proteína Tau, que conduce a la degradación (y/o inhibición) de la proteína Tau. La presente descripción proporciona, además, una biblioteca de composiciones y el uso de estas.

La presente descripción proporciona compuestos que comprenden un ligando, por ejemplo, una pequeña molécula ligando (es decir, que tiene un peso molecular inferior a 2,000, 1,000, 500, o 200 Dalton), que es capaz de unirse a una ligasa de ubiquitina, tal como como VHL o cereblon. Los compuestos comprenden, además, una porción que es capaz de unirse a la proteína diana, de manera que la proteína diana se ubica en la proximidad de la ligasa de ubiquitina para efectuar la degradación (y/o inhibición) de esa proteína. Una molécula pequeña puede significar, además de lo anterior, que la molécula no es peptidilo, es decir, generalmente no se considera un péptido, por ejemplo, comprende menos de 4, 3 o 2 aminoácidos. De acuerdo con la presente descripción, la molécula PTM, ULM o PROTAC puede ser una molécula pequeña.

En una modalidad, la descripción proporciona una composición útil para regular la actividad de la proteína. La composición comprende una porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina (preferentemente para VHL o celebron) de acuerdo con una estructura química definida y una porción dirigida a la proteína Tau que se unen entre sí, preferentemente, a través de un enlazador, en donde la porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina reconoce una proteína de la vía de la ubiquitina y la porción de direccionamiento reconoce la proteína diana Tau y en donde la porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina se acopla a la porción de direccionamiento de Tau.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una biblioteca de compuestos. La biblioteca comprende más de un compuesto en donde cada composición tiene una porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina (preferentemente, VHL o cereblon) y una porción de direccionamiento a la proteína Tau, en donde ULM se acopla (preferentemente, a través de una porción enlazadora) a Tau, y en donde la porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina reconoce una proteína de la vía de la ubiquitina, en particular, una ligasa de ubiquitina E3.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para ubicar/degradar una proteína diana (por ejemplo, Tau) en una célula. El método comprende administrar una composición bifuncional que comprende una porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina y una porción de direccionamiento, preferentemente, unida a través de una porción enlazadora, como se describió, de cualquier otra manera, en la presente descripción, en donde la porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina se acopla a la porción de direccionamiento y en donde la porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina reconoce una proteína de la vía de la ubiquitina (por ejemplo, VHL, cereblon) y la porción de direccionamiento reconoce la proteína diana (por ejemplo, Tau) de manera que ocurrirá la degradación de la proteína cuando la proteína diana se ubica en proximidad con la ligasa de ubiquitina por lo que resulta en la degradación/inhibición de los efectos de la proteína diana y el control de los niveles de proteína. El control de los niveles de proteína proporcionado por la presente descripción proporciona el tratamiento de un estado o afección de enfermedad, que se modula a través de la proteína diana mediante la disminución del nivel de esa proteína en las células de un paciente.

Aún en otra modalidad, la presente descripción se dirige a un método para tratar a un paciente que lo necesite, estado o afección de una enfermedad modulada a través de una proteína (por ejemplo, Tau) donde la degradación de esa proteína producirá un efecto terapéutico en ese paciente, el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo. El estado o

afección de una enfermedad puede ser una enfermedad causada por un agente microbiano u otro agente exógeno tal como un virus, bacteria, hongo, protozoo u otro microbio o puede ser un estado de enfermedad, que es causado por la sobreexpresión de una proteína, es decir, acumulación o agregación de la proteína Tau, que conduce a un estado y/o afección de una enfermedad.

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos útiles para regular la actividad de la proteína. La composición comprende una ligasa de ubiquitina E3, y una porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina y una porción de direccionamiento a la proteína que se unen o acoplan entre sí, preferentemente, a través de un enlazador, en donde la porción de unión a la proteína de la vía de la ubiquitina reconoce una proteína de la vía de la ubiquitina y la porción de direccionamiento reconoce proteína diana (por ejemplo, Tau). Tales compuestos pueden denominarse en la presente descripción como compuestos PROTAC o PROTAC con la siguiente estructura química general:

ULM—L—PTM,

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos, polimorfos o profármacos aceptables farmacéuticamente,

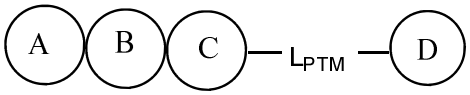
en donde ULM es una pequeña molécula de la porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 que se une a una ligasa de ubiquitina E3;

PTM es una pequeña molécula que comprende una porción de direccionamiento a la proteína Tau que degrada la proteína Tau; y

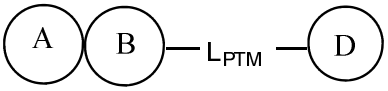
L es un enlace o un grupo químico que une ULM y PTM.

En ciertas modalidades, la porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 se dirige a un miembro del grupo que consiste en Von Hippel-Lindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo 2 del doble minuto de ratón (MLM), y IAP (ILM).

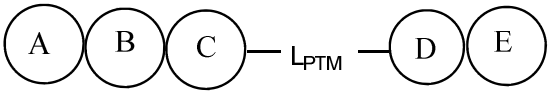
En un aspecto, la descripción proporciona las porciones de unión a la proteína Tau (PTM). En ciertas modalidades, PTM se representa mediante la Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula, VII, Fórmula, VIII, Fórmula IX, Fórmula X, o Fórmula XI:



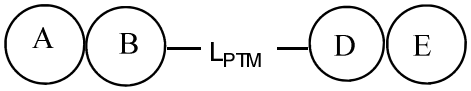
I



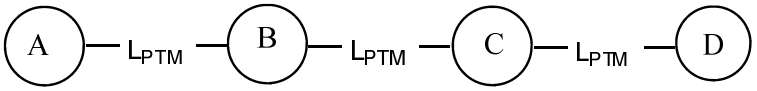
II



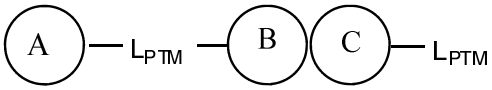
III



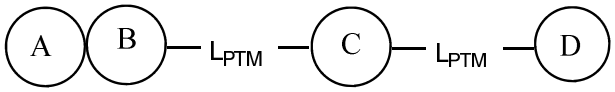
IV



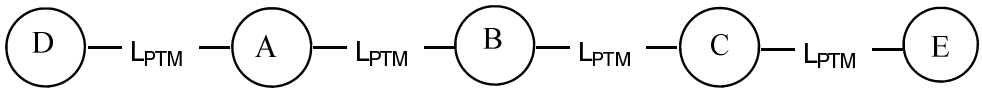
V



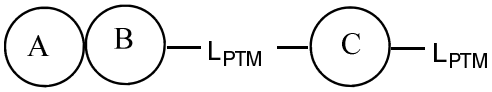
VI



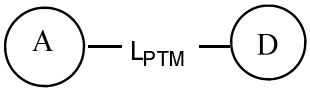
VII



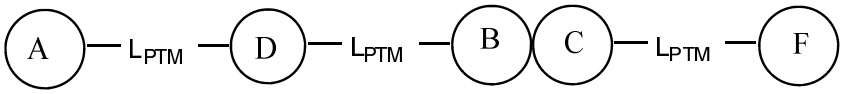
VIII



IX



X



XI

,

en donde:

A, B, C, D, E, y F se seleccionan independientemente de un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, donde el contacto entre los círculos indica la fusión del anillo; y

L_{PTM} se selecciona a partir de a enlace, un alquilo, un alquenilo o un alquinilo, opcionalmente interrumpidos por uno o más anillos (es decir, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo), o uno o más grupos funcionales seleccionados a partir de los grupos -O-, -S-, -NR^1_{PTM}- (donde R^1_{PTM} se selecciona a partir de H o alquilo), -N=N-, -S(O)-, -SO_2-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -$NHSO_2$-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, o -OC(O)NH-, en donde el dicho grupo funcional se ubica opcionalmente en cada extremo del enlazador.

En ciertas modalidades, los anillos de arilo o heteroarilo de A, B, C, D, E, y F de PTM se sustituyen opcionalmente con 1–3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo, y ciano, en donde los dichos grupos alquilo y alquenilo se sustituyen opcionalmente.

En ciertas modalidades, los anillos de al menos uno de A, B, C, F, o una de sus combinaciones se seleccionan a partir de anillos de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos;

En ciertas modalidades, la PTM tiene la estructura química de la Fórmula I, en donde:

los anillos A, B y C son independientemente anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;

L_{PTM} se selecciona a partir de un enlace o un alquilo, y

D se selecciona de un arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 6 miembros,

en donde A, B, C y D se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o ciano.

En ciertas modalidades adicionales la PTM tiene la estructura química de la Fórmula I, en donde:

A y C son un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros;

B es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

L_{PTM} es un enlace; y

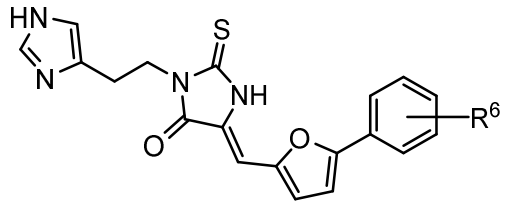
D es un anillo heteroarilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 6 miembros;

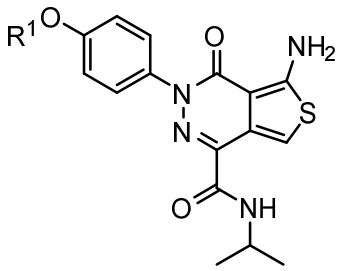
en donde cada uno de A, B, C y D se sustituye opcionalmente independientemente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino o ciano, y en donde un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono, al que se une directamente cualquier otro heteroátomo.

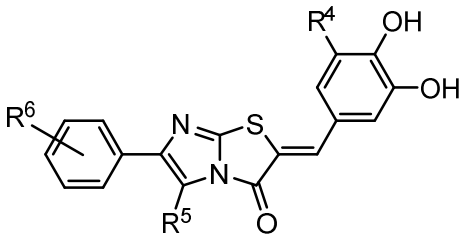
En otras modalidades, la PTM tiene la estructura química de la Fórmula III o IV, en donde A, B y C son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros, L_{PTM} se selecciona a partir de un enlace o un alquilo, y D y E son anillos de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionados, en donde A,

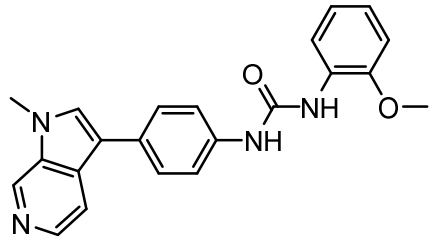
B, C, D y E se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o ciano.

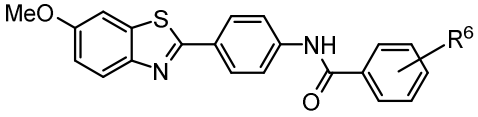
En ciertas modalidades, la PTM se representa mediante la siguiente estructura química:

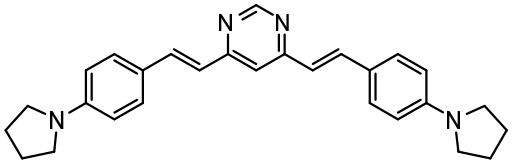


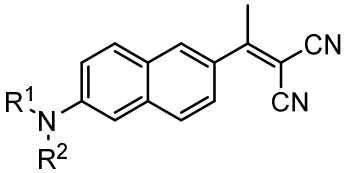


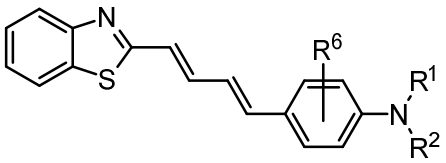


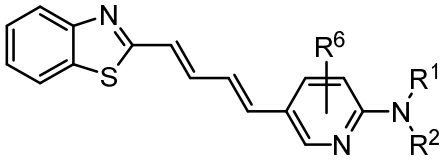


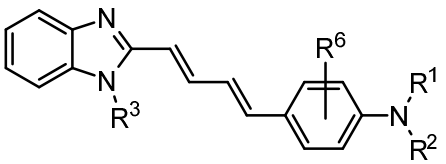


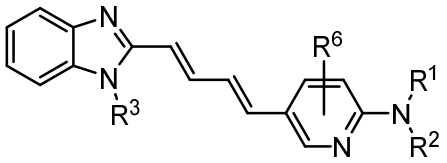


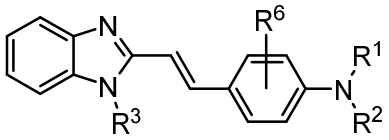
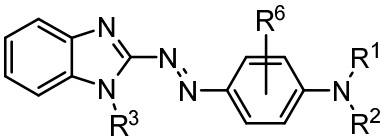
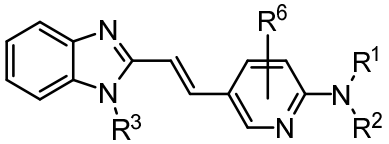
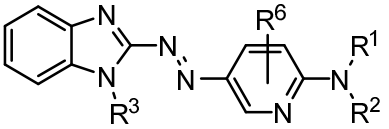
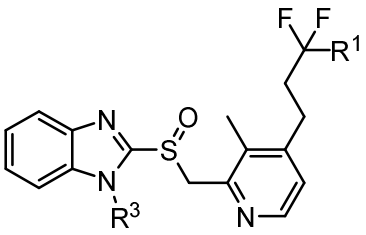
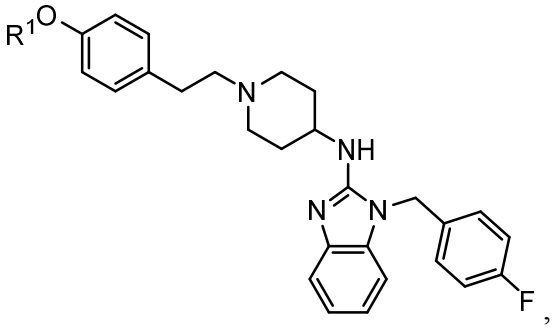










en donde:

R^1, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo;

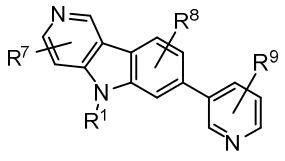
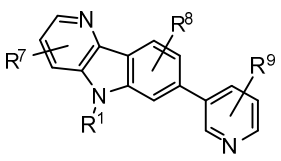
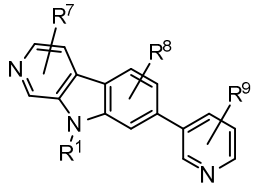
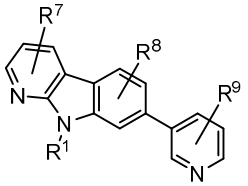
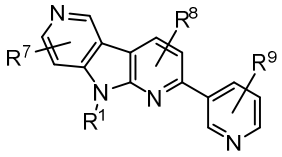
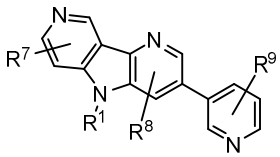
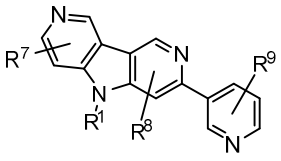
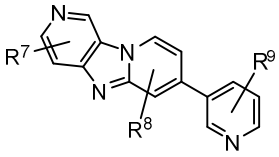
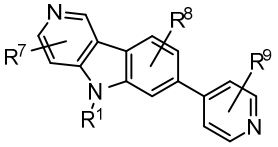
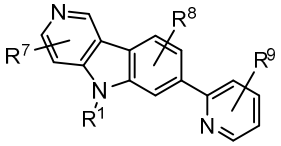
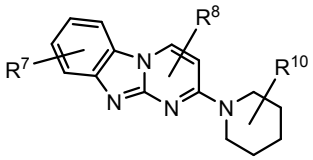
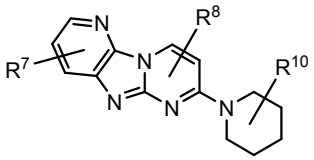
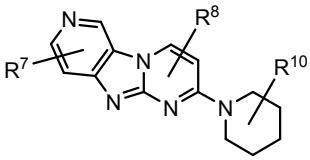
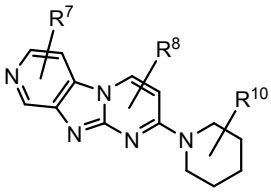
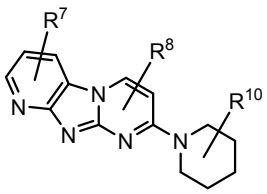
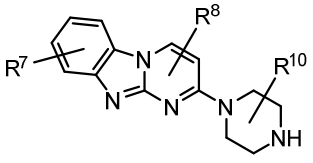
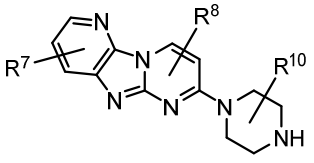
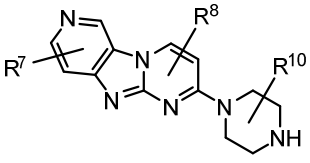
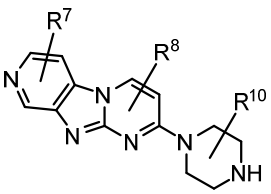
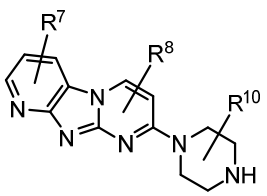
R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo y halógeno; y

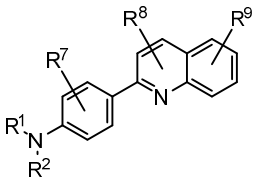
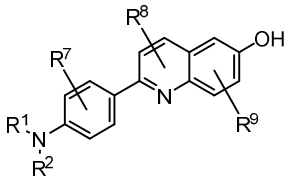
R^6 es 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, metilo, etilo y halógeno,

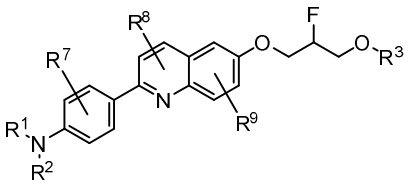
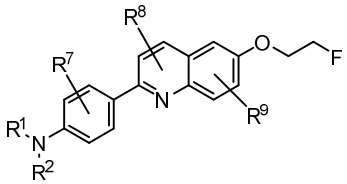
en donde la PTM se acopla a una ULM mediante L.

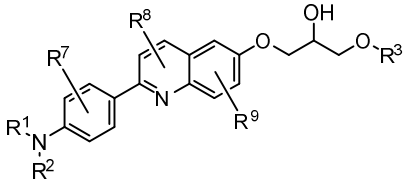
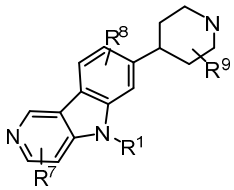
En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, la PTM se acopla covalentemente a uno o más grupos ULM (VLM o CLM), o a un enlazador al que se unen uno o más grupos ULM (VLM o CLM) como se describe en la presente descripción.

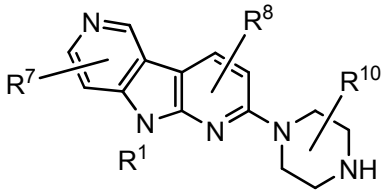
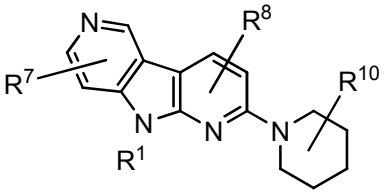
En ciertas modalidades, la PTM se representa mediante la estructura química:

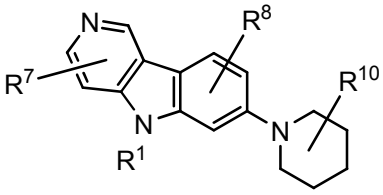
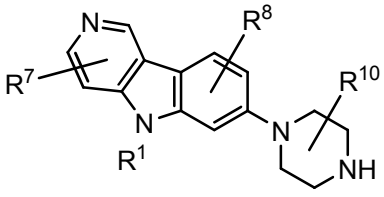
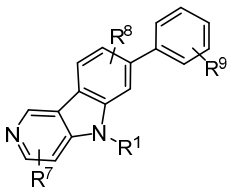





















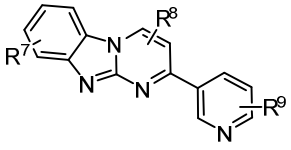
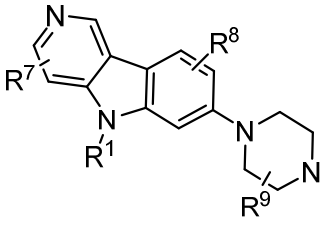
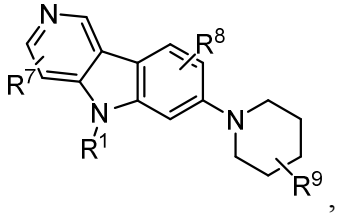



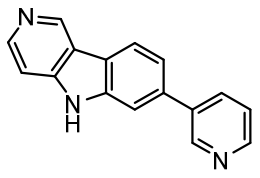
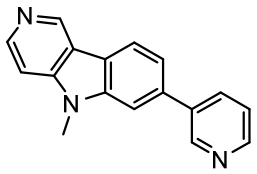
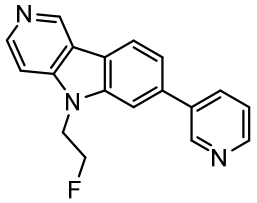
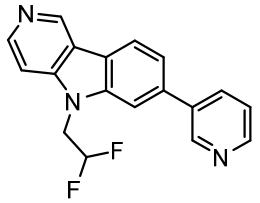
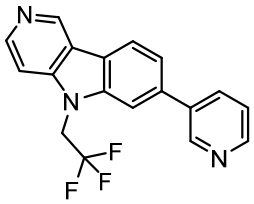
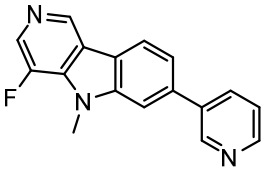
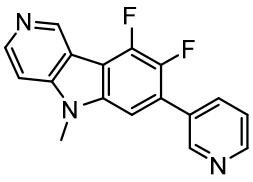
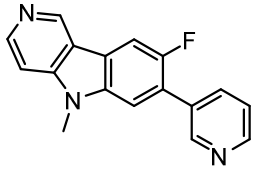
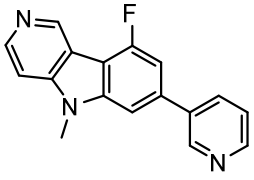
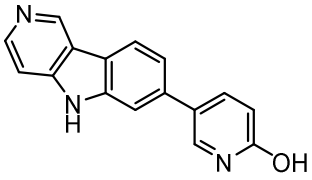
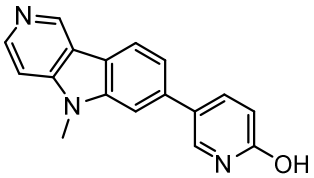
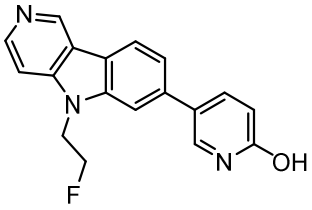
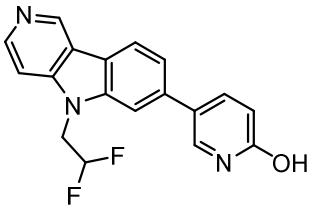
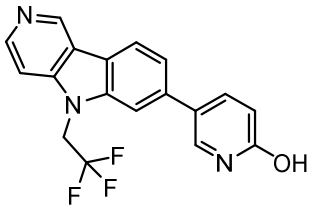
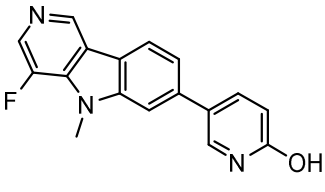
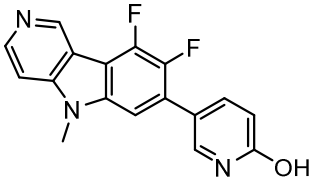
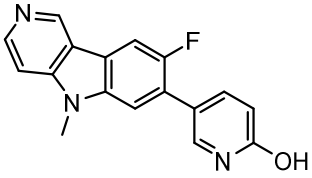
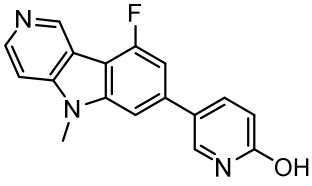
,

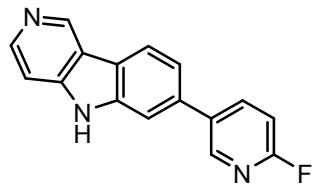
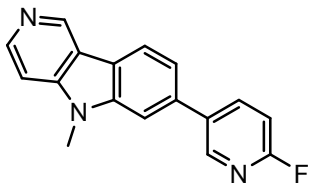
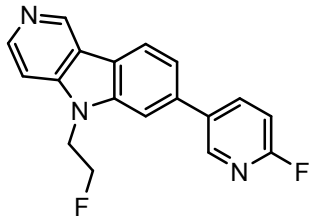
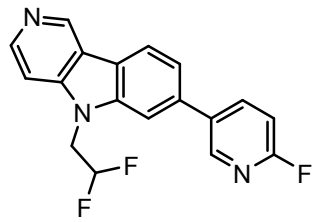
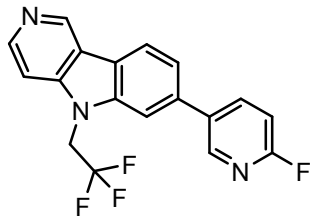
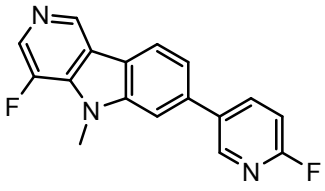
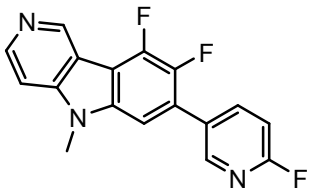
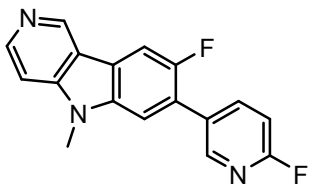
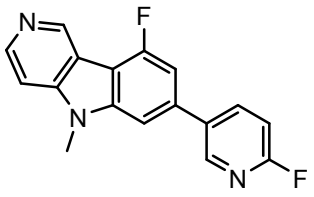
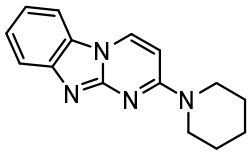
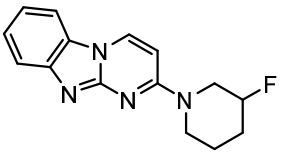
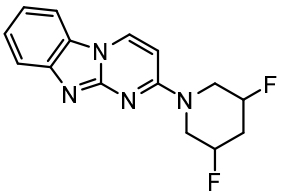
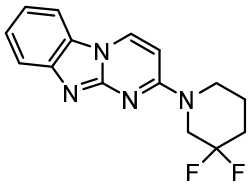
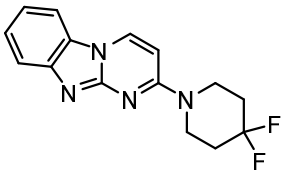
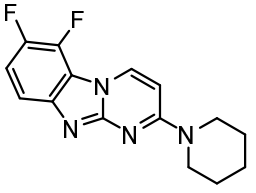
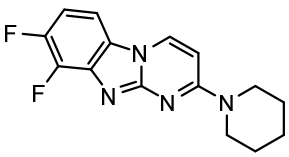
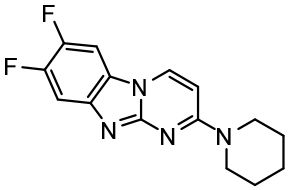
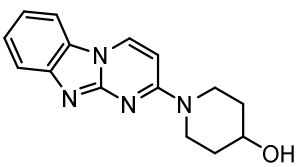
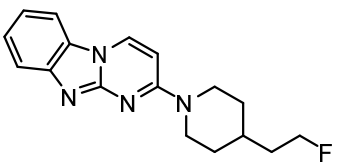
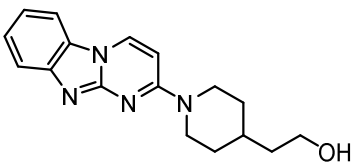
en donde:

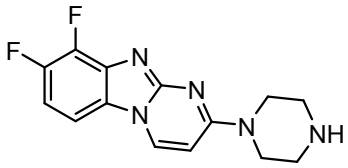
R^1, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; y

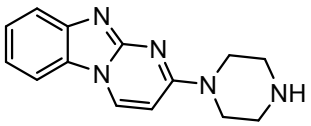
R^7, R^8, R^9 y R^{10} son 1 a 8 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, o ciano opcionalmente sustituido, y en donde la PTM se acopla a una ULM (VLM o CLM) mediante L.

En ciertas modalidades adicionales, la PTM se representa mediante la estructura química:

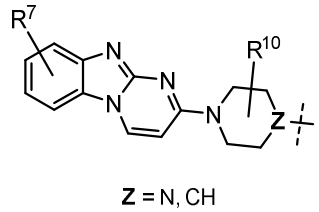



















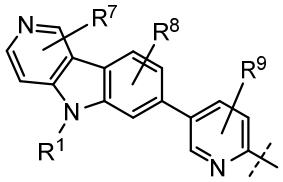
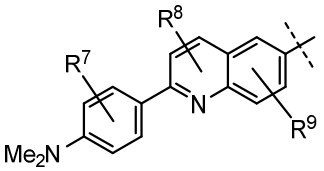
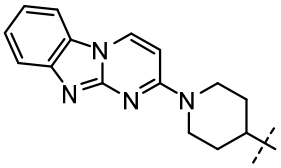
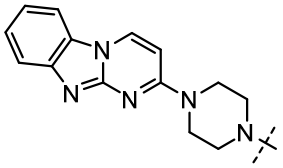
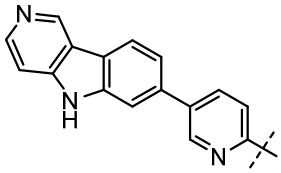
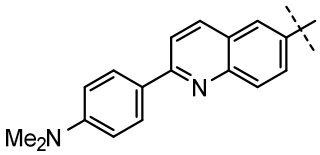

























En ciertas modalidades el punto de unión del enlazador a PTM es como se indica mediante las líneas de puntos:



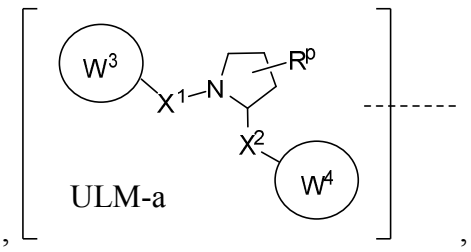







.

VLM ilustrativas:

En un aspecto la ULM es VHL.

En ciertas modalidades de los compuestos como se describe en la presente descripción, la ULM es VLM y comprende una estructura química seleccionada del grupo ULM-a:



en donde:

donde una línea de puntos indica la unión de al menos una PTM, otra ULM o VLM o CLM (es decir, ULM' o VLM' o CLM'), o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM, una ULM' o VLM' o CLM' al otro extremo del enlazador;

X^1, X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, y SO_2;

R^{Y3}, R^{Y4} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6} alcoxil);

R^P es 1, 2, o 3 grupos, seleccionado cada uno independientemente del grupo H, halo, -OH, alquilo de C_{1-3} ;

W^3 se selecciona del grupo de un –T-$N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, un –T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, –T-Arilo, un –T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –T-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-T-Heterociclo opcionalmente sustituido;

X^3 es C=O, R^1, R^{1a} , R^{1b}

R^1, R^{1a} , R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, grupo alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halo o grupos -OH, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})$C=O, $N(R^{Y3}R^{Y4})$C=S, $N(R^{Y3}R^{Y4})$SO, y $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

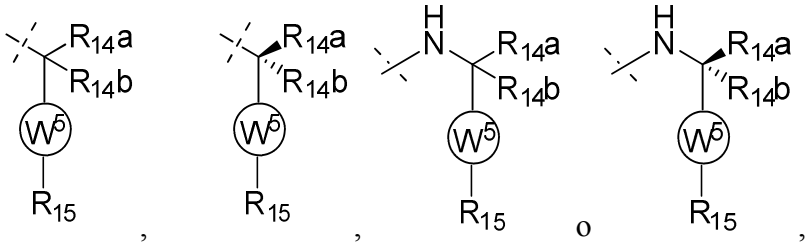
donde T se une covalentemente a X1;

W^4 es -NR1-T-Arilo opcionalmente sustituido, grupo -NR1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR1-T-Heterociclo opcionalmente sustituido, donde -NR1 se une covalentemente a X2 y R1 es H o CH3, preferentemente, H.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, T se selecciona del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo–$(CH_2)_n$-, en donde cada uno de los grupos metilenos se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos o los grupos -OH o una cadena lateral de aminoácido opcionalmente sustituida; y

n es 0 a 6, a menudo 0, 1, 2, o 3, preferentemente 0 o 1.

En ciertas modalidades, W^4 es



, , o ,

o en donde $R_{14a,}$ $R_{14b,}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, W^5 se selecciona del grupo de un fenil o un heteroarilo de 5-10 miembros,

R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo;

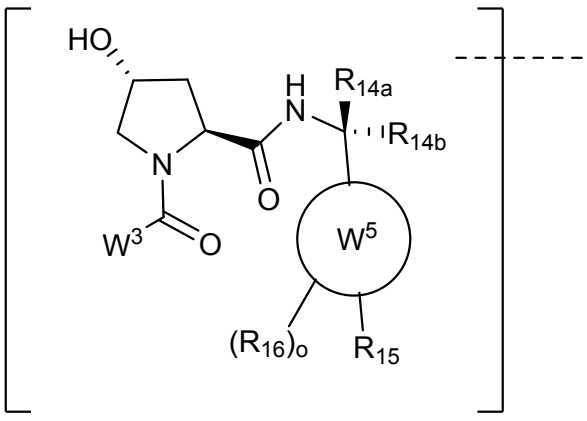
En modalidades adicionales, los sustituyentes W^4 para usar en la presente descripción incluyen, además, específicamente (y sin limitarse a los compuestos específicos descritos) los sustituyentes W^4 que se encuentran en los compuestos identificados descritos en la presente descripción. Cada uno de esos sustituyentes W^4 puede usarse junto con cualquier número de sustituyentes W^3 cada uno de los cuales se describe en la presente descripción.

En ciertas modalidades adicionales, la ULM-a, se sustituye opcionalmente por grupos 1-3 R^P en la porción de pirrolidina. Cada R^P es independientemente H, halo, -OH, alquilo de C1-3.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, los W^3, W^4 pueden acoplarse covalentemente independientemente a un enlazador que se une a uno o más grupos PTM.

y en donde la línea de puntos indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.

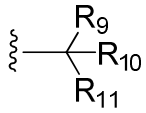
En ciertas modalidades, la ULM es VHL y se representa mediante la estructura:



,

en donde:

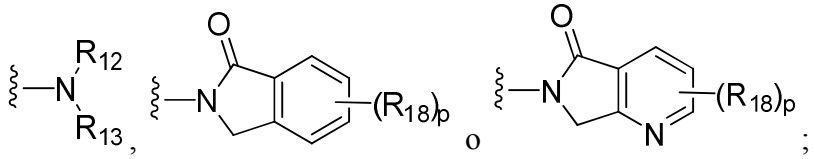
W^3 se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o



;

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo, o R_9, R_{10}, y el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se selecciona del grupo que consiste en un heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,



;

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido;

$R_{14a,}$ $R_{14b,}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona del grupo que consiste en a fenilo o un heteroarilo de 5-10 miembros,

R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo (cada uno opcionalmente sustituido independientemente);

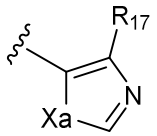
R_{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxi, o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

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

R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y

p es 0, 1, 2, 3, o 4, y en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.

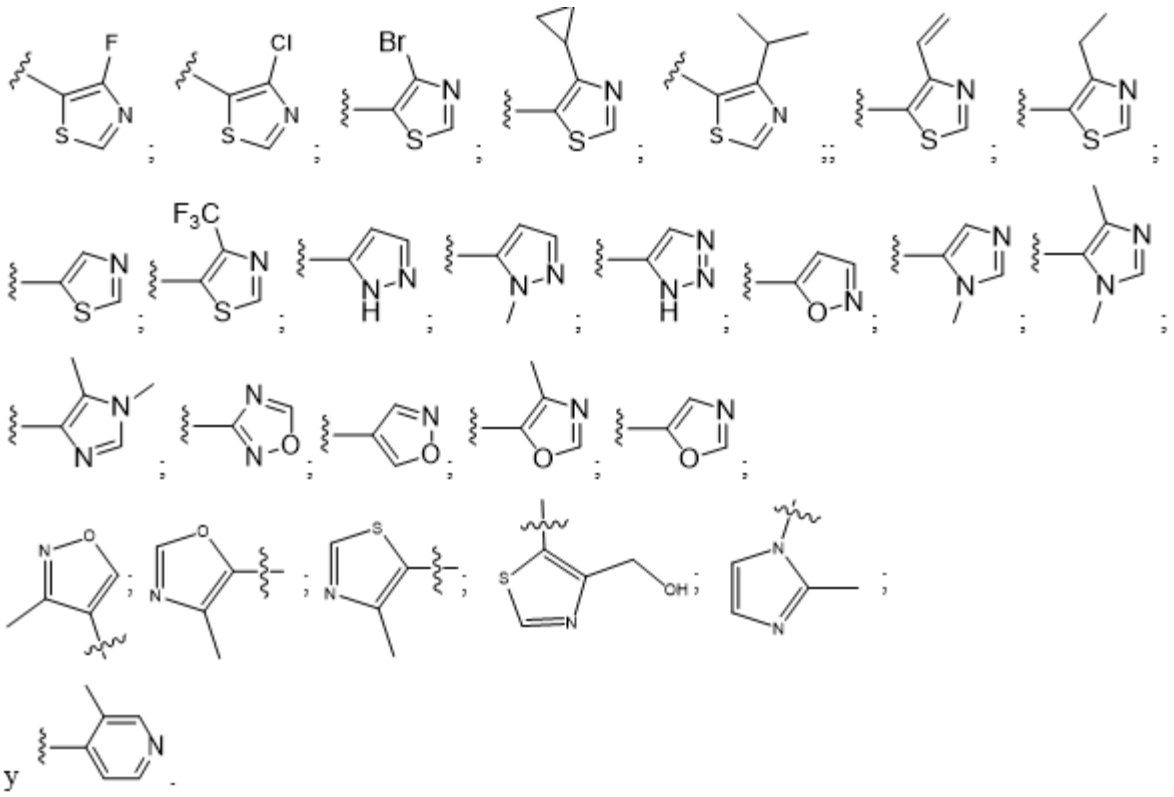
En ciertas modalidades, R_{15} es



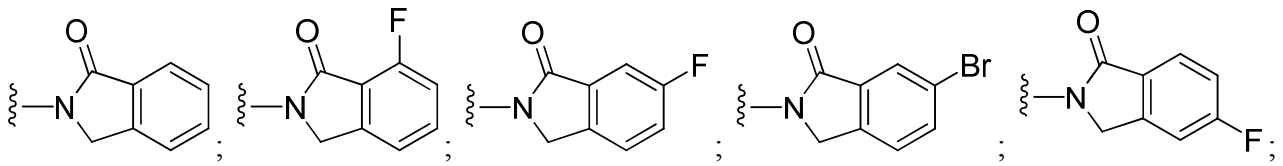
en donde R_{17} es H, halo, cicloalquilo de C_{3-6}opcionalmente sustituido, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, y haloalquilo de C_{1-6}; y Xa es S u O.

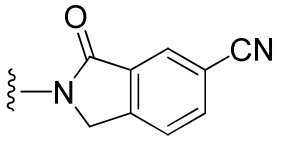
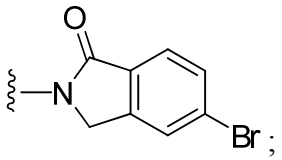
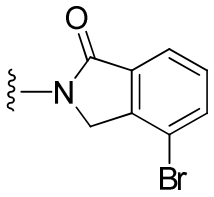
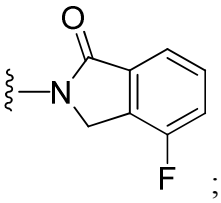
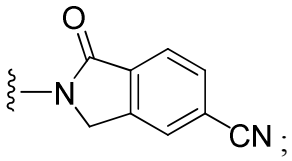
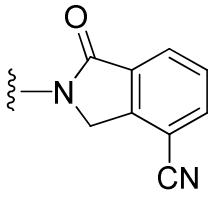
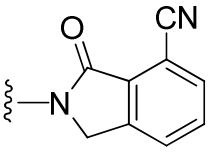
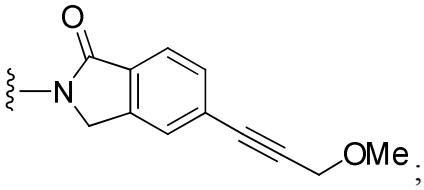
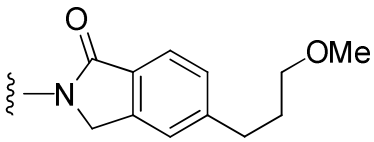
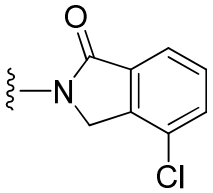
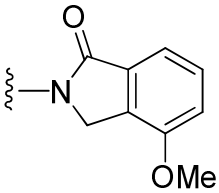
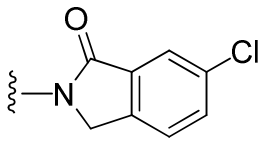
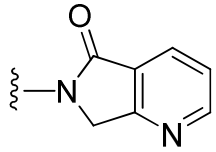
En ciertas modalidades, R_{17} se selecciona del grupo metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilo.

En ciertas modalidades adicionales, R_{15} se selecciona del grupo que consiste en:

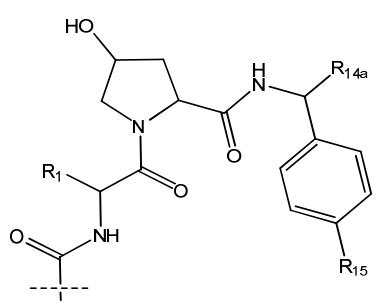
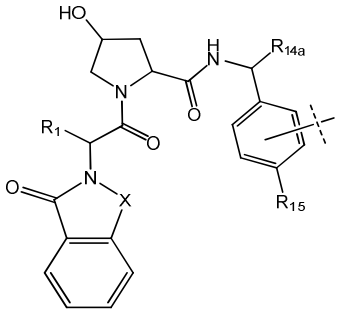
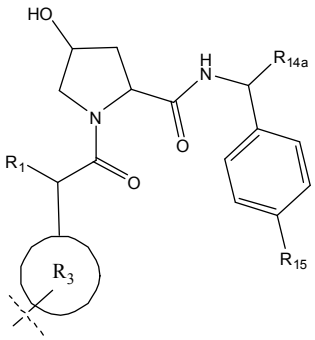


En ciertas modalidades, R_{11} se selecciona del grupo que consiste en:




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; y

.

En ciertas modalidades, la ULM tiene una estructura química selecciona del grupo:


,



en donde:

R_1 es H, etilo, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo;

R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo;

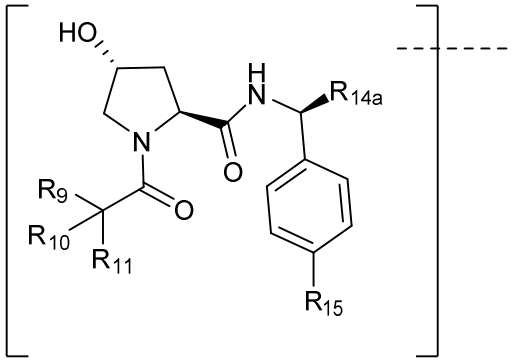
R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo;

X es C, CH_2, o C=O

R_3 es un enlace o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

en donde la línea de puntos indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la (ULM-a).

En ciertas modalidades, la ULM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



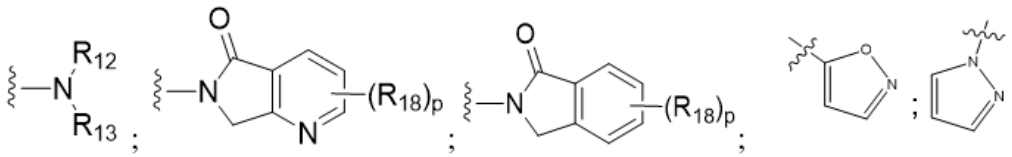
en donde:

R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo;

R_9 es H;

R_{10} es H, etilo, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R11 es



o heteroarilo opcionalmente sustituido;

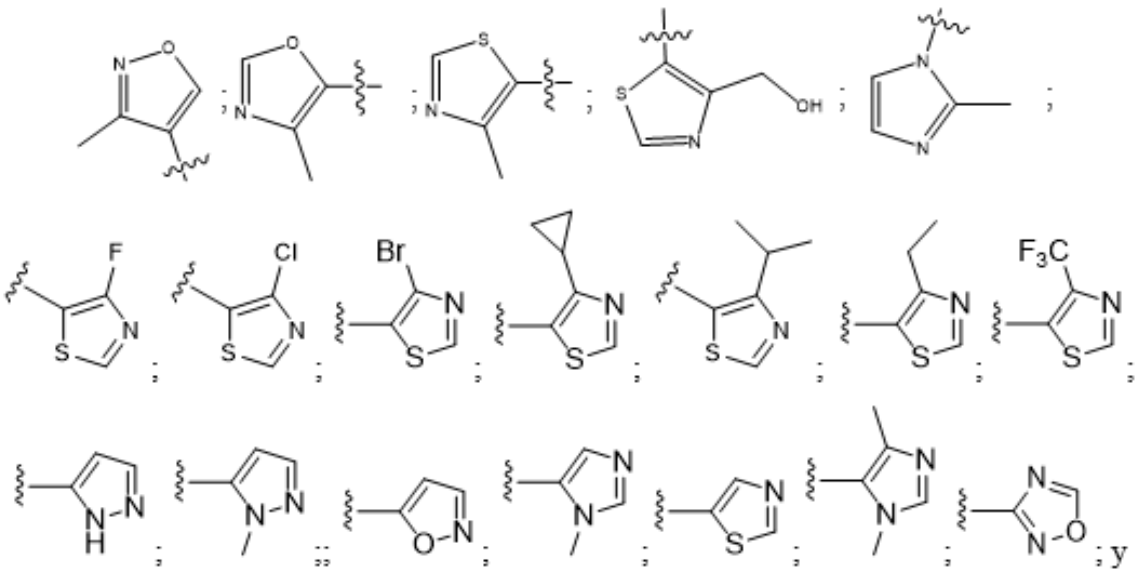
p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R_{18} es independientemente halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador;

R12 es H, C=O;

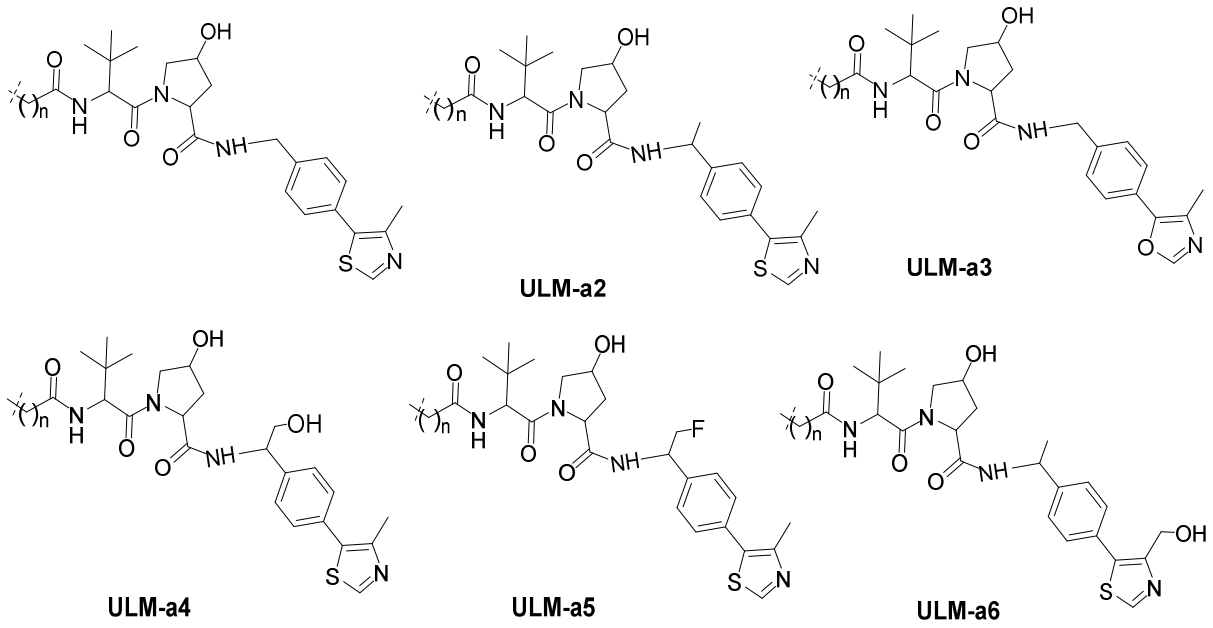
R13 es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquilo)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido,

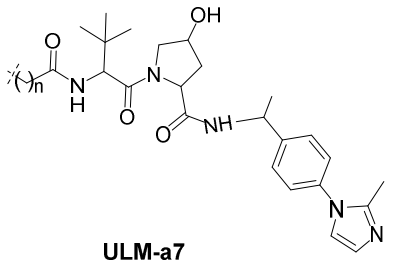
R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, Cl, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido;



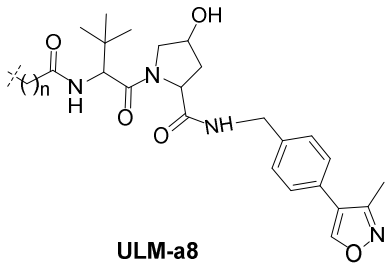
en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.

En ciertas modalidades, la ULM se selecciona de las siguientes estructuras:

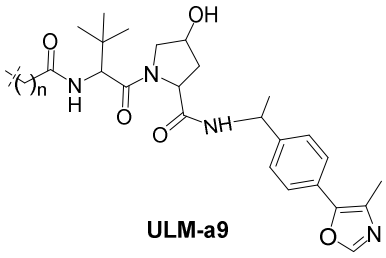




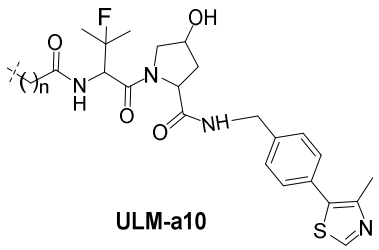
ULM-a7



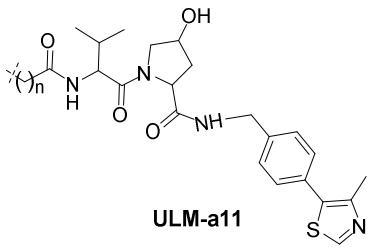
ULM-a8



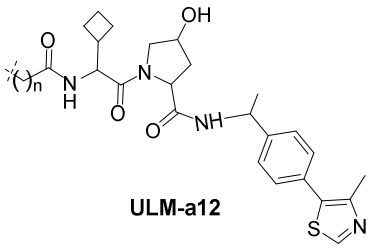
ULM-a9



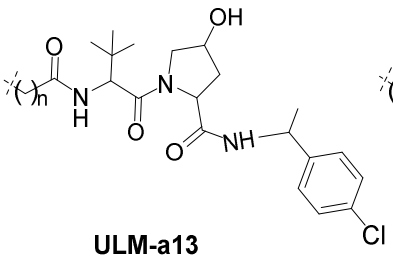
ULM-a10



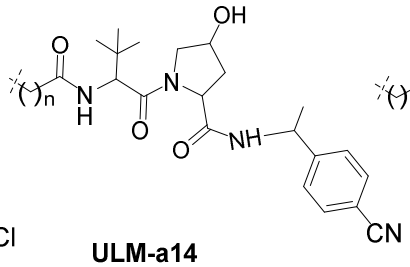
ULM-a11



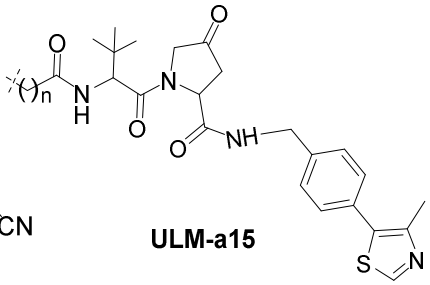
ULM-a12



ULM-a13



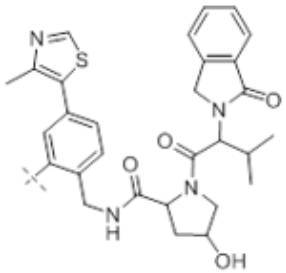
ULM-a14



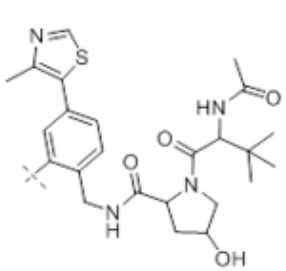
ULM-a15

donde n es 0 o 1.

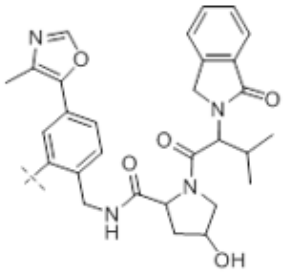
En ciertas modalidades, la ULM se selecciona de las siguientes estructuras:



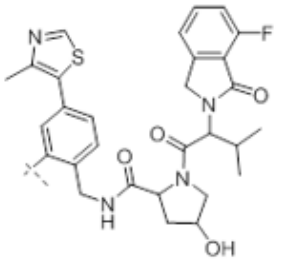
ULM-b1



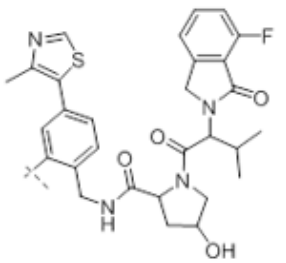
ULM-b2



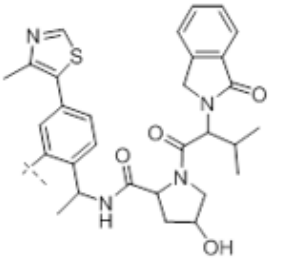
ULM-b3



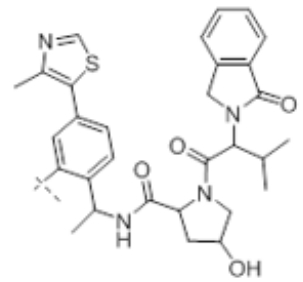
ULM-b4



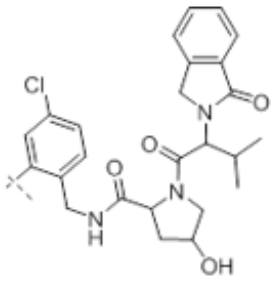
ULM-b5



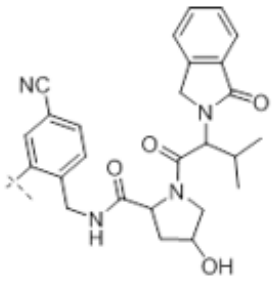
ULM-b6



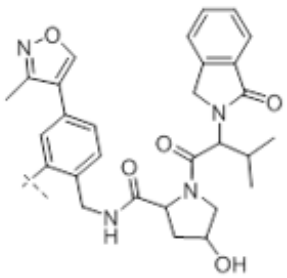
ULM-b7



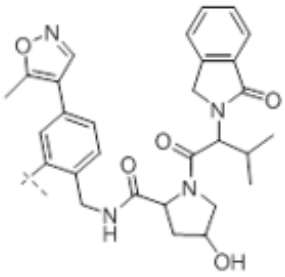
ULM-b8



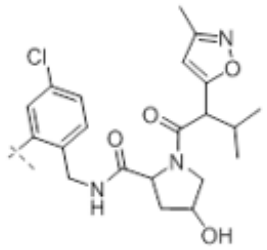
ULM-b9



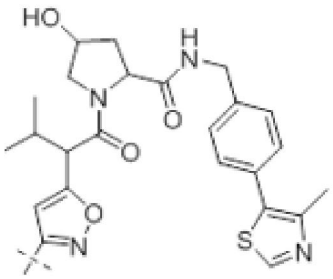
ULM-b7



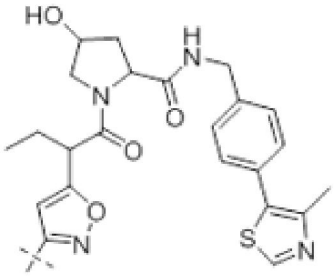
ULM-b8



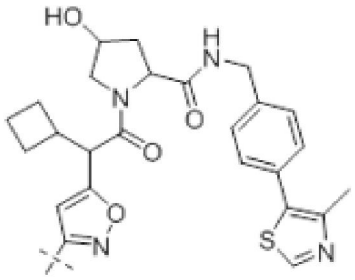
ULM-b9



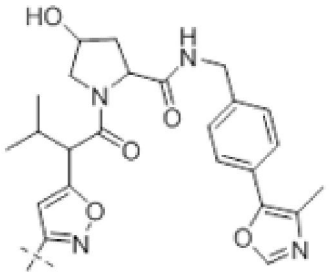
ULM-c1



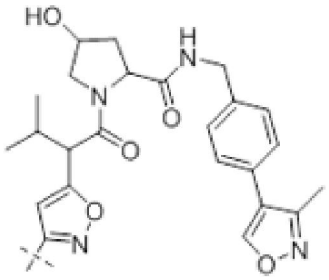
ULM-c2



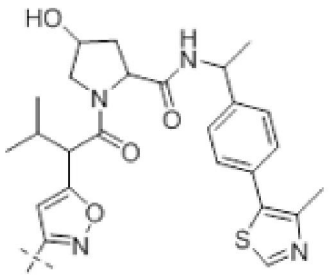
ULM-c3



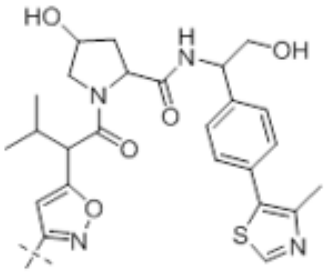
ULM-c4



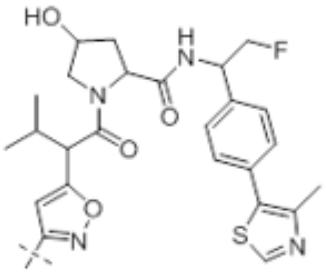
ULM-c5



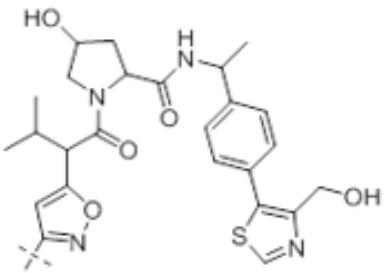
ULM-c6



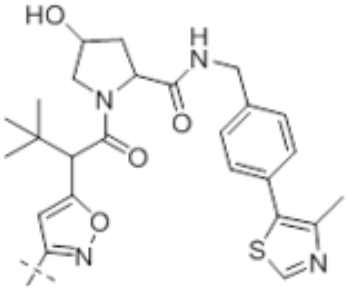
ULM-c7



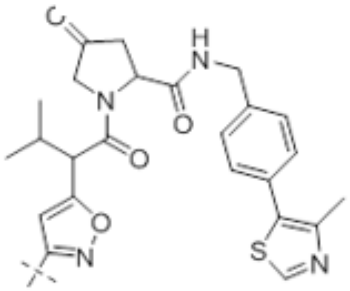
ULM-c8



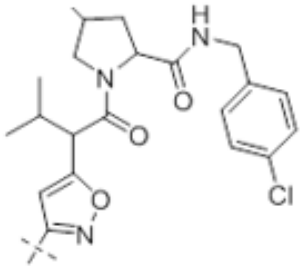
ULM-c9



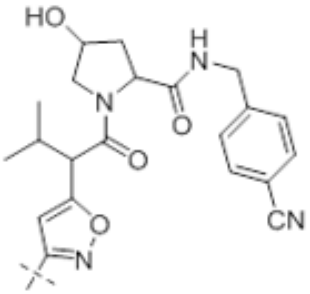
ULM-cl0



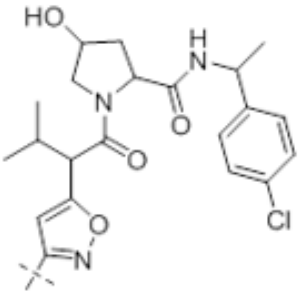
ULM-cl1



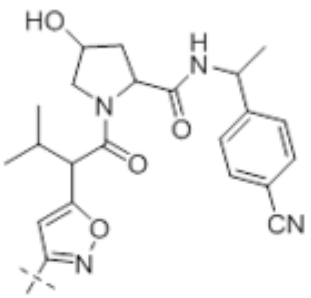
ULM-cl2



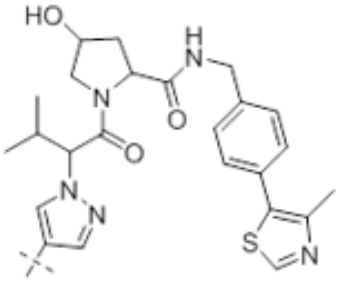
ULM-cl3



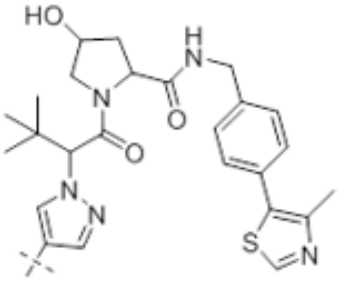
ULM-cl4



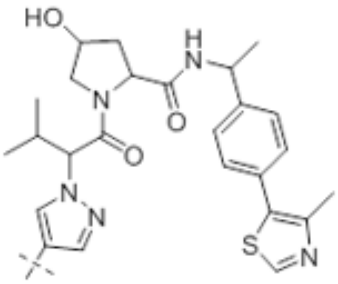
ULM-cl5



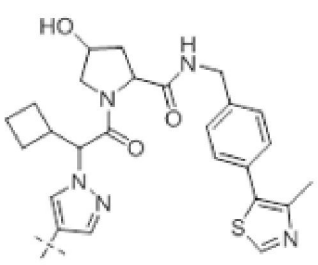
ULM-d1



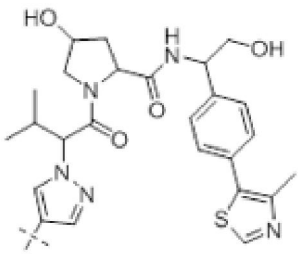
ULM-d2



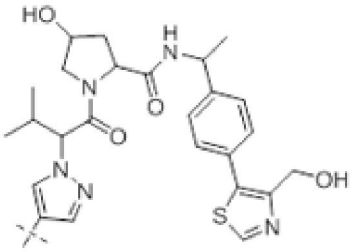
ULM-d3



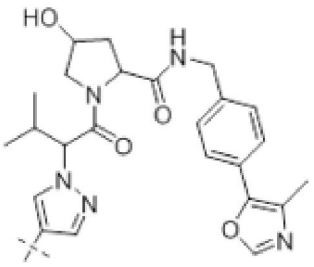
ULM-d4



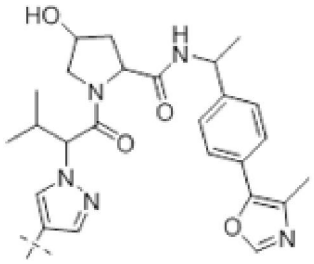
ULM-d5



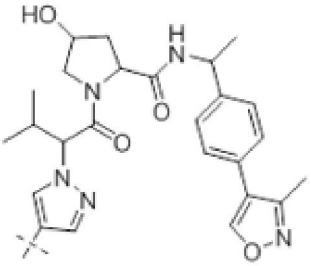
ULM-d6



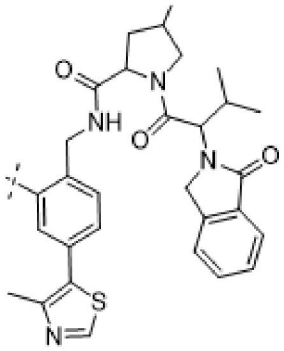
ULM-d7

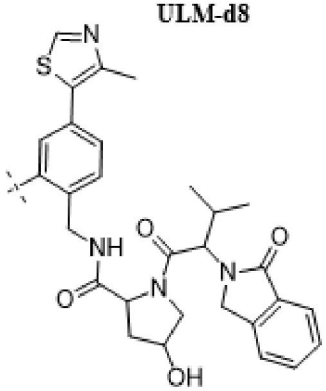


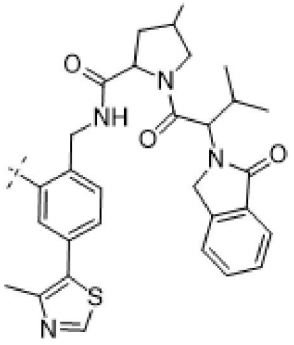
ULM-d8

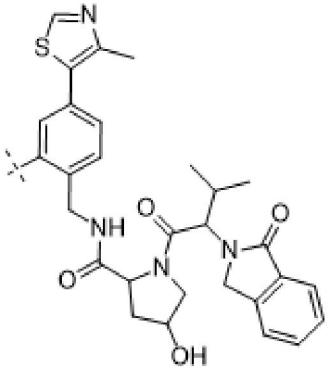


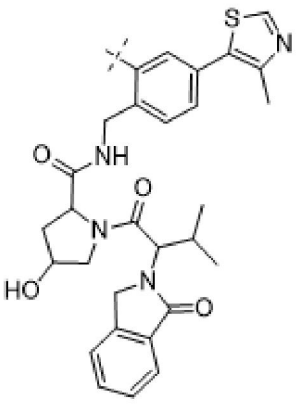
ULM-d9











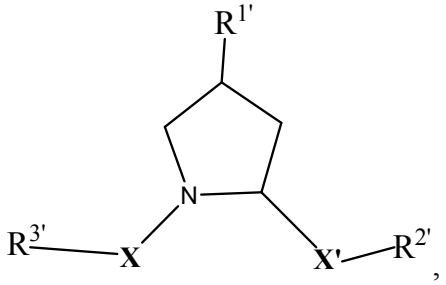
en donde el anillo fenilo en la ULM-a1 hasta la ULM -a15, ULM -b1 hasta la ULM-b12, ULM-c1 hasta la ULM-c15 y ULM-d1 hasta la ULM-d9 se sustituye opcionalmente con grupos fluor, alquilo inferior y alcoxi, y en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una

PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM-a.

En una modalidad, el anillo fenil en la ULM-a1 hasta la ULM-a15, ULM-b1 hasta la ULM-b12, ULM-c1 hasta la ULM-c15 y ULM-d1 hasta la ULM-d9 puede funcionalizarse como el éster para hacer de este una parte del profármaco.

En ciertas modalidades, el grupo hidroxilo en el anillo de pirrolidina de ULM-a1 hasta la ULM-a15, ULM-b1 hasta la ULM-b12, ULM-c1 hasta la ULM-c15 y ULM-d1 hasta la ULM-d9, respectivamente, comprenden una porción profármaco unida al éster.

En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, la ULM y donde está presente, la ULM', son cada una independientemente un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-g

en donde:

$R^{1'}$ de ULM-g es un grupo alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$OH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$SH opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, grupo $(CH_2)_n$-WCOCW-(alquilo de C_0-C_6) opcionalmente sustituido que contiene una porción epóxido WCOCW donde cada W es independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_3, un -$(CH_2)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$OC(O)-NR_1R_2opcionalmente sustituido, -$(CH_2O)_n$H, un -$(CH_2)_n$OC(O)-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2)_n$O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_n$C(O)-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, -$(CH_2CH_2O)_n$H, un -$(CH_2CH_2O)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2CH_2)_n$O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

un -$(OCH_2CH_2)_nNHC(O)$-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, un -SO_2R_S opcionalmente sustituido, un $S(O)R_S$ opcionalmente sustituido, NO_2, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente, F o Cl);

R_1 y R_2 de ULM-g son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (preferentemente fluor);

R_S de ULM-g es un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo -$(CH_2)_mNR_1R_2$;

X y X' de ULM-g son cada uno independientemente C═O, C═S, -S(O), $S(O)_2$, (preferentemente X y X' son ambos C═O);

$R^{2'}$ de ULM-g es un grupo alquilo –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ opcionalmente sustituido, un grupo –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo -$X^{R2'}$ opcionalmente sustituido; un grupo arilo -$X^{R2'}$- opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R2'}$- opcionalmente sustituido; un grupo Heterociclo -$X^{R2'}$- opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;

$R^{3'}$ de ULM-g es un alquilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-

alquilo opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un -O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido; grupo alquilo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$, un grupo arilo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-opcionalmente sustituido, un grupo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Heterociclo' opcionalmente sustituido, un grupo alquilo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-opcionalmente sustituido, un grupo arilo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-opcionalmente sustituido, un grupo Heteroarilo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-opcionalmente sustituido, un grupo heterociclo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-opcionalmente sustituido, un grupo alquilo -$X^{R3'}$- opcionalmente sustituido; un grupo arilo -$X^{R3'}$- opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo -$X^{R3'}$- opcionalmente sustituido; un grupo Heterociclo -$X^{R3'}$- opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;

R_{1N} y R_{2N} de ULM-g son cada una independientemente H, alquilo de C_1-C_6 que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo y hasta tres grupos halógeno o un grupo –$(CH_2)_n$-Arilo, –$(CH_2)_n$-Heteroarilo o –$(CH_2)_n$-Heterociclo opcionalmente sustituido;

V de ULM-g es O, S o NR_1;

R_1 de ULM-g es el mismo que arriba;

R^1 y $R_{1'}$ de ULM-g son cada uno independientemente H o un grupo alquilo de C_1-C_3;

$X^{R2'}$ y $X^{R3'}$ de ULM-g son cada uno independientemente un grupo cicloalquilo –$CH_2)_n$-, –$CH_2)_n$-$CH(X_v)=CH(X_v)$- (cis o trans), –$CH_2)_n$-CH≡CH-, -$(CH_2CH_2O)_n$- o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido, donde X_v es H, un halo o un grupo alquilo de C_1-C_3 que se sustituye opcionalmente;

cada m de ULM-g es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

cada m' de ULM-g es independientemente 0 o 1;

cada n de ULM-g es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

cada n' de ULM-g es independientemente 0 o 1;

cada u de ULM-g es independientemente 0 o 1;

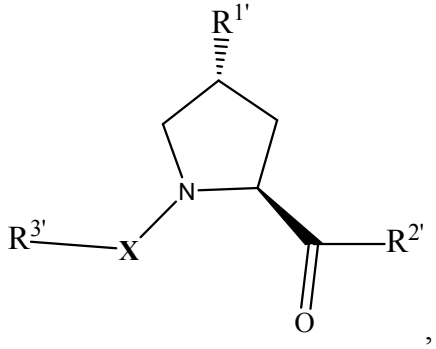
cada v de ULM-g es independientemente 0 o 1;

cada w de ULM-g es independientemente 0 o 1; y

una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de ULM-g se modifican opcionalmente para unirse covalentemente al grupo PTM mediante un grupo enlazador cuando PTM no es ULM', o cuando

PTM es ULM', una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de cada una de ULM y ULM' se modifican opcionalmente para unirse covalentemente entre sí, directamente o mediante un grupo enlazador, o una sal, estereoisómero, solvato o polimorfo aceptable farmacéuticamente de estos.

En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, la ULM y cuando está presente, la ULM', son cada una independientemente un grupo de acuerdo con la estructura química:



,

ULM-h

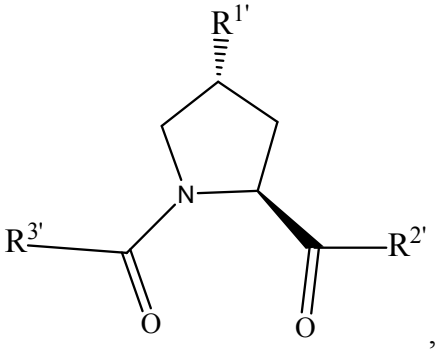
en donde:

cada una de $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ de ULM-h son las mismas como anteriormente, y X es un grupo C=O, C=S, -S(O) o un grupo $S(O)_2$, con mayor preferencia un grupo C=O, y

una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$y $R^{3'}$ de ULM-h se modifican opcionalmente para unir un grupo enlazador el que, posteriormente, se une covalentemente al grupo PTM cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ de cada una de ULM y ULM' se modifican opcionalmente para unirse covalentemente entre sí, directamente o mediante un grupo enlazador, o

o una sal, enantiómero, diastereómeros, solvato, o polimorfo aceptable farmacéuticamente de estos.

En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, la ULM, y cuando está presente, la ULM', son cada una independientemente de acuerdo con la estructura química:



,

ULM-i

en donde:

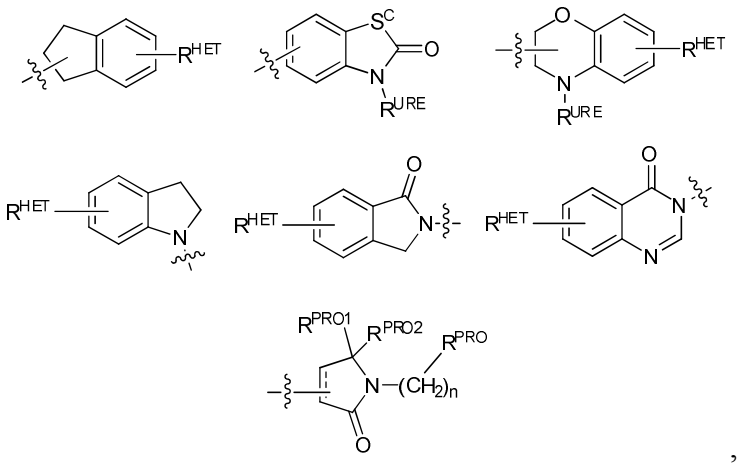
una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ de ULM-I se modifican opcionalmente para unirse a un grupo enlazador el que posteriormente, se une covalentemente al grupo cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ de cada una de ULM y ULM' se modifican opcionalmente para unirse covalentemente entre sí, directamente o mediante un grupo enlazador, o o una sal, enantiómero, diastereómeros, solvato, o polimorfo aceptable farmacéuticamente de estos. En aspectos adicionales preferidos de la invención, $R^{1'}$ de ULM-g hasta ULM-i es, preferentemente, un grupo hidroxilo o un grupo que pueda metabolizarse a grupo hidroxilo o carboxílico, de manera que el compuesto representa una forma profármaco de un compuesto activo. Los grupos $R^{1'}$ ilustrativos preferidos incluyen, por ejemplo, $-(CH_2)_nOH$, grupo alquilo $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6), $-(CH_2)_nCOOH$, $-(CH_2O)_nH$, un $-(CH_2)_nOC(O)$-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o un $-(CH_2)_nC(O)$-O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido, en donde n es 0 o 1. Donde $R^{1'}$ es o contiene un grupo ácido carboxílico, un grupo hidroxilo, o un grupo amino, el grupo hidroxilo, el grupo ácido carboxílico o el amino (cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente) pueden modificarse químicamente posteriormente para proporcionar un enlace covalente con un grupo enlazador al que se une el grupo PTM (que incluye un grupo ULM');

X y X', cuando están presentes, de ULM-g y ULM-h son, preferentemente, un grupo C=O, C=S, -S(O) o un grupo $S(O)_2$, con mayor preferencia un grupo C=O;

$R^{2'}$ de ULM-g hasta ULM-i es preferentemente un T-arilo $-NR^1$ opcionalmente sustituido, un grupo T-Heteroarilo $-NR^1$ opcionalmente sustituido o un T-Heterociclo $-NR^1$ opcionalmente sustituido, donde R^1 es H o CH_3, preferentemente H y T es un grupo $–(CH_2)_n$- opcionalmente sustituido, en donde cada uno de los grupos metilenos pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes, preferentemente, seleccionados de halógeno, una cadena lateral de un aminoácido como se describió de cualquier otra manera en la presente descripción o un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente, uno o dos grupos metilos, que pueden sustituirse opcionalmente; y n es de 0 a 6, a menudo 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0 o 1. Alternativamente, T puede ser, además, un grupo $–(CH_2O)_n$-, un grupo $–(OCH_2)_n$-, un grupo $–(CH_2CH_2O)_n$-, un $–(OCH_2CH_2)_n$- grupo, de los cuales todos los grupos se sustituyen opcionalmente.

Los grupos arilo preferidos para $R^{2'}$ de ULM-g hasta ULM-i incluyen grupos fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos, preferentemente, grupos fenilo, en donde el grupo fenilo o naftilo se conecta opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador,

un halógeno ((preferentemente F o Cl), una amina, monoalquil- o dialquil amina (preferentemente, dimetilamina), F, Cl, OH, COOH, alquilo de C_1-C_6, preferentemente un grupo CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, o CN (cada uno de los cuales puede sustituirse en las posiciones orto-, meta- y/o para- del anillo fenilo, preferentemente, para-), un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el mismo grupo fenilo se conecta opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador), y/o al menos un grupo de F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, o CN (en las posiciones orto-, meta- y/o para- del anillo fenilo, preferentemente para-), un grupo naftil, que puede sustituirse opcionalmente, un heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente un isoxazol opcionalmente sustituido que incluye un isoxazol sustituido en el grupo metilo, un oxazol opcionalmente sustituido que incluye un oxazol sustituido en el grupo metilo, un tiazol opcionalmente sustituido que incluye un triazol sustituido en el grupo metilo, un isotiazol opcionalmente sustituido que incluye un isotiazol sustituido en el grupo metilo, un pirrol opcionalmente sustituido que incluye un pirrol sustituido en el grupo metilo, un imidazol opcionalmente sustituido que incluye un metilimidazol, un benzimidazol o metoxibenzilimidazol opcionalmente sustituido, un oximidazol o metiloximidazol opcionalmente sustituido, un grupo diazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo metildiazol, un grupo tiazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo tiazol sustituido en el grupo metilo, un grupo piridina opcionalmente sustituido que incluye un halo (preferentemente, F) o un grupo piridina sustituido en el grupo metilo, o un grupo oxapiridina (donde el grupo piridina se une al grupo fenilo mediante un oxígeno), un furano opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido, un indol, indolizina o azaindolizina (2, 3, o 4-azaindolizina) opcionalmente sustituido, una quinolina opcionalmente sustituida, un grupo opcionalmente sustituido de acuerdo con la estructura química:



,

en donde:

S^c de ULM-g hasta ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

R^{HET} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido) (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, alquilo de C_1-C_3);

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

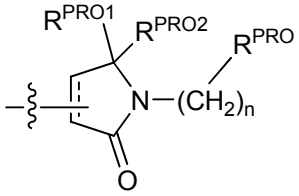
R^{URE} de ULM-g hasta ULM-i es H, un alquilo de C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo de C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo de C_1-C_6) cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres halógenos, preferentemente grupos fluor, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heterociclo opcionalmente sustituido, preferentemente, por ejemplo, piperidina, morfolino, pirrolidina, tetrahidrofurano);

R^{PRO} de ULM-g hasta ULM-i es H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, quinolina, (cada uno preferentemente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente, metilo o un grupo halo, preferentemente, F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

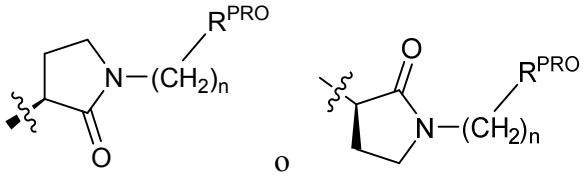
R^{PRO1} y $R^{PRO2 \text{ de ULM-g hasta ULM-i}}$ son cada una independientemente H, un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido o juntos forman un grupo ceto; y

cada n de ULM-g hasta ULM-i es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 (preferentemente 0 o 1), o un heterociclo opcionalmente sustituido, preferentemente tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, piperidina, piperazina o morfolino (cada uno de cuyos grupos cuando se sustituyen, se sustituyen, preferentemente, con un metilo o halo (F, Br, Cl), cada uno de cuyos grupos puede conectarse opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

En ciertos aspectos preferidos,

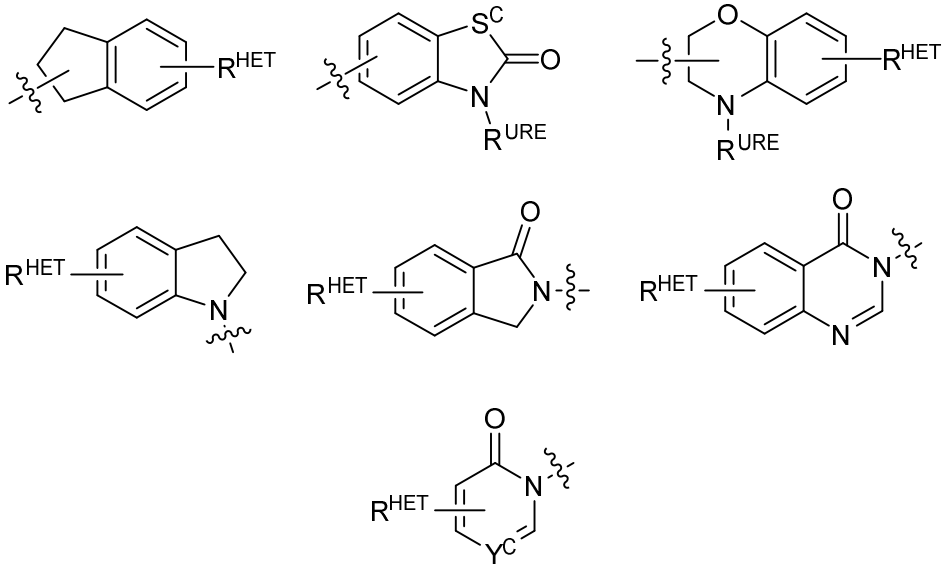


desde ULM-g hasta ULM-i es un grupo,



donde R^{PRO} y n de ULM-g hasta ULM-i son los mismos como anteriormente.

Los grupos heteroarilos preferidos para $R^{2'}$ de ULM-g hasta ULM-i incluyen una quinolina opcionalmente sustituida (que puede unirse al farmacóforo o sustituirse sobre cualquier átomo de carbono dentro del anillo de quinolina), un indol opcionalmente sustituido, una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina opcionalmente sustituida, un benzofurano opcionalmente sustituido, que incluye un benzofurano opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido, un isotiazol opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, una piridina (2-, 3, o 4-piridina) opcionalmente sustituida, un imidazol opcionalmente sustituido, un pirrol opcionalmente sustituido, un diazol opcionalmente sustituido, triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un oximidazol opcionalmente sustituido, o un grupo de acuerdo con la estructura química:



en donde:

S^c de ULM-g hasta ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

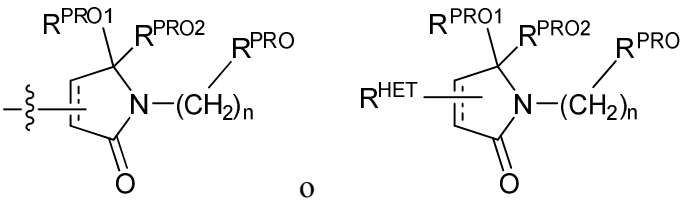
R^{HET} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a de ULM-g hasta ULM-i es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, alquilo de C_1-C_3);

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

R^{URE} de ULM-g hasta ULM-i es H, un alquilo de C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo de C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo de C_1-C_6), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente, grupos fluor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolino, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, y

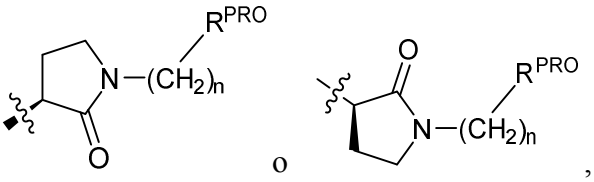
Y^C de ULM-g hasta ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo CF_3), O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, alquilo de C_1-C_3), cada uno de cuyos grupos puede conectarse opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

Los grupos heterociclos preferidos para $R^{2'}$ de ULM-g hasta ULM-i incluyen tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, tetrahidroquinolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolino, oxano o tiano, cada uno de cuyos grupos puede sustituirse opcionalmente, o un grupo de acuerdo con la estructura química:



o

preferentemente, un grupo



o

,

en donde:

R^{PRO} de ULM-g hasta ULM-i es H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituidos;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g hasta ULM-i son cada una independientemente H, un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido o juntos forman un grupo ceto y

cada n de ULM-g hasta ULM-i es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 (a menudo 0 o 1), cada uno de cuyos grupos puede conectarse opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

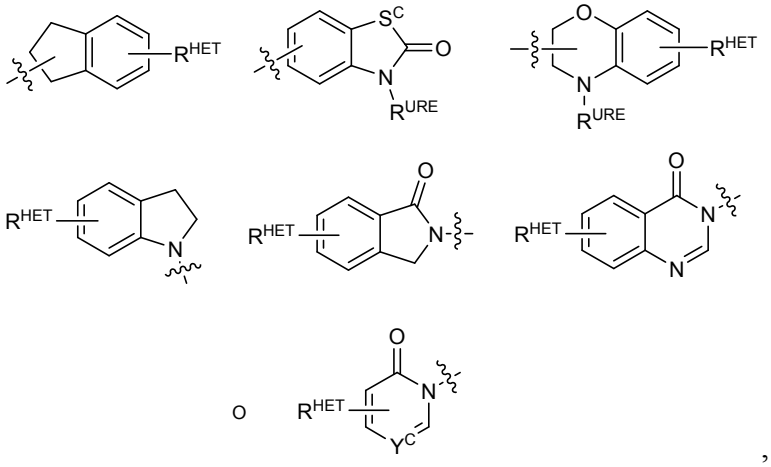
Los sustituyente preferidos $R^{2'}$ de ULM-g hasta ULM-i incluyen, además, específicamente (y sin limitación a los compuestos específicos descritos) los sustituyentes $R^{2'}$ que se encuentran en los compuestos identificados descritos en la presente descripción (que incluyen los compuestos específicos que se describen en la presente descripción, y las figuras unidas a esta). Cada uno de estos sustituyentes $R^{2'}$ puede usarse junto con cualquier número de sustituyentes $R^{3'}$ que, además, se describen en la presente descripción.

$R^{3'}$ de ULM-g hasta ULM-i es preferentemente un T-Arilo opcionalmente sustituido, un T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un T-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-T-Heterociclo opcionalmente sustituido, donde R^1 es H o un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente H o CH_3, T es un grupo–$(CH_2)_n$-opcionalmente sustituido, en donde cada uno de los grupos metilenos puede sustituirse opcionalmente con uno o dos sustituyentes, preferentemente seleccionados de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 o la cadena lateral de un aminoácido como se describió de cualquier otra manera en la presente descripción, preferentemente metilo, que puede sustituirse opcionalmente; y n es de 0 a 6, a menudo 0, 1, 2, o 3, preferentemente, 0 o 1. Alternativamente, T puede ser, además,

un grupo $–(CH_2O)_n$-, un grupo $–(OCH_2)_n$-, un grupo $–(CH_2CH_2O)_n$-, un grupo $–(OCH_2CH_2)_n$-, cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente.

Los grupos arilo preferidos para $R^{3'}$ de ULM-g hasta ULM-i incluyen grupos fenilos o naftilos opcionalmente sustituidos, preferentemente, grupos fenilos, en donde el grupo fenilo o naftilo se conecta opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador químico y/o un halógeno (preferentemente F o Cl), una amina, monoalquil- o dialquil amina (preferentemente, dimetilamina), un grupo amido (preferentemente un grupo $–(CH_2)_m$-$NR_1C(O)R_2$ donde m, R_1 y R_2 son los mismos como anteriormente), un halo (a menudo F o Cl), OH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, CN o un grupo $S(O)_2R_S$ (R_S es un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo arilo, heteroarilo, o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo -$(CH_2)_mNR_1R_2$), cada uno de los cuales puede sustituirse en las posiciones orto-, meta- y/o para- del anillo fenilo, preferentemente, para-), o un Arilo (preferentemente fenilo), Heteroarilo o Heterociclo. Preferentemente dicho grupo fenil sustituyente es un grupo fenil opcionalmente sustituido (es decir, el mismo grupo fenil sustituyente es preferentemente sustituido con al menos uno de F, Cl, OH, SH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, CN o un grupo enlazador al que se une un grupo PTM (que incluye un grupo ULM'), en donde la sustitución ocurre en las posiciones orto-, meta- y/o para- del anillo fenilo, preferentemente para-), un grupo naftilo, que puede sustituirse opcionalmente que incluye como se describió anteriormente, un heteroarilo opcionalmente sustituido (preferentemente un isoxazol opcionalmente sustituido que incluye un isoxazol sustituido en el grupo metilo, un oxazol opcionalmente sustituido que incluye un oxazol sustituido en el grupo metilo, un tiazol opcionalmente sustituido que incluye un tiazol sustituido en el grupo metilo, un pirrol opcionalmente sustituido que incluye un pirrol sustituido en el grupo metilo, un imidazol opcionalmente sustituido que incluye un metilimidazol, un benzilimidazol o metoxibenzilimidazol, un oximidazol o metiloximidazol, un grupo diazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo metidiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo triazol sustituido en el grupo metilo, un grupo piridina, que incluye un halo- (preferentemente, F) o un grupo piridina sustituido en el grupo metilo o un grupo oxapiridina (donde el grupo piridina se une al grupo fenilo mediante un oxígeno) o un heterociclo opcionalmente sustituido (tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, piperidina, morfolino, piperazina, tetrahidroquinolina, oxano o tiano. Cada uno de los grupos arilo, heteroarilo o heterocíclico puede conectarse opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

Los grupos Heteroarilos preferidos para $R^{3'}$ de ULM-g hasta ULM-i incluyen una quinolina opcionalmente sustituida (que puede unirse al farmacóforo o sustituirse en cualquier átomo de carbono dentro del anillo de quinolina), un indol opcionalmente sustituido (que incluye dihidroindol), una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina (2, 3 o 4 azaindolizina) opcionalmente sustituida, un benzimidazol, benzodiazol, benzoxofurano opcionalmente sustituidos, un imidazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, oxazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido en el grupo metilo), un diazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un benzofurano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido en el grupo metilo y/o tiol), un isotiazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, (preferentemente un 1,2,3-triazol sustituido con un grupo metilo, un grupo triisopropilsililo, un grupo $(CH_2)_m$-O-alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo -$(CH_2)_m$-C(O)-O-alquilo de C_1-C_6), una piridina (2-, 3, o 4-piridina) opcionalmente sustituido o un grupo de acuerdo con la estructura química:



,

en donde:

S^c de ULM-g hasta ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

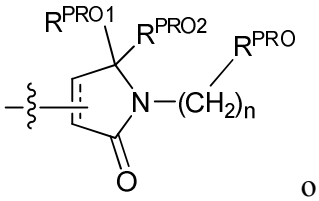
R^{HET} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido) (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, alquilo de C_1-C_3);

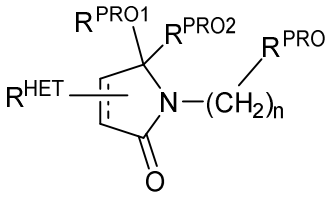
R^{SS} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos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

R^{URE} de ULM-g hasta ULM-i es H, un alquilo de C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo de C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo de C_1-C_6), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente, grupos fluor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolino, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, y

Y^C de ULM-g hasta ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido) (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente alquilo de C_1-C_3). Cada uno de dichos grupos heteroarilos puede conectarse opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

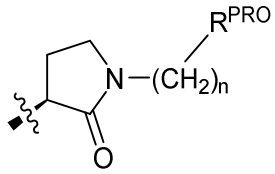
Los grupos heterociclos preferidos para $R^{3'}$ de ULM-g hasta ULM-i incluyen tetrahidroquinolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, oxano y tiano, cada uno de cuyos grupos puede sustituirse opcionalmente, o un grupo de acuerdo con la estructura química:

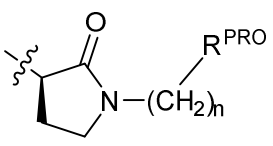


o


,

preferentemente, un grupo



o


,

en donde:

R^{PRO} de ULM-g hasta ULM-i es H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, quinolina, (cada uno preferentemente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente, metilo o un grupo halo, preferentemente, F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g hasta ULM-i son cada una independientemente H, un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido o juntos forman un grupo ceto, y

cada n de ULM-g hasta ULM-i es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 (preferentemente 0 o 1), en donde cada uno de dichos grupos Heterociclos puede conectarse opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

Los sustituyentes preferidos $R^{3'}$ de ULM-g hasta ULM-i incluyen específicamente, además, (y sin limitación a los compuestos específicos descritos) los sustituyentes $R^{3'}$ que se encuentran en los compuestos identificados descritos en la presente descripción (que incluyen los compuestos específicos que se describen en la presente descripción, y las figuras que se adjuntan a tal efecto). Cada una de estos sustituyentes $R^{3'}$ puede usarse junto con cualquier número de sustituyentes $R^{2'}$, que además, se describen en la presente descripción.

En ciertas modalidades alternativas preferidas, $R^{2'}$ de ULM-g hasta ULM-i es un grupo -NR_1-$X^{R2'}$- alquilo opcionalmente sustituido, grupo -NR_1-$X^{R2'}$-Arilo ; un HET -NR_1- $X^{R2'}$- opcionalmente sustituido, un Arilo-HET -NR_1-$X^{R2'}$- opcionalmente sustituido o un Arilo-HET -NR_1- $X^{R2'}$- opcionalmente sustituido,

en donde:

R_1 de ULM-g hasta ULM-i es H o un grupo alquilo de C_1-C_3 (preferentemente H);

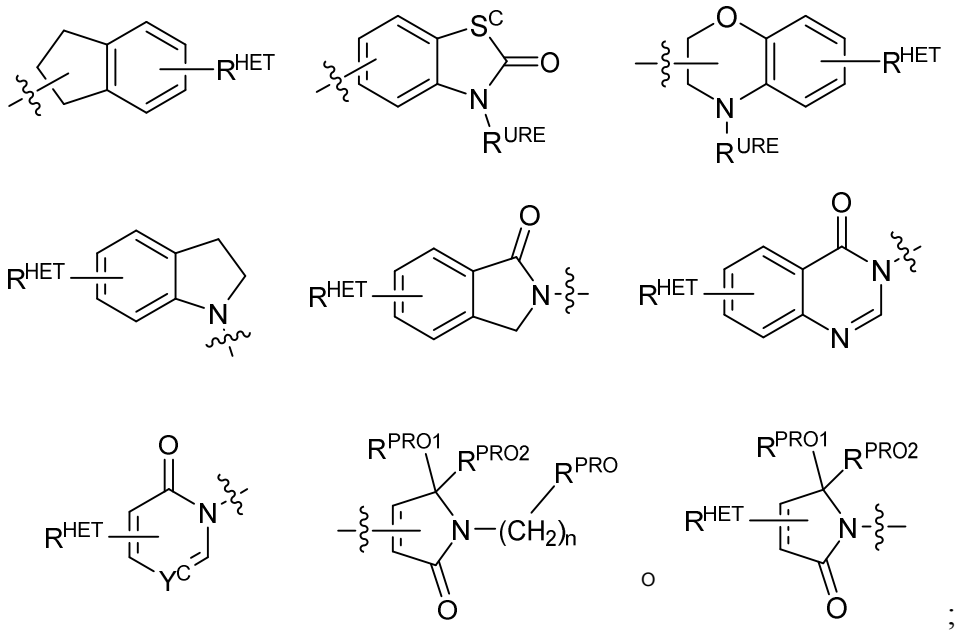
$X^{R2'}$ de ULM-g hasta ULM-i es un $–CH_2)_n$-, $–CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$- (cis o trans), $–(CH_2)_n$-CH≡CH-, -$(CH_2CH_2O)_n$- o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 opcionalmente sustituido; y

X_v de ULM-g hasta ULM-i es H, un halo o un grupo alquilo de C_1-C_3 que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno;

El Alquilo de ULM-g hasta ULM-i es un alquilo de C1-C_{10} opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo alquilo de C_1-C_6) (en ciertas modalidades preferidas, el grupo alquilo tiene un extremo protegido con un grupo halo, a menudo un Cl o Br);

El Arilo de ULM-g hasta ULM-i es un grupo opcionalmente sustituido fenilo o naftilo (preferentemente, un grupo fenilo); y

HET de ULM-g hasta ULM-i es un oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina, quinolina, opcionalmente sustituido (cuando se sustituyen, cada uno se sustituye, preferentemente, con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente un grupo metilo o un halo, preferentemente F o Cl) o un grupo de acuerdo con la estructura química:



;

S^c de ULM-g hasta ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

R^{HET} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido) (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, alquilo de C_1-C_3);

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

R^{URE} de ULM-g hasta ULM-i es H, un alquilo de C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo de C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo de C_1-C_6), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógenos, preferentemente fluor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolino, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

Y^C de ULM-g hasta ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente alquilo de C_1-C_3);

R^{PRO} de ULM-g hasta ULM-i es H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, quinolina, (cada uno preferentemente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente, metilo o un grupo halo, preferentemente, F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g hasta ULM-i son cada una independientemente H, un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido o juntos forman un grupo ceto, y

cada n de ULM-g a ULM-i es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 (preferentemente 0 o 1).

Cada uno de dichos grupos puede conectarse opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

En ciertas modalidades alternativas preferidas de la presente invención, $R^{3'}$ de ULM-g hasta ULM-i es un grupo $–(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$R^{S3'}$ opcionalmente sustituido, un grupo-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-$R^{S3'}$ opcionalmente sustituido, un grupo -$X^{R3'}$-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo -$X^{R3'}$-Arilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$-HET opcionalmente sustituido, un grupo -$X^{R3'}$-Arilo-HET opcionalmente sustituido o un grupo -$X^{R3'}$-Arilo-HET opcionalmente sustituido,

en donde:

$R^{S3'}$ es un grupo alquilo de (C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, preferentemente alquilo de C_1-C_6), un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo HET;

$R_{1'}$ es H o un grupo alquilo de C_1-C_3 (preferentemente H);

V es O, S o $NR_{1'}$;

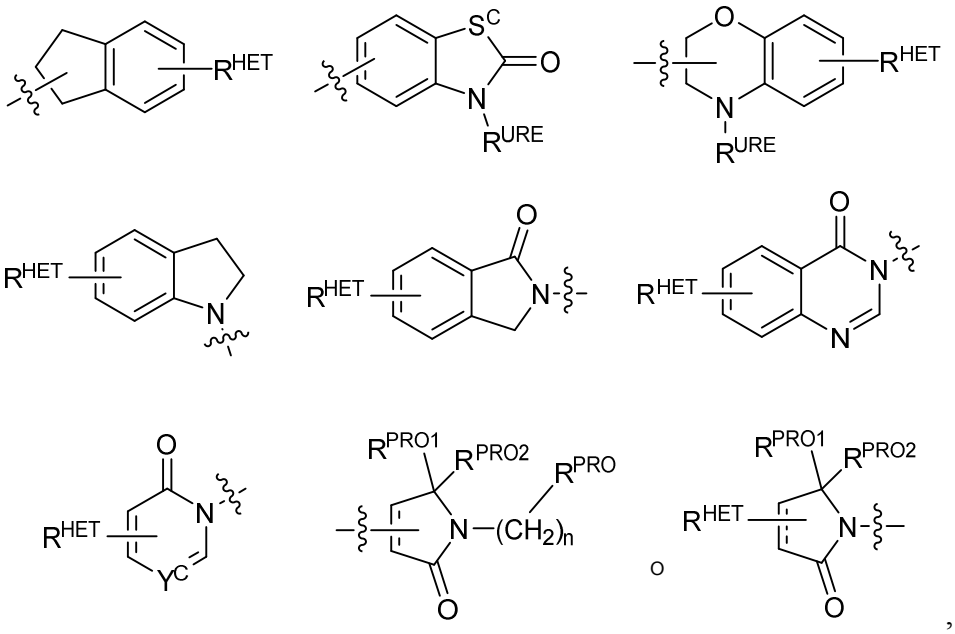
$X^{R3'}$ es $–(CH_2)_n$-, $-(CH_2CH_2O)_n$-, $–CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$- (cis o trans), $–CH_2)_n$-CH≡CH-, o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6, todos opcionalmente sustituidos;

X_v es H, un grupo halo o un grupo alquilo de C_1-C_3 que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógenos;

El Alquilo es un grupo alquilo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituido (preferentemente un alquilo de C_1-C_6) (en ciertas modalidades preferidas, el grupo alquilo se protege en un extremo con un grupo halo, a menudo un Cl o Br);

El Arilo es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido (preferentemente, un grupo fenilo); y

El HET es un oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina, quinolina opcionalmente sustituidos (cuando se sustituyen, cada uno se sustituye, preferentemente, con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente un grupo metilo o halo, preferentemente F o Cl), o un grupo de acuerdo con la estructura química:



,

S^c de ULM-g hasta ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

R^{HET} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido) (preferentemente

sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, alquilo de C_1-C_3);

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

R^{URE} de ULM-g hasta ULM-i es H, un alquilo de C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo de C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo de C_0-C_6), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente grupos fluor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolino, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

Y^C de ULM-g hasta ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente alquilo de C_1-C_3);

R^{PRO} de ULM-g hasta ULM-i es H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, quinolina, (cada uno preferentemente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente, metilo o un grupo halo, preferentemente, F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g hasta ULM-i son cada uno independientemente H, un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido o juntos forman un grupo ceto;

cada n de ULM-g a ULM-i es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 (preferentemente 0 o 1);

cada m’ de ULM-g a ULM-i es 0 o 1; y

cada n’ de ULM-g a ULM-i es 0 o 1;

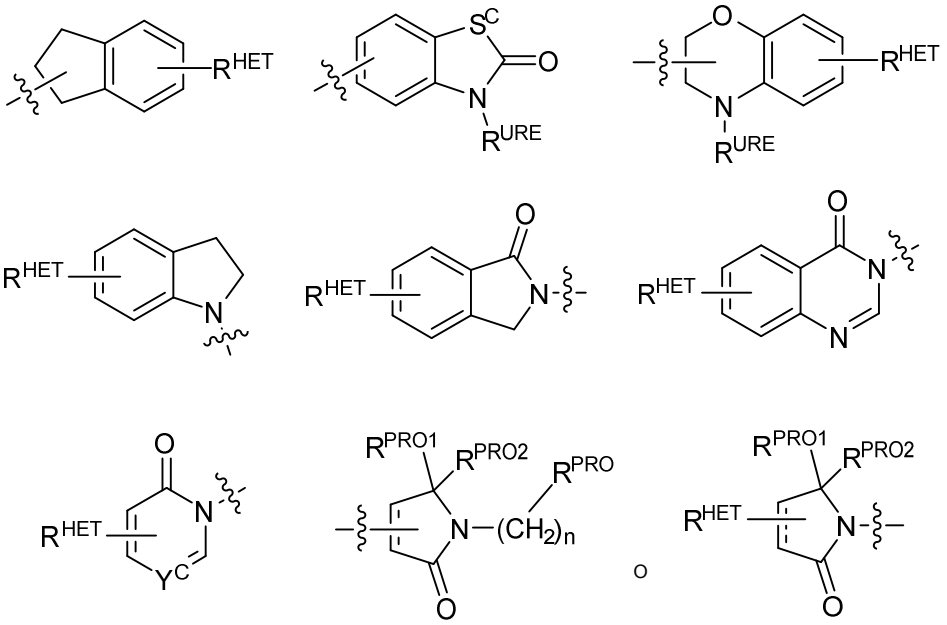
en donde cada uno de dichos compuestos, preferentemente en los grupos alquilo, Arilo o Het, se conecta opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador. En modalidades alternativas, $R^{3'}$ de ULM-g a ULM-i es $–(CH_2)_n$-Arilo, $–(CH_2CH_2O)_n$-Arilo, $–(CH_2)_n$-HET o $–(CH_2CH_2O)_n$-HET,

en donde:

dicho Arilo de ULM-g hasta ULM-i es fenilo que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, en donde dicho sustituyente(s) es preferentemente seleccionado de $-(CH_2)_nOH$, alquilo de C_1-C_6 el que en sí mismo, además, se sustituye opcionalmente con CN, halo (hasta tres grupos halo), OH, $-(CH_2)_nO(C_1$-$C_6)$alquilo, amina, mono- o di-(alquilo de C_1-C_6) amina en donde el grupo alquilo en la amina se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferentemente F, Cl), o

dicho grupo arilo de ULM-g hasta ULM-i se sustituye con $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-$(C_1$-$C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n$-C(O)$(C_0$-$C_6)$ alquilo, $-(CH_2)_n$-C(O)O$(C_0$-$C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n$-OC(O)$(C_0$-$C_6)$alquilo, amina, mono- o di-(alquilo de C_1-C_6) amina en donde el grupo alquilo en la amina se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferentemente F, Cl), CN, NO_2, un grupo alquilo $-(CH_2)_n-(V)_{m'}-CH_2)_n-(V)_{m'}-(C_1$-$C_6)$opcionalmente sustituido, un grupo $–(V)_{m'}-(CH_2CH_2O)_n-R^{PEG}$ donde V es O, S o $NR_{1'}$, $R_{1'}$ es H o un grupo alquilo de C_1-C_3 (preferentemente H) y R^{PEG} es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 que se sustituye opcionalmente (que incluye sustituirse opcionalmente con un grupo carboxilo), o

dicho grupo Arilo de ULM-g hasta ULM-i se sustituye opcionalmente con un heterociclo que incluye un heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, quinolina, benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina, (cuando se sustituyen, cada uno se sustituye, preferentemente, con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente un grupo metilo o halo, preferentemente F o Cl), o un grupo de acuerdo con la estructura química:



S^c de ULM-g hasta ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

R^{HET} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido) (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, alquilo de C_1-C_3);

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

R^{URE} de ULM-g hasta ULM-i es H, un alquilo de C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo de C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo de C_0-C_6), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente grupos fluor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolino, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

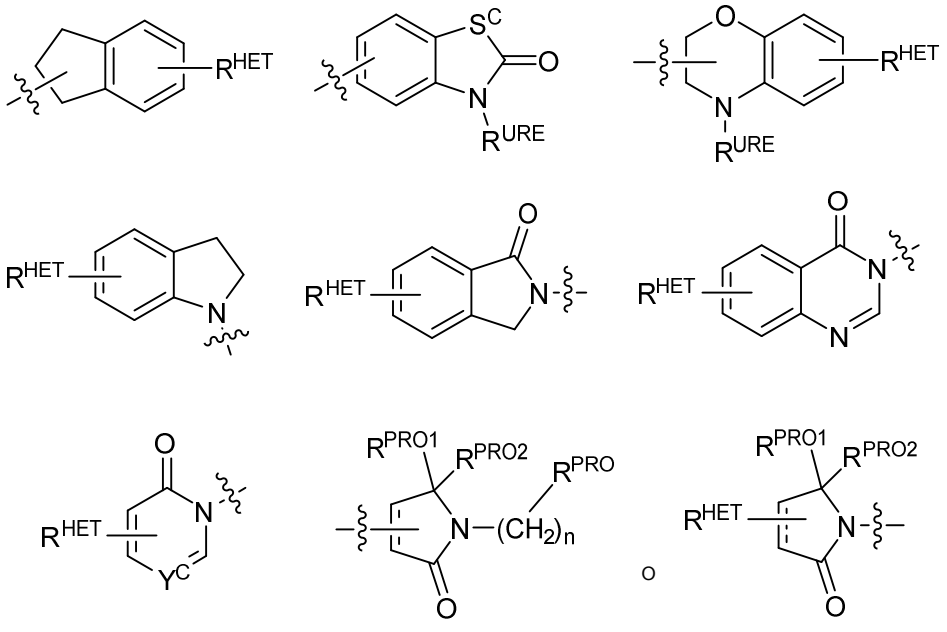
Y^C de ULM-g hasta ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido

(preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente alquilo de C_1-C_3);

R^{PRO} de ULM-g hasta ULM-i es H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, quinolina, (cada uno preferentemente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente, metilo o un grupo halo, preferentemente, F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g hasta ULM-i son cada uno independientemente H, un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido o juntos forman un grupo ceto;

HET de ULM-g hasta ULM-i es preferentemente, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolino, quinolina, (cada uno preferentemente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_3, preferentemente un grupo metilo o halo, preferentemente F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina, o un grupo de acuerdo con la estructura química:



S^c de ULM-g hasta ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

R^{HET} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido) (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente, alquilo de C_1-C_3);

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

R^{URE} de ULM-g hasta ULM-i es H, un alquilo de C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo de C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo de C_0-C_6), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente grupos fluor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolino, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

Y^C de ULM-g hasta ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo de C_1-C_6 (preferentemente alquilo de C_1-C_3);

R^{PRO} de ULM-g hasta ULM-i es H, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituidos;

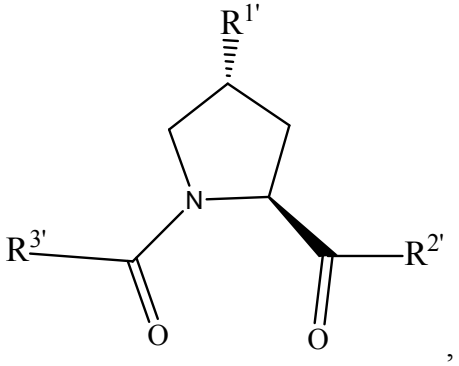
R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g hasta ULM-i son cada uno independientemente H, un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido o juntos forman un grupo ceto;

cada m' de ULM-g a ULM-i es independientemente 0 o 1; y

cada n de ULM-g a ULM-i es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 (preferentemente 0 o 1),

en donde cada uno de dichos compuestos, preferentemente, en dichos grupos Arilo o HET, se conecta opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

Aún en modalidades adicionales, los compuestos preferidos incluyen aquellos de acuerdo con la estructura química:



ULM-i

en donde:

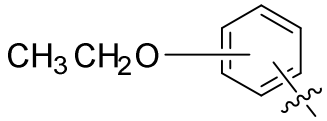
$R^{1'}$ de ULM-i es OH o un grupo que se metaboliza en un paciente o sujeto, a OH;

$R^{2'}$ de ULM-i es un Aril-HET –NH-CH_2- (preferentemente, un fenilo unido directamente a un tiazol sustituido con metilo);

$R^{3'}$ de ULM-i es un grupo –$CHR^{CR3'}$-NH-C(O)-R^{3P1} o un grupo –$CHR^{CR3'}$-R^{3P2};

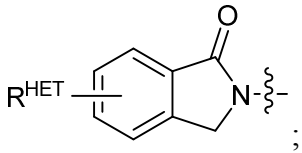
$R^{CR3'}$ de ULM-i es un grupo alquilo de C_1-C_4, preferentemente metilo, isopropilo o tert-butilo;

R^{3P1} de ULM-i es alquilo de C_1-C_3 (preferentemente metilo), un grupo oxetano opcionalmente sustituido (preferentemente metilo sustituido, un grupo –$(CH_2)_nOCH_3$ donde n es 1 o 2 (preferentemente 2), o un grupo



(el grupo etil éter es preferentemente sustituido en la posición meta en la porción fenilo), un grupo morfolino (unido al grupo carbonilo en la posición 2 o 3;

R^{3P2} de ULM-i es un grupo



;

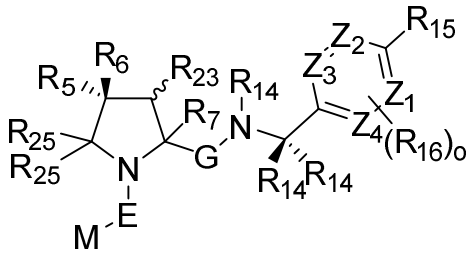
Arilo de ULM-i es fenilo;

HET de ULM-i es un tiazol o isotiazol opcionalmente sustituido; y

R^{HET} of ULM-i es H o un grupo halo (preferentemente H);

una sal, estereoisómero, solvato o polimorfo de estos aceptable farmacéuticamente, en donde cada uno de dichos compuestos se conectan opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

En ciertos aspectos, los compuestos bifuncionales comprenden una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 (ULM), en donde ULM es un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-j

en donde:

cada R_5 y R_6 de ULM-j es independientemente OH, SH, o alquilo opcionalmente sustituido o R_5, R_6, y el átomo de carbono al que ellos se unen forman un grupo carbonilo;

R_7 de ULM-j es H o alquilo opcionalmente sustituido;

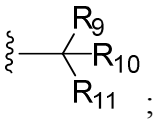
E de ULM-j es un enlace, C=O, o C=S;

G de ULM-j es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido, -COOH o C=J;

J de ULM-j es O o N-R_8;

R_8 de ULM-j es H, CN, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido;

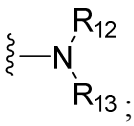
M de ULM-j es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido o



;

cada R_9 y R_{10} de ULM-j es independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido tioalquilo, un ULM enlazado con disulfuro, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo; o R_9, R_{10}, y el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} de ULM-j es heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o



;

R_{12} de ULM-j es H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} de ULM-j es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquilo)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido; (oxoalquilo)carbamato opcionalmente sustituido,

cada R_{14} de ULM-j es independientemente H, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{15} de ULM-j es H, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R_{16} de ULM-j es independientemente halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, CN, o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

cada R_{25} de ULM-j es independientemente H o alquilo opcionalmente sustituido; o ambos grupos R_{25} pueden tomarse juntos para formar un oxo o grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido;

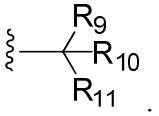
R_{23} de ULM-j es H u OH;

Z_1, Z_2, Z_3, y Z_4 de ULM-j son independientemente C o N; y

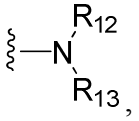
o de ULM-j es 0, 1, 2, 3, o 4, o una sal, estereoisómero, solvato o polimorfo de estos aceptable farmacéuticamente.

En ciertas modalidades, en donde G de ULM-j es C=J, J es O, R_7 es H, cada R_{14} es H, y o es 0.

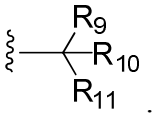
En ciertas modalidades, en donde G de ULM-j es C=J, J es O, R_7 es H, cada R_{14} es H, R_{15} es heteroarilo opcionalmente sustituido, y o es 0. En otros casos, E es C=O y M es



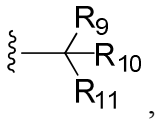
En ciertas modalidades, en donde E de ULM-j es C=O, R_{11} es heterocíclico opcionalmente sustituido o



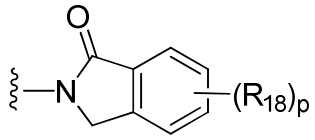
y M es



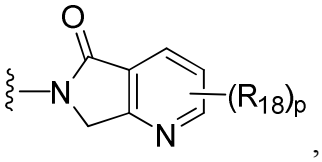
En ciertas modalidades, en donde E de ULM-j es C=O, M es



y R_{11} es

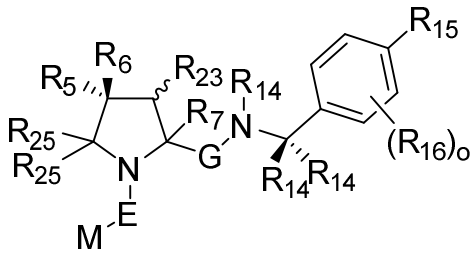


o



cada R_{18} es independientemente halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, o haloalcoxi; y p es 0, 1, 2, 3, o 4.

En ciertas modalidades, ULM y donde esté presente, ULM', son cada uno independientemente un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-k

en donde:

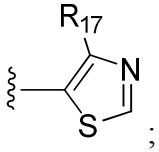
G de ULM-k es C=J, J es O;

R_7 de ULM-k es H;

cada R_{14} de ULM-k es H;

o de ULM-k es 0;

R_{15} de ULM-k es



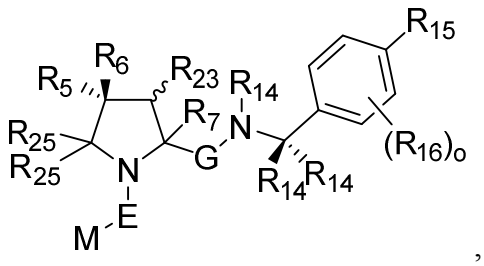
;

y

R_{17} de ULM-k es H, halo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido alquenilo, y haloalquilo.

En otros ejemplos, R_{17} de ULM-k es alquilo (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo).

En otras modalidades, ULM y donde esté presente, ULM', son cada uno independientemente un grupo de acuerdo con la estructura química:



,

en donde:

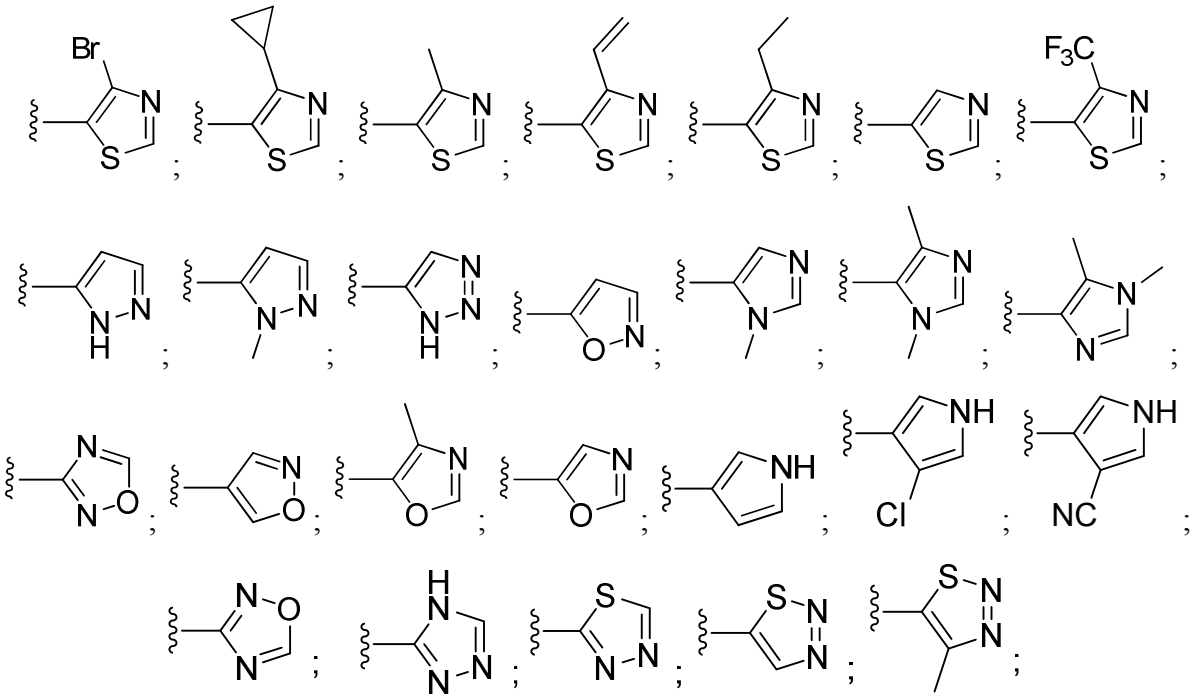
G de ULM-k es C=J, J es O;

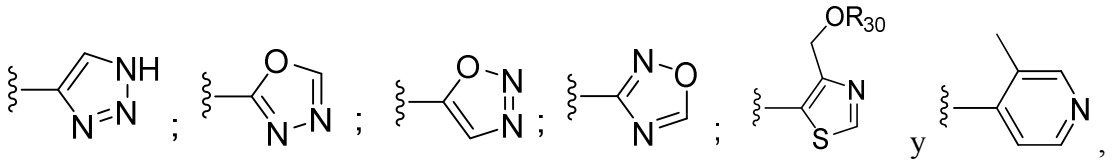
R_7 de ULM-k es H;

cada R_{14} de ULM-k es H;

o de ULM-k es 0; y

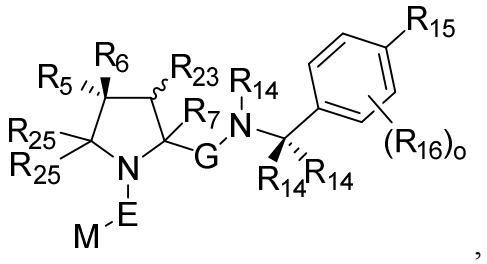
R_{15} de ULM-k se selecciona del grupo que consiste en:





en donde R_{30} de ULM-k es H o un alquilo opcionalmente sustituido.

En otras modalidades, ULM y donde esté presente, ULM', son cada uno independientemente un grupo de acuerdo con la estructura química:

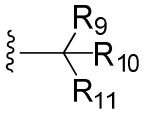


ULM-k

en donde:

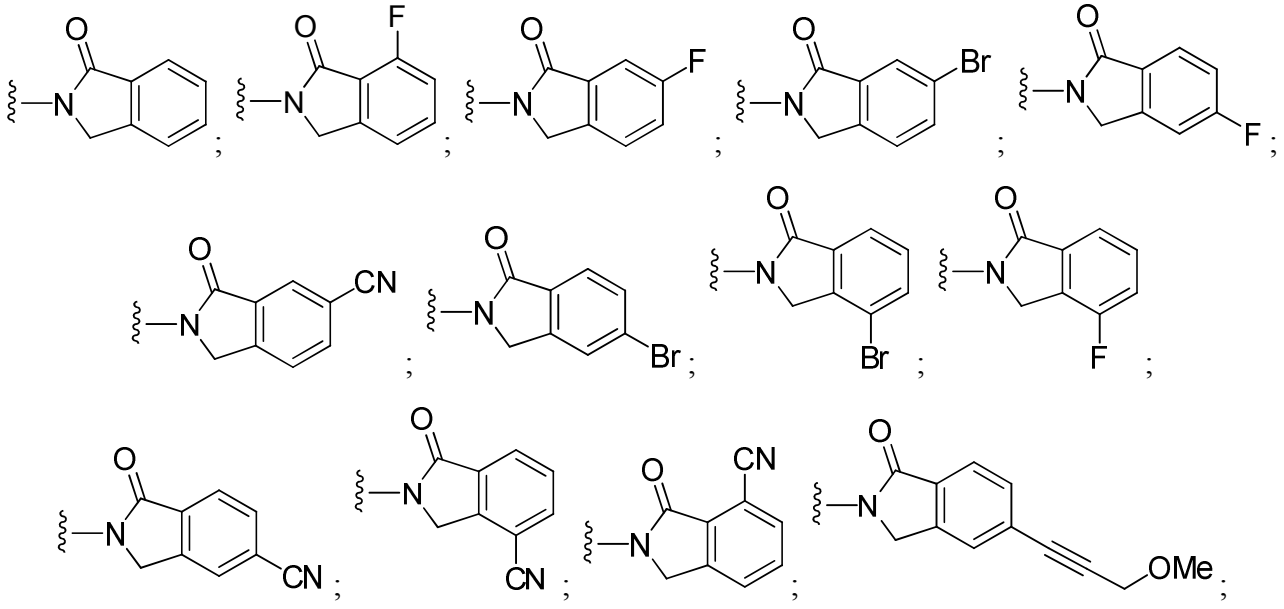
E de ULM-k es C=O;

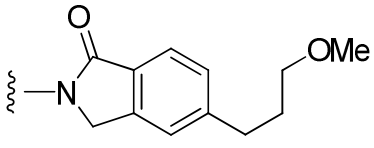
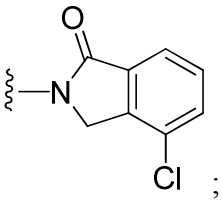
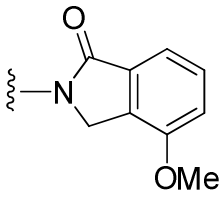
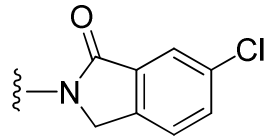
M de ULM-k es

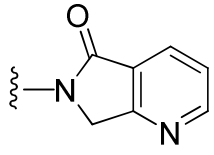


; y

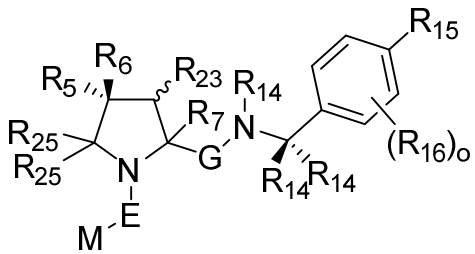
R_{11} de ULM-k se selecciona del grupo que consiste en:







; ; ; ; y


.

Aún en otras modalidades, un compuesto de la estructura química,

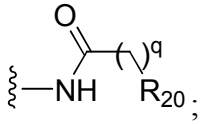


ULM-k

en donde:

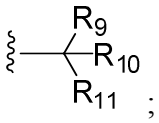
E de ULM-k es C=O;

R_{11} de ULM-k es


;

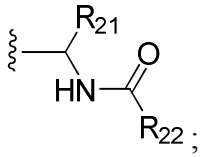
y

M de ULM-k es


;

q de ULM-k es 1 o 2;

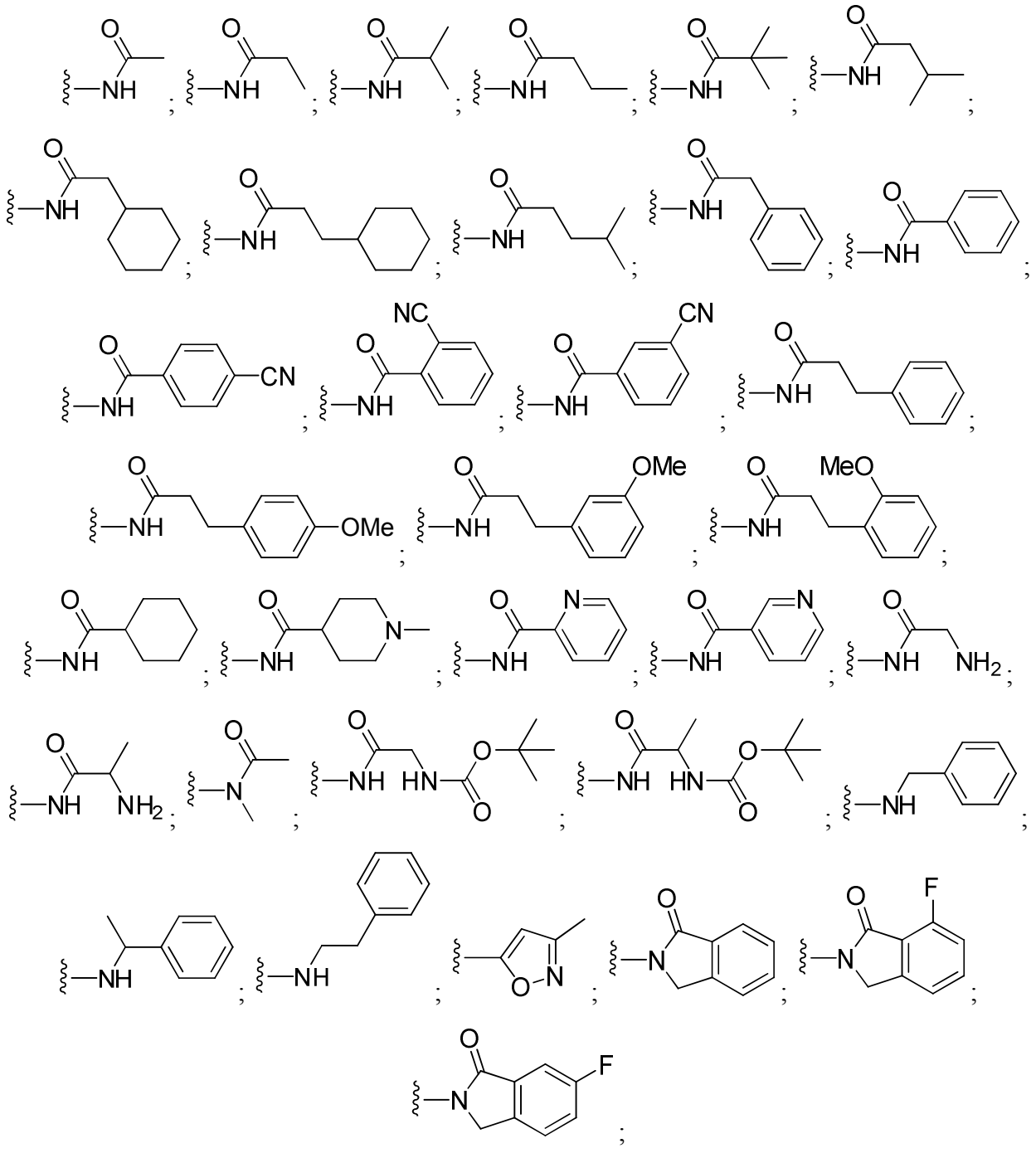
R_{20} de ULM-k es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o

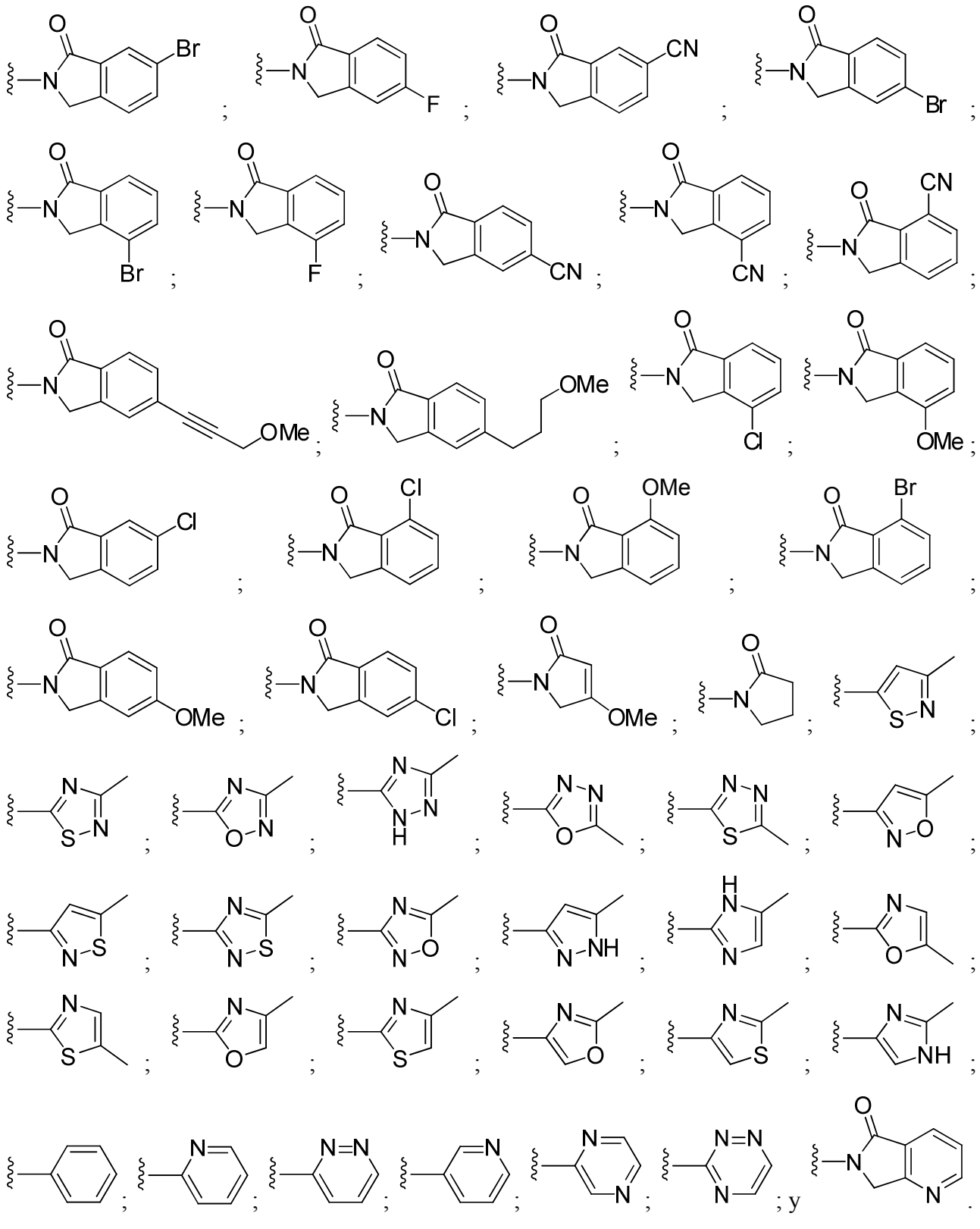

;

R_{21} de ULM-k es H o alquilo opcionalmente sustituido; y

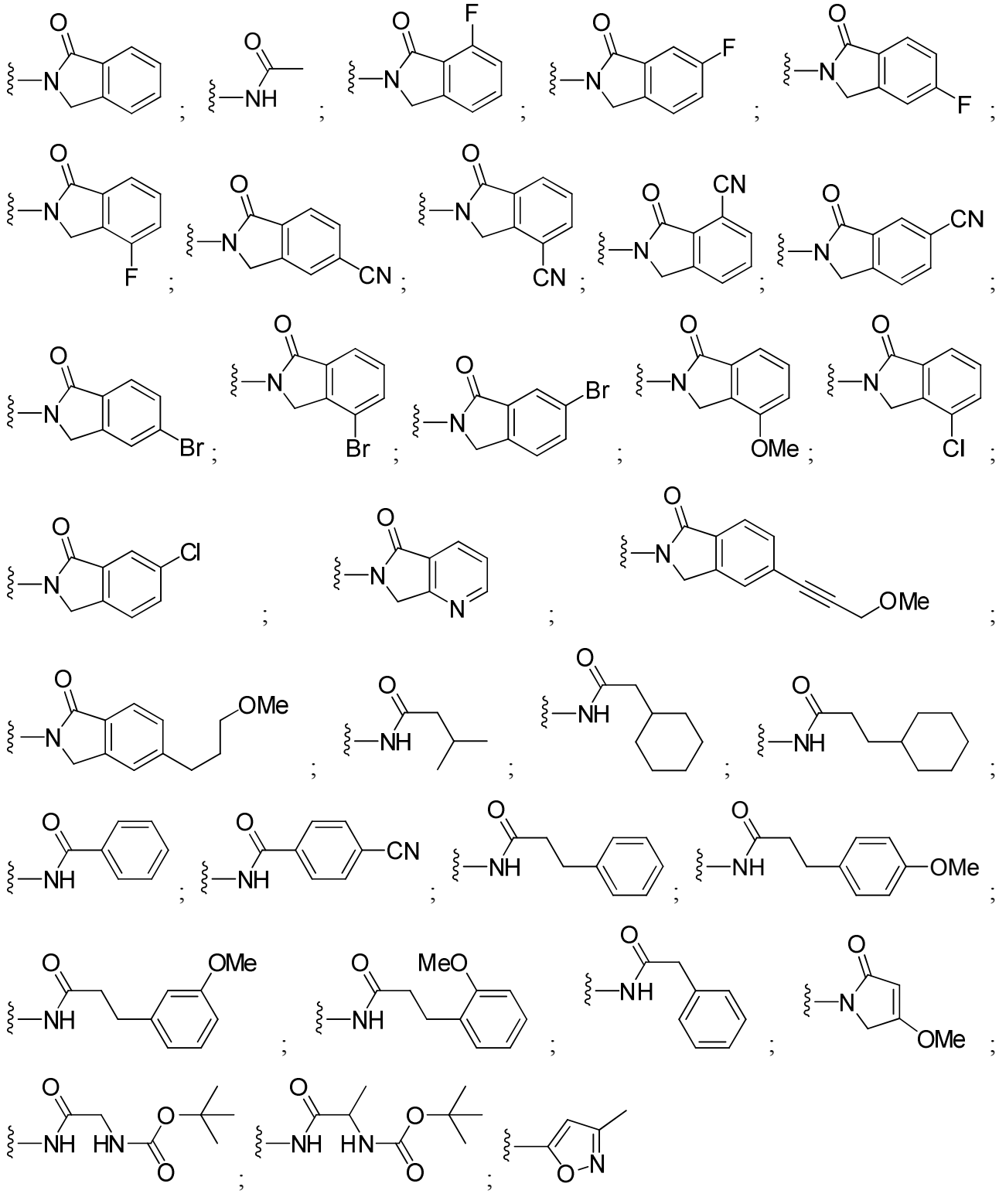
R_{22} de ULM-k es H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, o haloalquilo.

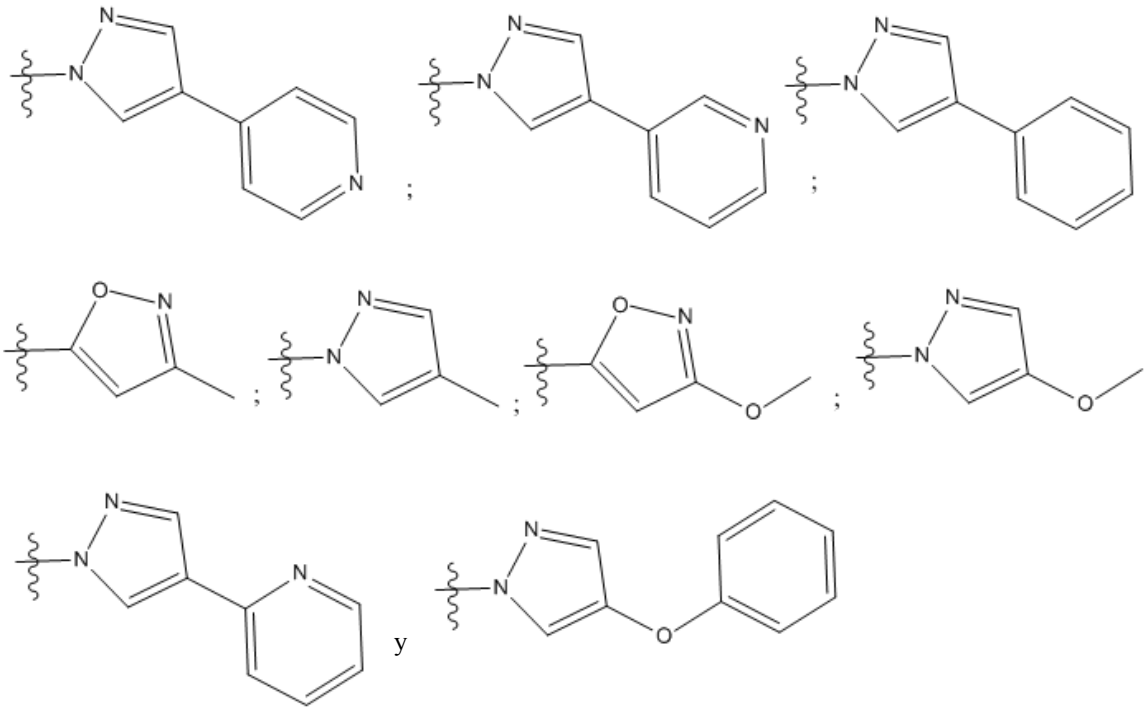
En cualquier modalidad descrita en la presente descripción, R_{11} de ULM-j o ULM-k se selecciona del grupo que consiste en:





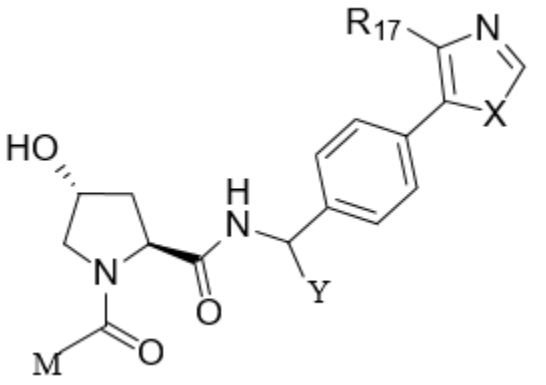
En ciertas modalidades, R_{11} de ULM-j o ULM-k se selecciona del grupo que consiste en:





y

En ciertas modalidades, ULM (o cuando esté presente ULM') es un grupo de acuerdo con la estructura química:



,

ULM-l

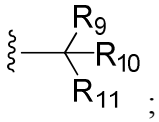
en donde:

X de ULM-l es O o S;

Y de ULM-l es H, metilo o etilo;

R_{17} de ULM-l es H, metilo, etilo, hidroximetilo o ciclopropilo;

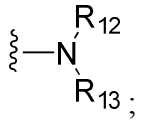
M de ULM-l es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o



R_9 de ULM-l es H;

R_{10} de ULM-l es H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido tioalquilo o cicloalquilo;

R11 de ULM-l es heteroaromático opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o



R_{12} de ULM-l es H o alquilo opcionalmente sustituido; y

R_{13} de ULM-l es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclilo)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido; (oxoalquilo)carbamato opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, ULM y donde esté presente, ULM', son cada uno independientemente un grupo de acuerdo con la estructura química:

,

ULM-m

en donde:

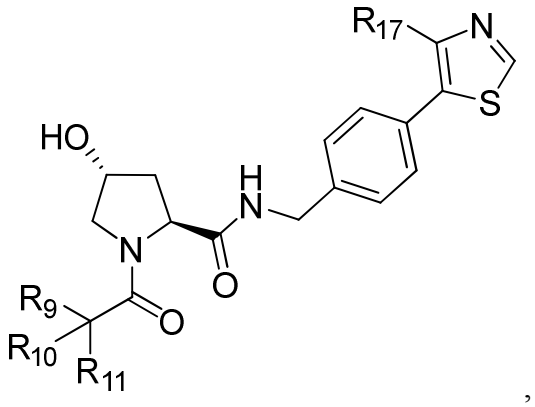
Y de ULM-m es H, metilo o etilo

R_9 de ULM-m es H;

R_{10} es isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R_{11} de ULM-m Es amida opcionalmente sustituida, isoindolinona opcionalmente sustituida, isooxazol opcionalmente sustituido, heterociclos opcionalmente sustituidos.

En otras modalidades preferidas de la invención, ULM y donde esté presente, ULM', son cada uno independientemente un grupo de acuerdo con la estructura química:



,

ULM-n

en donde:

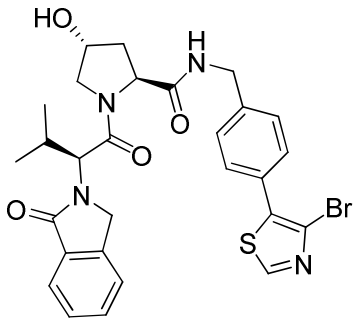
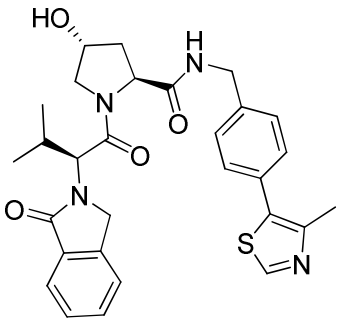
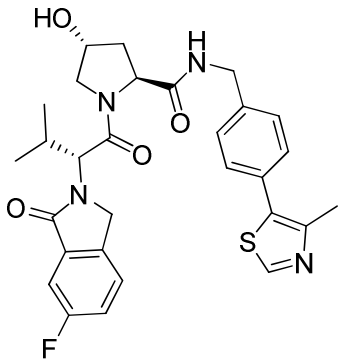
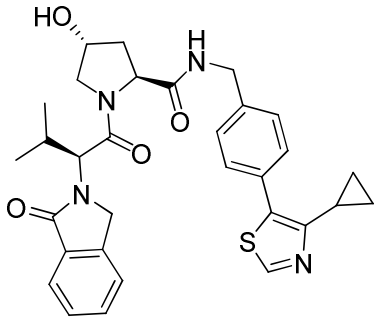
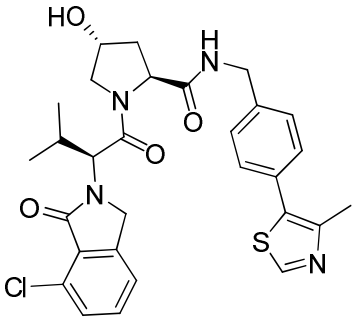
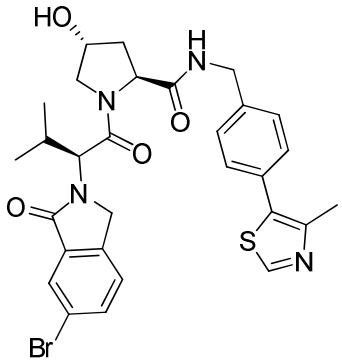
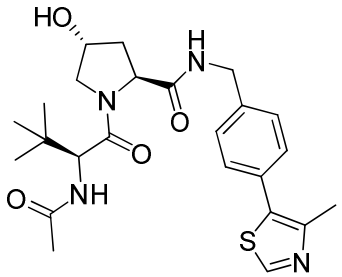
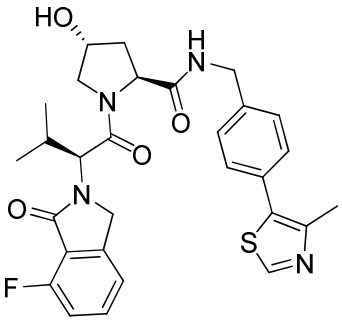
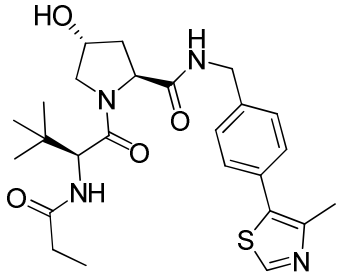
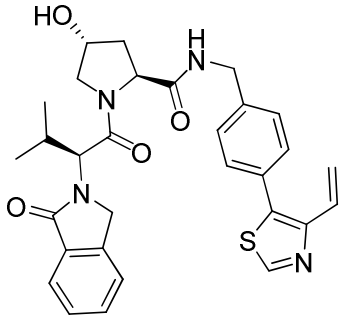
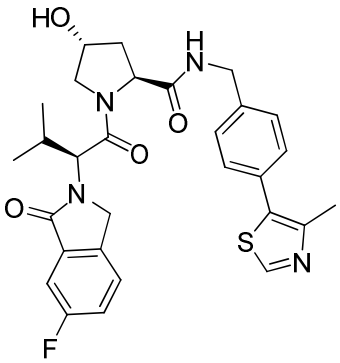
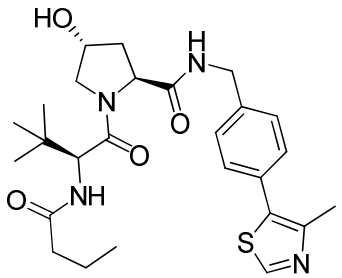
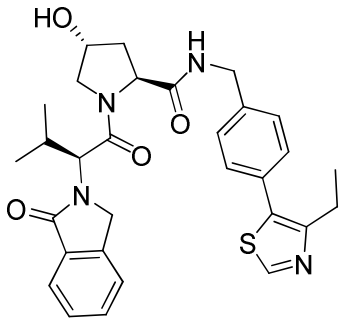
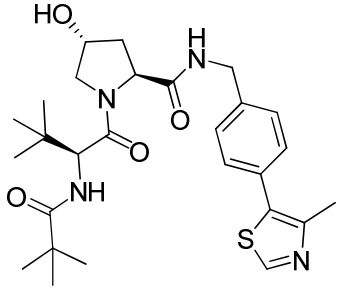
R_{17} de ULM-n es metilo, etilo, o ciclopropilo; y

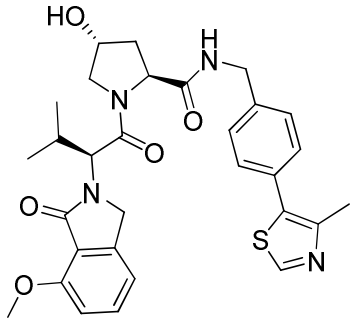
R_9, R_{10}, y R_{11} de ULM-n son como se definen anteriormente. En otros ejemplos, R_9 es H; y

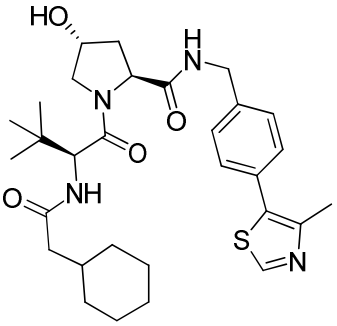
R_{10} de ULM-n es H, alquilo, o cicloalquilo (preferentemente, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopentilo, o ciclohexilo).

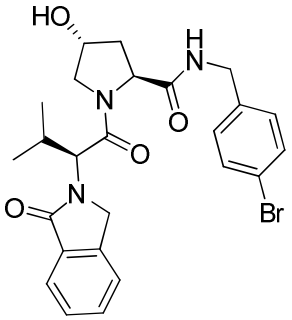
En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, la ULM (o cuando esté presente, ULM') como se describe en la presente descripción puede ser una sal, enantiómero, diastereómero, solvato o polimorfo de estos aceptable farmacéuticamente. Además, en cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, la ULM (o cuando esté presente, ULM') como se describe en la presente descripción puede acoplarse a una PTM directamente mediante un enlace o mediante un enlazador químico.

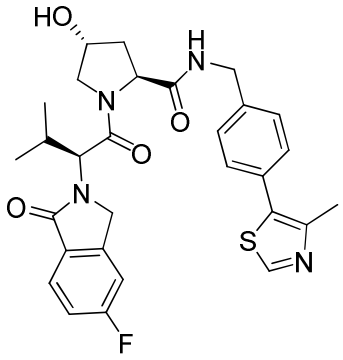
En ciertos aspectos de la invención, la porción ULM se selecciona a partir del grupo que consiste en:

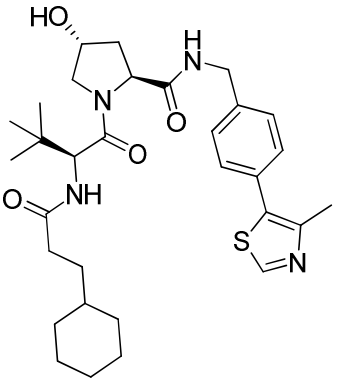















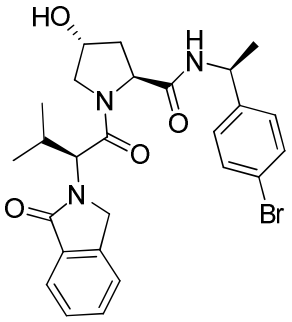


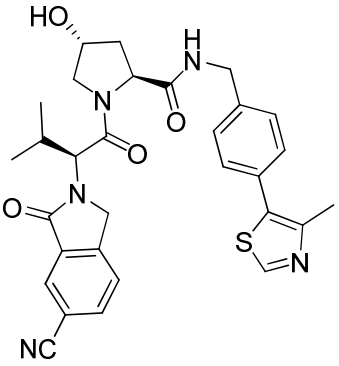


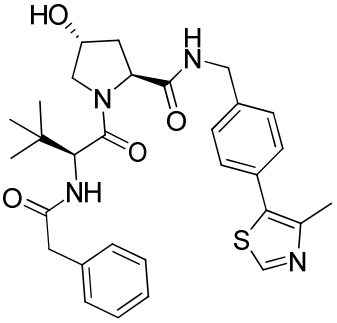


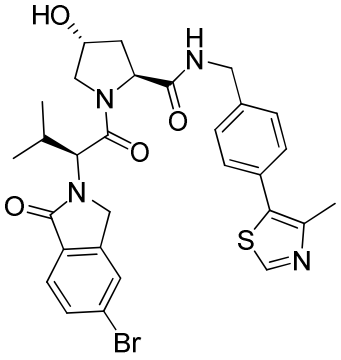


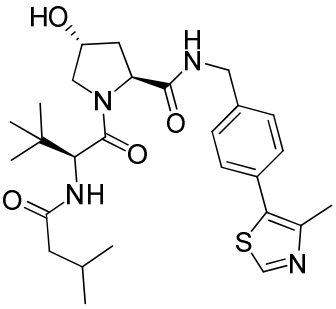


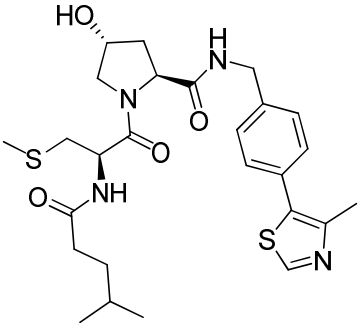


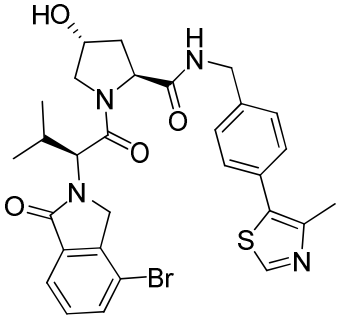


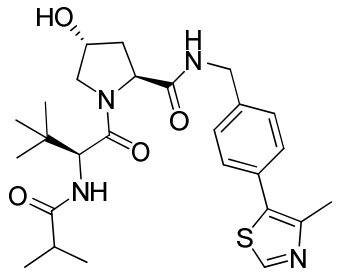
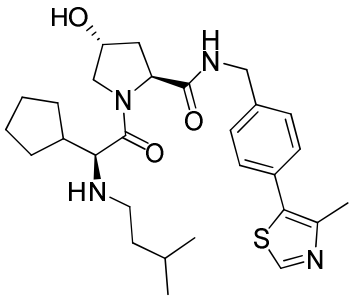
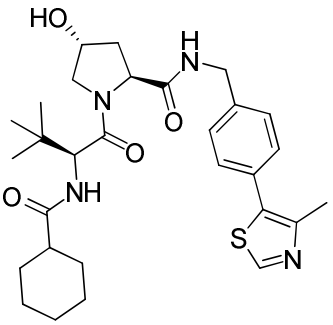
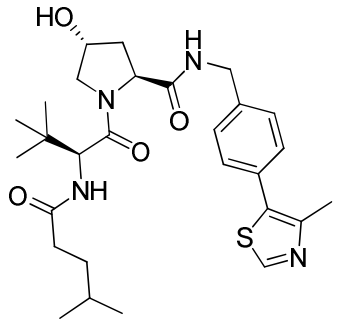
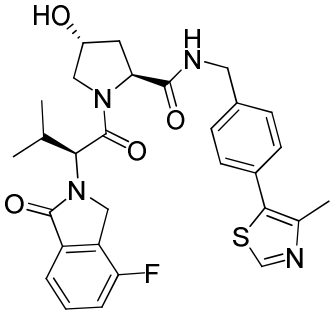
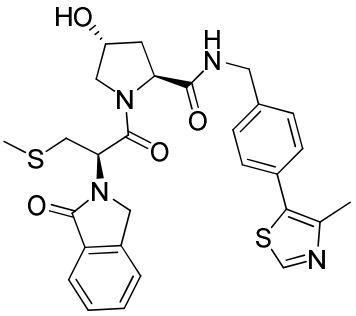
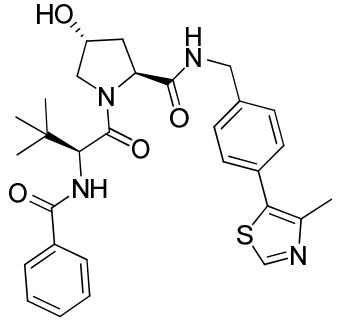
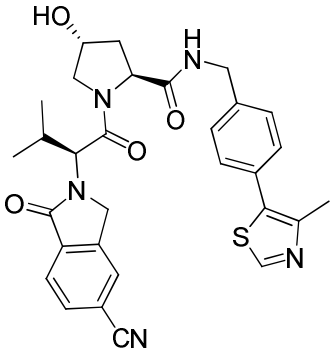
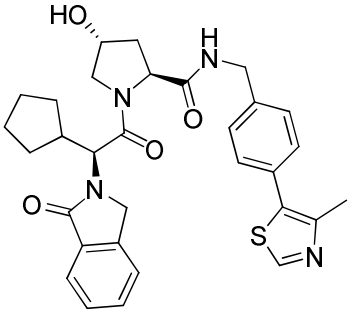
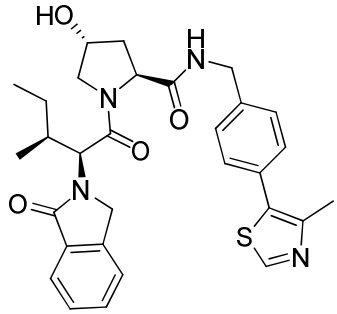
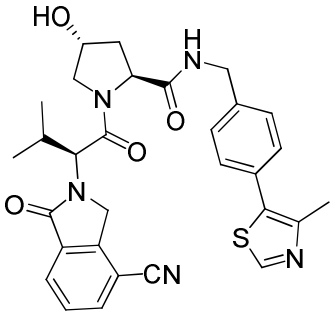
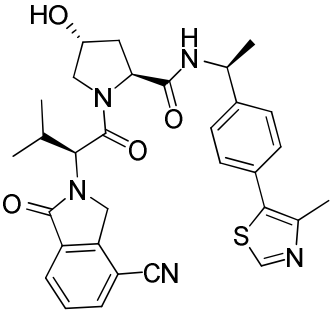
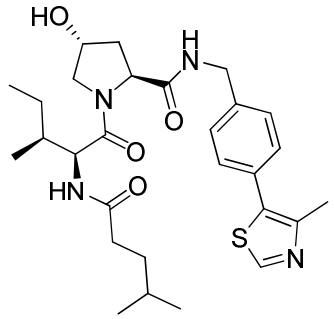


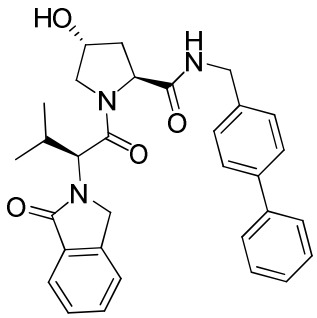


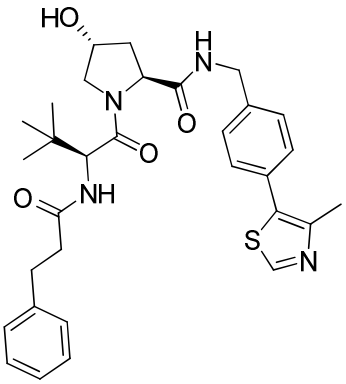


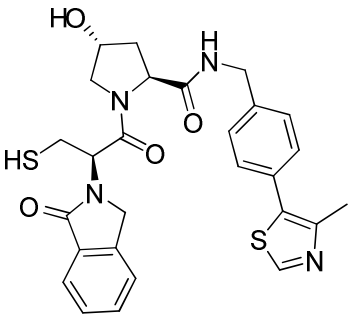


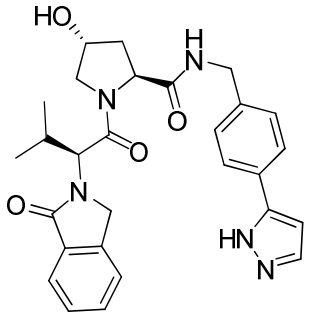


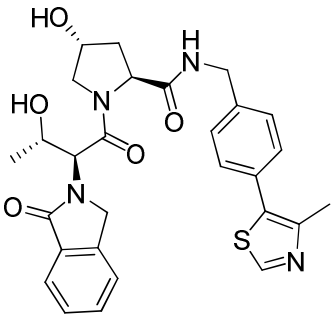














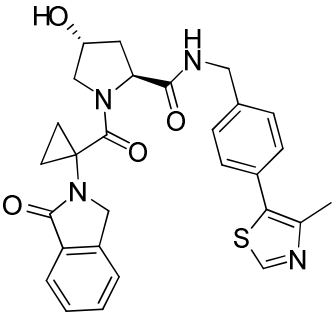


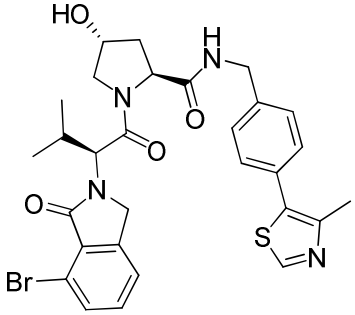


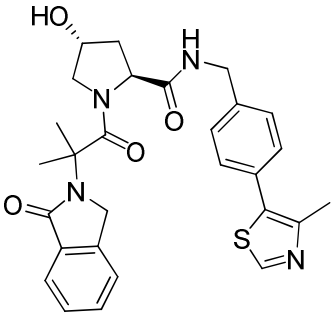


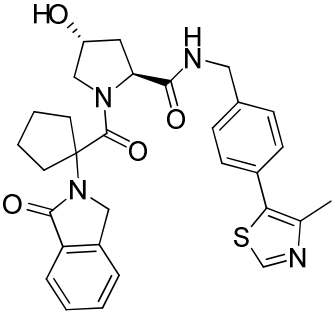


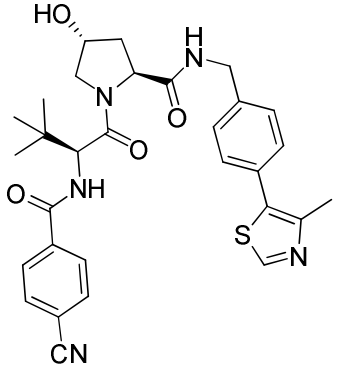


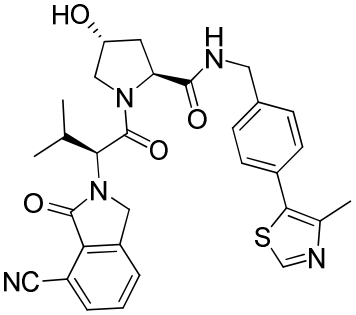


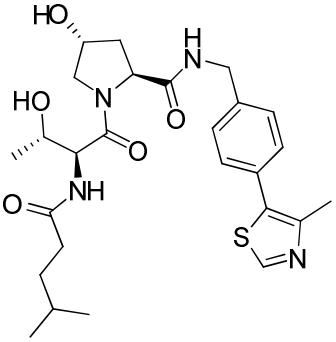


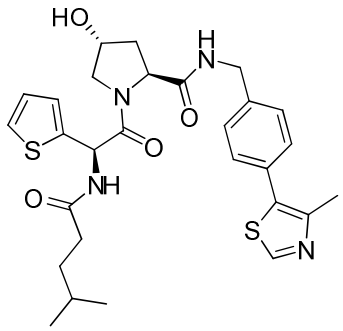


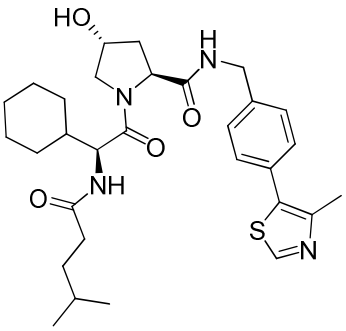


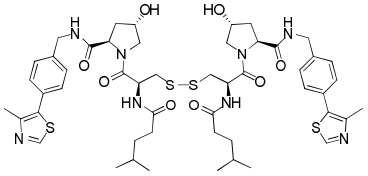


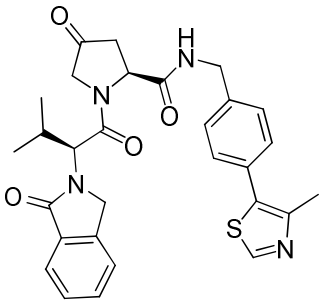


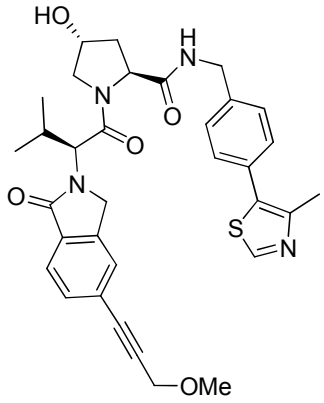


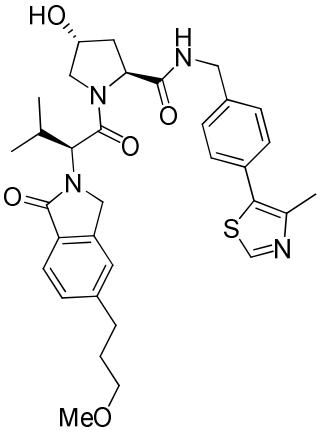


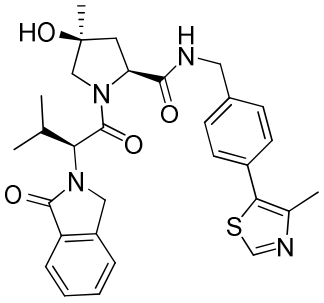


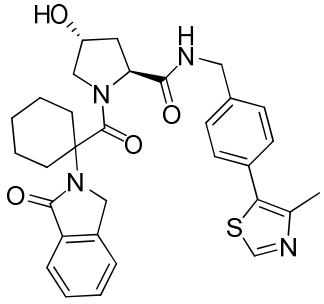


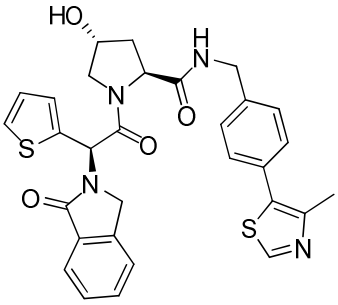


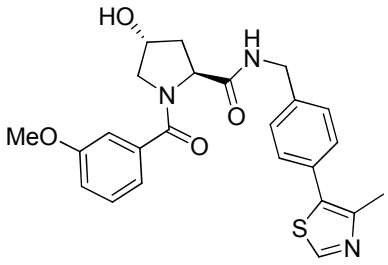

OMe

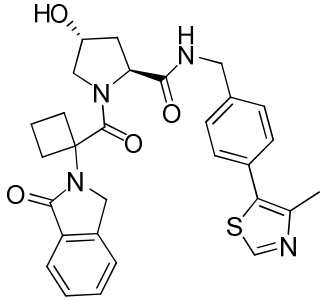

MeO

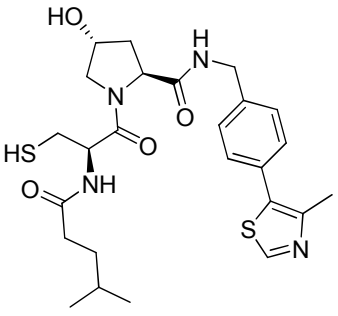


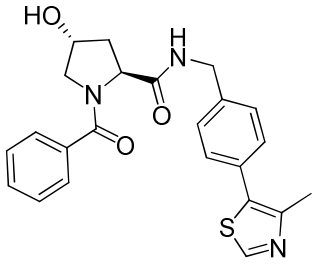


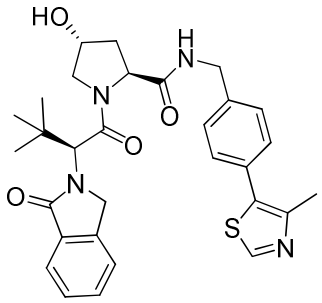


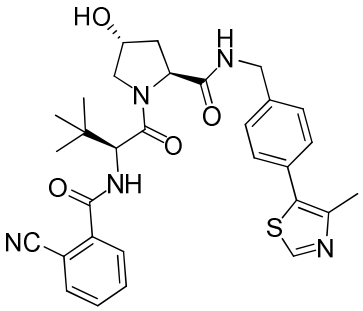

MeO

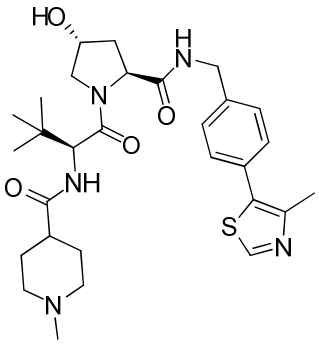


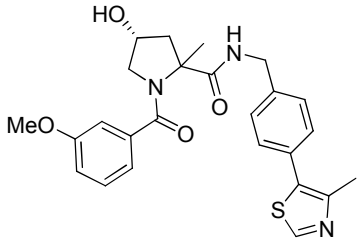

HS

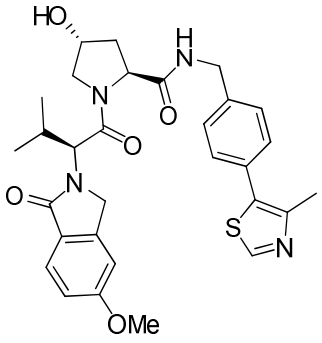


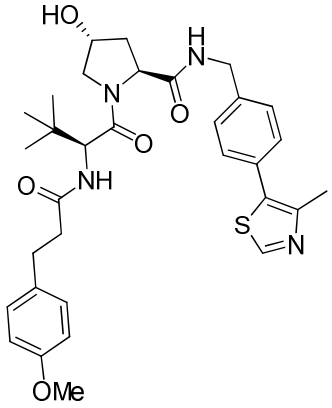


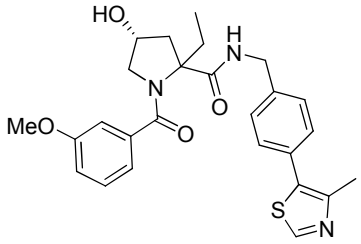


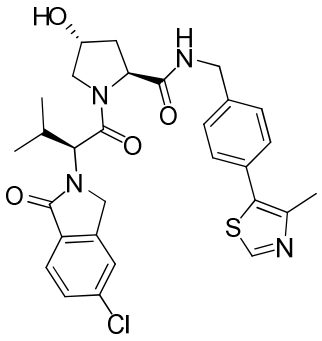


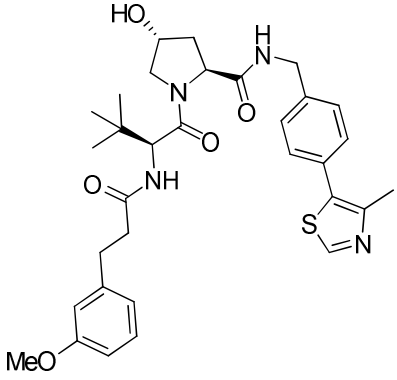


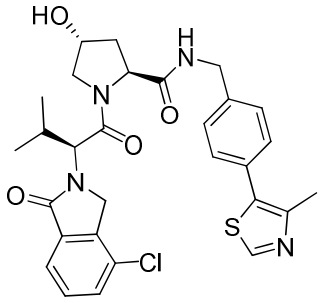


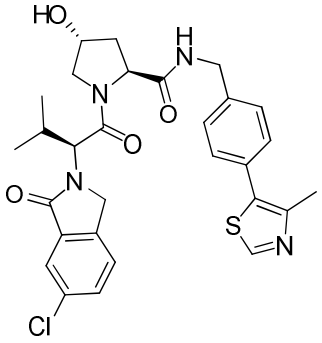


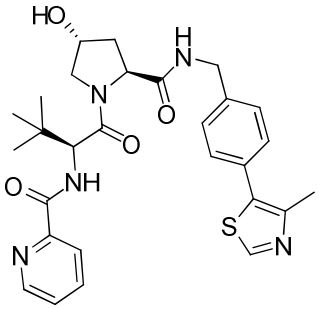


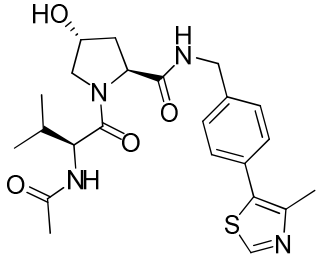


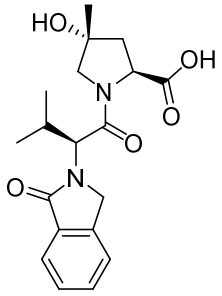


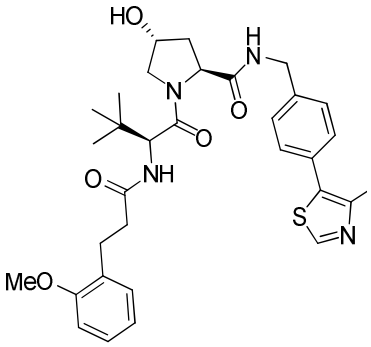


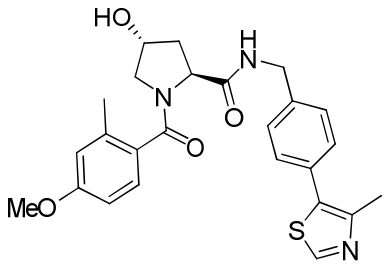


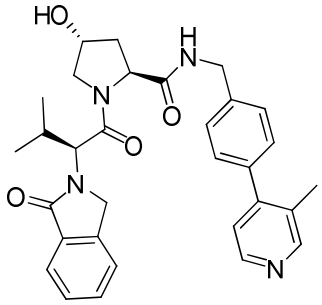


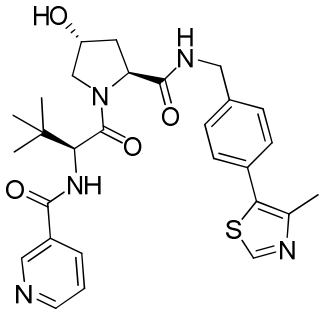


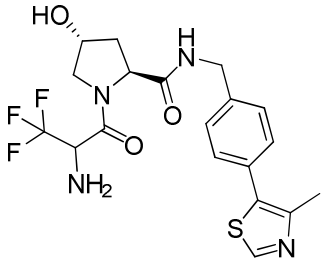


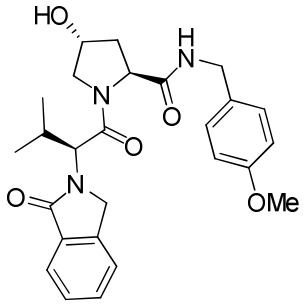


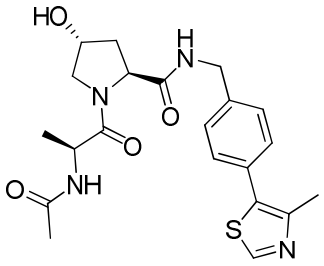


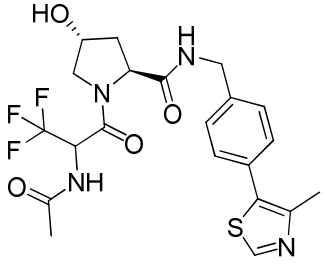


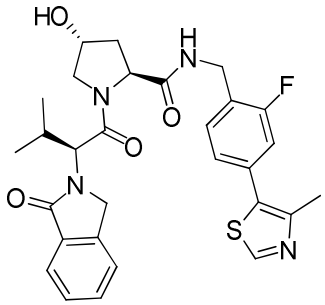


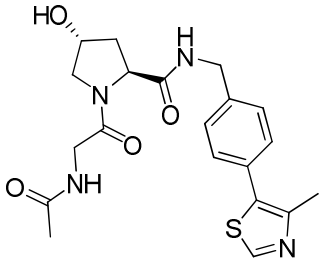


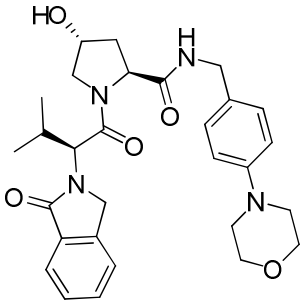


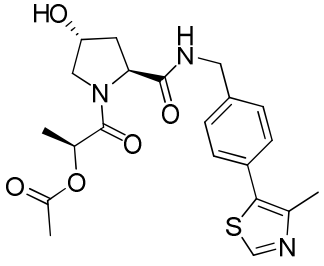


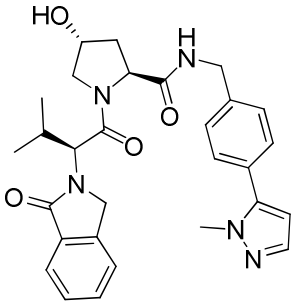


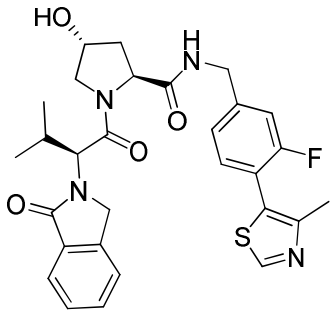
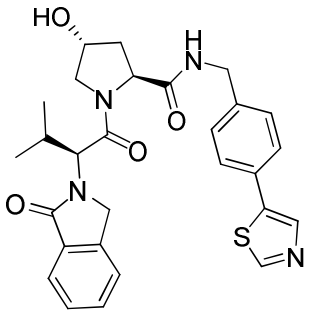
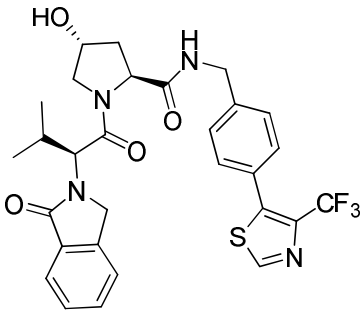
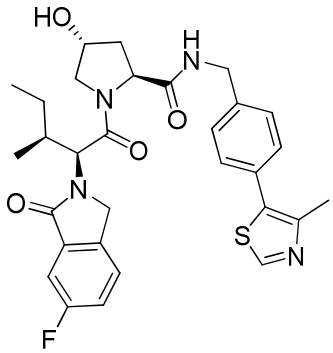
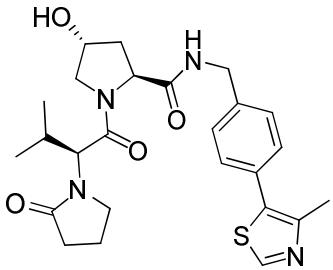
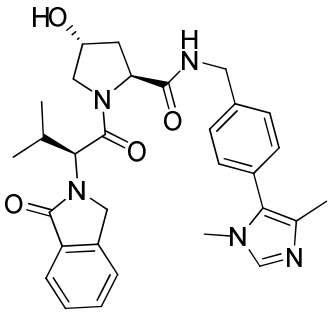
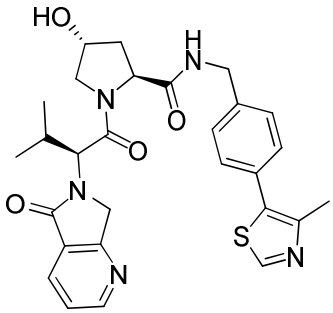
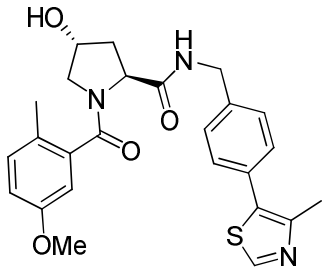
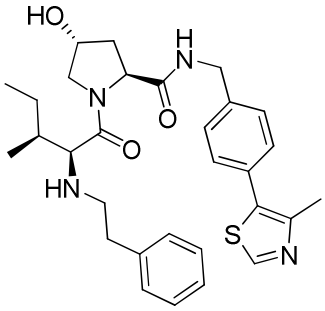
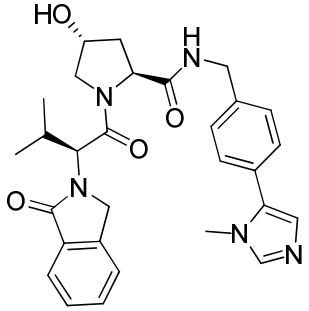
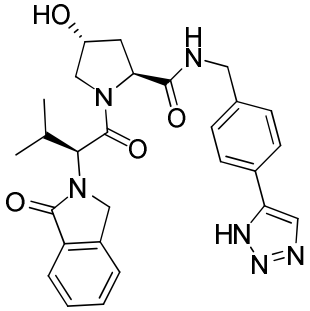
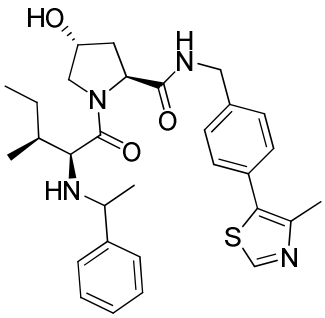
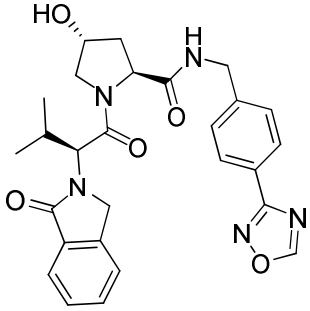


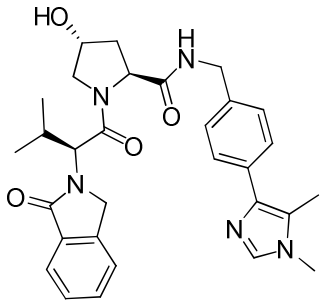
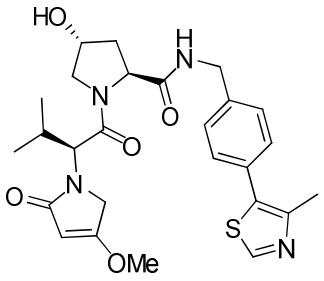
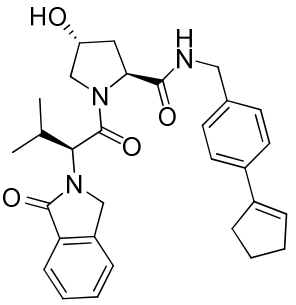
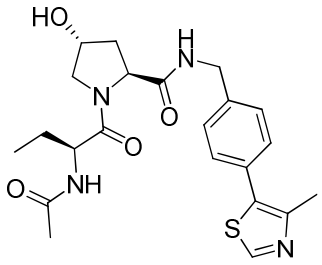
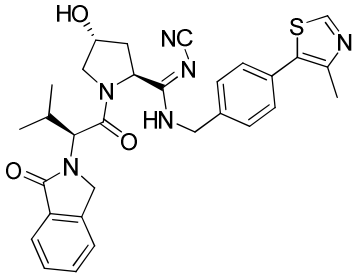
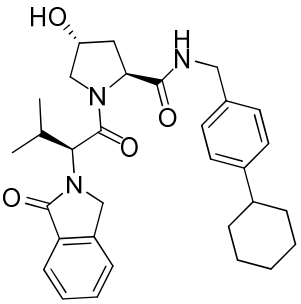
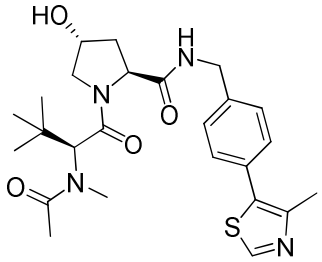
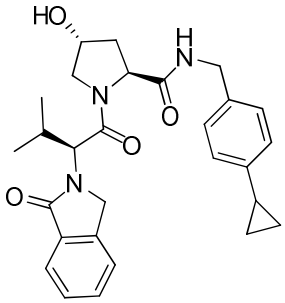
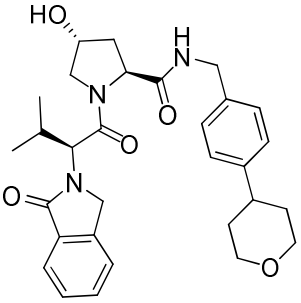
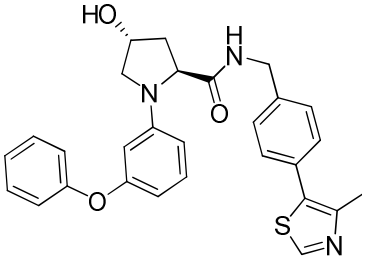
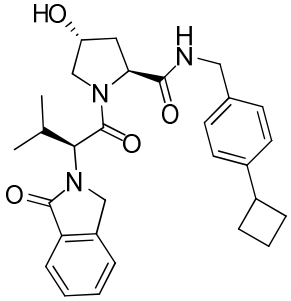
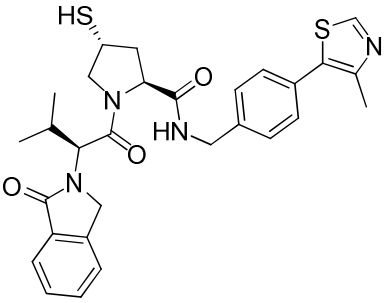
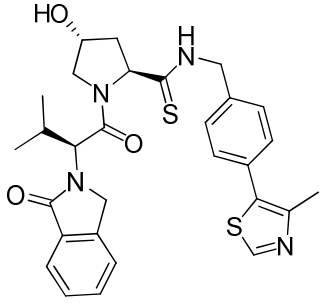
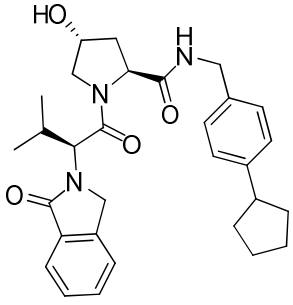
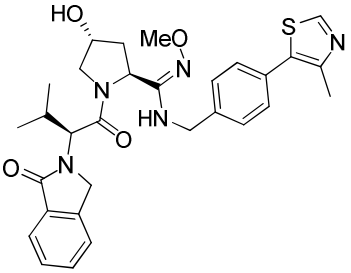


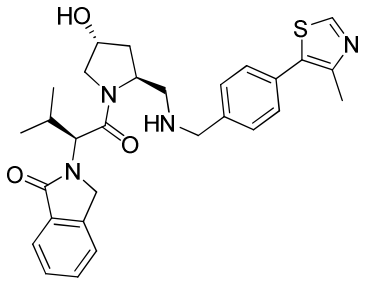
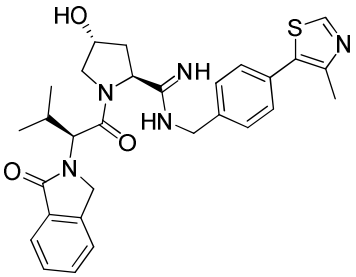
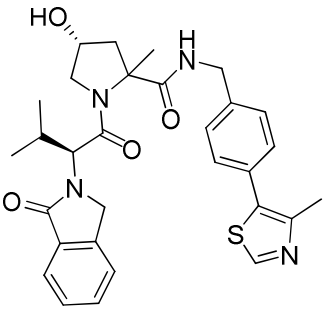
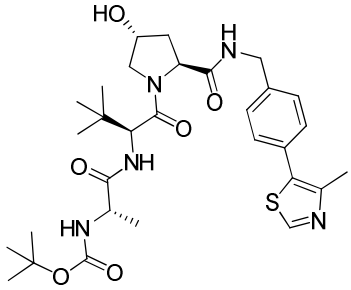
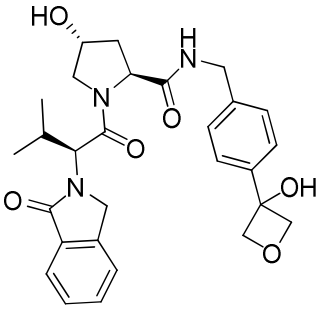
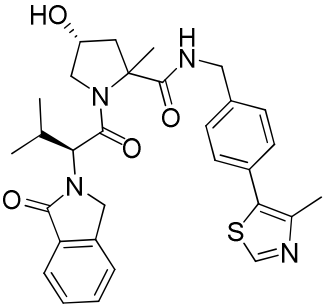
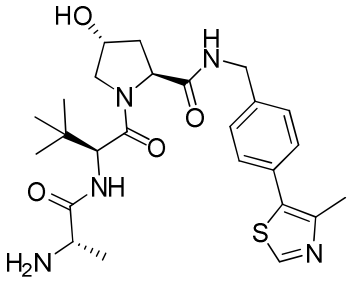
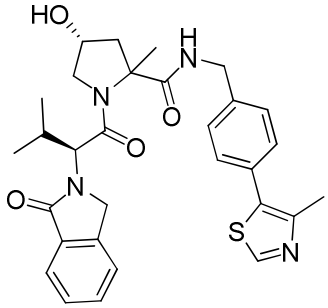
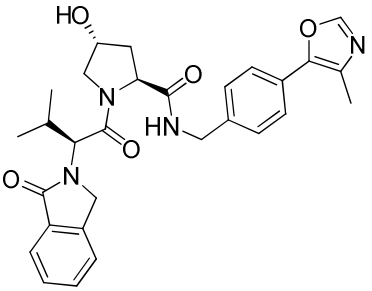
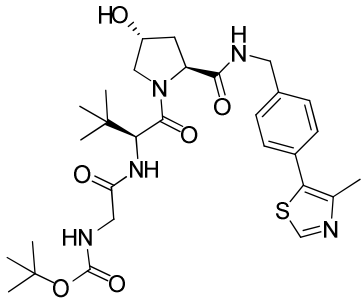
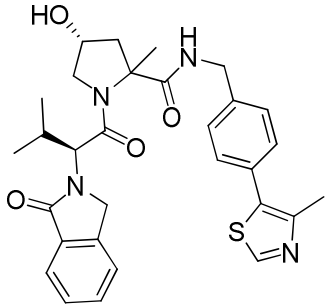
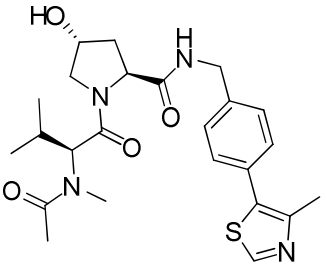
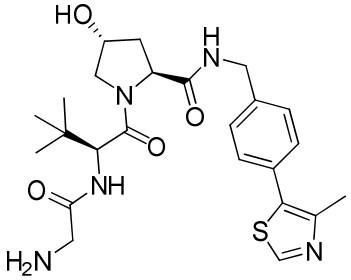
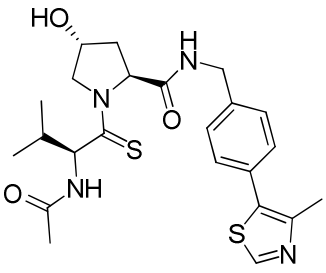
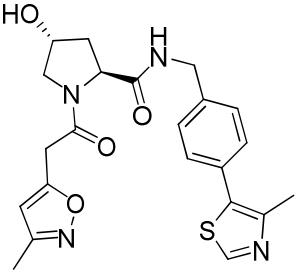


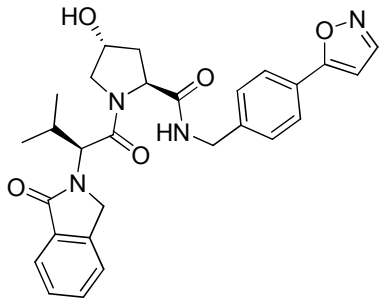


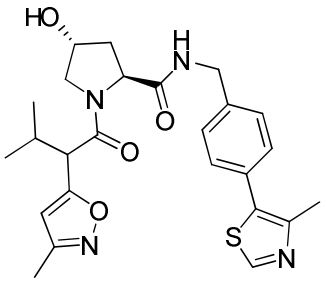


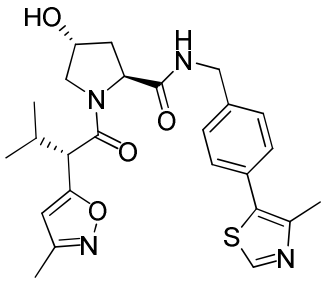














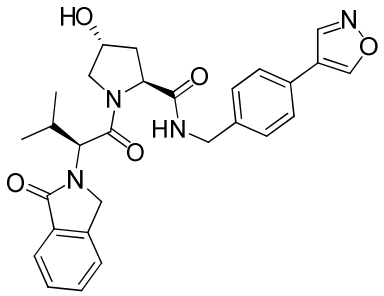
















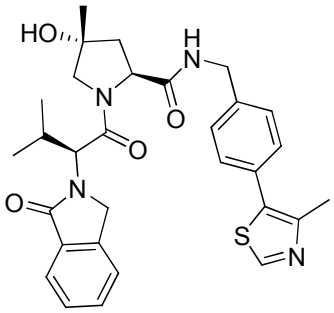
















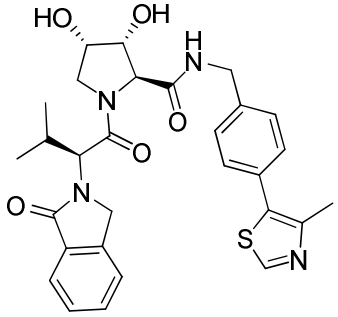


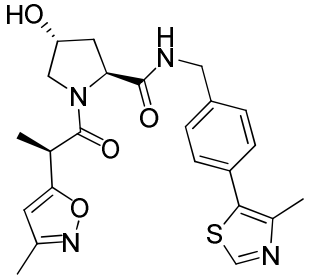


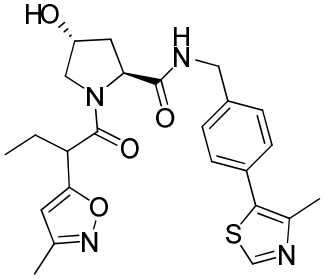


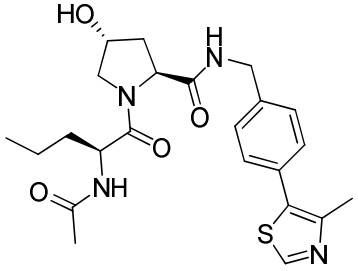


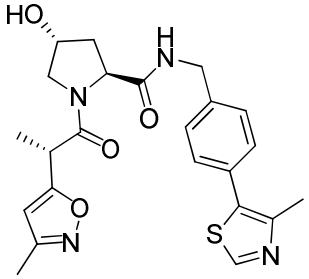


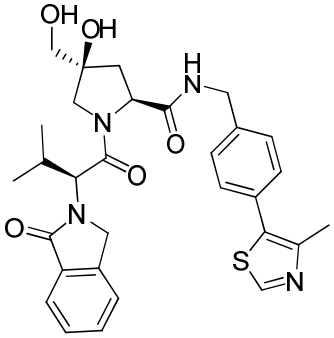


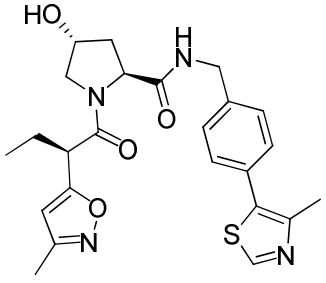


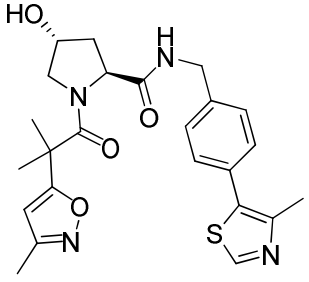


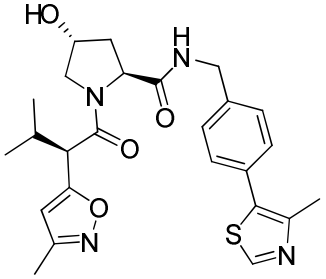


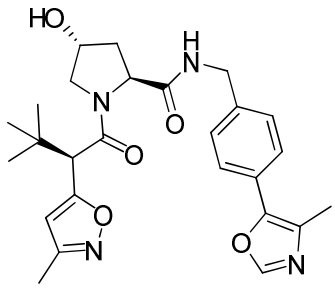
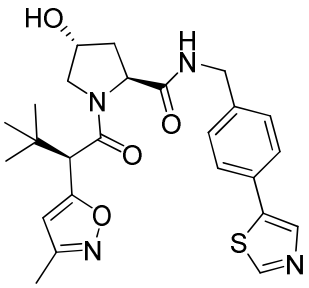
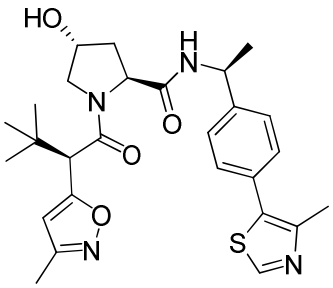
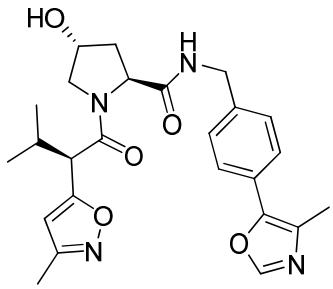
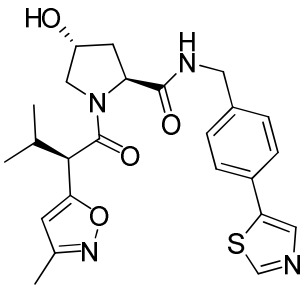
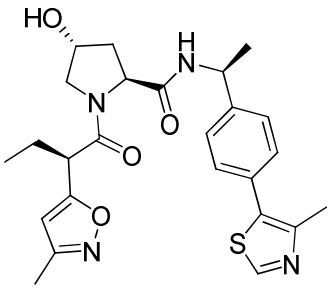
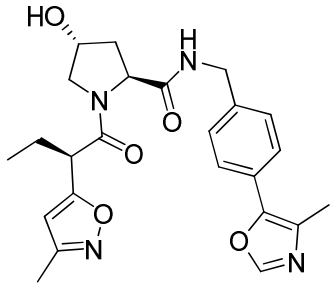
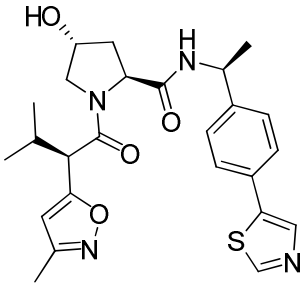
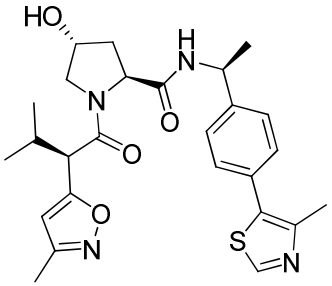
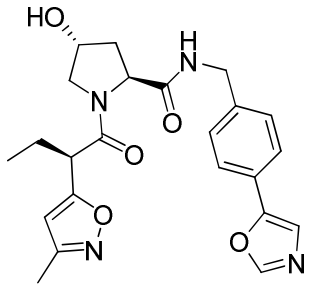
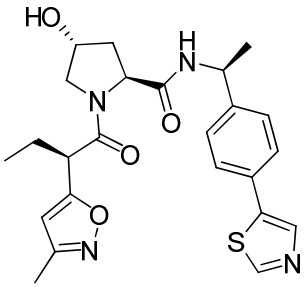
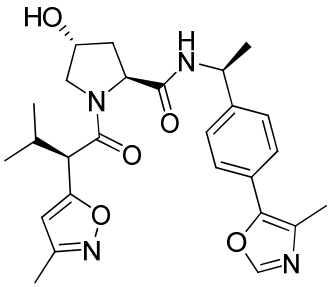
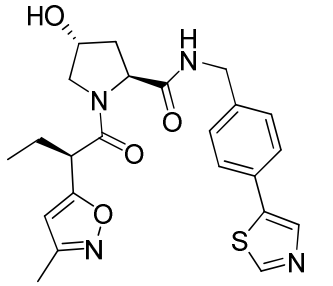
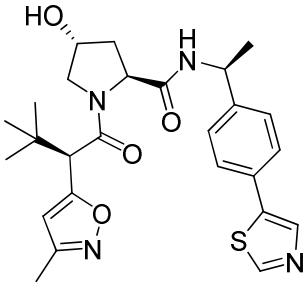
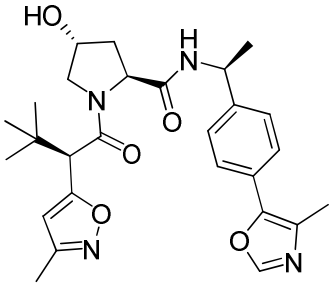


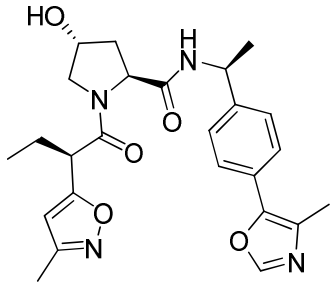
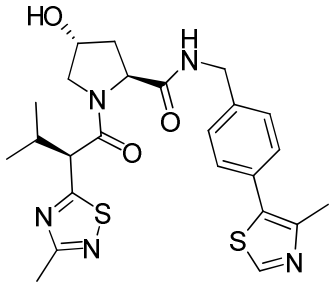
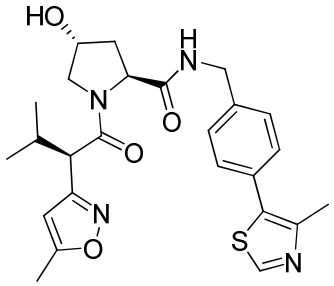
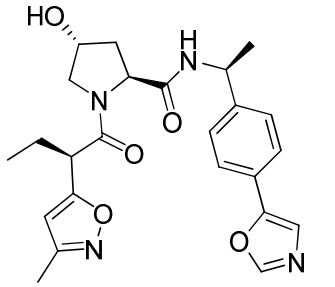
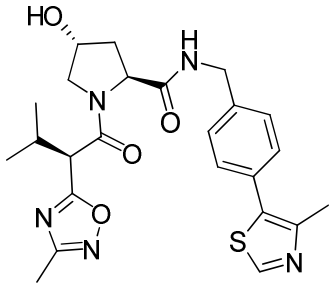
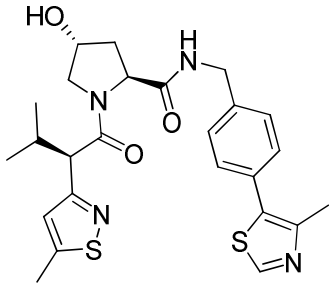
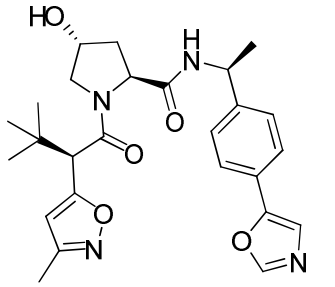
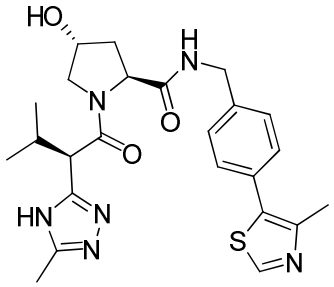
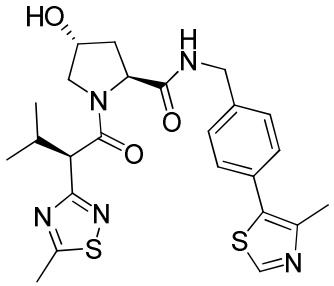
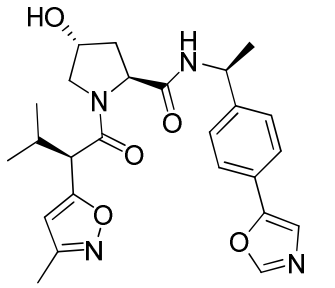
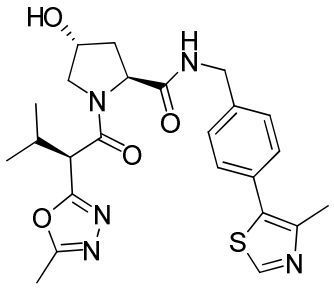
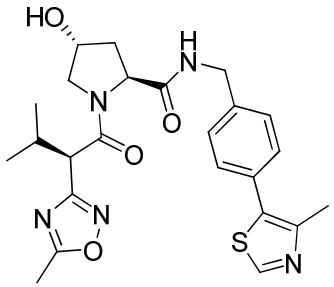
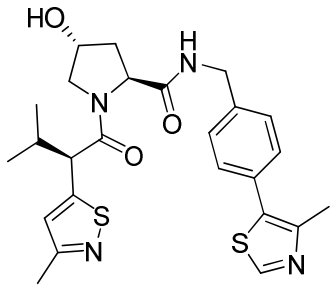
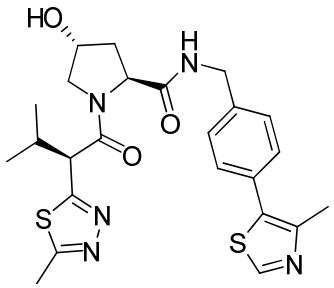
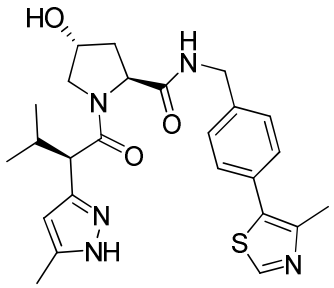


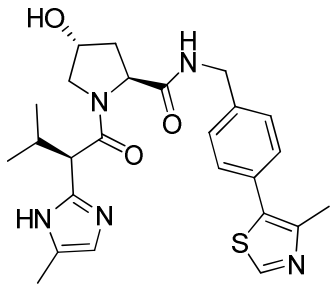


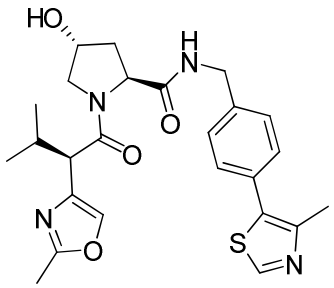


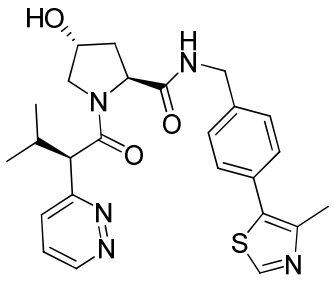


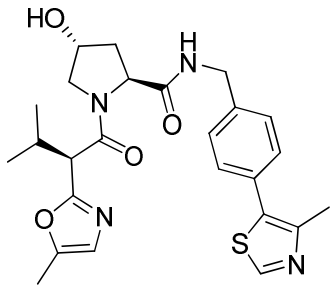
















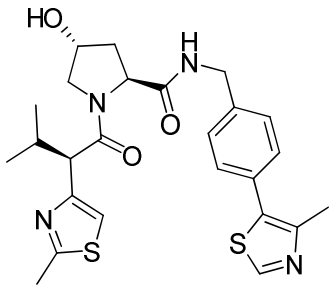
















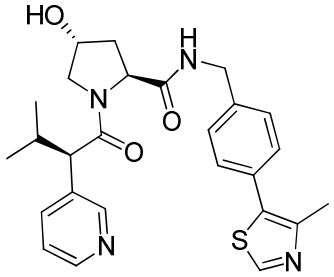


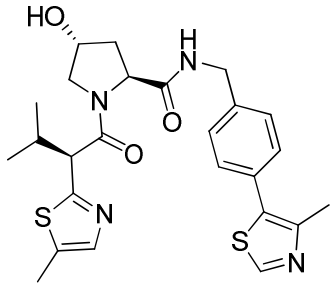


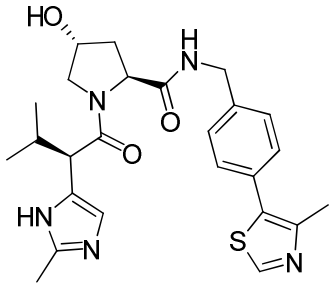


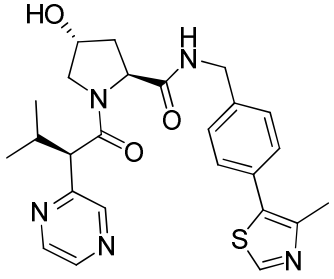


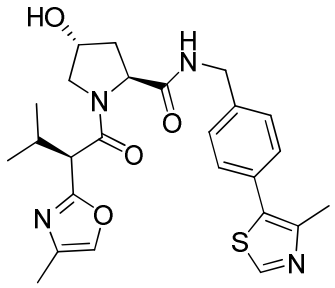


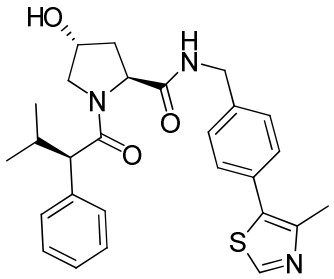


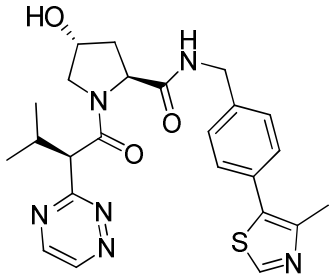


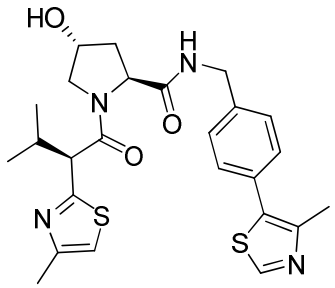


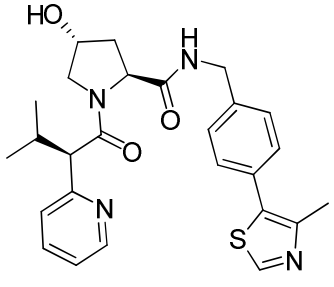


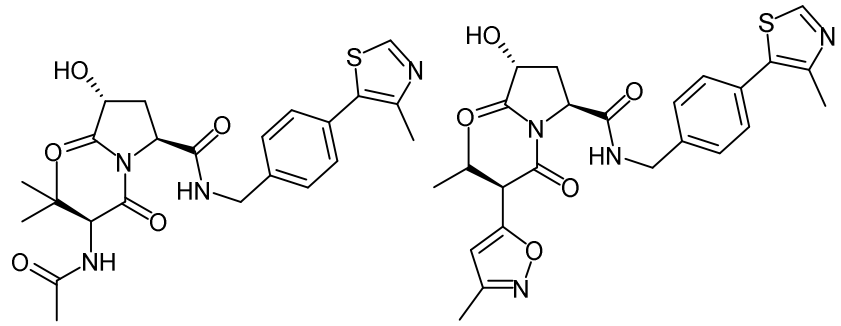


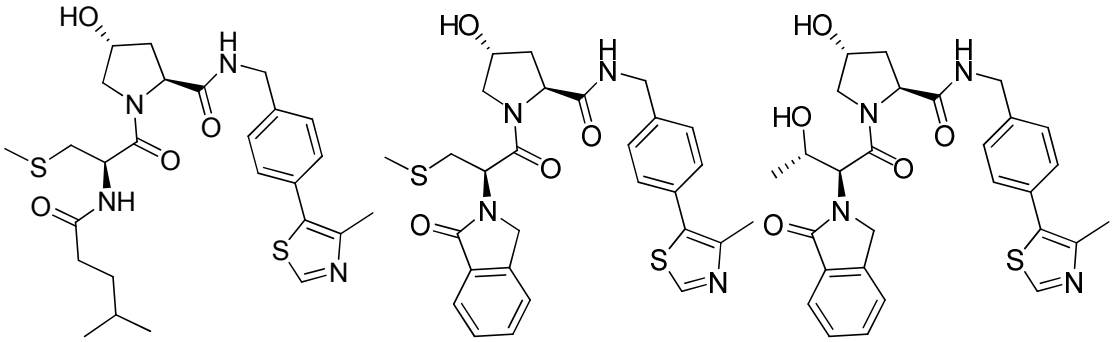


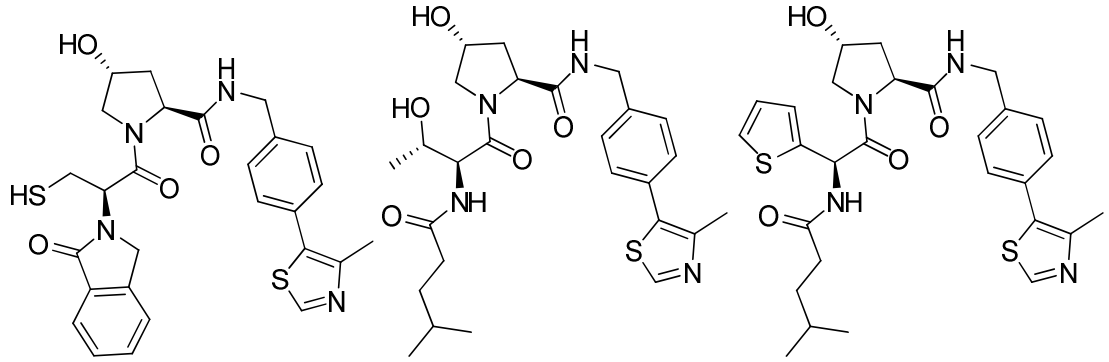


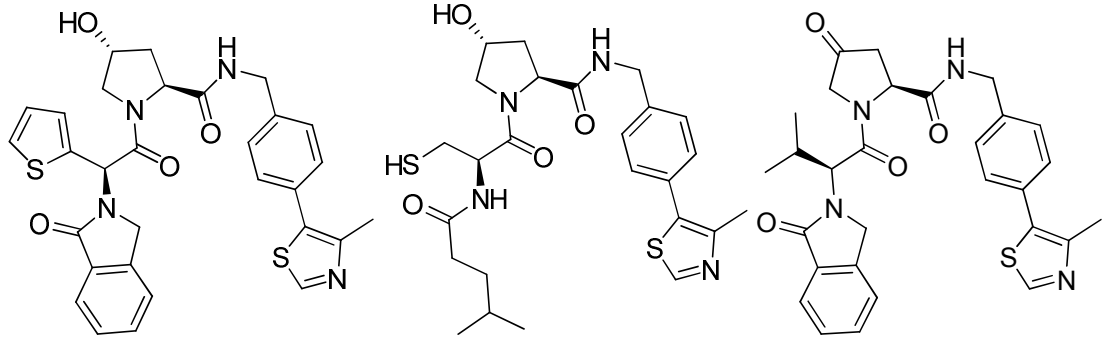


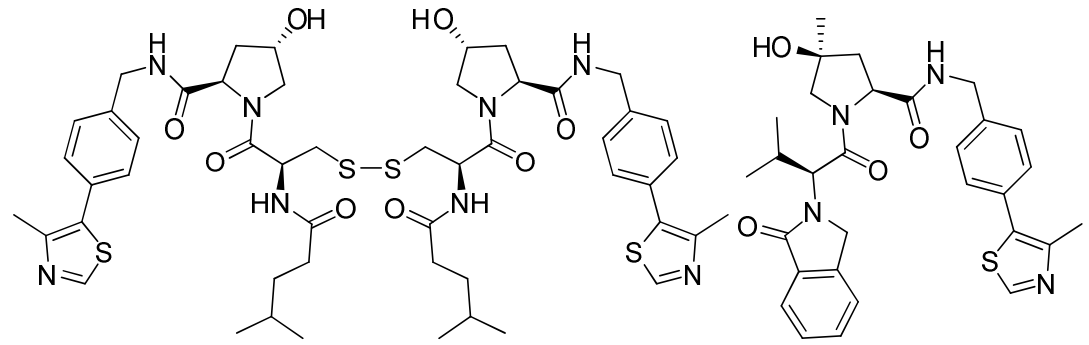


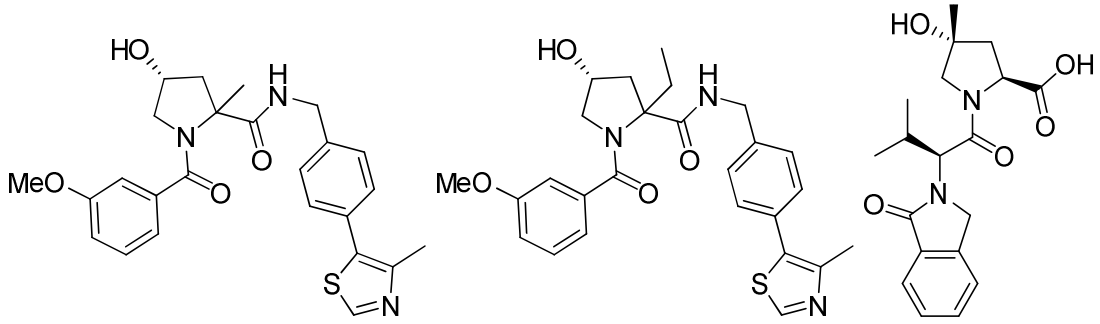


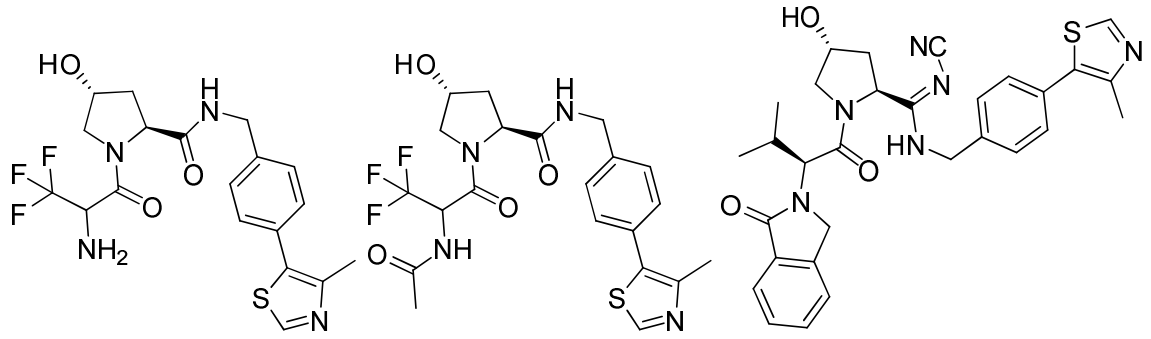


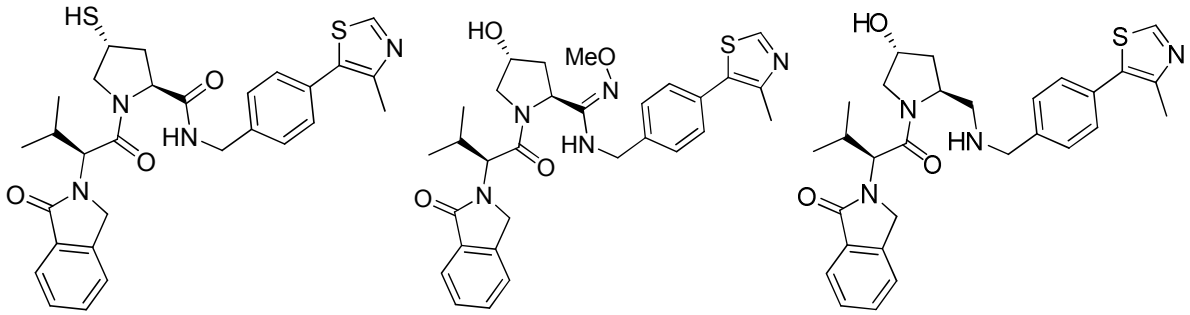


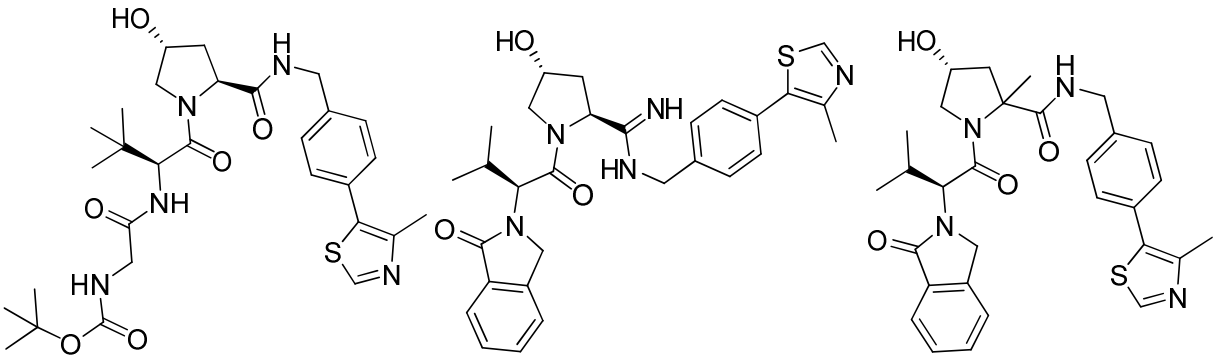


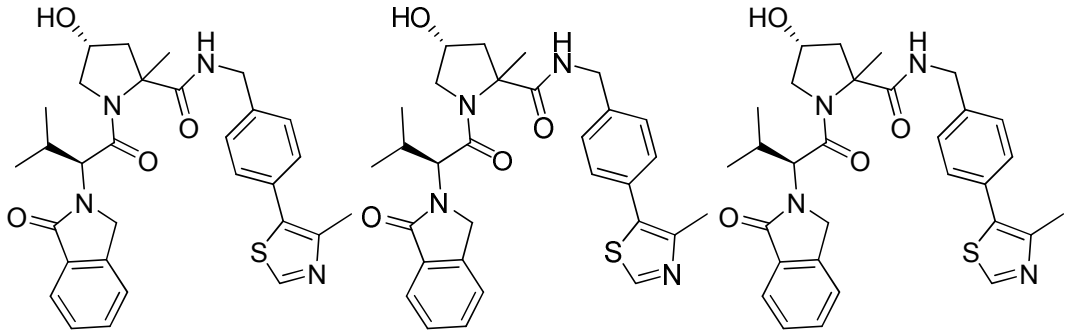


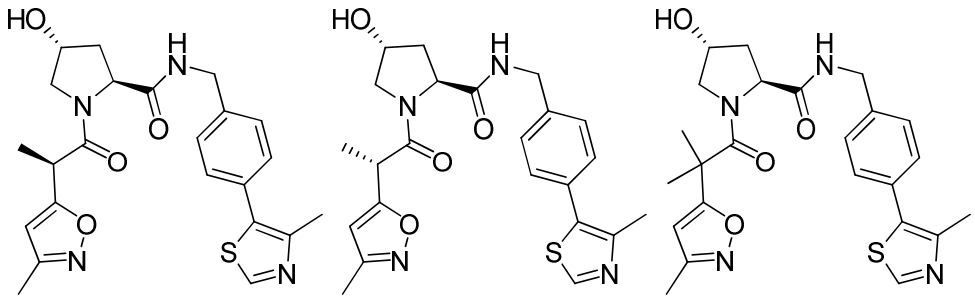


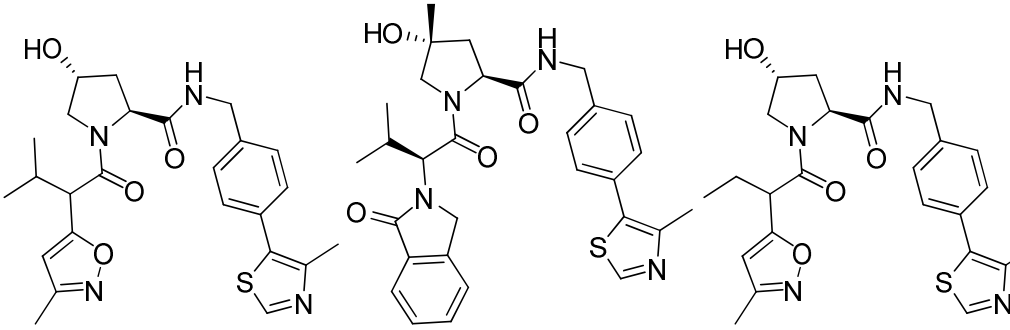


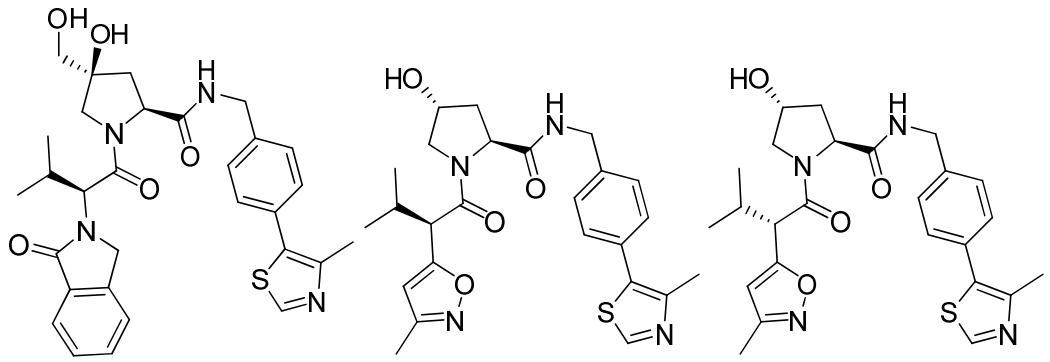


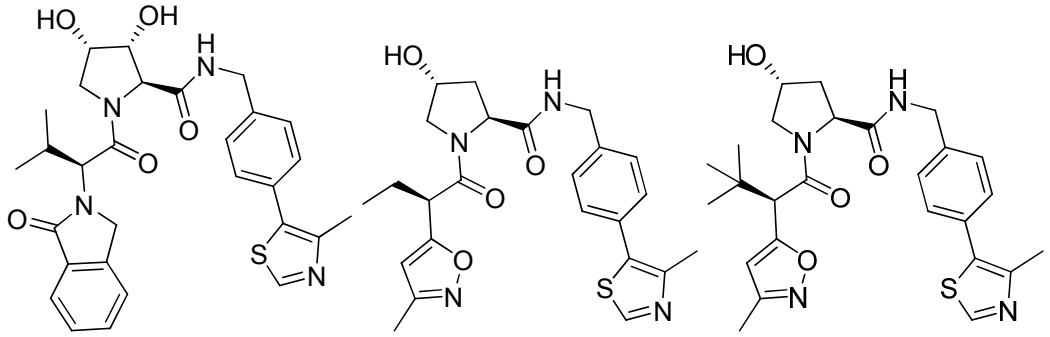


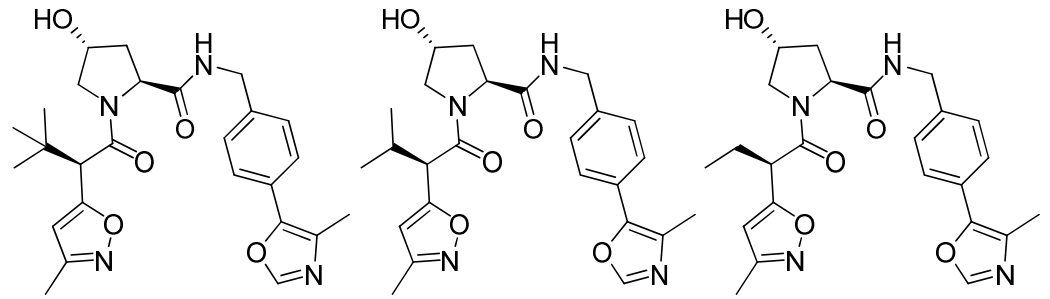


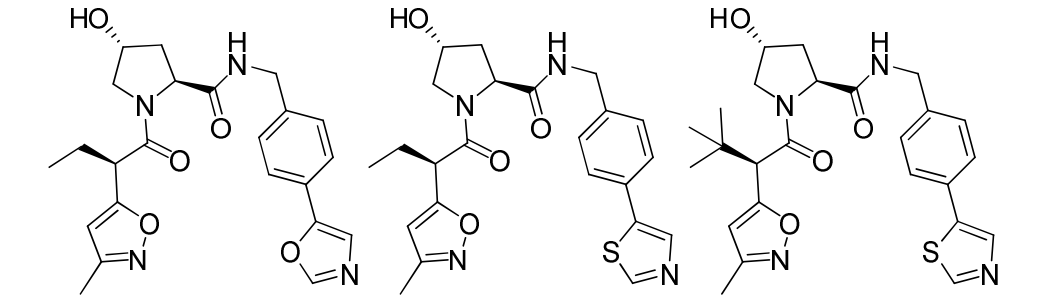


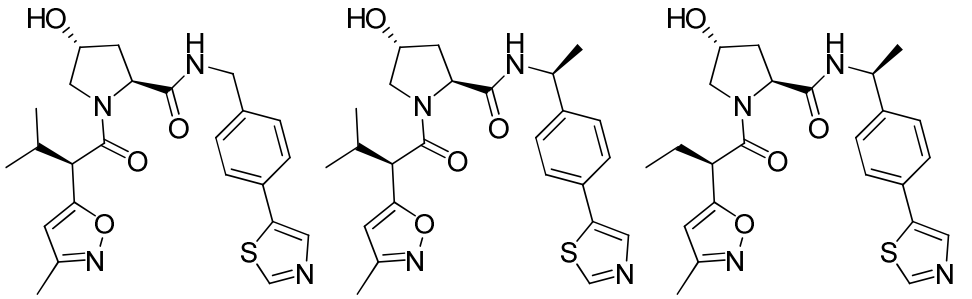


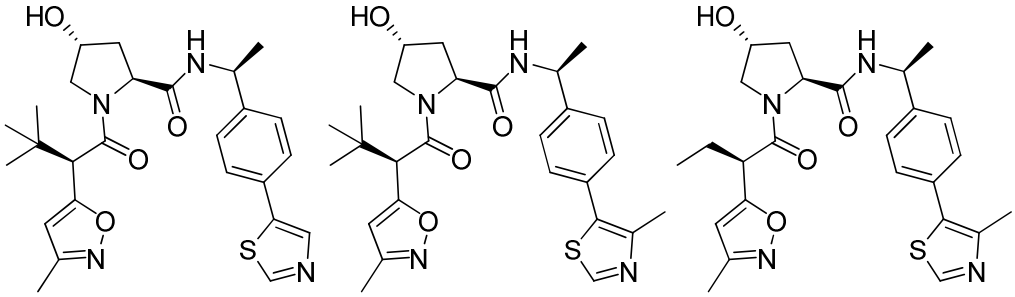


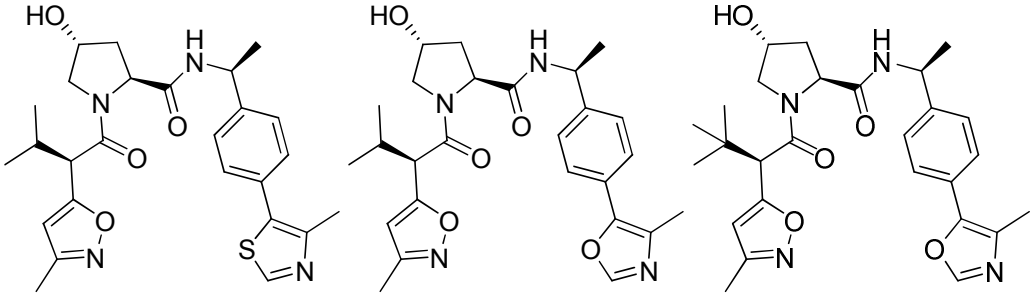


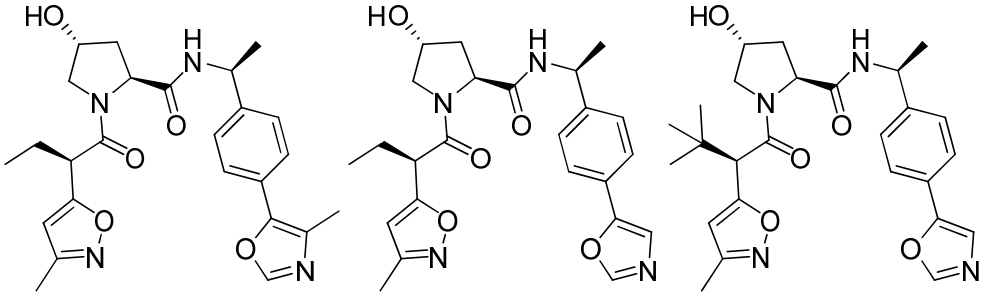


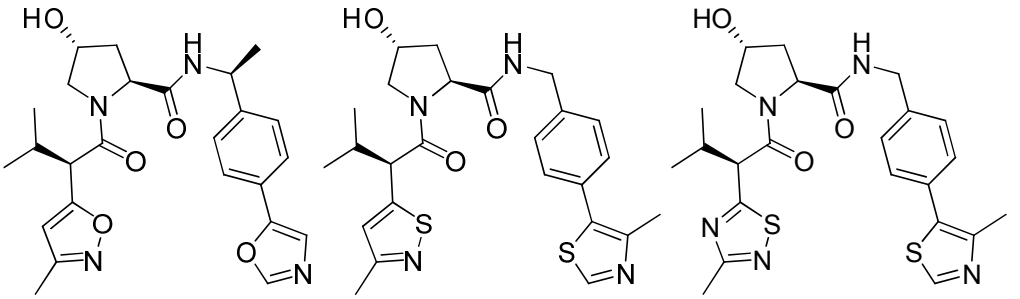


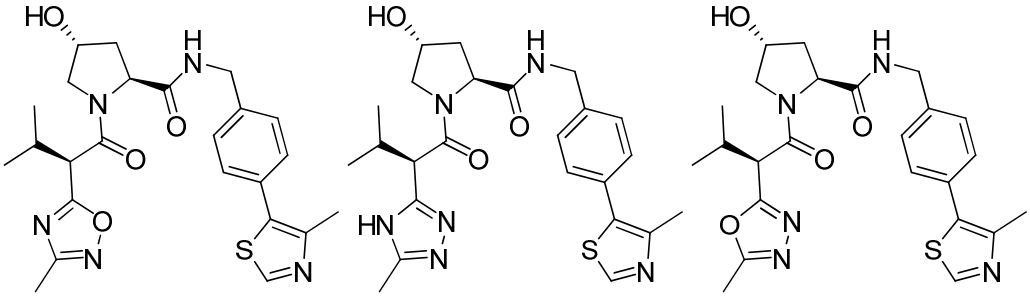


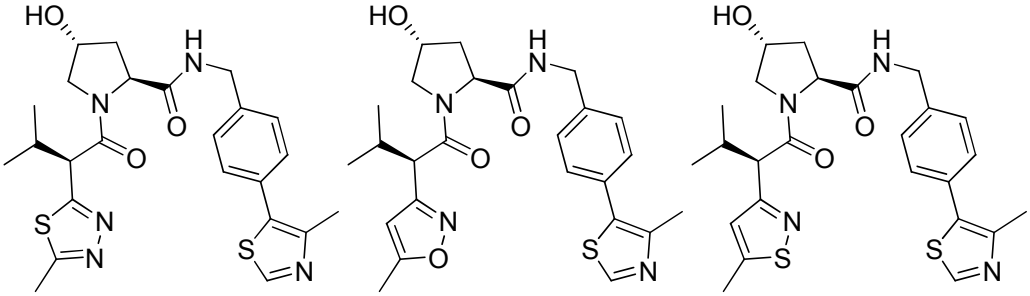


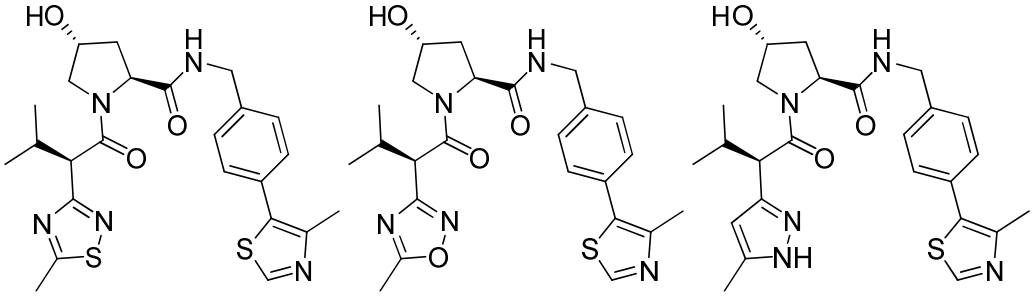


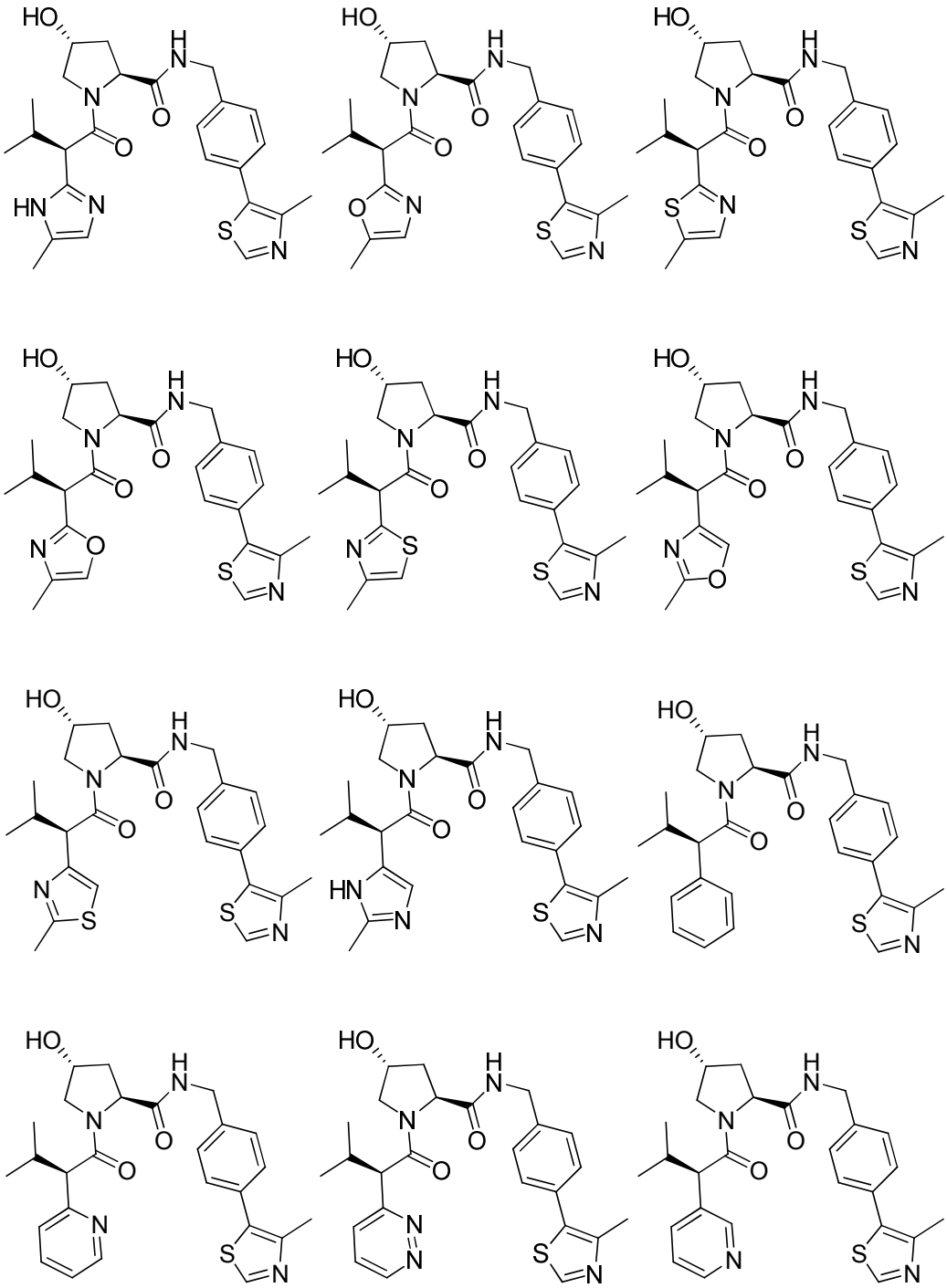


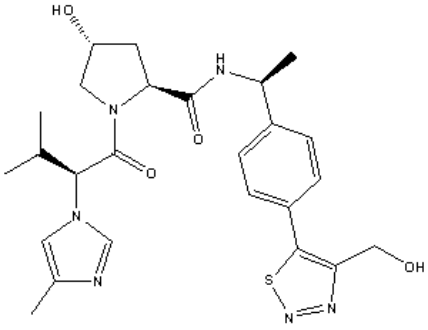


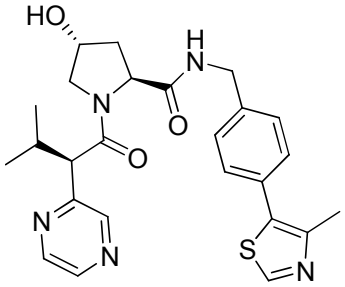


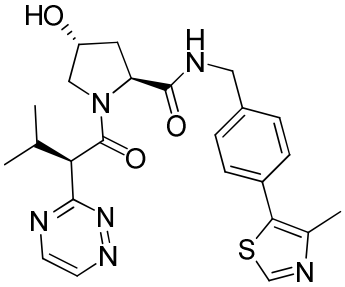


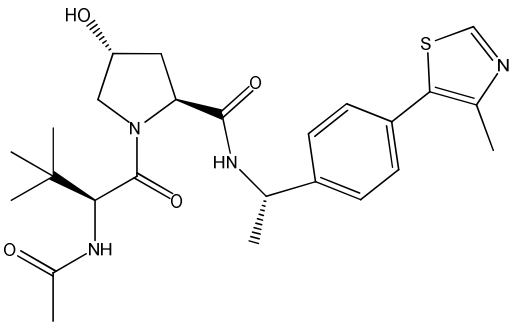


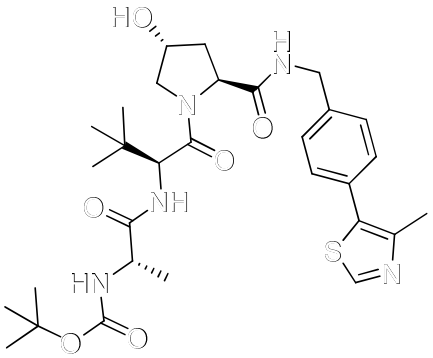


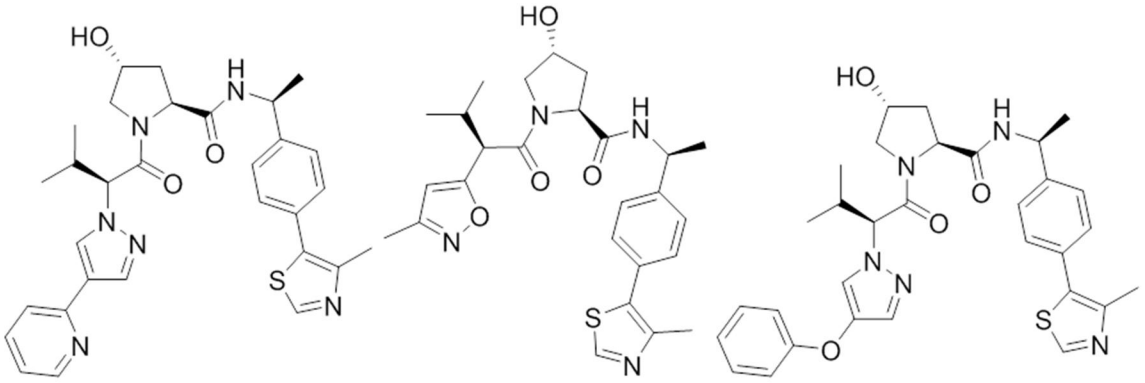


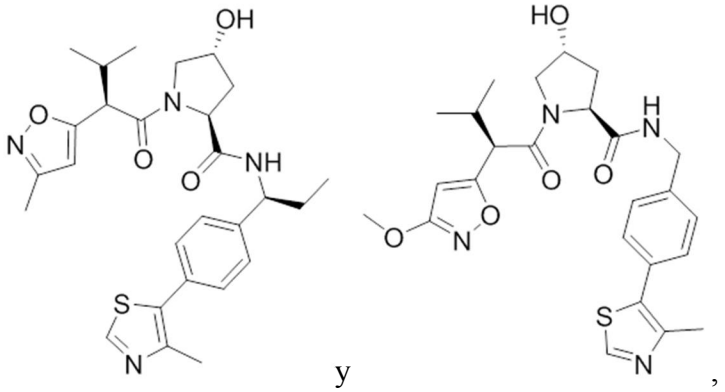












y

,

en donde la VLM puede conectarse a una PTM mediante un enlazador, como se describe en la presente descripción, en cualquier localización apropiada, que incluye, por ejemplo, un grupo arilo, heteroarilo, fenilo, o fenilo de un grupo indol, opcionalmente mediante cualquier grupo funcional apropiado, tal como una amina, éster, éter, alquilo, o alcoxi.

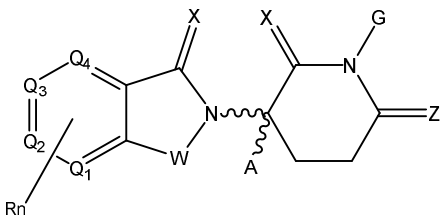
CLM ilustrativas:

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la descripción proporciona compuestos útiles para la unión y/o inhibición de cereblon (por ejemplo, la ULM es un CLM, la PTM es un CLM, o ambos, la ULM y la PTM son CLM).

En algunas modalidades, la ULM es un CLM que es una talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estos, isoésteres de estos, o derivados de estos.

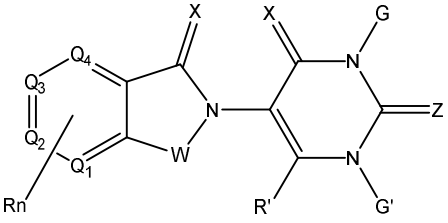
Compuestos Neo-imida

En ciertas modalidades, el CLM se selecciona del grupo que consiste en las estructuras químicas:



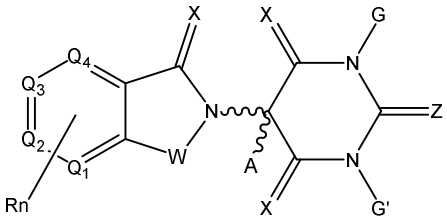
,

(a)

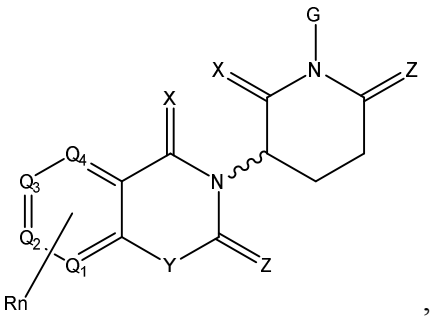


,

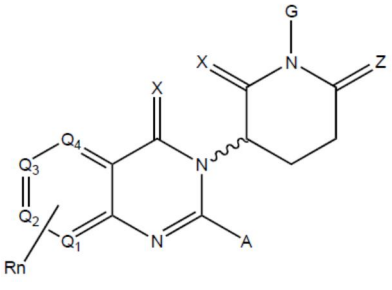
(b)



(c),

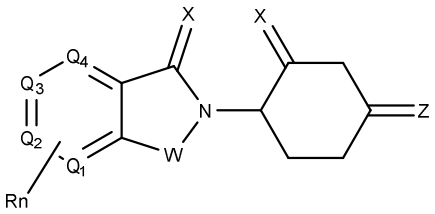


(d),



(e),

o



(f),

en donde:

W se selecciona del grupo que consiste en CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, y N-alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, y H_2;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z se selecciona del grupo que consiste en O, S, y H_2;

G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con R'), OH, R'OCOOR, R'OCONRR",CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q_1, Q_2, Q_3, y Q_4 representan un carbono C sustituido con un grupo independientemente seleccionado de R', N o N-óxido;

A se selecciona independientemente del grupo H, alquilo, cicloalquilo, Cl y F;

R comprende pero no se limita a:-CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -arilo, -hetarilo, -alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R",-CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -

NR’C(=N-CN)R”, -NR’C(=C-NO_2)NR’R”, -SO_2NR’COR”, -NO_2, -CO_2R’, -C(C=N-OR’)R”, -CR’=CR’R”, -CCR’, -S(C=O)(C=N-R’)R”, -SF_5 o -OCF_3;

R’ y R” se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, N, N-óxido, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, o heterociclilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

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

R_n comprende un grupo funcional o un átomo,

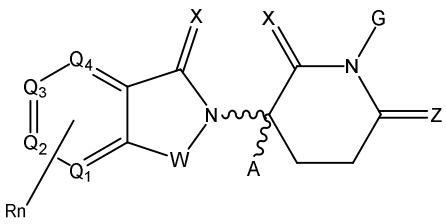
en donde n es un número entero de 1-4, y en donde:

cuando n es 1, R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y

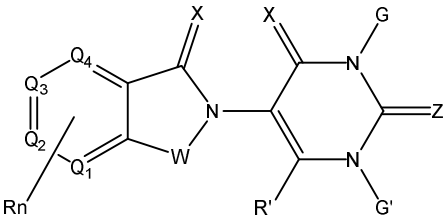
cuando n es 2, 3, o 4, entonces una R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y cualquiera otra R_n se modifica opcionalmente para unirse covalentemente a una PTM, una CLM, una segunda CLM que tiene la misma estructura química que la CLM, una CLM’, un segundo enlazador, o cualquier múltiplo o sus combinaciones.

CLM ilustrativas

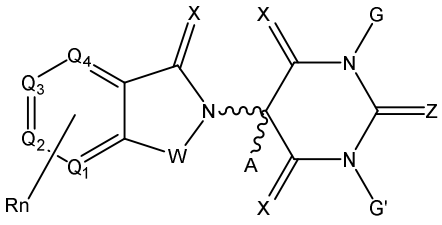
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la CLM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



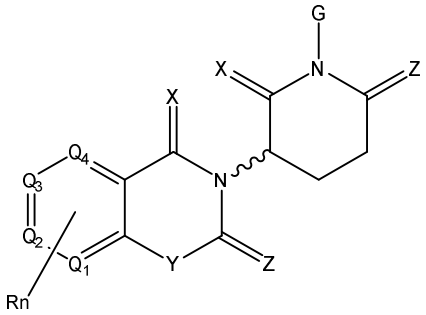
(a)



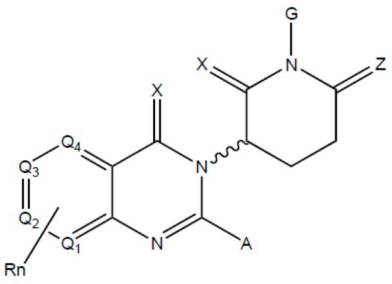
(b)



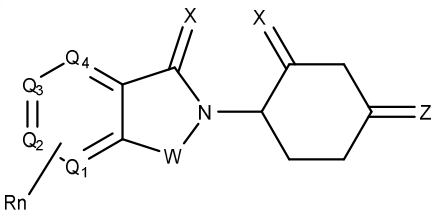
(c)



(d)



(e) y



(f),

en donde:

W se selecciona independientemente del grupo CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, y N-alquilo;

X se selecciona independientemente del grupo O, S y H_2;

Y se selecciona independientemente del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z se selecciona independientemente del grupo O, y S o H_2 excepto cuando ambos X y Z no pueden ser H2;

G y G' se seleccionan independientemente del grupo H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con R'), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q1 – Q4 representa un carbono sustituido en C con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

A se selecciona independientemente del grupo H, alquilo, cicloalquilo, Cl y F;

R comprende, pero no se limita a: -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -arilo, -hetarilo, -alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF3, -CN, -NR'SO2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5 o -OCF_3

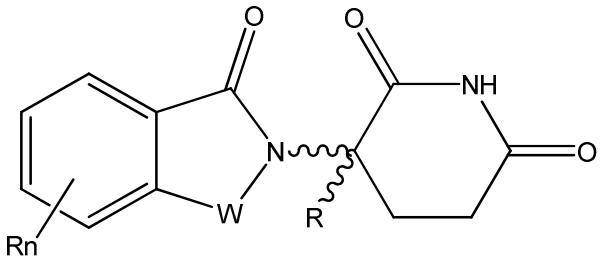
R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, N, N-óxido, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, o heterociclilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

n es un entero de 1-4;

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

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

En ciertas modalidades descritas en la presente descripción, la CLM o ULM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



en donde:

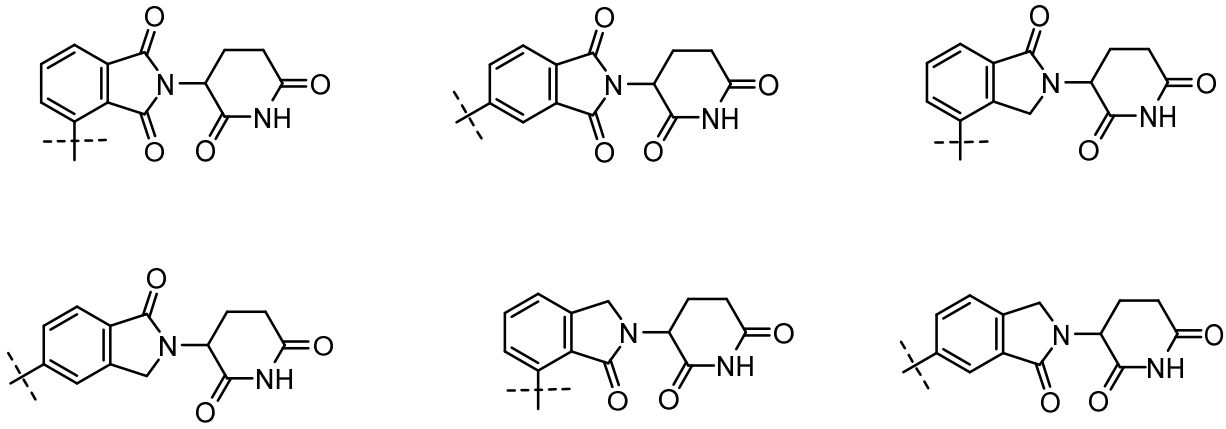
W se selecciona independientemente del grupo CH_2, C=O, NH, y N-alquilo;

R se selecciona independientemente de un H, metilo, alquilo;

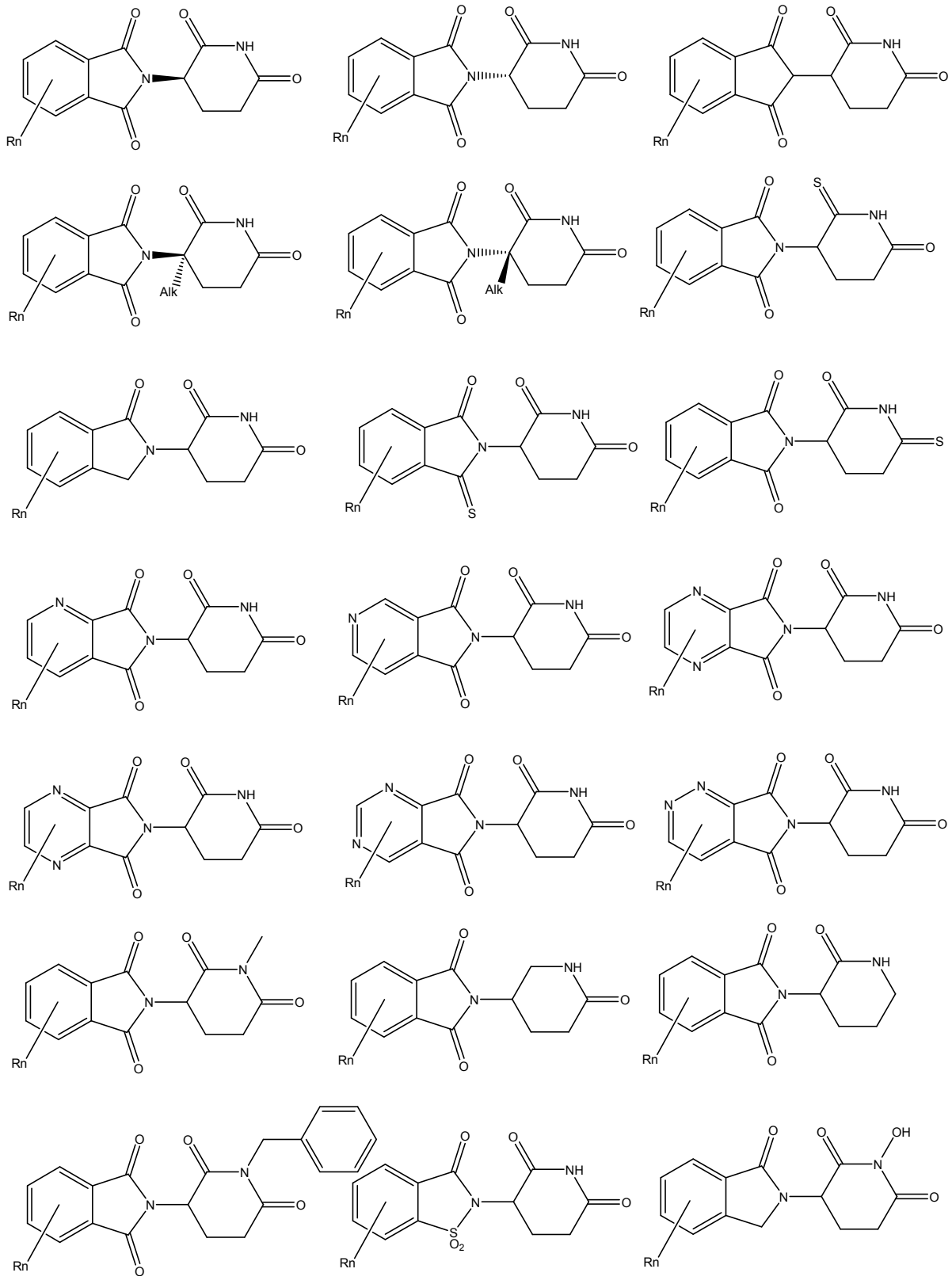
~~~ representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

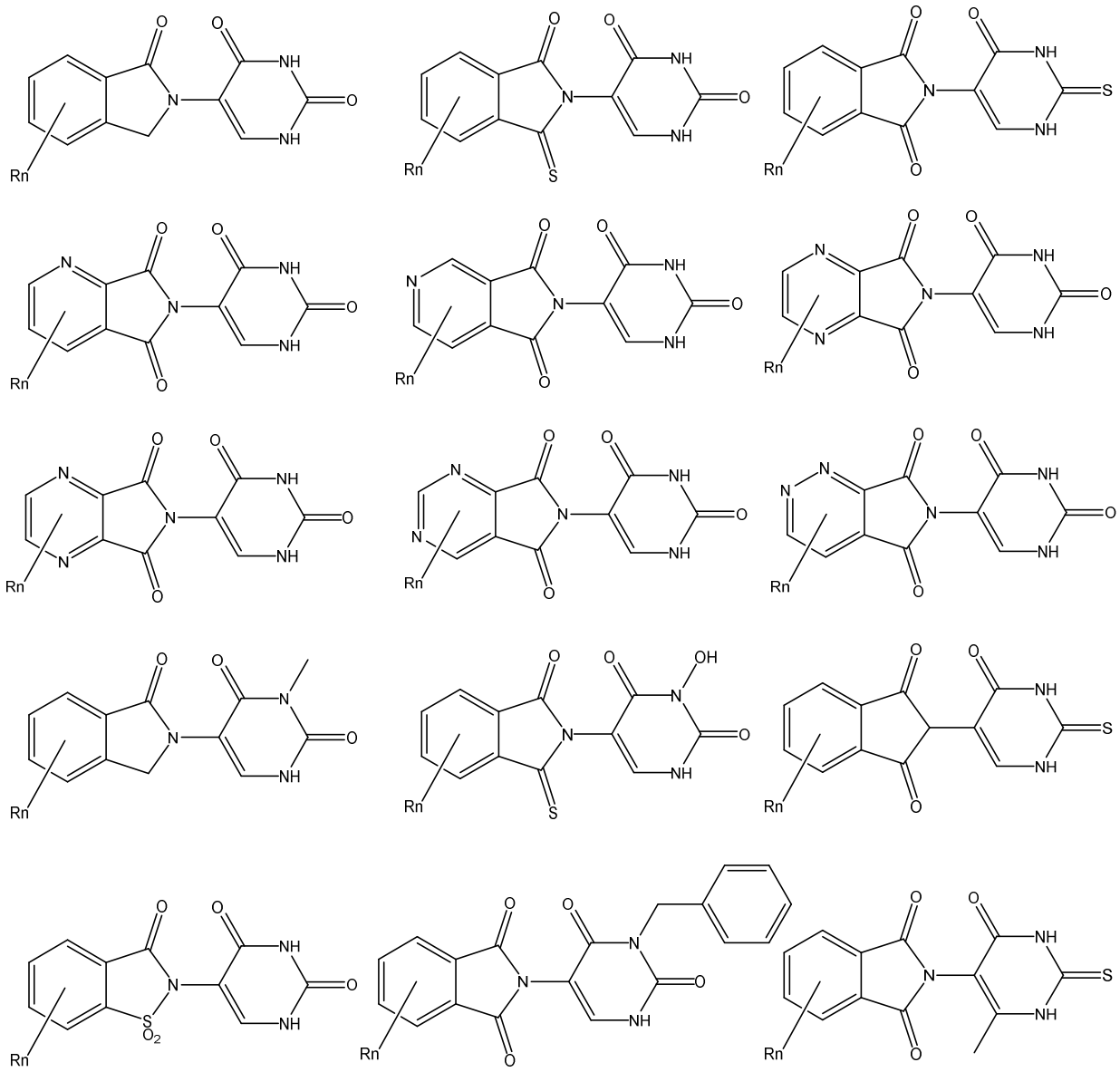
Rn comprende 1-4 grupos funcionales o átomos seleccionados independientemente, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una CLM (o CLM') o sus combinaciones.

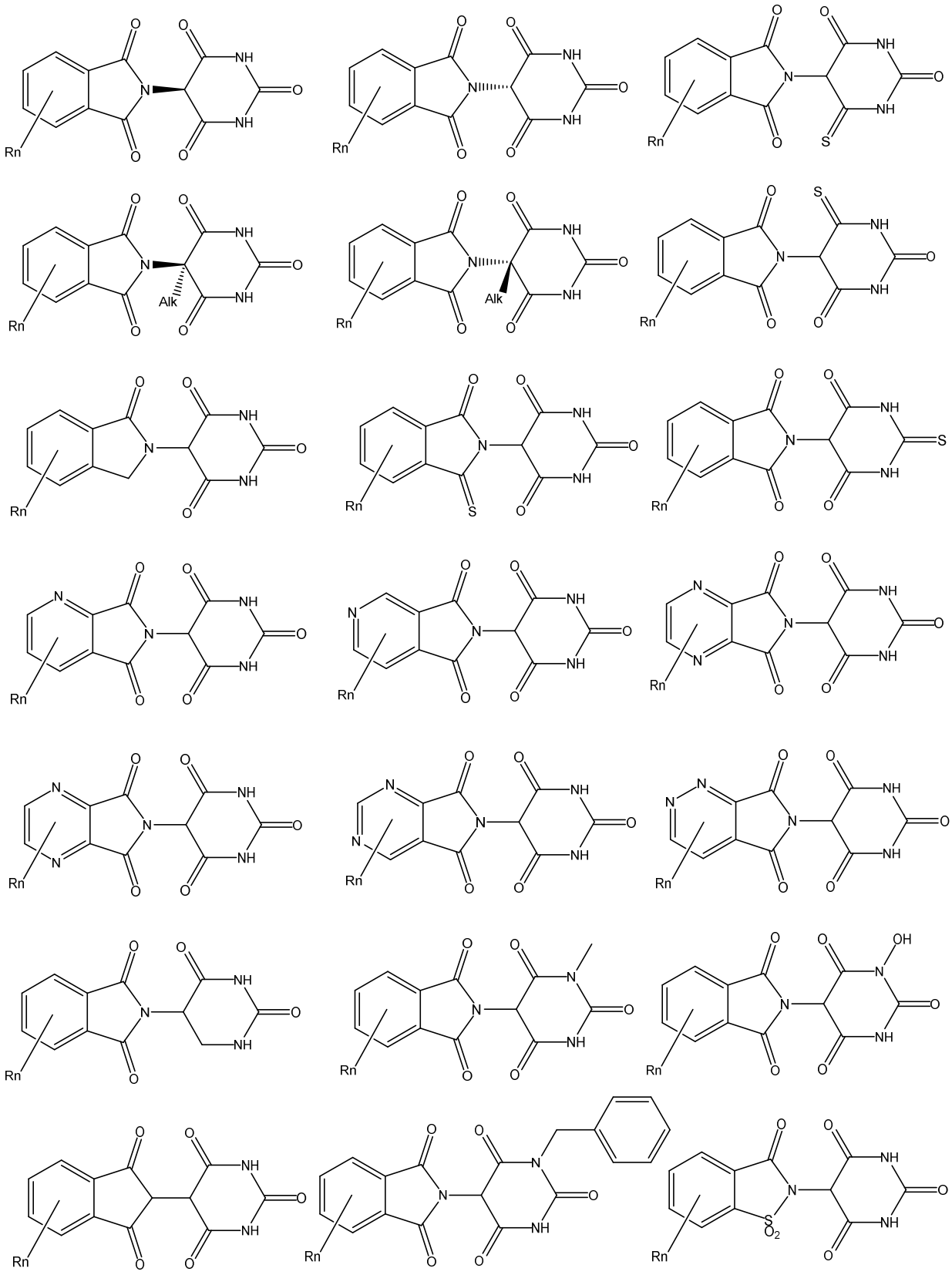
En algunas modalidades, la CLM se representa mediante las siguientes estructuras con las líneas de puntos que indican los puntos de unión de enlazador:

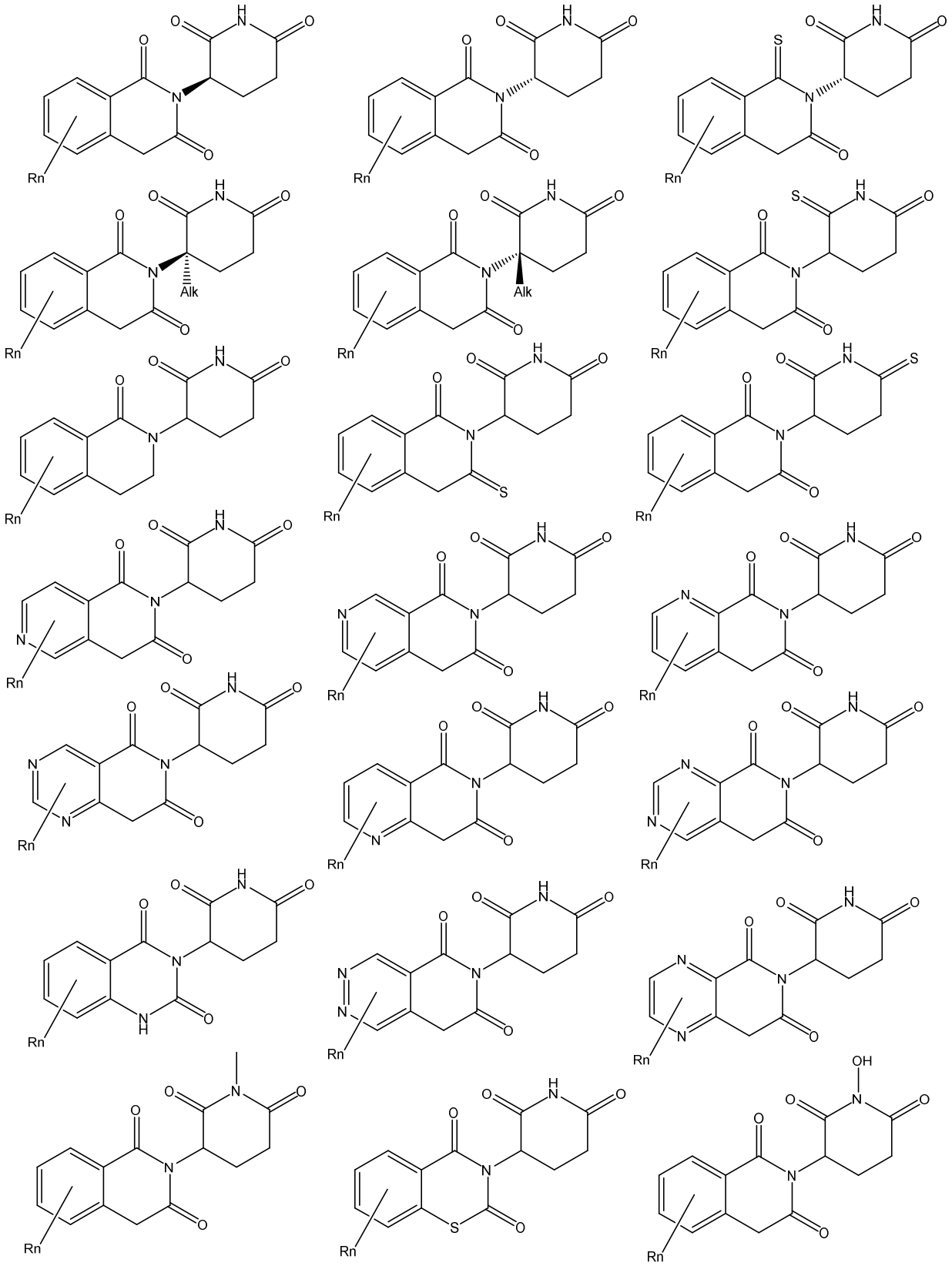


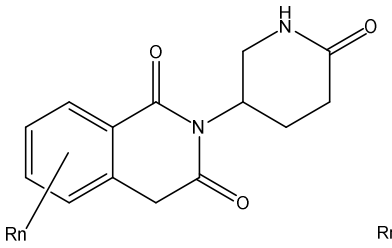
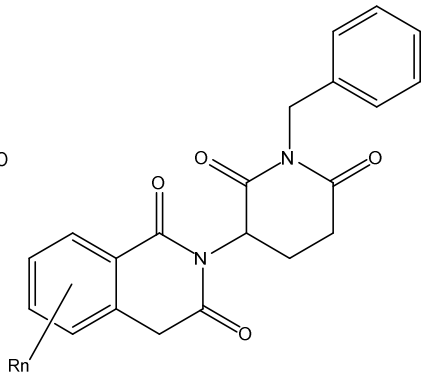
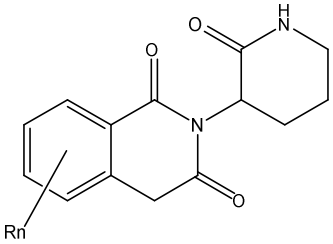
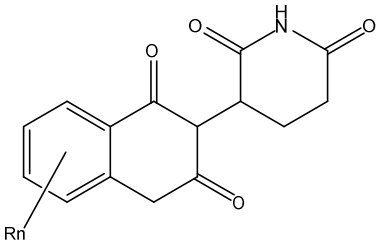
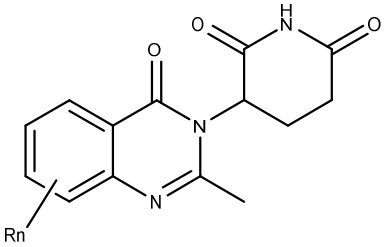
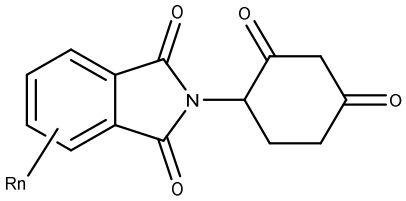
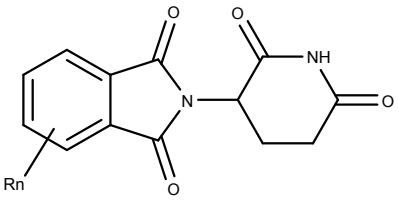
Más específicamente, los ejemplos no limitantes de las CLM incluyen aquellos mostrados más abajo, así como también, aquellas moléculas "híbridas" que surgen de la combinación de 1 o más de las diferentes características mostradas en las moléculas más abajo.
~~~

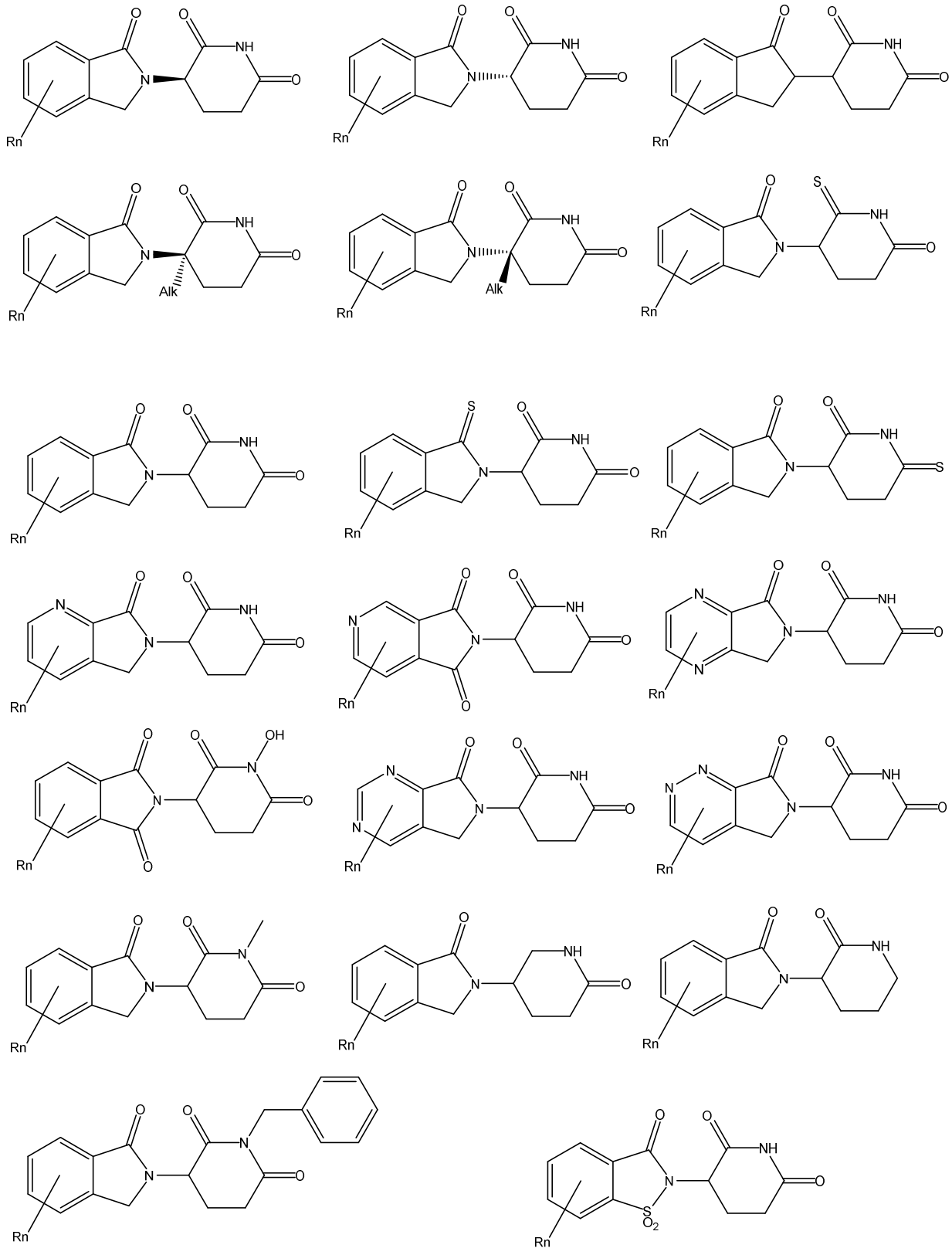


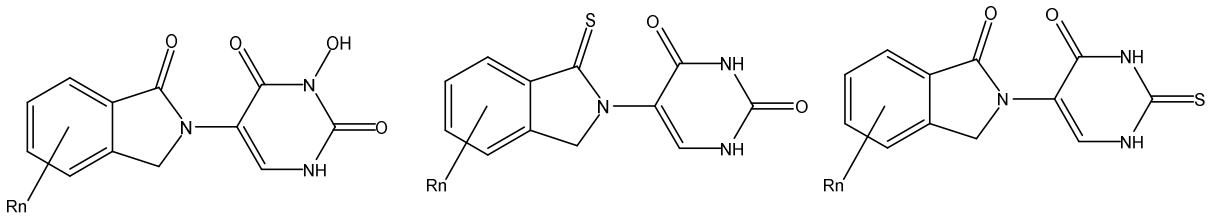


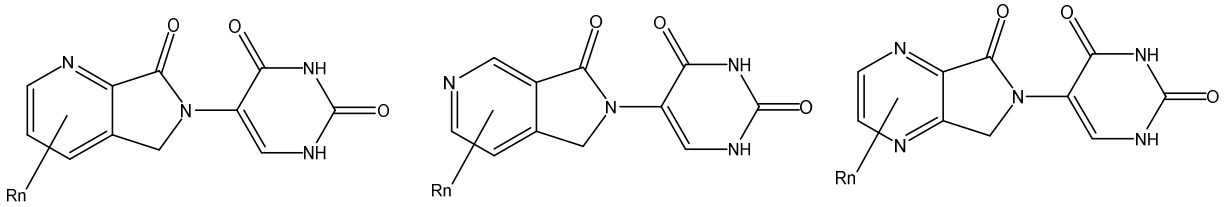


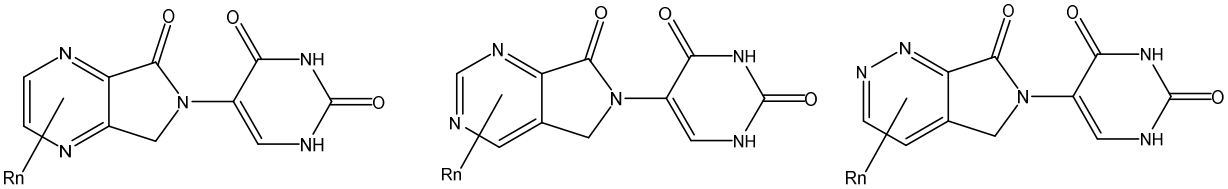


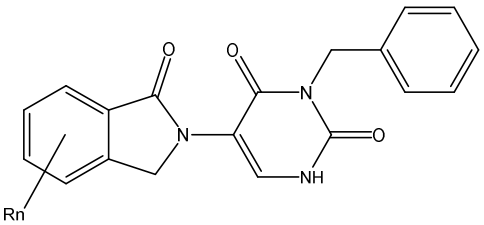








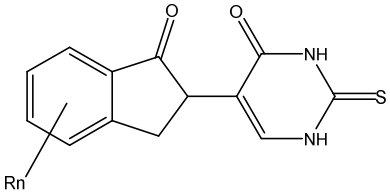


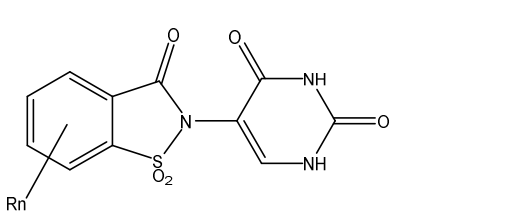


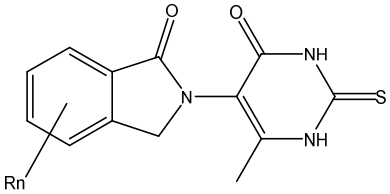


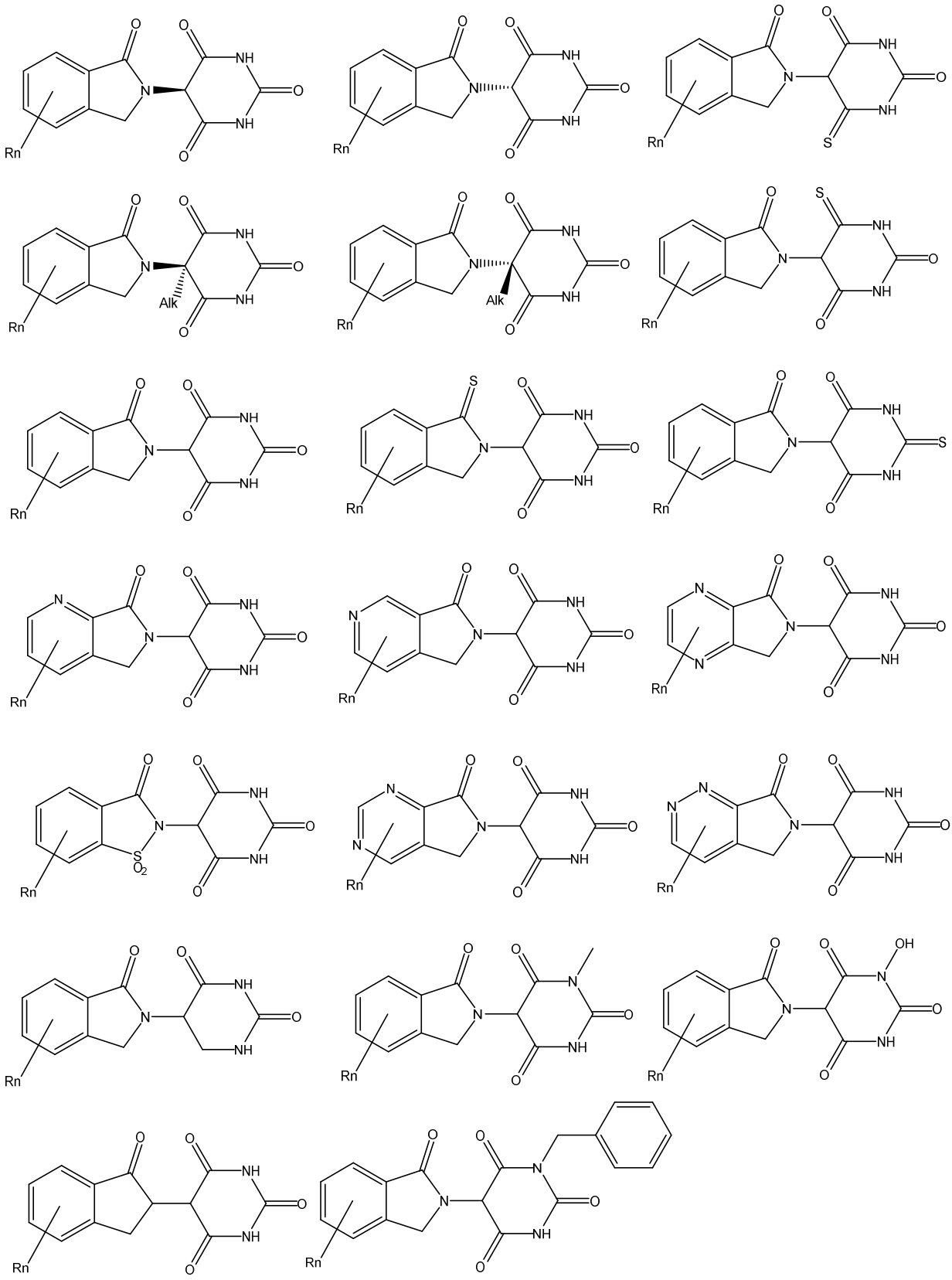


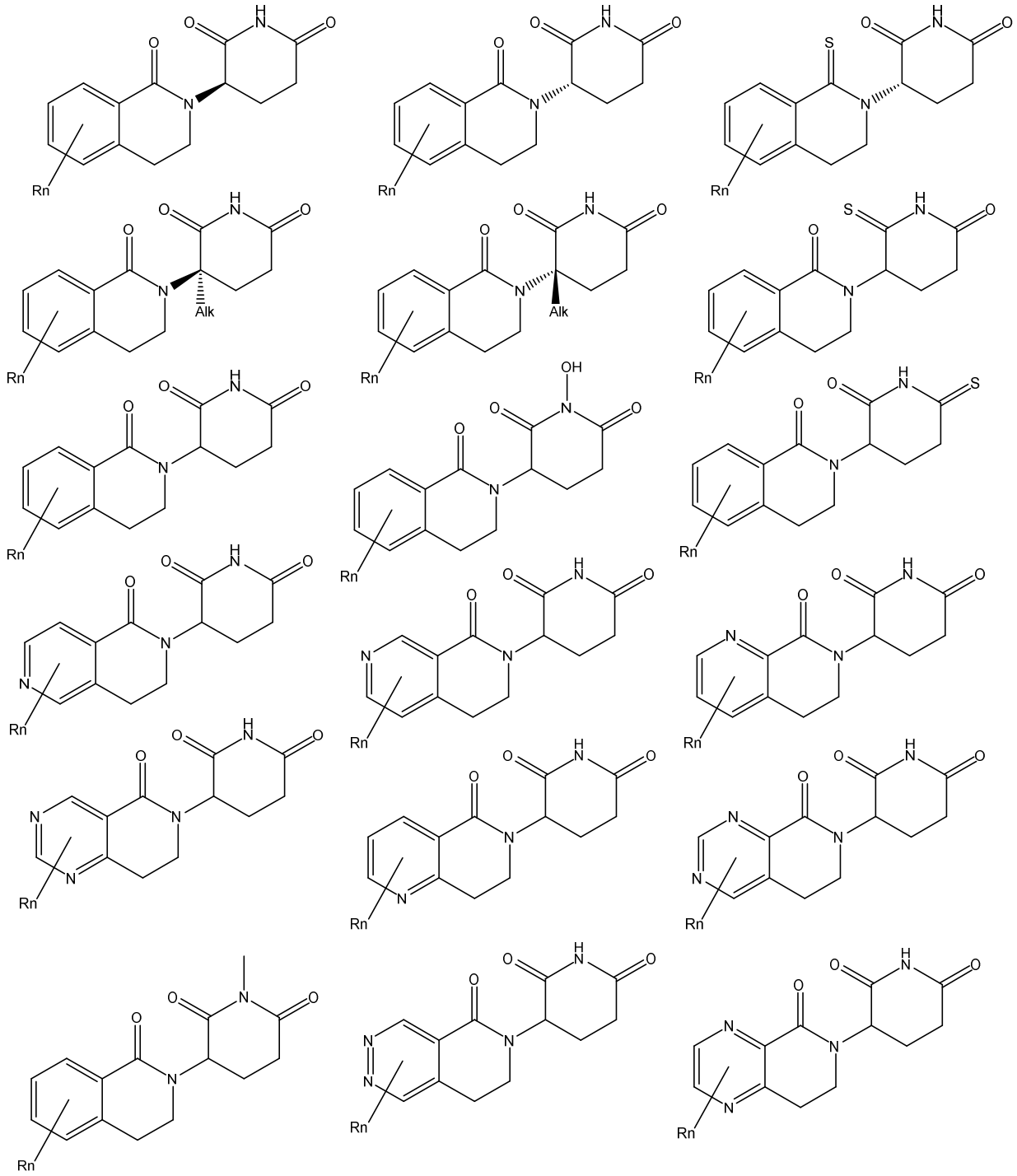


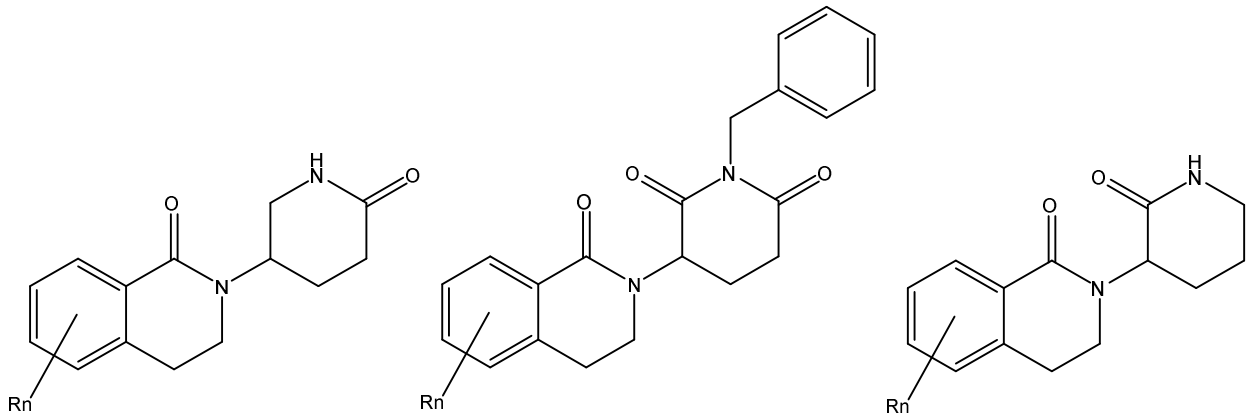


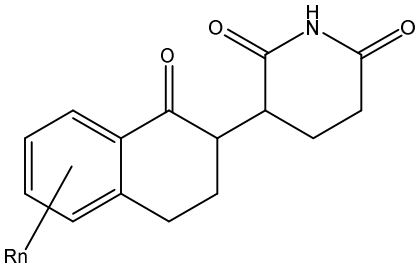


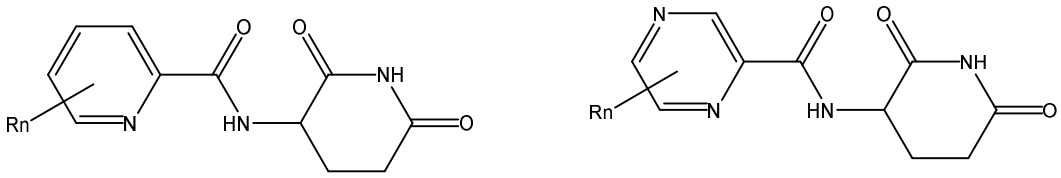


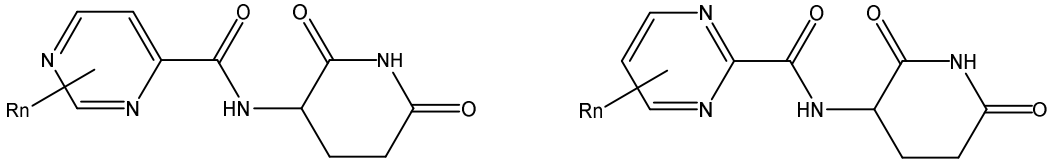


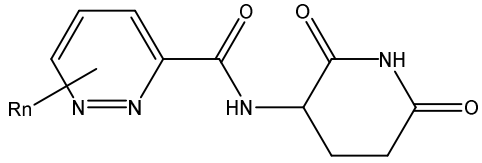




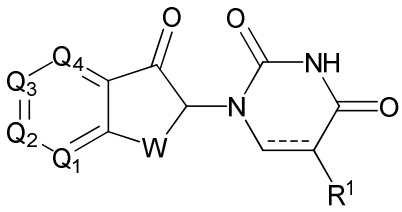




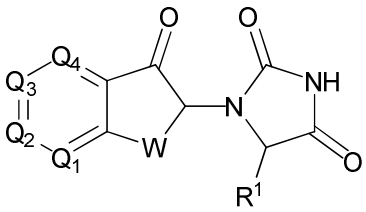




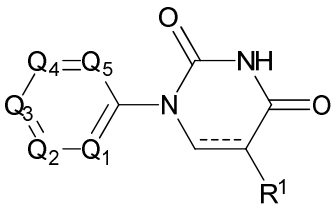
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la CLM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



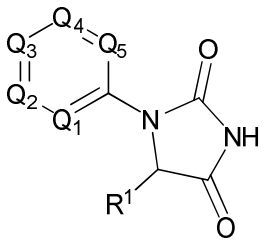
(h)



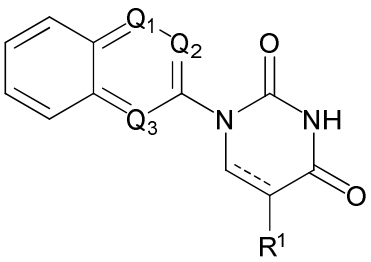
(i)



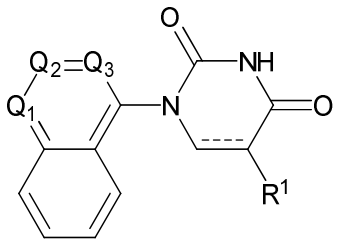
(j)



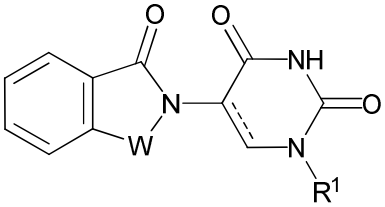
(k)



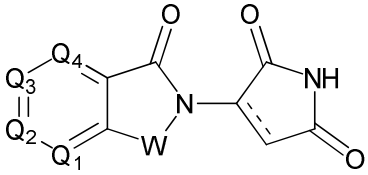
(l)



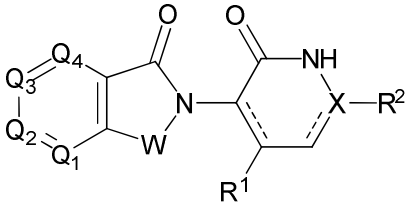
(m)



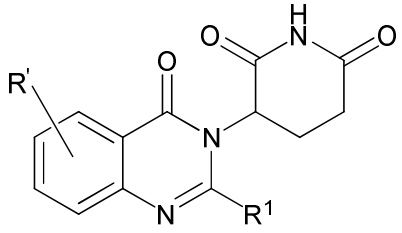
(n)



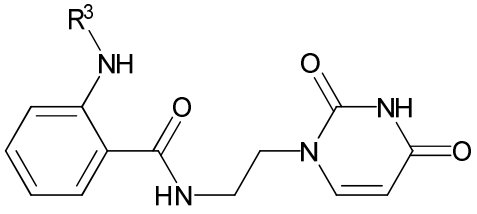
(o)



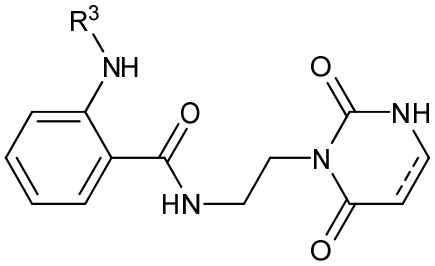
(p)



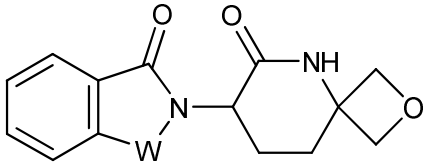
(q)



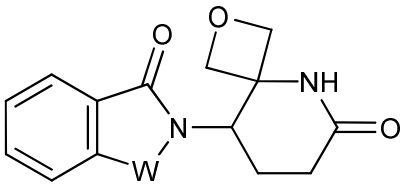
(r)



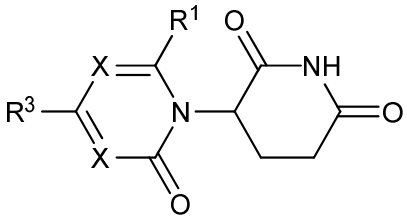
(s)



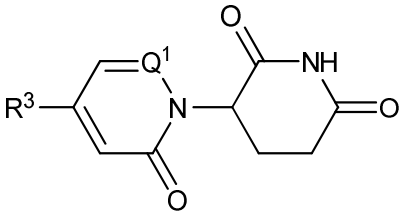
(t)



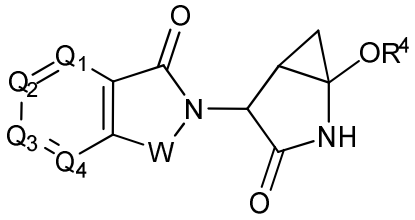
(u)



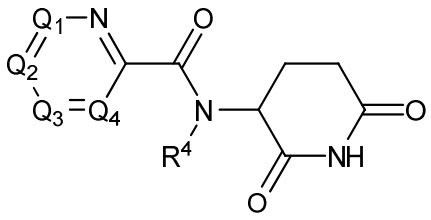
(v)



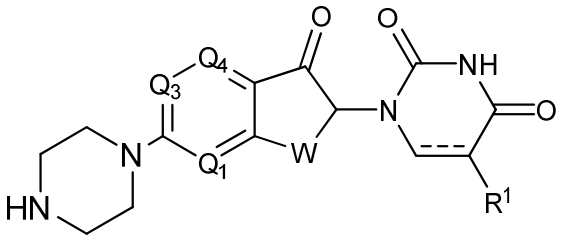
(w)



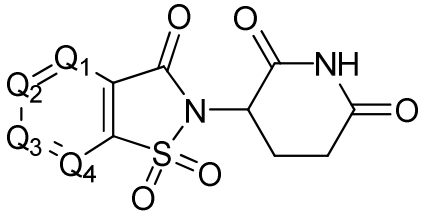
(x)



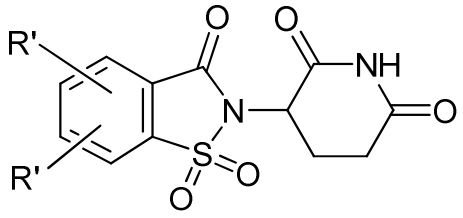
(y)



(z)



(aa)



(ab)

en donde:

W de las Fórmulas (h) a (ab) se selecciona independientemente de CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, y N-alquilo;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 de las Fórmulas (h) a (ab) representan independientemente un carbono sustituido en C con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

R^1 de las Fórmulas (h) hasta (ab) se selecciona de H, CN, alquilo de C1-C3;

R^2 de las Fórmulas (h) hasta (ab) se selecciona del grupo H, CN, alquilo de C1-C3, CHF_2, CF_3, CHO;

R^3 de las Fórmulas (h) hasta (ab) se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido;

R^4 de las Fórmulas (h) hasta (ab) se selecciona a partir de H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 de las Fórmulas (h) hasta (ab) es H o alquilo inferior;

X de las Fórmulas (h) hasta (ab) es C, CH o N;

R' de las Fórmulas (h) hasta (ab) se selecciona de H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido;

R de las Fórmulas (h) hasta (ab) es H, OH, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alcoxi inferior halogenado, o alquilo inferior halogenado.

⁄⁄ de las Fórmulas (h) hasta (ab) es un simple o doble enlace; y

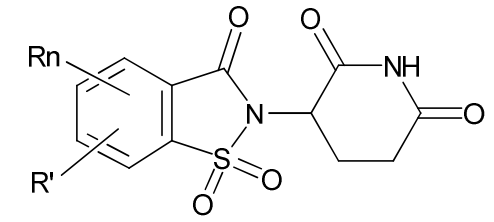
la CLM se une covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM o CLM' se une covalentemente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, una CLM, una CLM', o una combinación de estos mediante un grupo R (tal como, R, R^1, R^2, R^3, R^4 o R'), W, X, o un grupo Q (tal como, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, o Q_5) de las Fórmulas (h) hasta (ab).

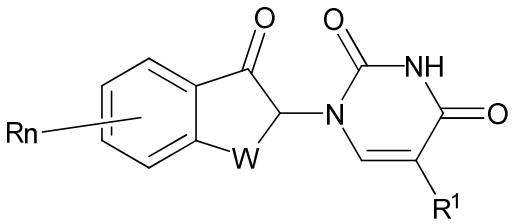
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la CLM o CLM' se une covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, una CLM, una CLM', o una combinación de estos mediante W, X, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Q_5 de las Fórmulas (h) hasta (ab).

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Q_5 de las Fórmulas (h) hasta (ab) pueden acoplarse independientemente covalentemente a un enlazador y/o un enlazador el cual se une a uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

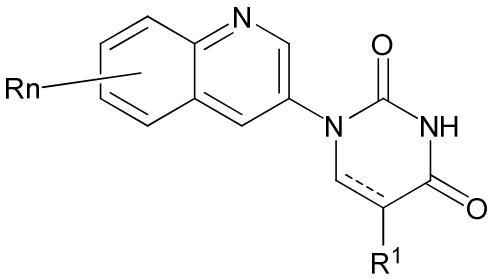
Más específicamente, los ejemplos no limitantes de CLM incluyen aquellos que se muestran más abajo, así como también, las moléculas "híbridas" o compuestos que surgen de combinar 1 o más características de los siguientes compuestos:



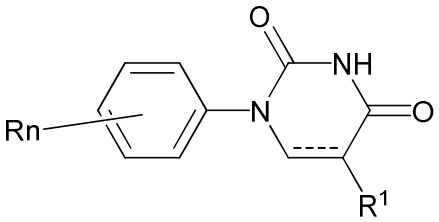
(ac)



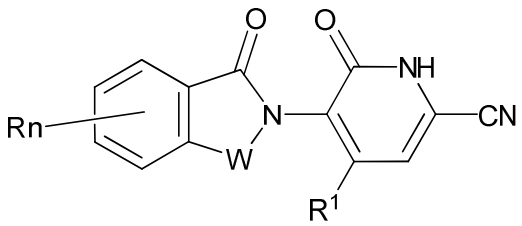
(ad)



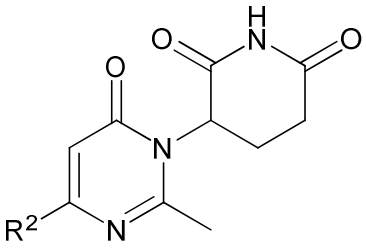
(ae)



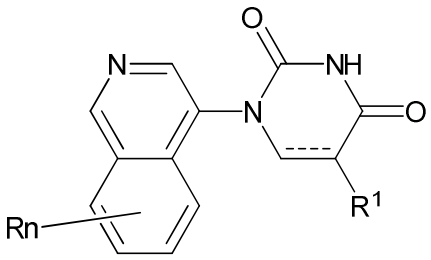
(af)



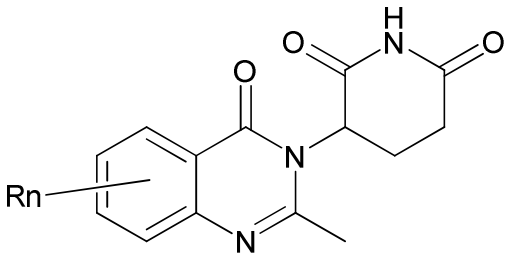
(ag)



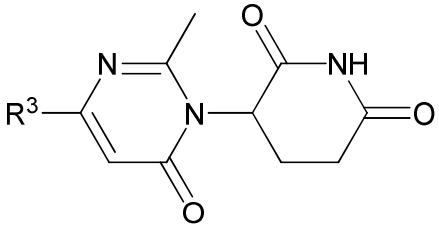
(ah)



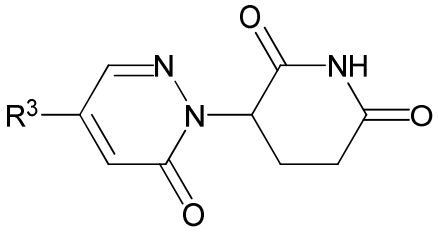
(ai)



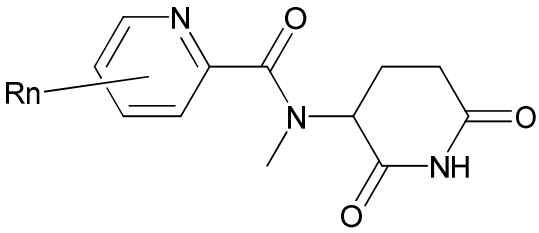
(aj)



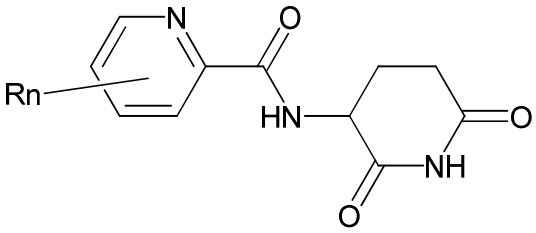
(ak)



(al)



(am)



an

en donde:

W de las Fórmulas (ac) hasta (an) es independientemente seleccionado del grupo CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, y N-alquilo;

R^1 de las Fórmulas (ac) hasta (an) se selecciona del grupo H, CN, alquilo de C1-C3;

R^3 de las Fórmulas (ac) hasta (an) se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido;

R de las Fórmulas (ac) hasta (an) es H;

⎓ es un simple o doble enlace; y

Rn de las Fórmulas (ac) hasta (an) comprende un grupo o un átomo funcional.

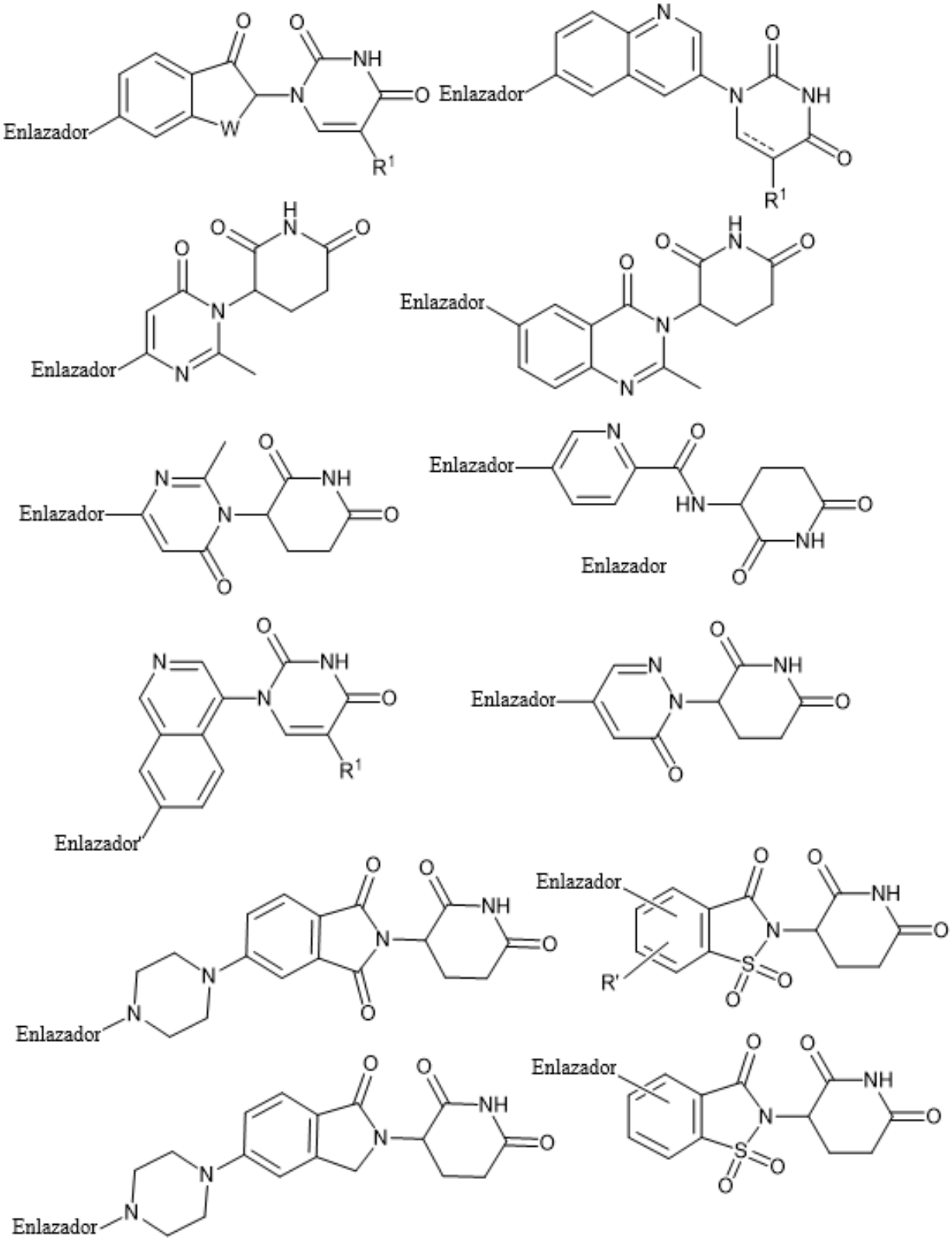
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn de las Fórmulas (ac) hasta (an) pueden acoplarse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador el cual se une a uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn de las Fórmulas (ac) hasta (an) pueden acoplarse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn de las Fórmulas (ac) hasta (an) pueden acoplarse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador el cual se une a uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, R_n de las Fórmulas (ac) hasta (an) se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), una PTM, una ULM, una segunda CLM que tiene la misma estructura química que la CLM, una CLM', un segundo enlazador, o cualquier múltiplo o combinación de estos.

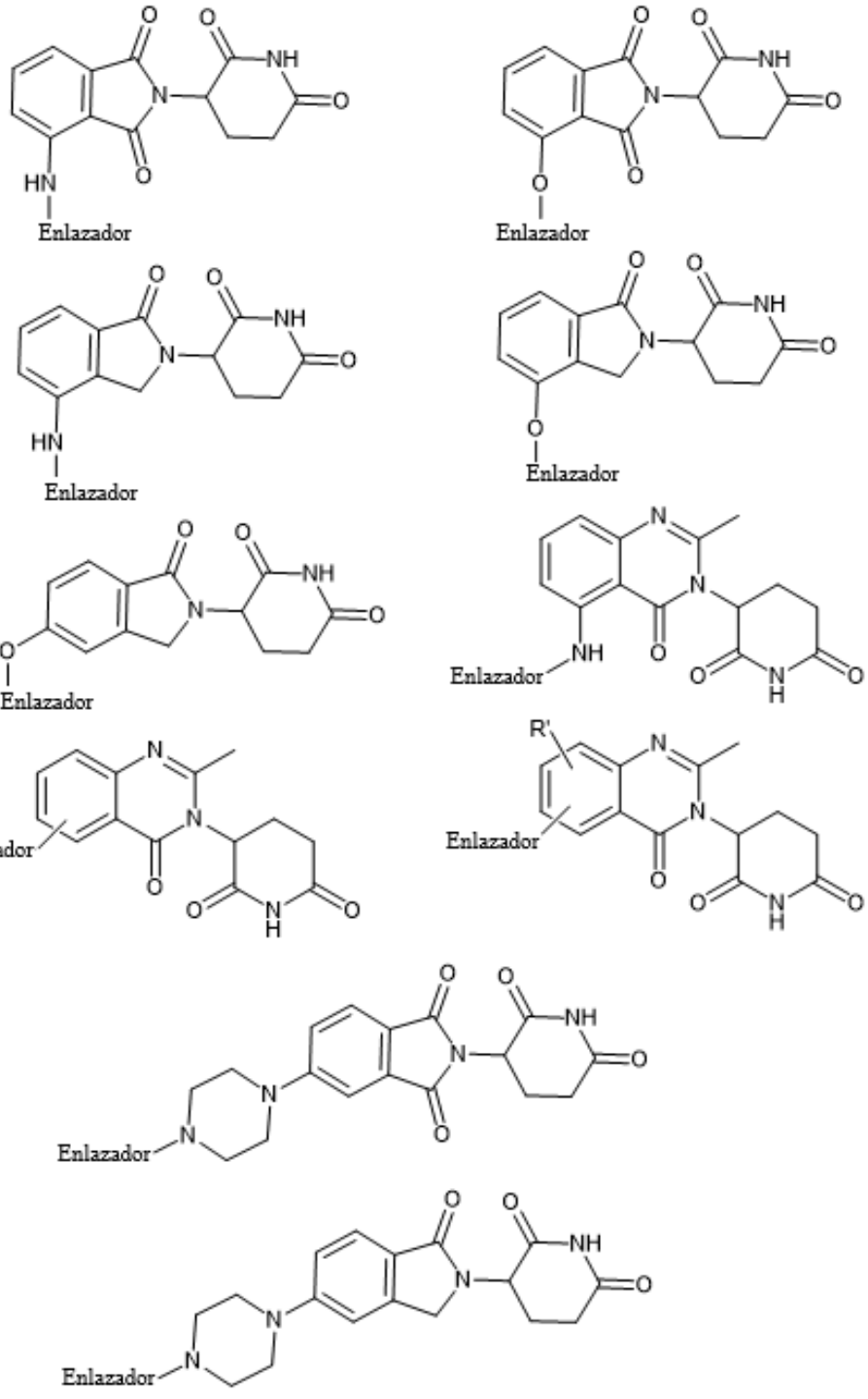
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM se selecciona de:


Enlazador
W
NH
O
N
R1
Enlazador
N
NH
O
R1
Enlazador
H
N
O
Enlazador
N
NH
O
Enlazador
N
NH
O
Enlazador
N
HN
NH
O
Enlazador
N
NH
O
R1
Enlazador
N
NH
O
Enlazador
NH
O
N
Enlazador
R'
S
NH
O
N
Enlazador
NH
O
N
Enlazador
R'
S
NH
O
N

,

en donde R' es un halógeno y R^1 es como se describió anteriormente con respecto a las Fórmulas (h) hasta (ab) o (ac) hasta (an).

En ciertos casos, la CLM puede ser imidas que se unen a la ligasa E3 cereblon. Estas imidas y los puntos de unión pueden ser, pero no se limitan a las siguientes estructuras:



en donde R' es un halógeno.

Enlazadores Ilustrativos:

En cualquiera de los aspectos o modalidades que comprende la estructura ULM-L-PTM, el enlazador (L) comprende una unidad estructural química representada por la Fórmula:

$$-(A)_q-,$$

en donde:

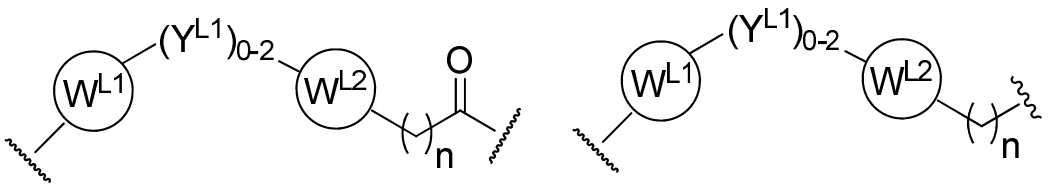
A es un grupo que se conecta a una porción ULM o PTM; y

q es un número mayor que o igual a 1,

en donde A se selecciona a partir del grupo que consiste en un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo de C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, heterociclilo de C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, donde R^{L1} o R^{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituidos con grupos 0-4 R^{L5};

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, alquilo de C_{1-8}, OC_{1-8}alquilo, SC_{1-8}alquilo, NHC_{1-8}alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11}cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11}heterociclilo, OC_{1-8}cicloalquilo, SC_{1-8}cicloalquilo, NHC_{1-8}cicloalquilo, $N(C_{1-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{1-8}cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquilo, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo)$, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)_2$, CC-C_{1-8}alquilo, CCH, $CH=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquilo)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquilo)_2$, COC_{1-8}alquilo, CO_2H, halógeno, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquilo, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}$alquilo, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}$alquilo, $CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquilo)$, $NHCON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)\ SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, NH $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, NH SO_2NH_2.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) comprende la siguiente estructura química:



o ,

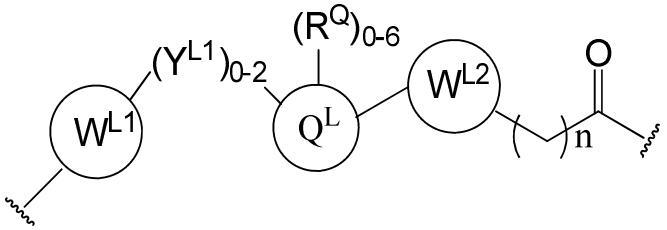
en donde:

W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con RQ, cada RQ es independientemente un H, halo, OH, CN, CF3, alquilo de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), alcoxi de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), o 2 grupos RQ tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

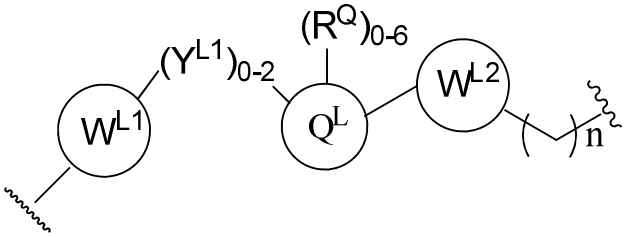
Y^{L1} es cada uno independientemente un enlace, alquilo de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; o alcoxi de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido); y

una línea discontinua indica el punto de acoplamiento a las porciones PTM o ULM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) comprende la siguiente estructura química:



o



,

en donde:

W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, alquilo de C_{1-6}, bicíclico, biarilo, biheteroarilo, o biheterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con R^Q, cada R^Q es independientemente un H, halo, OH, CN, CF_3, hidroxilo, nitro, C≡CH, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, alquilo de C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), alcoxi de C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o más –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, o 2 grupos R^Q tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} es cada uno independientemente un enlace, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; C_1-C_6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

Q^L es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, que opcionalmente establecen puentes, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxi de C_{1-6}), o 2 grupos R^Q tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

R^{YL1}, R^{YL2} son cada uno independientemente H, OH, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), o R^1, R^2 junto con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

n es 0-10; y

una línea discontinua indica el punto de acoplamiento a las porciones PTM o ULM.

En algunas modalidades, el enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

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

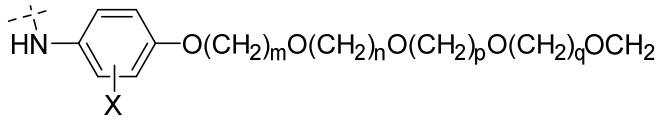
-O-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-,

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

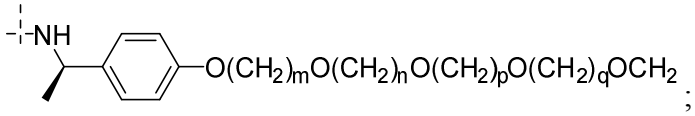
-N(R)-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

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

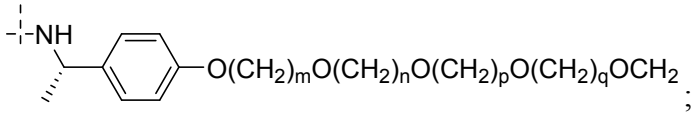
-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-;



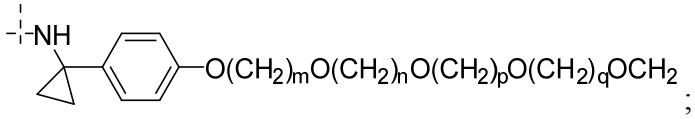
;



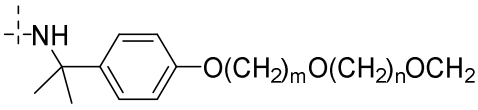
;

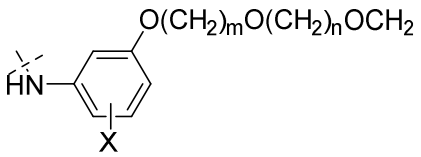


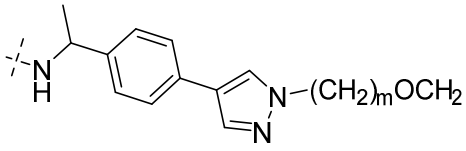
;



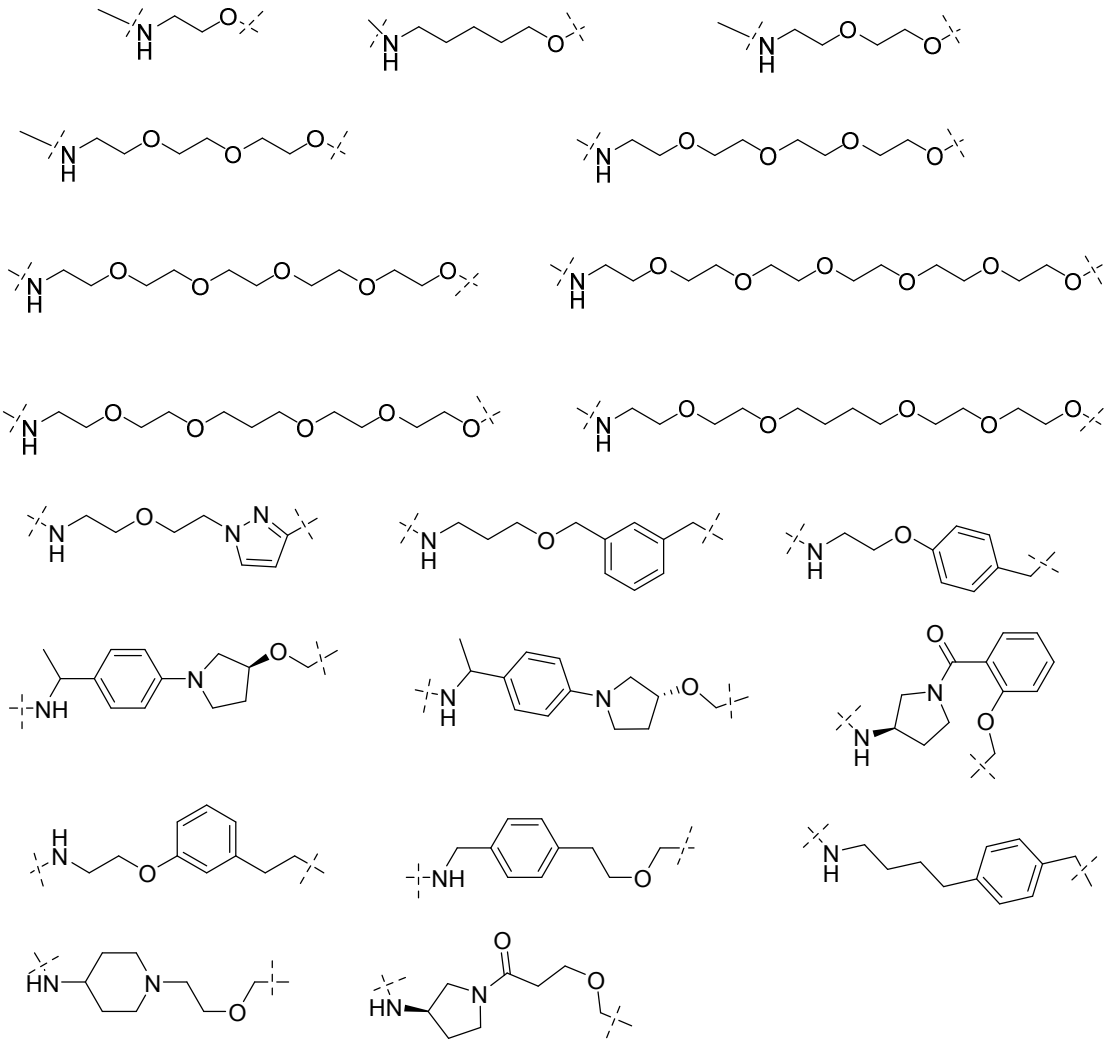
;

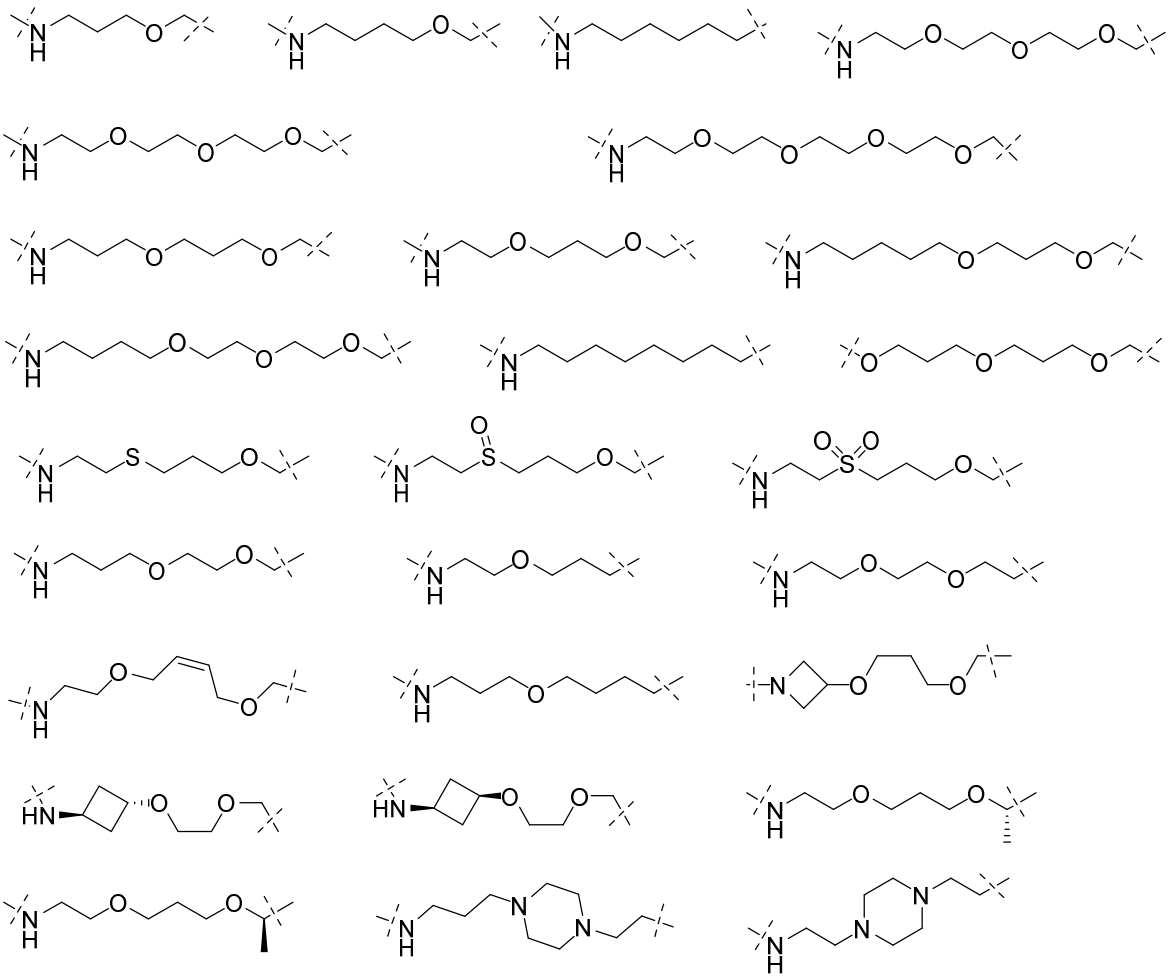

;

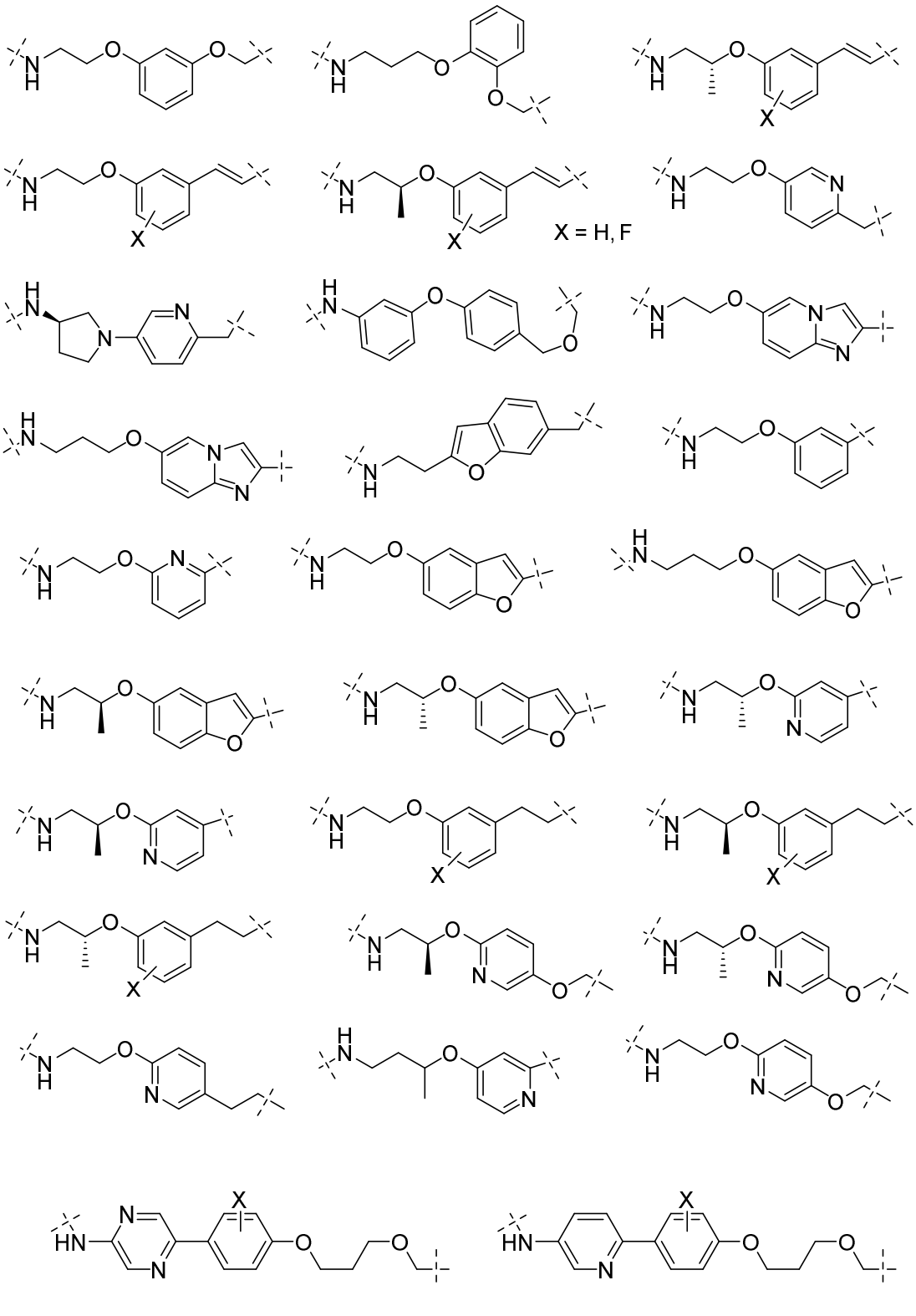

; y

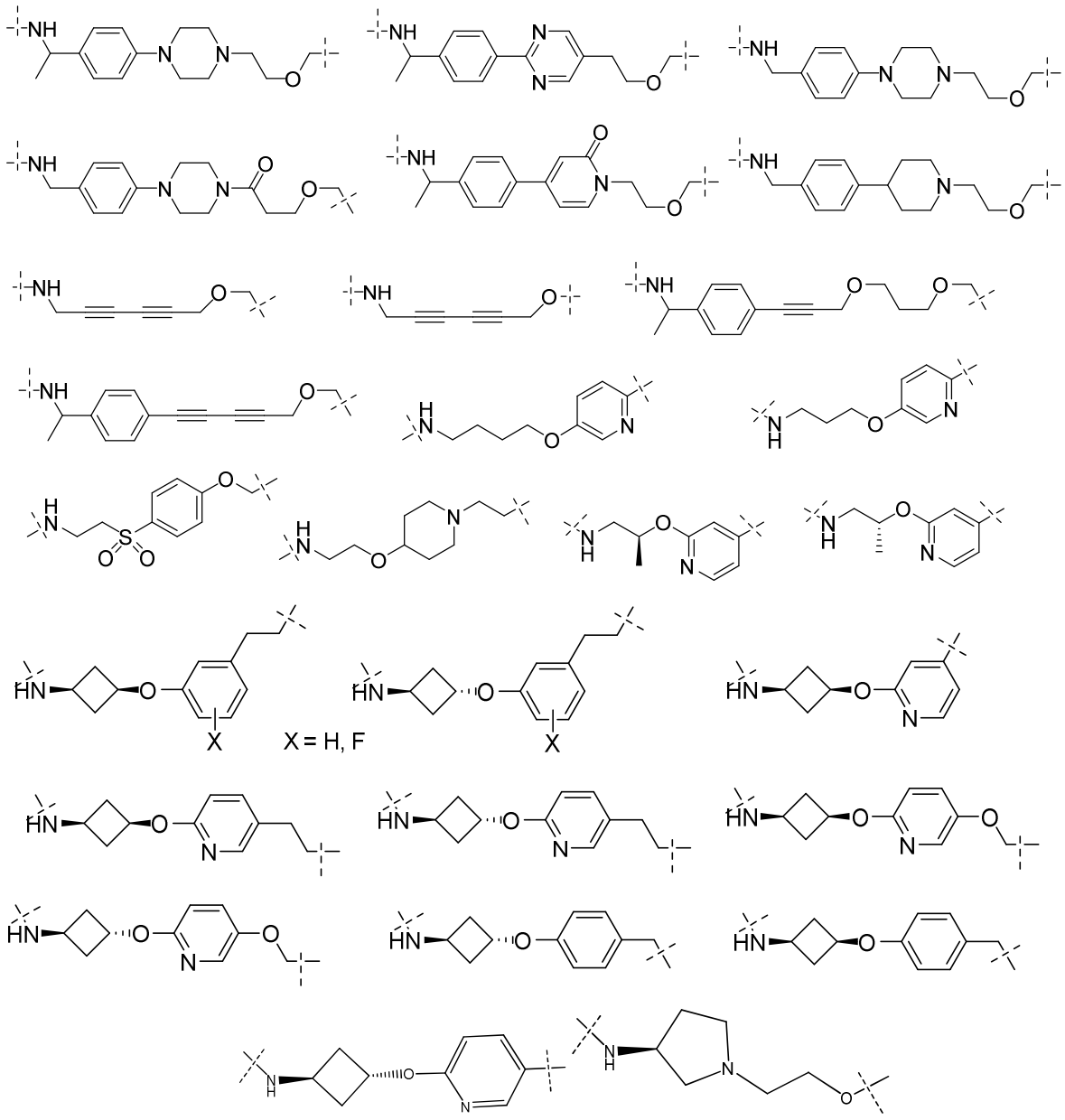

,

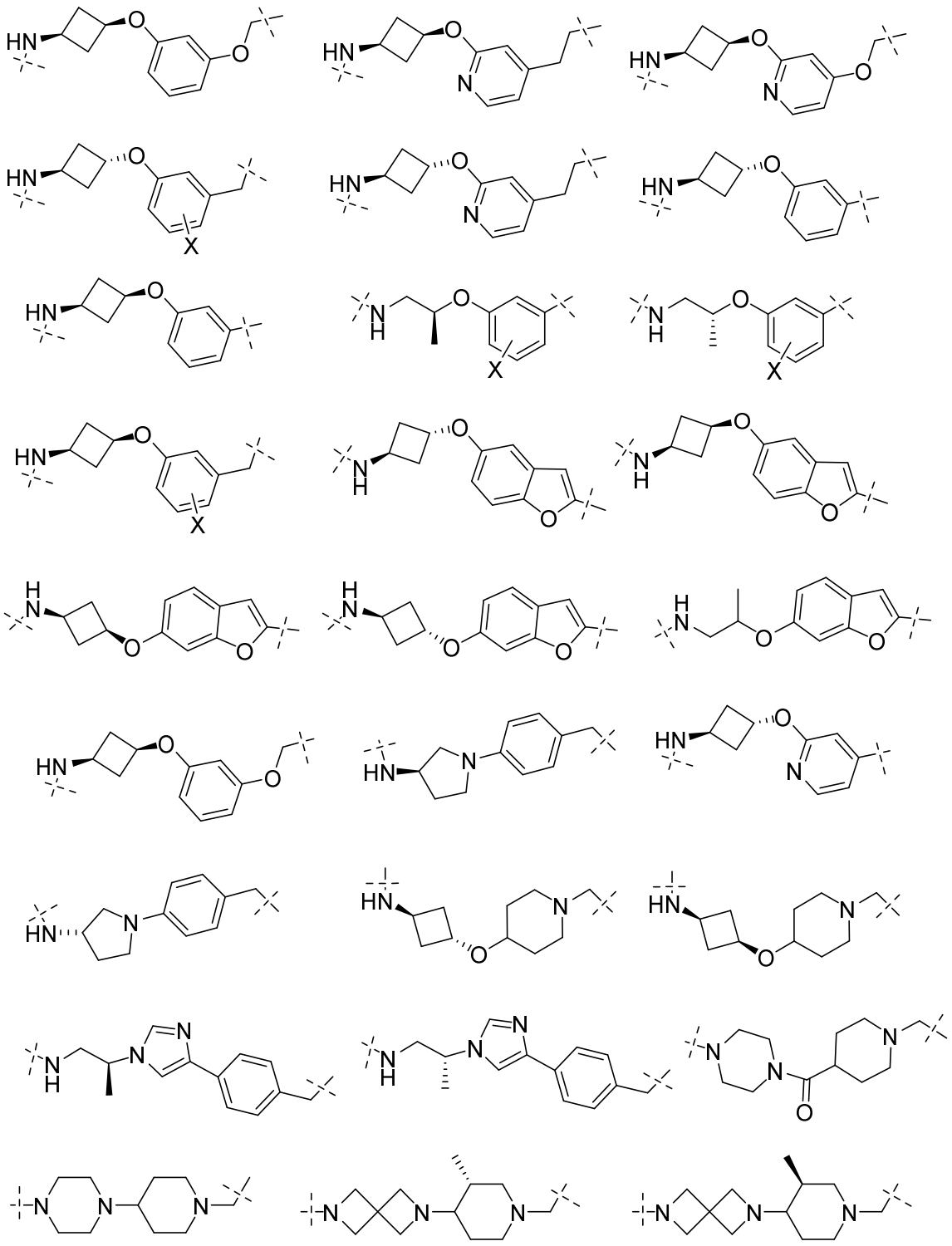
en donde cada m, n, o, p, q, y r, es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 con la salvedad de que cuando el número es cero, no hay enlace N-O o O-O; R se selecciona del grupo H, metilo o etilo, y X se selecciona del grupo H o F;

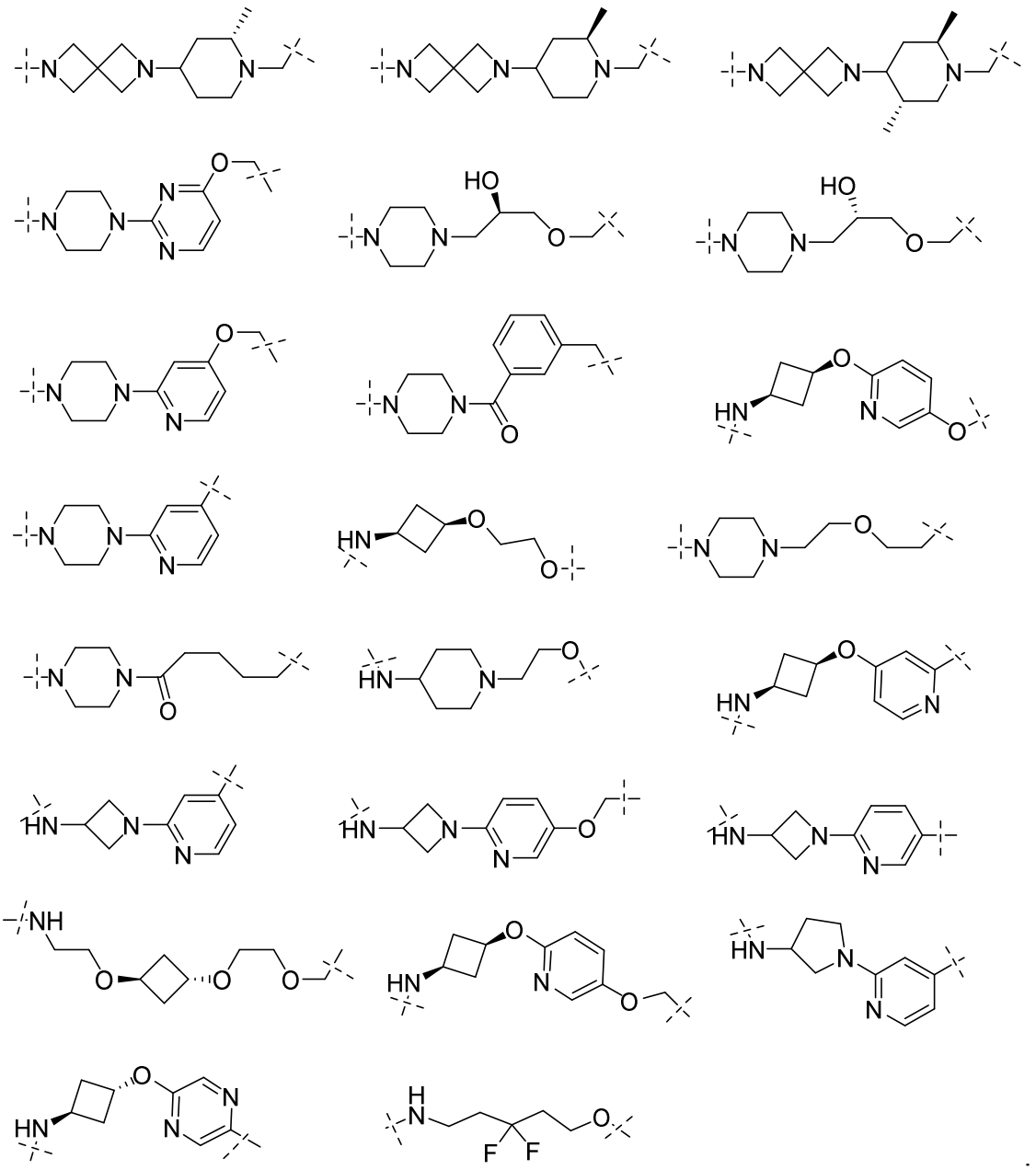




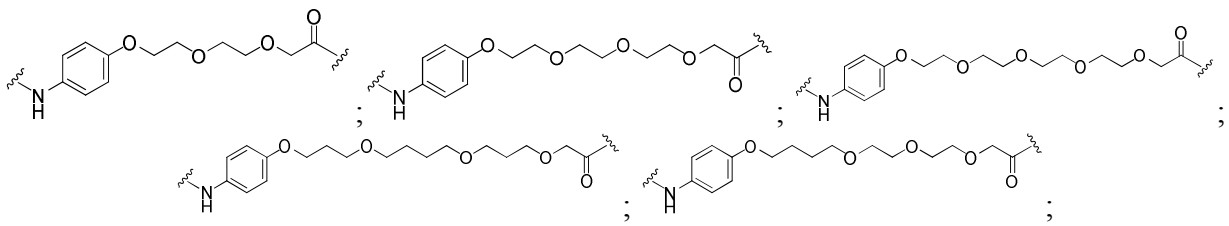

X = H, F

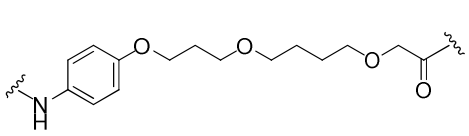
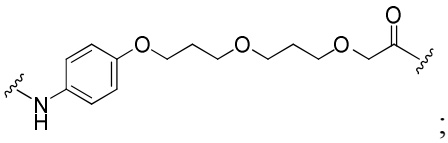
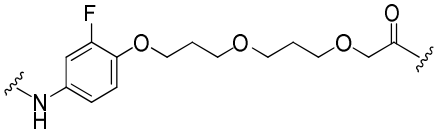
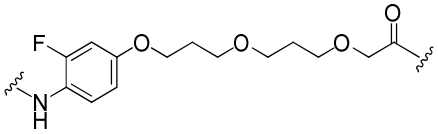
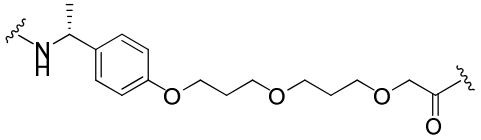
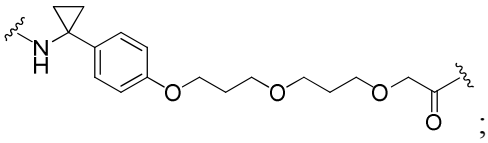
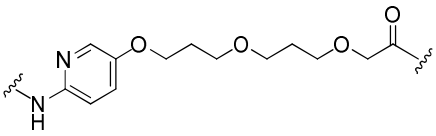
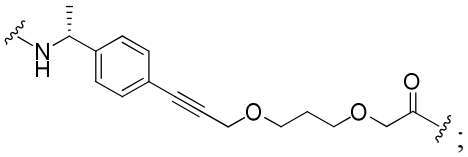
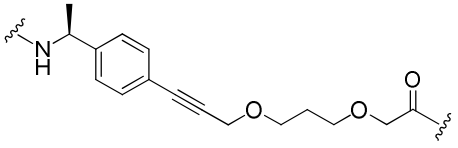
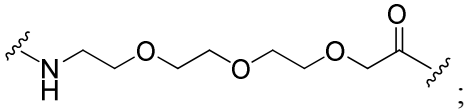
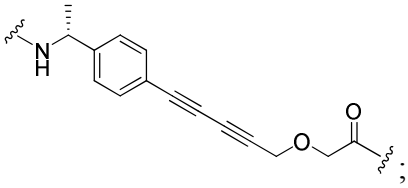
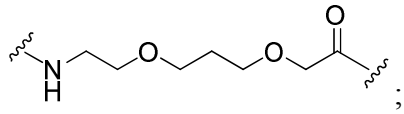
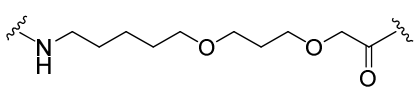
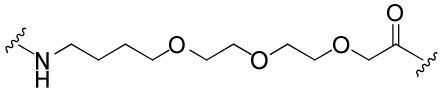
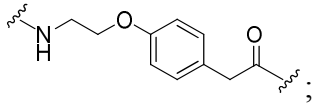
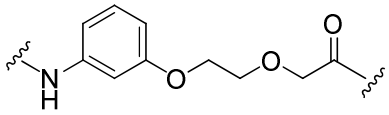
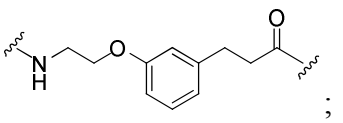
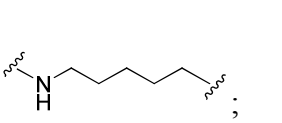
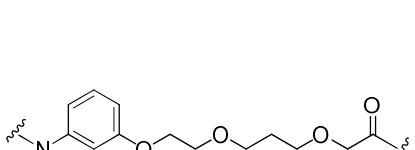
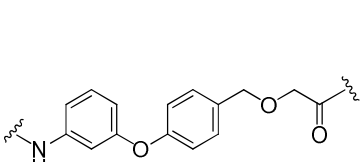
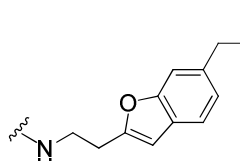
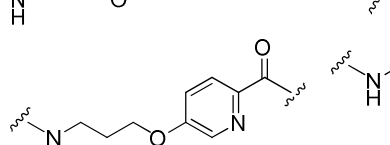
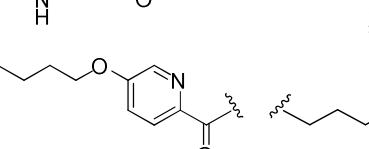
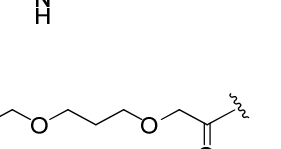
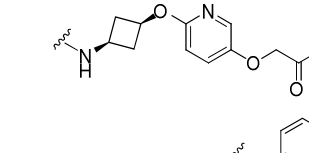
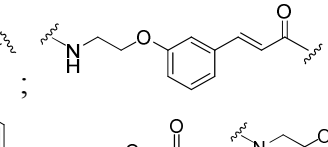
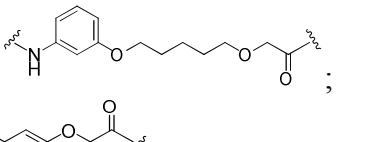
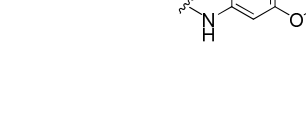
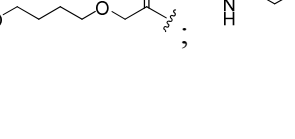
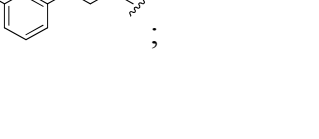

X = H, F





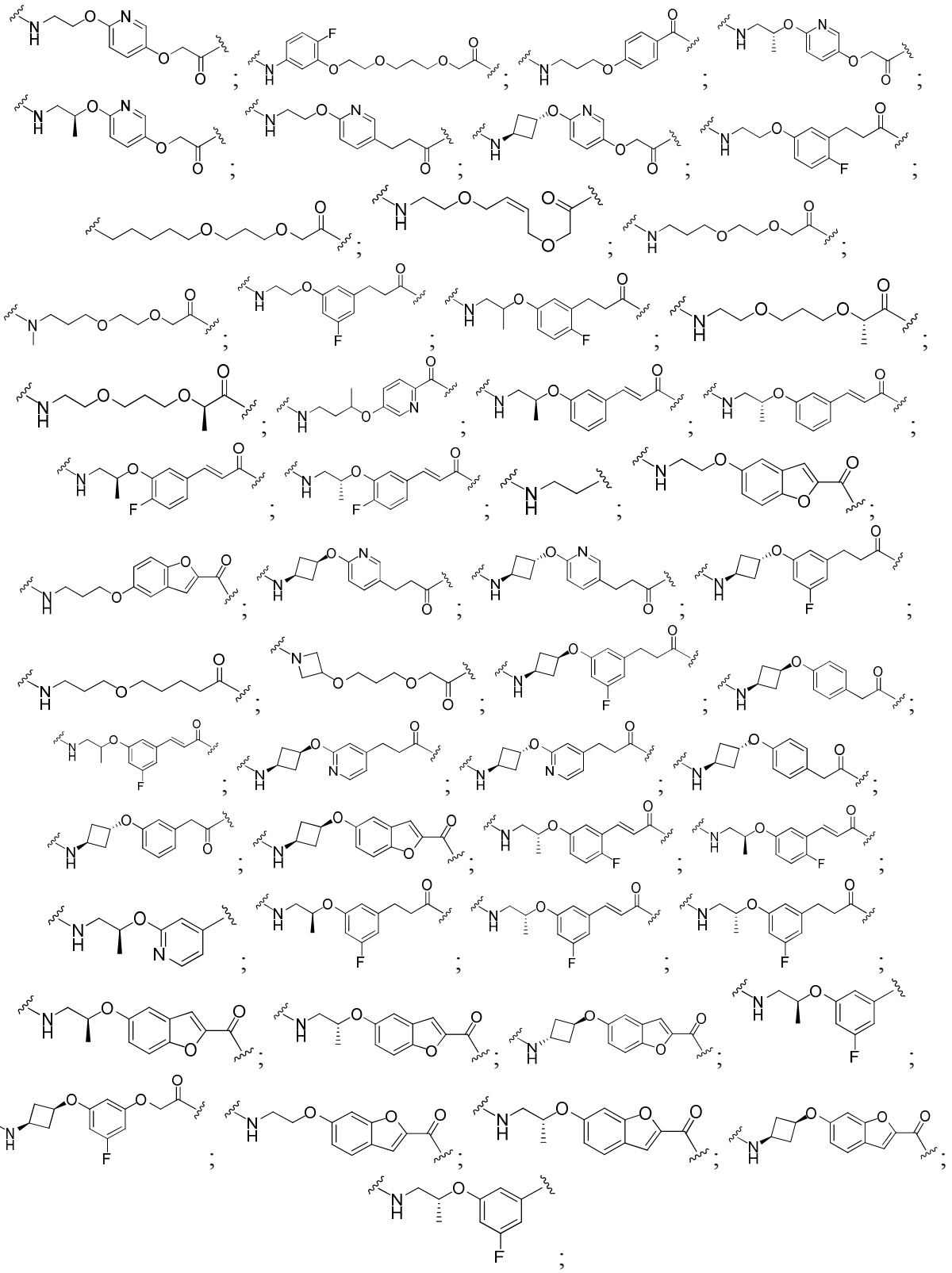
En algunas modalidades adicionales, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

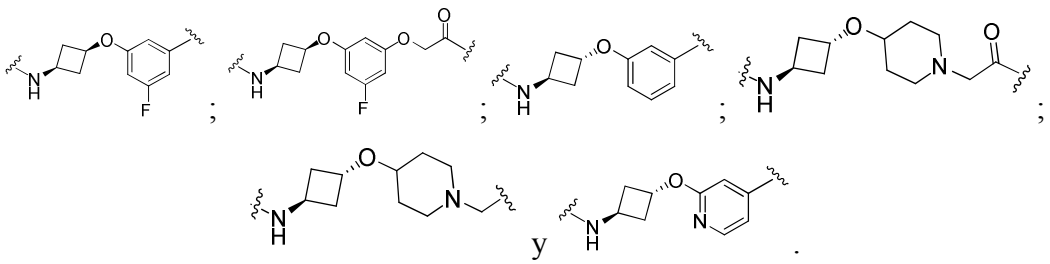



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

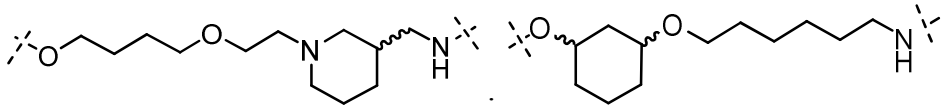
;

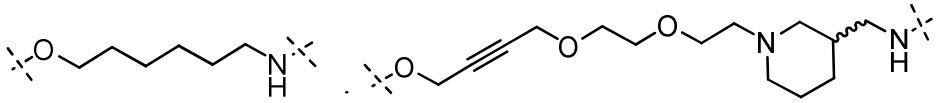


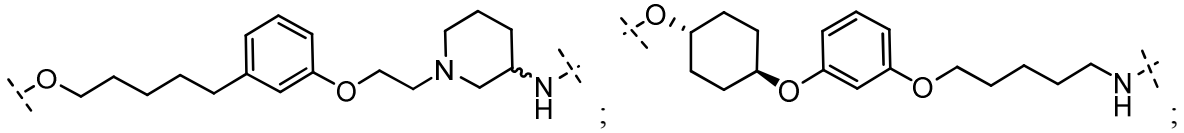


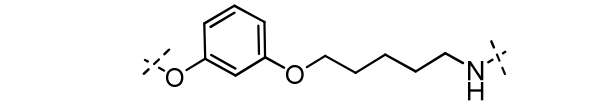
y

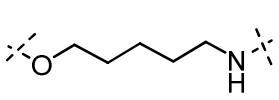
En algunas modalidades preferidas, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

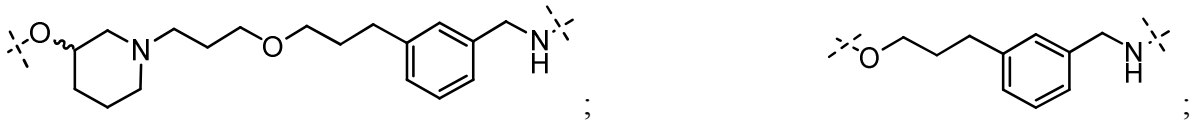


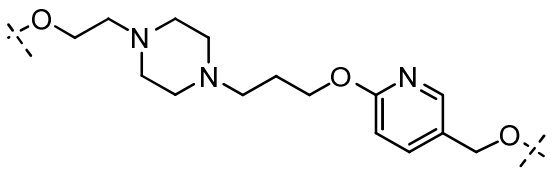
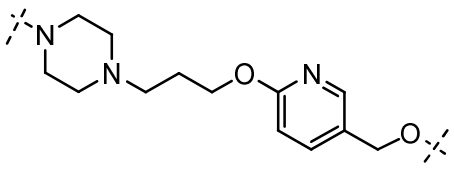


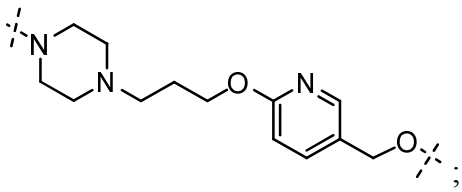
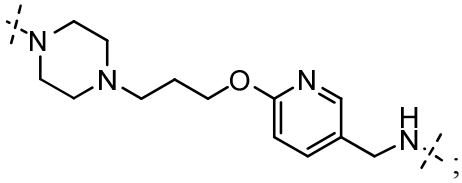


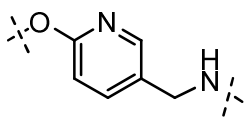
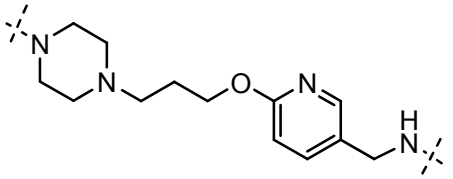
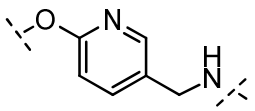


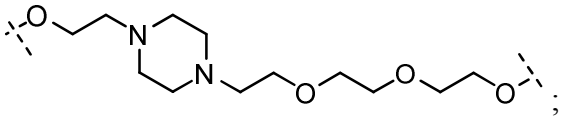
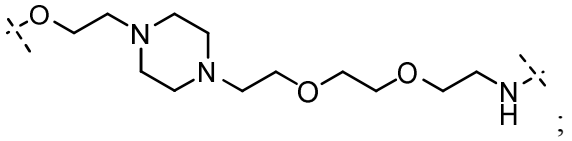


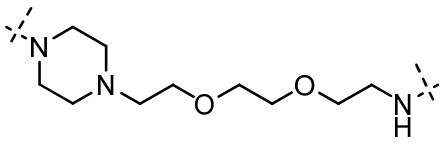
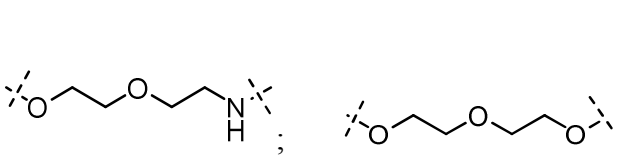


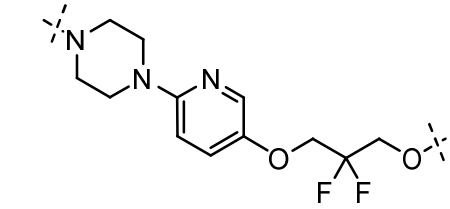
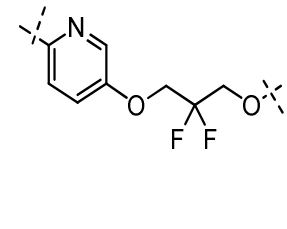
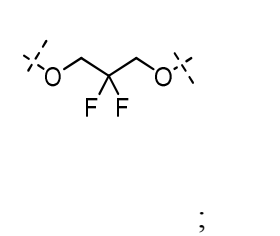

;

;


;

;


;

;

;


;

;

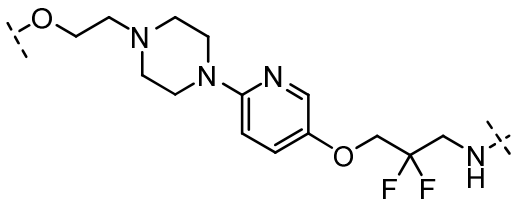
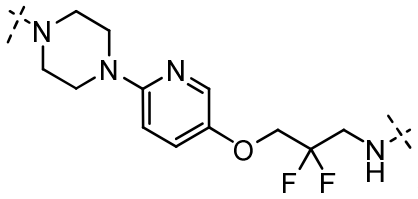

;

;

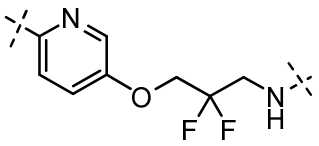
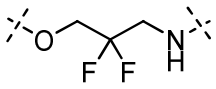
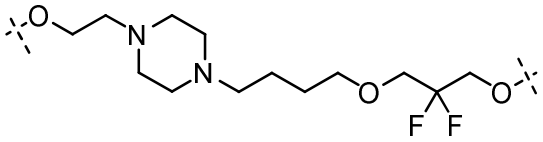

;

;

;

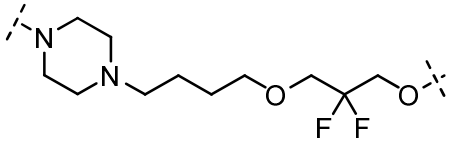
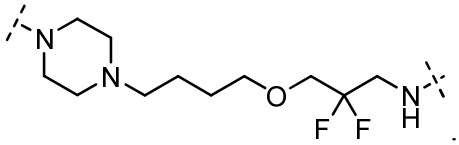
;

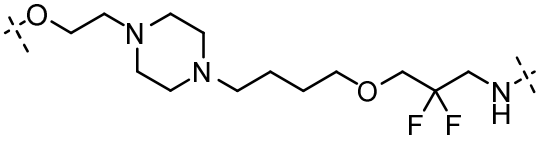
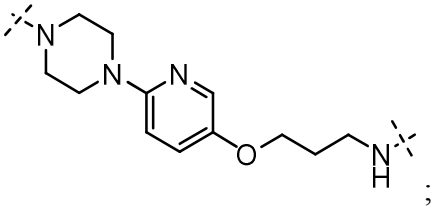
;

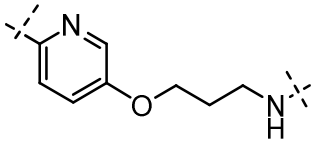
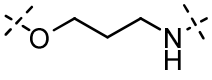
;

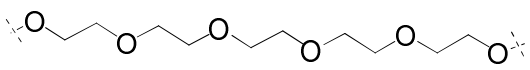
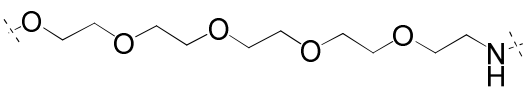

;

;

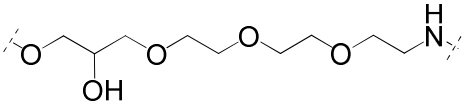
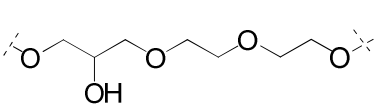

;

;

;

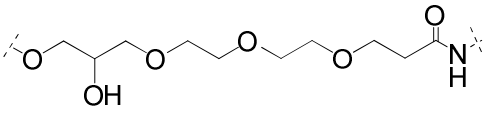
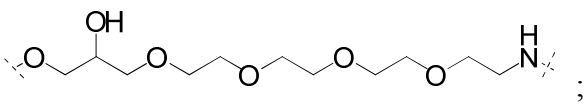

;

;

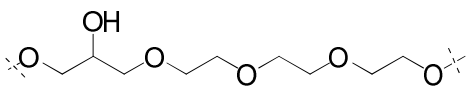
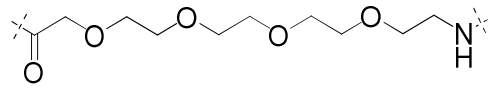
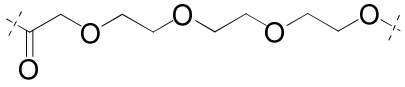
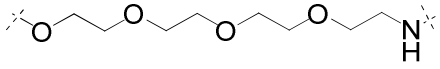
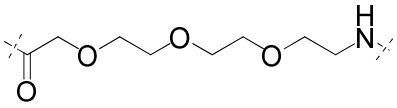
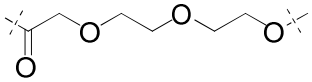
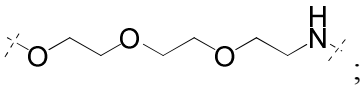
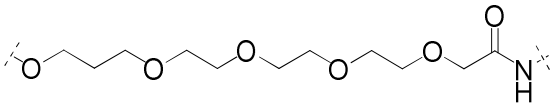
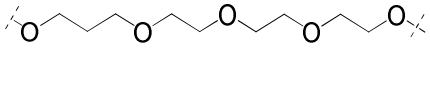
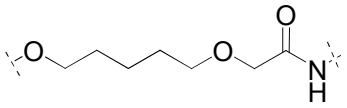
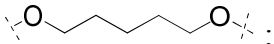
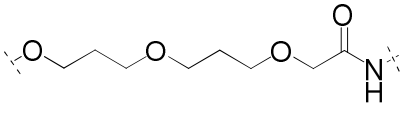
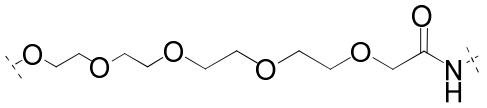
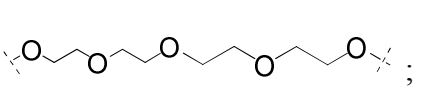
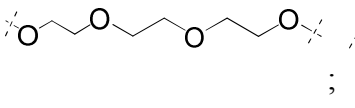
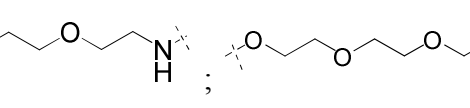
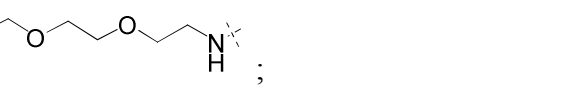

;

;


;

;


;

;


;

;


;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

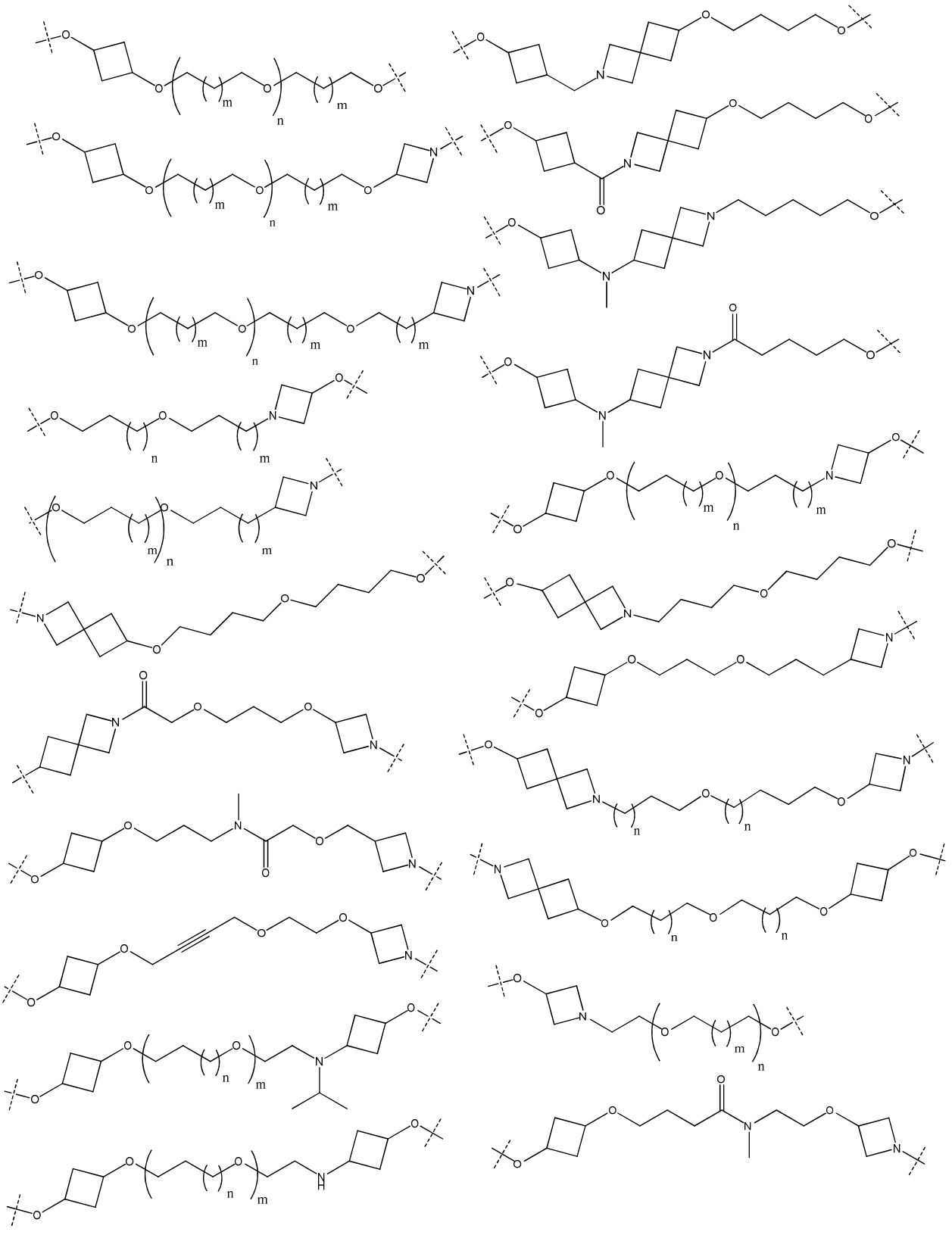
;

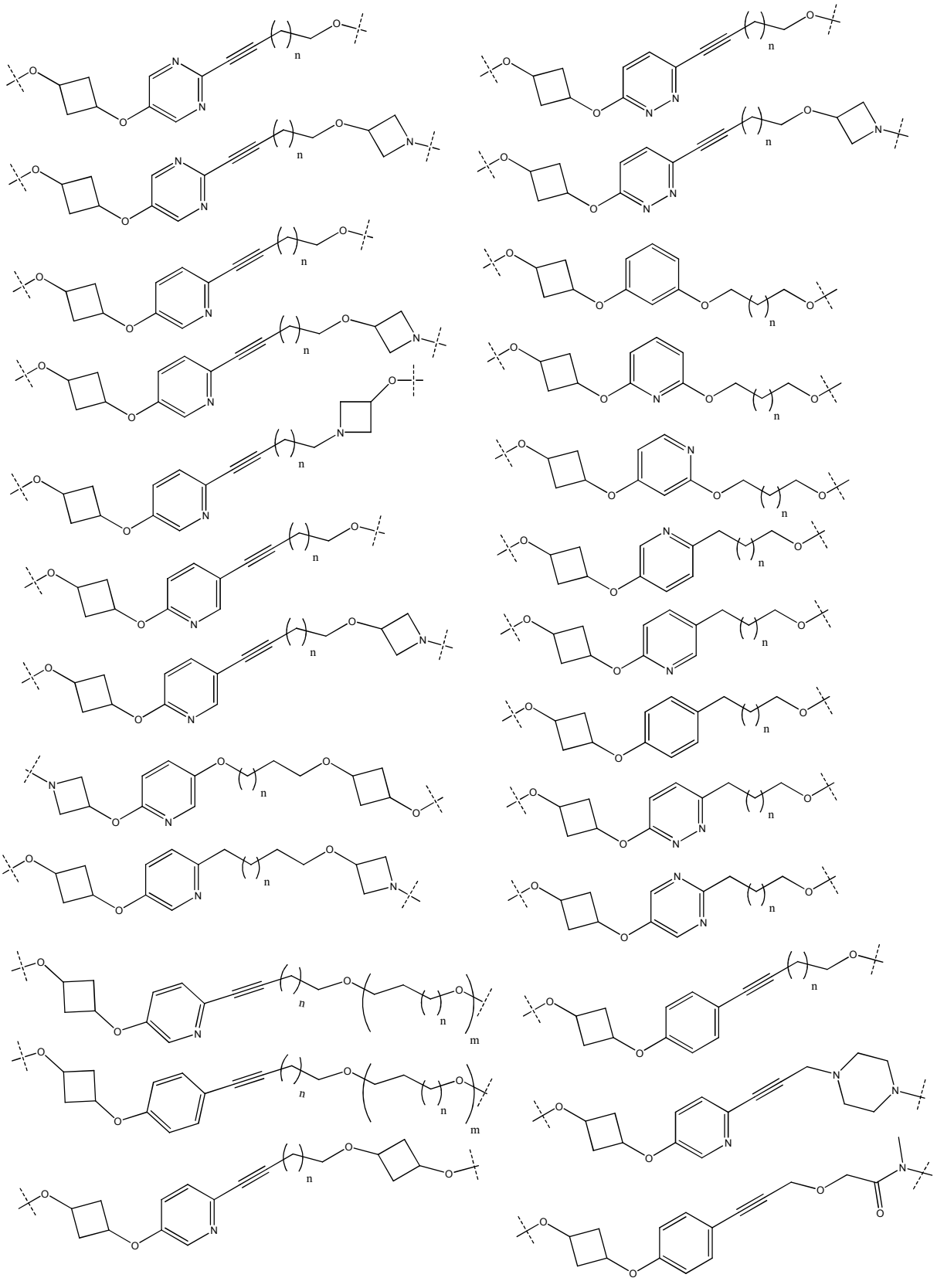
;

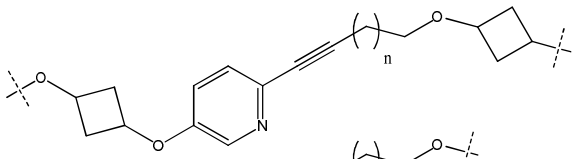
;

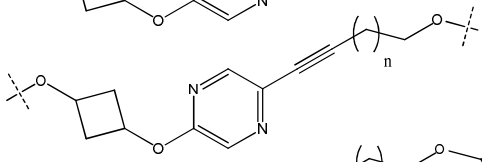
;

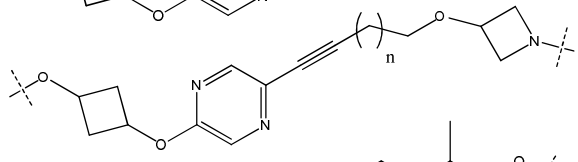
;

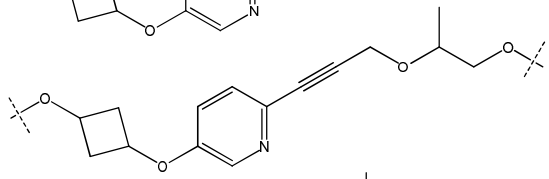


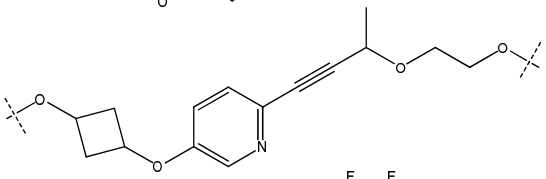


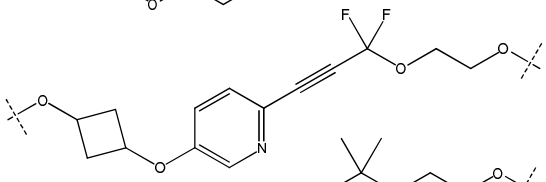


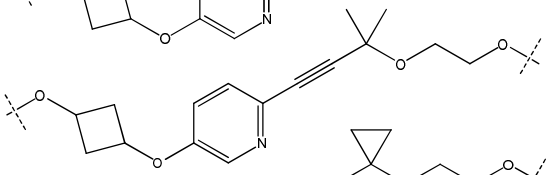


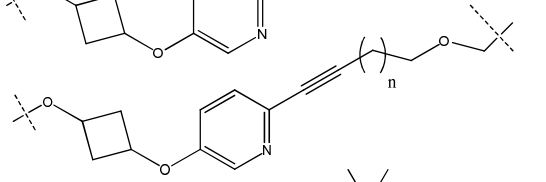


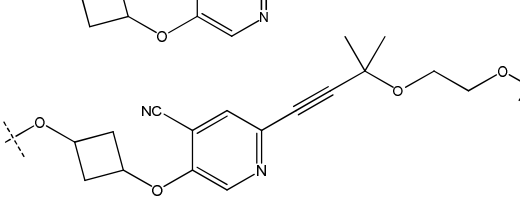


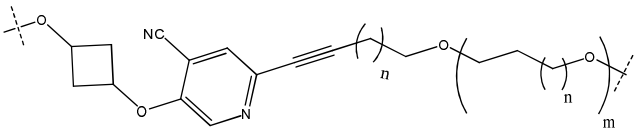


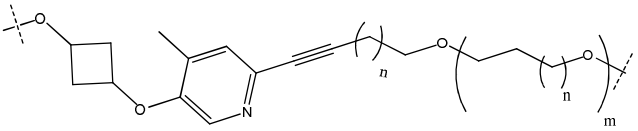


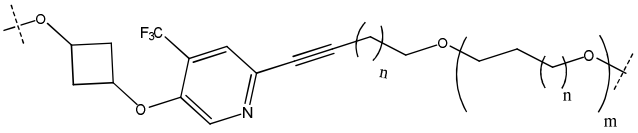


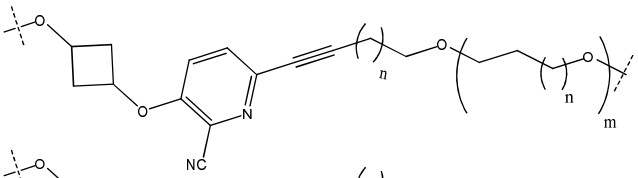


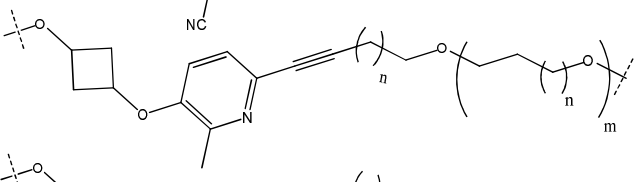


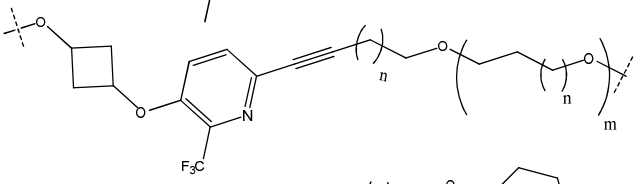


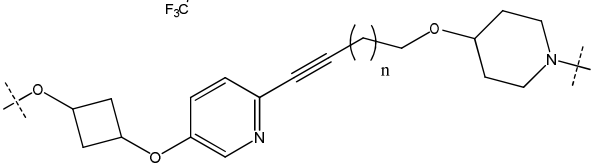


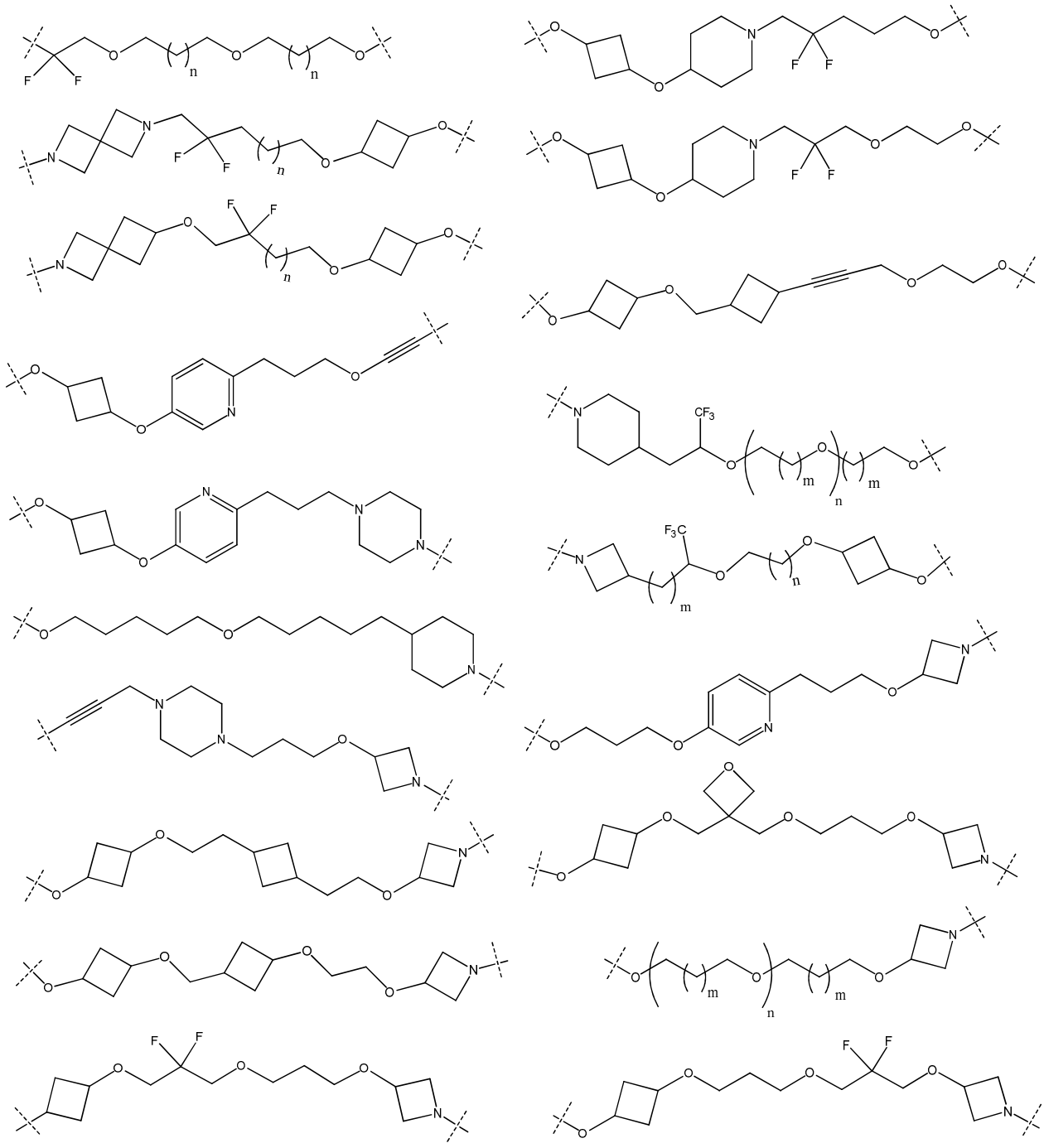


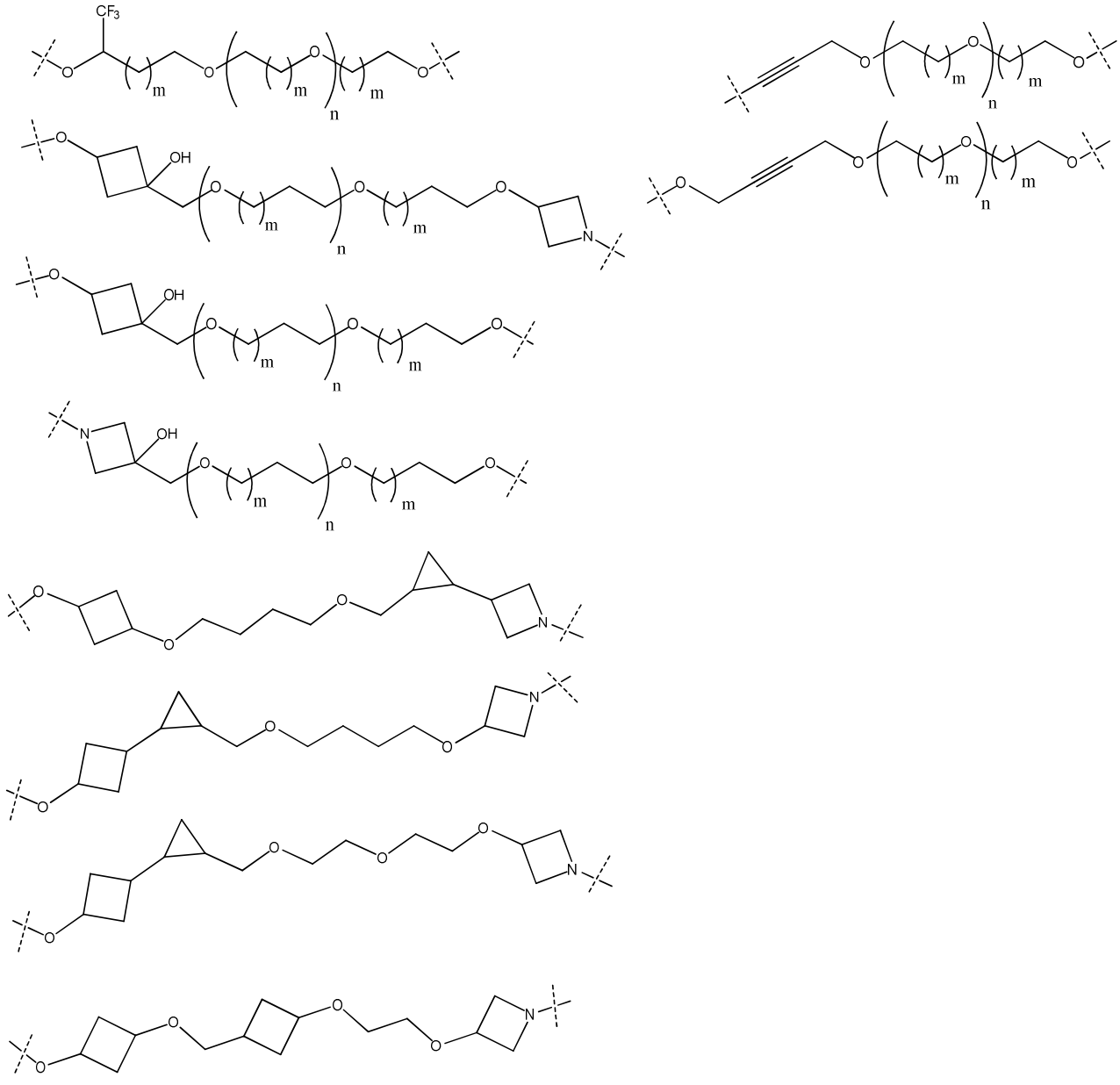


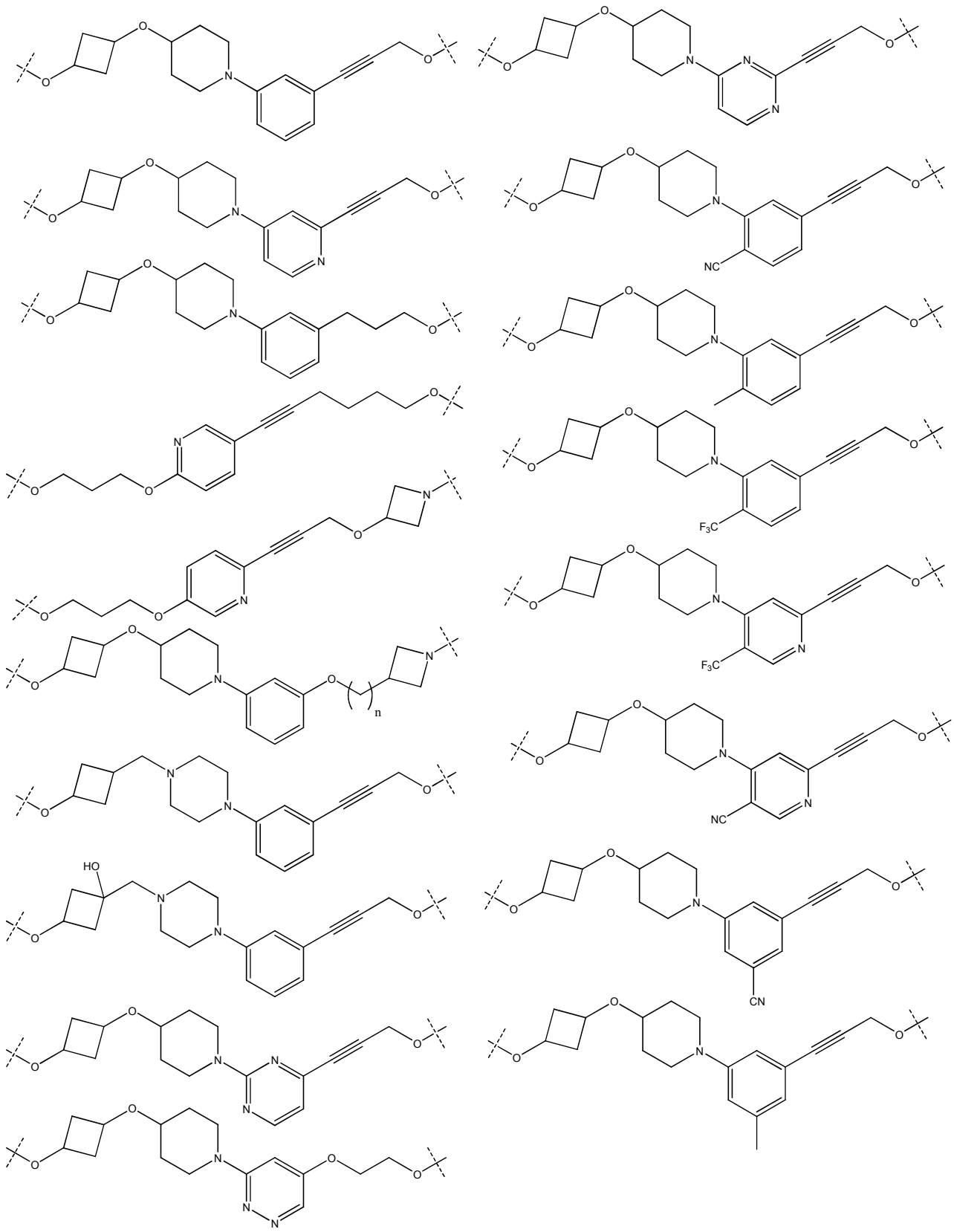


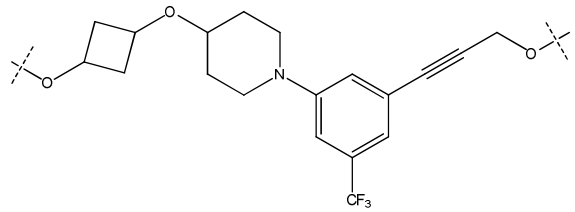




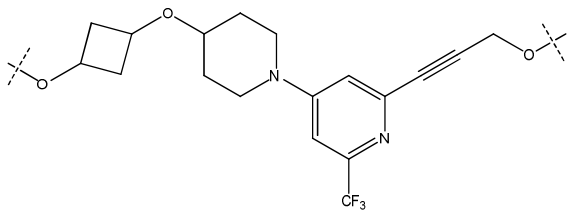


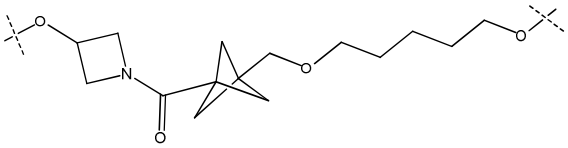


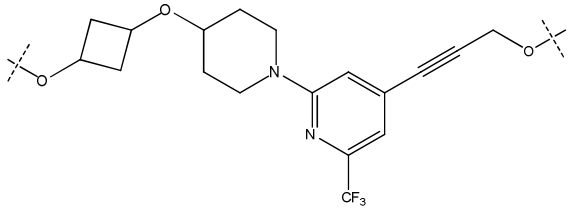




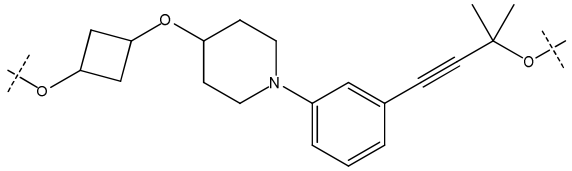


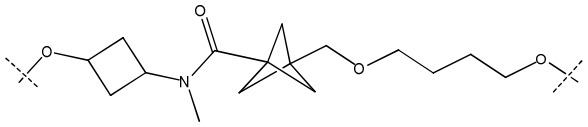


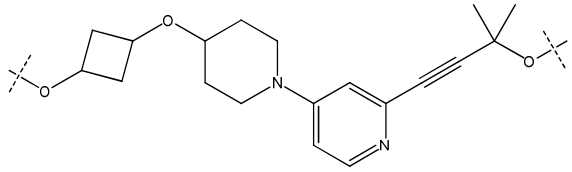


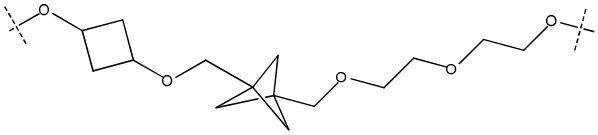


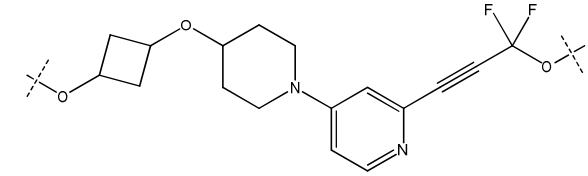


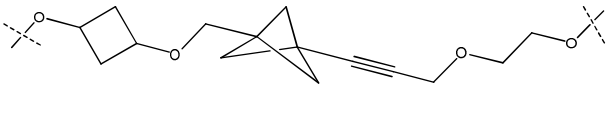


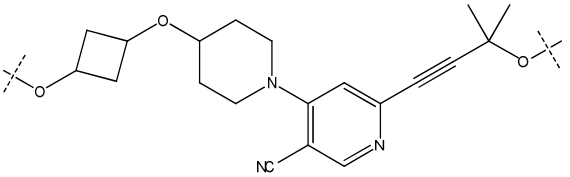




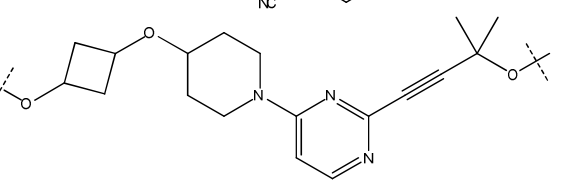


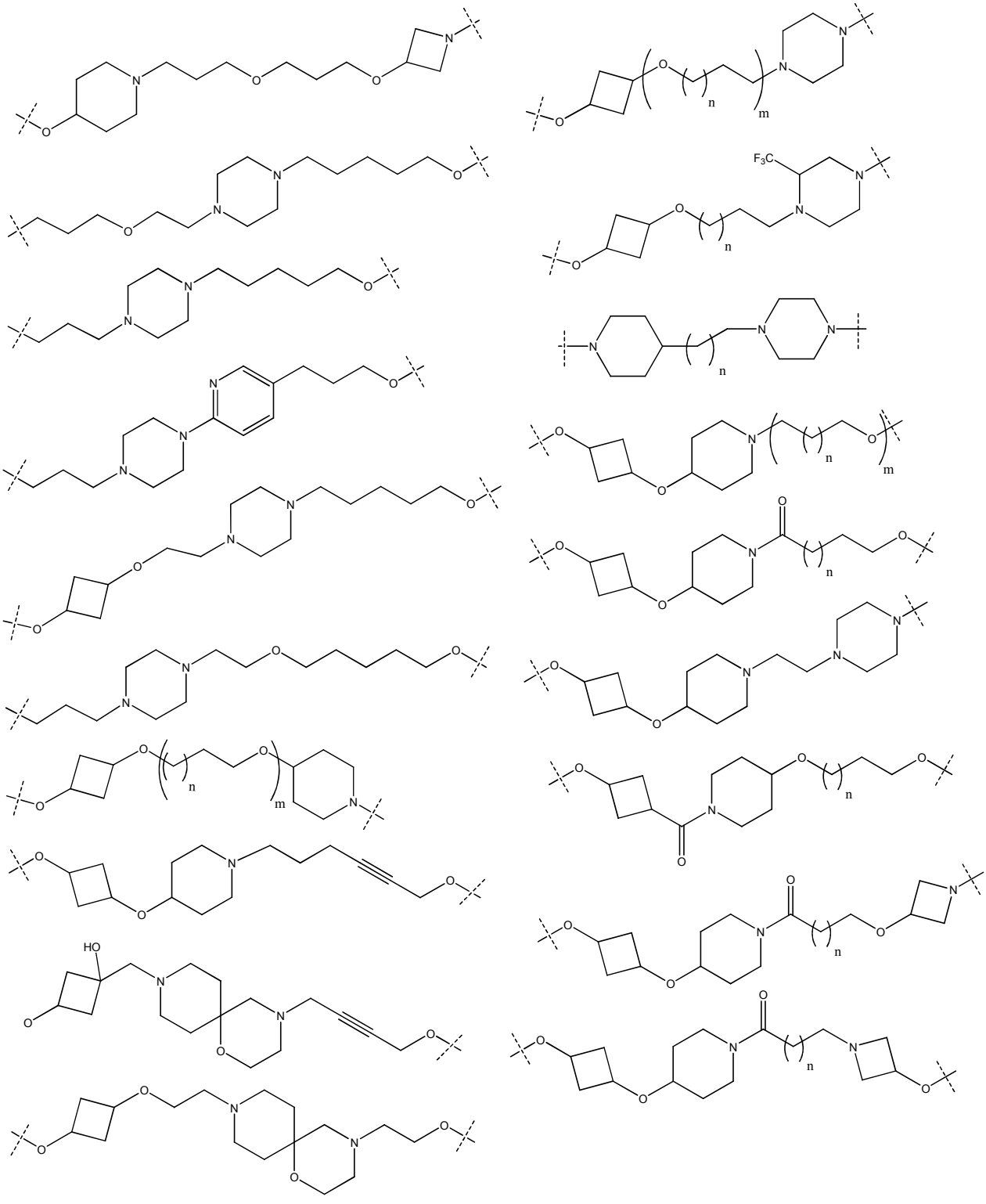


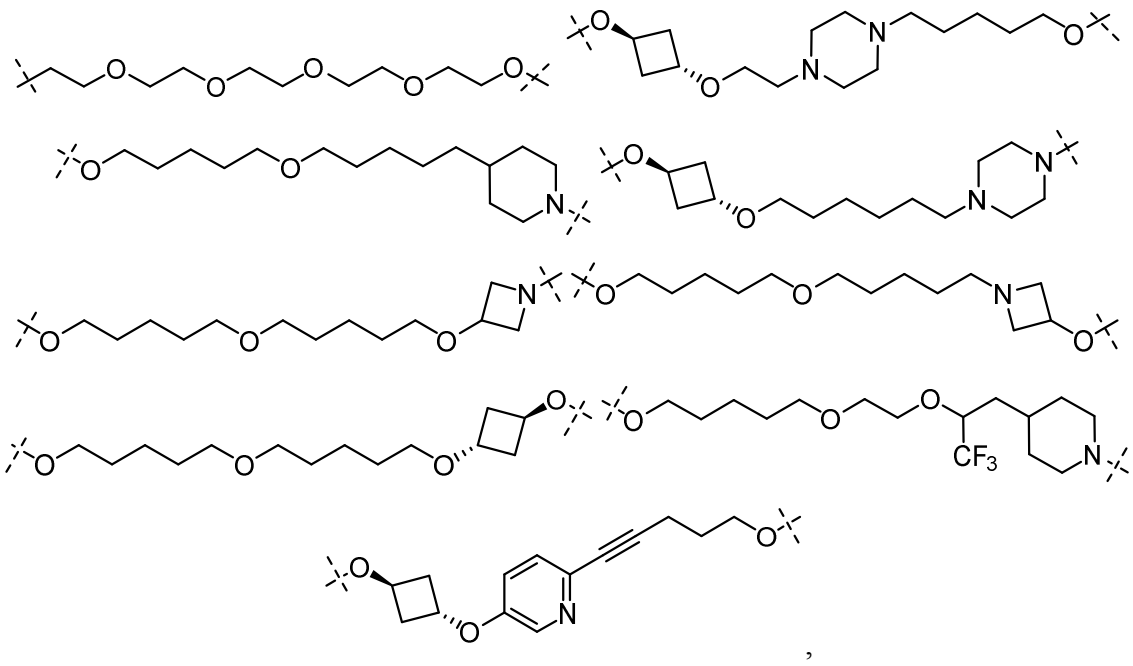












en donde cada n y m es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

En algunas modalidades, L es un grupo polietilenglicol opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 10 unidades.

En algunas modalidades adicionales, L es un grupo polietileno opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende de 1 a 10 unidades de etilen glicol.

En algunas de las modalidades, el compuesto comprende múltiples ULM, múltiples PTM, múltiples enlazadores o cualquiera de sus combinaciones.

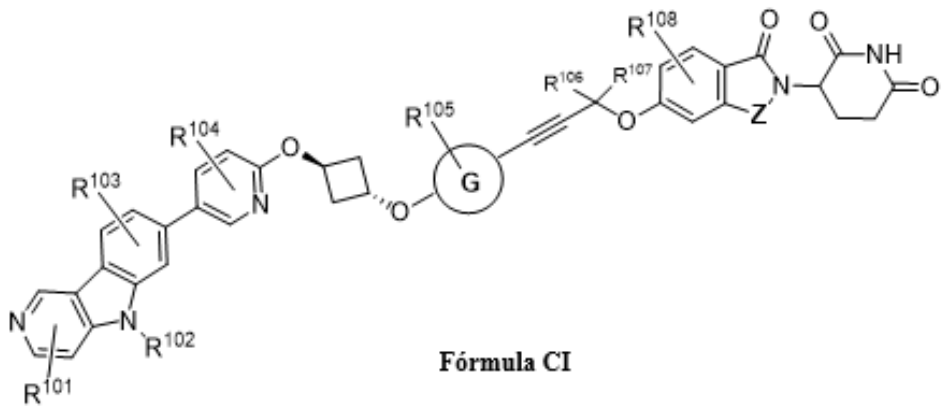
Compuestos Tau-PROTAC Ilustrativos

Como se describió anteriormente, en ciertos aspectos, la descripción proporciona compuestos PROTAC bifuncionales que comprenden al menos un grupo PTM, un enlazador, y al menos un grupo ULM (VLM o CLM) como se describe en la presente descripción.

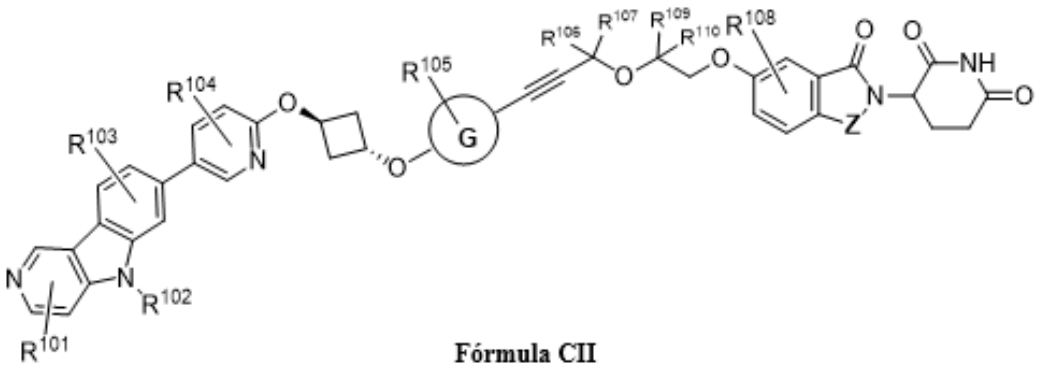
En ciertas modalidades, el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en compuestos 1-330 (por ejemplo, seleccionado de la Tabla 1 o 2), y sales y polimorfos de estos.

En ciertas modalidades, el compuesto se selecciona a partir de la Tabla 1 o 2 (es decir, el compuesto se selecciona a partir de los Compuestos 1-330), y sales y polimorfos de estos.

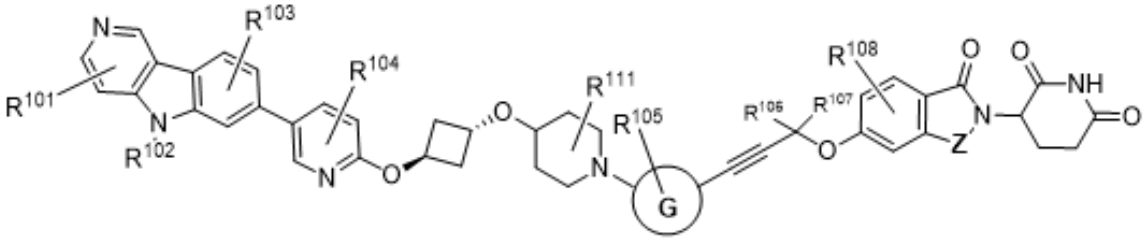
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto se selecciona a partir de las Fórmulas CI hasta CV:



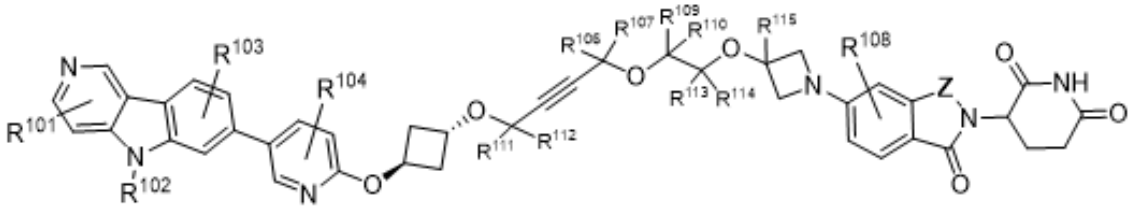
Fórmula CI



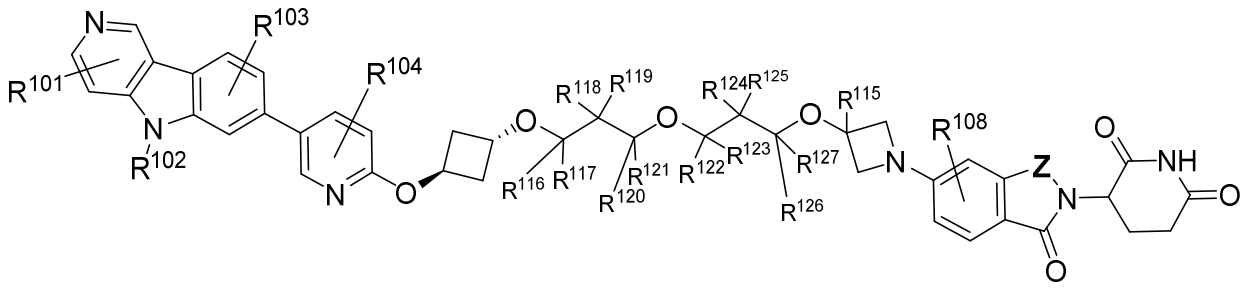
Fórmula CII



Fórmula CIII



Fórmula CIV



Fórmula CV

en donde:

R^{101} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;

R^{102} se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{103} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;

R^{104} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;

R^{105} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;

R^{106}, R^{107}, R^{109}, R^{110}, R^{111}, R^{112}, R^{113}, R^{114}, R^{116}, R^{117}, R^{120}, R^{121}, R^{126}, R^{127}, R^{122} y R^{123} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo;

R^{108} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano o metoxi;

R^{115} se selecciona de H, alquilo y haloalquilo;

R^{118} y R^{119} se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo, o R^{118} y R^{119} tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen representan un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3–6 miembros, tal como ciclopropano o un oxetano;

R^{124} y R^{125} se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo, o R^{124} y R^{125} tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen representan un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3–6 miembros, tal como ciclopropano o un oxetano;

G es un fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; y

Z es CH_2 o C=O.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, al menos uno de:

R^{101} es H, F o Cl;

R^{102} es H, CH_3, o CF_2H;

R^{103} es H o F;

R^{104} es H, CH_3, F o CN;

R^{105} es H, CN, CH_3 o CF_3;

R^{106} y R^{107} son cada uno independientemente H, F o CH_3;

R^{108} es H, F o CH_3O;

R^{109} y R^{110} son cada uno independientemente H o CH_3;

R^{111} y R^{112} son cada uno independientemente H, F o CH_3;

R^{113} y R^{114} son cada uno independientemente H o CH_3;

R^{115} es H o CH_3;

R^{116} y R^{117} son cada uno independientemente H o CH_3;

R^{118} y R^{119} son cada uno independientemente H, CH_3, F, o R^{118} y R^{119} tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen representan un ciclopropano o un anillo oxetano;

R^{120} y R^{121} son cada uno independientemente H o CH_3;

R^{122} y R^{123} son cada uno independientemente H o CH_3;

R^{124} y R^{125} son cada uno independientemente H, CH_3, F, o R^{124} y R^{125} tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen representan un ciclopropano o un anillo oxetano;

R^{126} y R^{127} son cada uno independientemente H o CH_3;

A es una piridina o a pirimidina;

Z es CH_2 o C=O; o

una de sus combinaciones.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en: (2S,4R)-1-((S)-14-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridina-2-iloxi)-2-tert-butil-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-(4-(4-metilotiazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (1); 4-(2-(2-(2-(2-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)etilamino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (2); 4-(2-(2-(2-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etilamino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolino-1,3-diona (3); 4-(14-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecilamino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (4); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilobutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metilotiazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (5); (2S,4R)-1-((S)-17-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)-2-tert-butil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecano)-4-

hidroxi-N-(4-(4-metilotiazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (6); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (7); (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-15-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azapentadecano)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (8); (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-18-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecano)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (9); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,14-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (10); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiloxazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (11); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiloxazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (12); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,14-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiloxazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (13); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,17-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiloxazol-5-il)benzil)pirrolidina-2-carboxamida (14); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (15); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (16); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,14-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (17); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,17-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (18); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (19); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiloxazol-5-

il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (20); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,14-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (21); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,17-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (22); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (23); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,17-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (24); 4-((2-(2-(2-(2-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (25); 4-((14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (26); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (27); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (28); (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-14-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (29); (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-14-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (30); (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-17-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (31); (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-17-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (32); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)butoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (33); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)butoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (34); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(3-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)propoxi)propoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (35); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(3-(2-(4-

(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)propoxi)propoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (36); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(5-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)pentiloxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (37); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(5-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)pentiloxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (38); (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-18-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (39); 4-(15-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-3,6,9,12-tetraoxapentadecilamino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (40); 4-((2-(2-(2-(2-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (41); 4-((14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-14-oxo-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (42); (2S,4R)-1-((2S)-2-tert-butil-15-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-14-hidroxi-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azapentadecano)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (43); 4-(2-(2-(2-(3-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)propoxi)etoxi)etoxi)etilamino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (44); 4-(15-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxapentadecilamino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (45); (2S,4R)-1-((2S)-2-tert-butil-18-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-17-hidroxi-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecano)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (46); 4-(2-(2-(2-(3-(2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-iloxi)-2-hidroxipropoxi)etoxi)etoxi)etilamino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (47); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-(14-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecilamino)isoindolina-1,3-diona (48); 3-(4-(14-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecilamino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (49); 3-(4-(14-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradeciloxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (50); 5-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (51); 5-((5-(4-(2-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propoxi)etil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (52); 5-(4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (53); 5-((5-(4-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (54); 5-(3-(6-(4-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)piridin-3-il)propoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (55); 5-((5-(4-(2-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (56); 5-((14-(4-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piperidin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (57); 5-((5-(2-(4-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)etoxi)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (58); 5-((5-(4-(2-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (59); 5-(4-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (60); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(3-(5-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (61); 3-(5-((5-(4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (62); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (63); 5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (64); 5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (65); 5-(4-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (66); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (67); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pentil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (68); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (69); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (70); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (71); 5-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6,7-trifluoroisoindolina-1,3-diona (72); [5-((3-

(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona] (73); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (74); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)pentil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (75); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (76); 5-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (77); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)hexil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (78); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((5-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)pentil)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (79); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(5-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)pentil)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (80); 5-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoroisoindolina-1,3-diona (81); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (82); 5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (83); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)fenoxi)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (84); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1r,3r)-3-((5-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)pentil)oxi)ciclobutoxi)isoindolina-1,3-diona (85); 4-((14-(4-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)fenoxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (86); 6-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona (87); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (88); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(3,3,3-trifluoro-2-(2-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)etoxi)propil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (89); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(4-((4-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)but-2-in-1-il)oxi)butoxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona (90); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(8-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)octil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (91); 5-((14-((3-cloro-5-(5-metil-5H-

piridо[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (92); 5-((6-((5-(2,2-difluoro-2-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)etoxi)pentil)oxi)hexil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (93); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pent-4-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (94); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (95); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)hexil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (96); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (97); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (98); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propil)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (99); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(6-(4-(4-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)butoxi)butoxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)isoindolina-1,3-diona (100); 5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propil)azetidin-3-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (101); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (102); 5-((14-((5-(8,9-difluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (103); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (104); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propil)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (105); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-((5-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)pentil)oxi)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (106); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(4-(6-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)butoxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona (107); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-((6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)oxi)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (108); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-

2-il)oxi)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (109); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (110); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (111); 5-((14-((5-(8,9-difluoro-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (112); 5-((14-((4-cloro-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (113); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)butoxi)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (114); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-((5-((1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)pentil)oxi)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (115); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((2-(4-(4-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)butoxi)butil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (116); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (117); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (118); (2S,4R)-1-((S)-17-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (119); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (120); (2S,4R)-1-((S)-20-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (121); (2S,4R)-1-((S)-23-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18,21-hexaoxa-3-azatricosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (122); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (123); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)fenil)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (124); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

(125); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (126); 3-(5-(4-((1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (127); 3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (128); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1,1,1-trifluoro-6-(2-(2-(2-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)hexan-2-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (129); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(3-(4-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (130); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((17-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (131); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((20-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)oxi)isoindolina-1,3-diona (132); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(6-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)hexil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (133); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridazin-3-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (134); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((2-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)metil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona (135); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((2-((1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona (136); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-5-oxopentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (137); 5-((14-((5-(5-(difluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (138); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((3-fluoro-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (139); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((3-metil-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (140); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pirimidin-2-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (141); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (142); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(5-metil-5H-

pirido[4,3-b]indol-7-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (143); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(6-(6-((1s,3s)-3-(5-(5-metilo -5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)ciclobutoxi) piridin-3-il)hex-5-iniloxi)isoindolina-1,3-diona (144); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(6-(6-((1s,3s)-3-(5-(5- metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il) piridin-2-iloxi)ciclobutoxi) piridin-3-il)hexiloxi)isoindolina-1,3-diona (145); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)propoxi)piridin-3-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (146); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)fenil)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (147); 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (148); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridazin-3-il)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona] (149); 5-(6-(2,2-difluoro-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pentil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (150); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pirimidin-2-il)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (151); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (152); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2-((5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pentil)oxi)propil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (153); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2,2,2-trifluoro-1-((6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)hexil)oxi)etil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (154); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((5-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (155); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (156); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona (157); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)piridazin-4-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (158); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (159); 2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (160); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (161); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)butoxi)butoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (162); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (163); 5-(6-(4-((1r,3r)-3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-6-oxohexiloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (164); 5-((5-((1-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)piperidin-4-il)oxi)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (165); 5-((5-((1-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)piperidin-4-il)oxi)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (166); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)propoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (167); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(5-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)propoxi)piridin-2-il)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (168); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)oxetan-3-il)metoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (169); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(3-((1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (170); 5-((4,4-difluoro-5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (171); 5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)hex-5-in-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (172); 5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (173); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona (174); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-((3-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)azetidina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (175); 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(8,9-difluoro-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (176); 3-(5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (177); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(((6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)hexil)oxi)metil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (178); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (179); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (180); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-((5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pentil)oxi)etil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (181); 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (182); 5-((3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (183); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((7-(3-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)azetidina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)heptil)oxi)isoindolina-1,3-diona (184); (2S,4R)-N-(2-(2-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida (185); (2S,4R)-N-(2-(2-(2-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida (186); (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida (187); 5-(2-((3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (188); 5-((3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (189); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)etil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (190); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)propoxi)metil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (191); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)metil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (192); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-

azaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-oxoetoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (193); 5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (194); 5-((14-((5-(4-cloro-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (195); (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(2-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida (196); 5-(6-((2,2-difluoro-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pentil)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (197); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (198); 3-((4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butoxi)metil)-N-metil-N-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (199); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((7-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)heptil)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (200); (2S,4R)-N-(2-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida (201); 2-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)metoxi)-N-metil-N-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)acetamida (202); 2-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)nicotinonitrilo (203); 5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(8,9-difluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (204); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)propoxi)isoindolina-1,3-diona (205); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)etoxi)metil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (206); 5-((14-((5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (207); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(2-((1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (208); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-

il)metoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (209); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(4-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (210); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (211); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)but-2-in-1-il)oxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (212); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(6-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)isoindolina-1,3-diona (213); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (214); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1R,3r)-3-(isopropil(2-(3-((1r,3R)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)etil)amino)ciclobutoxi)isoindolina-1,3-diona (215); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(2-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)etoxi)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (216); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1R,3r)-3-((2-(3-((1r,3R)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)etil)amino)ciclobutoxi)isoindolina-1,3-diona (217); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(4-fluoro-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (218); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(8,9-difluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (219); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (220); 3-(5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (221); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pirimidin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (222); 3-(5-((3-(6-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (223); 3-(5-(3-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propoxi)prop-1-in-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (224); 3-(5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)propil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (225); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-4,6-difluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-

diona (226); 3-(5-((1R,3r)-3-((3-(5-((1r,3R)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)ciclobutoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (227); 3-(5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (228); 2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-N-metilacetamide (229); 3-(5-((1R,3r)-3-((3-(5-((1r,3R)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)ciclobutil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (230); 3-(5-((3-(6-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridazin-3-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (231); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pirazin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (232); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (233); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (234); 2-((1r,3r)-3-((6-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)nicotinonitrile (235); 5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-(difluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (236); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((3-metil-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (237); 2-((1r,3r)-3-((6-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)nicotinonitrile (238); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-(difluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (239); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((3-metil-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (240); 3-(5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (241); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (242); 3-(5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-

il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (243); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (244); 3-(5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (245); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (246); 3-(5-((3-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (247); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)propoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (248); 3-(5-(2-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)propoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (249); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)hex-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (250); 3-(5-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)hex-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (251); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(2-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (252); N-(2-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)oxi)etil)-N-metil-4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)butanamide (253); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-2-oxoetil)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (254); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-2-oxoetoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (255); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (256); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(3-(((1s,3s)-1-hidroxi-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)metoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (257); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(9-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)etoxi)isoindolina-1,3-diona (258); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((4-(9-(((1s,3s)-1-hidroxi-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-

il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)metil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-il)but-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (259); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(3-(4-(((1s,3s)-1-hidroxi-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)metil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (260); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(3-(4-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)metil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (261); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(3-(3-(((1s,3s)-1-hidroxi-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)metoxi)propoxi)propoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (262); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(3-(3-((3-hidroxi-1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)azetidin-3-il)metoxi)propoxi)propoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (263); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(3-((5'-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3'H-spiro[ciclobutano-1,2'-furo[2,3-b]piridin]-3-il)oxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (264); 5-((14-((5-(6,8-difluoro-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (265); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((1-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona (266); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-((1R,3r)-3-(2-((1r,3R)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etil)ciclobutil)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (267); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((1S,2R)-2-((4-((1r,3R)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)butoxi)metil)ciclopropil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (268); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(4-(((1R,2R)-2-((1r,3R)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)ciclopropil)metoxi)butoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (269); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-(2-(((1R,2R)-2-((1r,3R)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)ciclopropil)metoxi)etoxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (270); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-((1R,3r)-3-(((1r,3R)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)ciclobutoxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (271); 5-(3-(3-(2,2-difluoro-3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (272); 5-(3-(2,2-difluoro-3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (273); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)propoxi)isoindolina-1,3-diona (274); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-

il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)but-3-in-2-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (275); 5-(2-((1,1-difluoro-3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (276); 3-(5-((4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)but-3-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (277); 3-(5-(((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (278); 3-(5-(3-((4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)but-3-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (279); 5-(3-((4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)but-3-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (280); 5-(3-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pent-4-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (281); 3-(5-(3-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pent-4-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (282); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)but-3-in-1-il)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (283); 3-(5-((1-(4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)but-3-in-1-il)azetidin-3-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (284); 5-(2-(2,2-difluoro-3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)propoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (285); 2-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)-5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)nicotinonitrilo (286); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((3-metil-5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (287); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(4-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (288); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(4-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (289); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-(difluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (290); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-(3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (291); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-((1R,3r)-3-(((1r,3R)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-

b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)ciclobutil)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (292); 3-(5-(4-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)piperidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (293); 6-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona (294); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (295); 2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)prop-1-in-1-il)-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)isonicotinonitrilo (296); 2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)prop-1-in-1-il)-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)isonicotinonitrilo (297); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-(4-metil-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (298); 3-(5-(2-((3-(4-metil-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (299); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (301); 6-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)prop-1-in-1-il)-3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)picolinonitrilo (302); 6-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)prop-1-in-1-il)-3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)picolinonitrilo (303); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-(6-metil-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (304); 3-(5-(2-((3-(6-metil-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (305); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (306); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

(307); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((2-metil-4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)but-3-in-2-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (308); 3-(5-(2-((2-metil-4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)but-3-in-2-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (309); 3-(5-(2-(1-((5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)etinil)ciclopropoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (310); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(1-((5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)etinil)ciclopropoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (311); 4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)prop-1-in-1-il)-2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)benzonitrilo (312); 4-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)prop-1-in-1-il)-2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)benzonitrilo (313); 3-(5-((3-(4-metil-3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (314); 3-(5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (315); 3-(5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (316); 6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)prop-1-in-1-il)-4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (317); 3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)prop-1-in-1-il)-5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)benzonitrilo (318); 3-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)prop-1-in-1-il)-5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)benzonitrilo (319); 3-(5-((3-(3-metil-5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (320); 3-(5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (321); 3-(5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (322); 3-(5-((3-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-6-

(trifluorometil)piridin-4-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (323); 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((2-metil-4-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)but-3-in-2-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (324); 3-(5-((2-metil-4-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)but-3-in-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (325); 3-(5-((2-metil-4-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)but-3-in-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (326); 3-(5-((1,1-difluoro-3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (327); 3-(5-((2-metil-4-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)but-3-in-2-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (328); 6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3-metilbut-1-in-1-il)-4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)nicotinonitrilo (329); 2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)-3-metilbut-1-in-1-il)-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)isonicotinonitrilo (330).

La presente descripción incluye, donde es aplicable, las composiciones que comprenden las sales aceptables farmacéuticamente, en particular, sales de adición ácidas o básicas de los componentes de la presente descripción.

El término "sal aceptable farmacéuticamente" se usa a lo largo de la descripción para describir, donde corresponda, una forma de sal de uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales aceptables farmacéuticamente incluyen aquellas que se derivan de ácidos y bases orgánicas o inorgánicas aceptables farmacéuticamente, donde corresponda. Las sales adecuadas incluyen aquellas que se derivan de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tal como sales de calcio, magnesio y amonio, entre muchos otros ácidos y bases bien conocidos en la técnica farmacéutica. De acuerdo con la presente descripción las sales de sodio y potasio son particularmente preferidas como sales de neutralización de los fosfatos.

Los ácidos que se usan para preparar las sales ácidas de adición aceptables farmacéuticamente de los compuestos básicos mencionados anteriormente útiles en esta descripción son aquellas que forman sales de adición no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones aceptables farmacéuticamente, tales

como hidrocloruro, hidrobromuro, hidroioduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-tolueno sulfonato y sales de pamoato [[es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3 naftoato)], entre muchos otros.

Las sales de adición básicas aceptables farmacéuticamente pueden usarse, además, para producir formas salinas aceptables farmacéuticamente de los compuestos o derivados de acuerdo con la presente descripción. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales básicas aceptables farmacéuticamente de los presentes compuestos que son de naturaleza acídica, son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con dichos compuestos. Tales sales básicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan, a aquellas que se derivan de tales cationes aceptables farmacéuticamente, tales como cationes metálicos alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio, zinc y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua, tales como N-metilglucamina-(meglumina), y la más baja alcanolamonio y otras sales básicas de aminas orgánicas aceptables farmacéuticamente, entre otras.

Composiciones:

En otro aspecto, la descripción proporciona composiciones que comprenden compuestos como se describen en la presente descripción, que incluyen sus sales, y un vehículo aceptable farmacéuticamente. En ciertas modalidades, las composiciones son composiciones terapéuticas o farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto, como se describe en la presente descripción, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica de la descripción instantánea que puede combinarse con los materiales del vehículo para producir una forma de dosis única variará en dependencia del huésped y de la enfermedad a tratar, el modo particular de administración. Generalmente, se administra una cantidad entre 0.1 mg/kg y 1000 mg/kg de peso corporal/día de los ingredientes activos, en dependencia de la potencia del agente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacológicos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la ED50 (la dosis con eficacia terapéutica en el 50 de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD50/ED50. Se prefieren los compuestos que muestran índices terapéuticos grandes. Mientras que pueden usarse compuestos que muestran efectos colaterales tóxicos, debe tenerse cuidado para diseñar un sistema de suministro que dirija tales compuestos al

sitio del tejido afectado, para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por tanto, disminuir los efectos colaterales. Los datos que se obtienen a partir de ensayos de cultivos celulares y estudios con animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para usar en humanos. La dosificación de tales compuestos está, preferentemente, dentro del intervalo de las concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación 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. Para cualquier compuesto que se usa en el método de la presente descripción, la dosis con eficacia terapéutica puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Una dosis puede formularse en modelos animales para alcanzar una concentración circulante en plasma en un intervalo que incluye la IC50 (es decir, la concentración del compuesto de prueba que alcanza la mitad de la máxima inhibición de los síntomas) como se determina en el cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar las dosis útiles en humanos con mayor precisión. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Las composiciones de la presente descripción pueden formularse en una manera convencional mediante el uso de uno o más vehículos aceptables farmacéuticamente, y además, pueden administrarse en formulaciones de liberación controlada. Los vehículos aceptables farmacéuticamente que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tampones tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de prolamina, fosfato disódico de hidrógeno, hidrógenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílica coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboxímetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

]En cualquiera de los aspectos o modalidades que se describen en la presente descripción, la PTM, ULM o ambos, tienen una afinidad (IC_{50}) por sus respectivas proteínas diana de menos de aproximadamente 500 μM, 450 μM, 400 μM, 350 μM, 300 μM, 250 μM, 200 μM, 150 μM¸100 μM, 50 μM, 10 μM, 0.10 μM, 0.01 μM, 0.001 μM, 0.1 nM, 0.01 nM, 0.001 nM o menos. La determinación de la IC_{50} puede realizarse mediante métodos bien conocidos para los expertos en la técnica desde la perspectiva de la presente descripción.

En cualquiera de los aspectos o modalidades, los compuestos, como se describen en la presente descripción, efectúan la ubiquitinación de una proteína diana a niveles o cantidades suficientes para efectuar o inducir la degradación de la proteína diana.

El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente en una cantidad suficiente para suministrar a un paciente una cantidad con eficacia terapéutica para la indicación que se desea, sin causar efectos tóxicos serios en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las condiciones mencionadas en la presente descripción está en el intervalo de aproximadamente 10 ng/kg a 300 mg/kg, preferentemente, 0.1 to 100 mg/kg por día, más generalmente 0.5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor/paciente por día. Una dosis tópica típica oscilará de 0.01-5 % peso/peso en un vehículo adecuado.

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

El ingrediente activo se administra preferentemente, para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0.00001-30 mM, preferentemente, de aproximadamente 0.1-30 μM. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o un medio acuoso o administrado como un bolo del ingrediente activo. La administración oral, además, es apropiada para generar concentraciones plasmáticas efectivas del agente activo.

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

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

En una modalidad, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas microencapsulados de suministro. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tal como acetato de acetato de etilenvinilo, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica.

Las suspensiones liposomales, además, pueden ser vehículos aceptables farmacéuticamente. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de los EE.UU. Núm. 4,522,811 (que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad). Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse mediante la disolución de los lípidos apropiados (como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, araquidil fosfatidil colina y colesterol) en un disolvente inorgánico que después se evapora, dejando una película delgada de lípido seco en la superficie del recipiente. Después se introduce una solución acuosa del compuesto activo en el recipiente. El recipiente se agita a mano para liberar el material lipídico de las paredes del recipiente y dispersar los agregados lipídicos, de esta manera se forma la suspensión liposomal.

Formas de administración

En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, las composiciones terapéuticas que comprenden los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar en cualquier forma de dosificación adecuada configurada para administrarse por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, incluso por vía transdérmica, en forma líquida, crema, gel o forma sólida, rectal, nasal, bucal, vaginal, o a través de un reservorio implantado o en forma de aerosol.

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

Los compuestos como se describe en la presente descripción pueden administrarse en dosis únicas o divididas por vía oral, parenteral o tópica. La administración del compuesto activo puede variar de

continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales por día (por ejemplo, Q.I.D.) y puede incluir la administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente que aumenta la penetración), administración bucal, sublingual y supositorios, entre otras vías de administración. Las tabletas orales con recubrimiento entérico pueden usarse, además, para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos a partir de una vía de administración oral. La forma de dosificación más efectiva dependerá de la farmacocinética del agente particular elegido, así como también de la gravedad de la enfermedad del paciente.

Además, pueden usarse la administración de compuestos como aspersiones, nebulizaciones o aerosoles para la administración nasal, intratraqueal o pulmonar. Los compuestos como se describe en la presente descripción, pueden administrarse en formas de liberación inmediata, liberación intermedia o liberación sostenida o controlada. Las formas de liberación sostenida o controlada se administran preferentemente por vía oral, pero además en supositorios y otras formas transdérmicas o tópicas. Las inyecciones intramusculares en forma liposomal pueden usarse, además, para controlar o mantener la liberación del compuesto en el lugar de la inyección.

Las formas inyectables estériles de las composiciones, como se describen en la presente descripción, pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas que se conocen en la técnica mediante el uso de agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril, además, puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, con la inclusión de mono o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite además, pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como Ph. Helv o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas, como se describen en la presente descripción pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral que incluye, entre otras, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente,

además, se adicionan agentes lubricantes, tal como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, además pueden agregarse ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo o su derivado profármaco puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, trociscos o cápsulas. Como parte de la composición se incluyen agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes.

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas de la descripción, además, pueden administrarse por vía tópica. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de

supositorio rectal (ver más arriba) o en una formulación adecuada de enema. Además, pueden usarse parches transdérmicos aceptables por vía tópica. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. En ciertos aspectos preferidos de la descripción, los compuestos pueden recubrir una cánula intraluminal de arteria que va a implantarse quirúrgicamente en un paciente para inhibir o disminuir la posibilidad de que se produzca una oclusión en la cánula intraluminal de arteria, en el paciente.

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

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

Las composiciones farmacéuticas de esta descripción pueden administrarse, además, mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, mediante el uso de alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbones, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes.

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

Además, debe entenderse que una dosificación específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplea, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico que trata y la gravedad de la enfermedad o afección en particular que se trata.

Un paciente o sujeto que necesita terapia mediante el uso de compuestos como se describen en la presente descripción, puede tratarse mediante la administración al paciente (sujeto) de una cantidad eficaz del compuesto que incluye sales, solvatos o polimorfos aceptables farmacéuticamente de este, opcionalmente en un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente, ya sea solo, o en combinación con otros agentes conocidos.

Coadministración

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

El término "administración conjunta" o "terapia de combinación" significará que se administran al menos dos compuestos o composiciones al paciente al mismo tiempo, de manera que las cantidades o concentraciones efectivas de cada uno de los dos o más compuestos pueden encontrarse en el paciente en un momento dado en el tiempo. Aunque los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden administrarse conjuntamente a un paciente, al mismo tiempo, el término abarca la administración de dos o más agentes al mismo tiempo o en diferentes momentos, siempre y cuando las concentraciones eficaces de todos los compuestos o las composiciones administrados conjuntamente se encuentren en el sujeto en un momento dado. En ciertos aspectos preferidos de la presente descripción, uno o más de los presentes compuestos descritos anteriormente, se administran conjuntamente en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, especialmente que incluye un agente anticanceroso. En aspectos particularmente preferidos de la descripción, la coadministración de compuestos resulta en una terapia sinérgica, que incluye terapia anticancerosa.

En otro aspecto, la descripción proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de dos o más de los compuestos PROTAC, como se describe en la presente descripción, y un vehículo

aceptable farmacéuticamente. En ciertas modalidades, la composición comprende, además, una cantidad eficaz o sinérgica de otro agente bioactivo que no es un compuesto PROTAC.

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

El término "agente bioactivo" se usa para describir un agente, distinto de los compuestos PROTAC descritos en la presente descripción, que se usa en combinación con los presentes compuestos como un agente con actividad biológica para ayudar a realizar una terapia prevista, inhibición y/o prevención/profilaxis para la cual se usan los presentes compuestos. Los agentes bioactivos preferidos para usar en la presente descripción incluyen aquellos agentes que ayudan a realizar una terapia prevista, por ejemplo, inhibidores de la P-gp o agentes que tienen una actividad farmacológica similar a aquella para la que se usan o administran los presentes compuestos e incluyen, por ejemplo, agentes antineurodegenerativos.

El término "P-gp" se usa para describir la "glicoproteína de permeabilidad" o la glicoproteína P (ABCB1) que se descubrió en 1976 en células de roedores. La presencia de P-gp "endógena o fisiológica" es un problema potencial para lograr la exposición dirigida con agentes terapéuticos. La P-gp se expresa en tejido de barrera hacia sitios santuario (por ejemplo, barrera hematoencefálica) y en tejidos secretores/absortivos (por ejemplo, tracto gastrointestinal) (Cordon-Cardo y otros, 1989, 1990). La proteína actúa como un defensor celular e influye en el perfil farmacocinético general de numerosos fármacos al expulsarlos activamente del entorno intracelular (eflujo), lo que disminuye la penetración del fármaco en los tejidos de barrera. En particular, el flujo de salida de P-gp disminuye la permeabilidad del fármaco a través de las membranas del tracto gastrointestinal y puede conducir a una exposición sistémica disminuida del fármaco. El flujo de salida de P-gp, además, disminuye el acceso a los fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Los inhibidores de P-gp podrían contribuir indirectamente a la eficacia al aumentar la exposición a PROTAC, particularmente la exposición en el CNS

El término "agente antineurodegenerativo adicional" se usa para describir un agente antineurodegenerativo, que puede combinarse con compuestos PROTAC de acuerdo con la presente descripción para tratar enfermedades neurodegenerativas.

En ciertas modalidades, el PROTAC(s) se usan junto con los inhibidores de P-gp.

En ciertas modalidades adicionales, los inhibidores de P-gp se seleccionan del grupo que consiste en, pero no se limita a, Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Claritromicina, Ciclosporina, Piperina, Quercetina, Quinidina, Quinina, Reserpina, Ritonavir, Tariquidar, Elacridina y Verapamilo.

Métodos de Tratamiento

En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para modular la ubiquitinación y la degradación de proteínas en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, un mamífero o un paciente humano, el método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto PROTAC, como se describe en la presente descripción, o una composición que comprende una cantidad eficaz del mismo a un sujeto, en donde el compuesto o la composición que comprende el mismo es eficaz para modular la ubiquitinación y la degradación de la proteína en el sujeto. En ciertas modalidades, la proteína es la proteína Tau.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona un método para regular la actividad de la proteína Tau mediante la degeneración de los agregados de Tau en un paciente necesitado, que comprende administrar a dicho paciente de una cantidad de un compuesto como se describe en la presente descripción.

Aún en modalidades adicionales, la descripción proporciona un método para tratar un estado de enfermedad o afección en un paciente en donde la actividad desregulada de proteínas (agregación y acumulación de Tau) es responsable de dicho estado de enfermedad o afección, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto, como se describe en la presente descripción, a dicho paciente, con el fin de regular dicha actividad de la proteína en dicho paciente. En ciertas modalidades, la proteína es la proteína Tau.

Los términos "tratar", "que trata", y "tratamiento", etcétera, como se usan en la presente descripción, se refieren a cualquier acción que proporcione un beneficio a un paciente al que pueden administrarse los presentes compuestos, que incluye el tratamiento de cualquier estado de enfermedad o afección que se modula a través de la proteína a la que se unen los presentes compuestos. Los estados de enfermedad o afecciones, que incluyen enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, que pueden tratarse mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción, se exponen en la presente descripción anteriormente.

En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para modular la ubiquitinación y degradación de la proteína Tau en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, un mamífero o un paciente humano; el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto, como se describe en la presente descripción, o una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto,

como se describe en la presente descripción, a un sujeto, en donde el compuesto o composición que lo comprende es eficaz para modular la ubiquitinación de la proteína Tau y la degradación de la proteína en el sujeto.

En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad relacionada con la acumulación o agregación de Tau en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, un mamífero o un paciente humano; el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, como se describe en la presente descripción, o una composición que comprende una cantidad eficaz del mismo a un sujeto que lo necesita, en donde el compuesto o composición que lo comprende es eficaz para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad relacionada con la agregación de Tau en el sujeto.

En ciertas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno neurológico que incluye, pero no se limita a Ausencia del Séptum Pellucidum, Afasia epileptiforme adquirida, Encefalomielitis aguda diseminada, ADHD, pupila de Adie, Síndrome de Adie, Adrenoleucodistrofia, Agenesia del Cuerpo Calloso, Agnosia, Síndrome de Aicardi, Complicaciones neurológicas del SIDA, Enfermedad de Alexander, Enfermedad de Alper, Hemiplejia alternante, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Anencefália, Aneurisma, Síndrome de Angelman, Angiomatosis, Anoxia, Afasia, Apraxia, Quistes Aracnoides, Aracnoiditis, Malformación de Arnold-Chiari, Malformación Arteriovenosa, Síndrome de Asperger, Ataxia, Ataxia Telangiectásica, Ataxias y degeneración espino cerebelar, Trastorno de hiperactividad y déficit de atención, Autismo, Disfunción Autonómica, Dolor de espalda, Síndrome de Barth, Enfermedad de Batten, Miotonía de Becker, Enfermedad de Behcet, Parálisis de Bell, Blefaroespasmo Esencial Benigno, Amiotrofia Focal Benigna, Hipertensión Intracraneana Benigna, Síndrome de Bernhardt-Roth, Enfermedad de Binswanger, Blefaroespasmo, Síndrome de Bloch-Sulzberger, Lesiones de nacimiento del plexo braquial, Lesiones del plexo braquial, Síndrome de Bradbury-Eggleston, Tumores de Cerebro y Médula Espinal, Aneurismas de Cerebro, Lesiones del Cerebro, Síndrome de Brown-Sequard, Atrofia Muscular Bulboespinal, Enfermedad de Canavan, Síndrome de Túnel Carpiano, Causalgia, Cavernomas, Angioma Cavernoso, Malformación Cavernosa, Síndrome del cordón cervical central, Síndrome del cordón central, Síndrome de Dolor Central, Trastornos Cefálicos, Degeneración Cerebelar, Hipoplasia Cerebelar, Aneurisma Cerebral, Arteriosclerosis Cerebral, Atrofia Cerebral, Beriberi Cerebral, Gigantismo Cerebral, Hipoxia Cerebral, Parálisis Cerebral, Síndrome Cerebro-Óculo-Facio-Esquelético, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Malformación de Chiari, Corea, Coreoacantositosis, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), Intolerancia

Ortostática Crónica, Dolor crónico del síndrome de Cockayne tipo II, Síndrome de Lowry del Coffin, COFS, Colpocefalia, Estado Vegetativo Persistente y Coma, Síndrome del Dolor Regional Complejo, Diplegía Congénita Facial, Miastenia Congénita, Miopatía Congénita, Malformaciones Vasculares Cavernosas Congénitas, Degeneración Corticobasal, Arteritis Craneal, Craneosinostosis, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Trastornos por Traumas Acumulativos, Síndrome de Cushing, Enfermedad del Cuerpo de Inclusión Citomegálica, Infección por Citomegalovirus, Síndrome de ojos y pies danzantes, Síndrome de Dandy-Walker, Enfermedad de Dawson, Síndrome de Morsier, Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson, Parálisis de Dejerine-Klumpke, Demencia por infartos múltiples, Demencia Semántica, Demencia Subcortical, Demencia con Cuerpos de Lewy, Ataxia Cerebelar Dentada, Atrofia Dentatorubral, Dermatomiositis, Dispraxia del Desarrollo, Síndrome de Devic, Neuropatía Diabética, Esclerosis Difusa, Disautonomía, Disgrafía, Dislexia, Disfagia, Dispraxia, Disinergia Cerebelosa Mioclónica, Disinergia Cerebelosa Progresiva, Distonías, Epiléptica Infantil Temprana, Encefalopatía, Síndrome de la silla vacía, Encefalitis letárgica, Encefalocele, Encefalopatía, Angiomatosis Encefalotrigeminal, Epilepsia, Parálisis de Erb-Duchenne y Dejerine-Klumpke, Parálisis de Erb, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Fahr, Síncope, Disautonomía Familiar, Hemangioma Familiar, Calcificación Idiopática Familiar de Ganglios basales, Parálisis Familiar Periódica, Parálisis Familiar Espástica, Convulsiones Febriles, Síndrome de Fisher, Síndrome Infantil de Floppy, Ataxia de Friedreich, Demencia Frontotemporal, Enfermedad de Gaucher, Síndrome de Gerstmann, Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Arteritis de Células Gigantes, Enfermedad de Inclusión de Células Gigantes, Leucodistrofia de Células Globoides, Neuralgia Glosofaríngea, Síndrome de Guillain-Barre, Enfermedad de Hallervorden-Spatz, lesiones de la Cabeza, Cefalea Hemicránea Continua, Espasmos Hemifaciales, Hemiplejia Alternante, Neuropatías Hereditarias, Paraplejia Espástica Hereditaria, Heredopatía Atáctica Polineuritiforme, Herpes Zoster, Herpes Zoster Ótico, Síndrome de Hirayama, Síndrome de Holmes-Adie, Holoprosencefalia asociada al HTLV-1, Mielopatía, Enfermedad de Huntington, Hidranencefalia, Hidrocéfalo, Hidrocéfalo con Presión Normal, Hidromelia, Hiperactividad, Hipercortisolismo, Hipersomnia, Hipertonía, Hipotonía Infantil, Hipoxia, Encefalomielitis Mediada por Respuesta Inmunitaria, Miositis por Cuerpos De Inclusión, Incontinencia Pigmenti, Hipotonía Infantil, Distrofia Neuroaxonal Infantil, Enfermedad Infantil por Almacenamiento de Ácido Fitánico, Enfermedad de Refsum Infantil, Espasmos Infantiles, Miopatía Inflamatoria, Lipodistrofia Intestinal, Quistes Intracraneanos, Hipertensión Intracraneana, Síndrome de Isaac, Síndrome de Joubert, Síndrome de Kearns-Sayre, Enfermedad de Kennedy, Síndrome de Kinsbourne, Síndrome de

Kleine-Levin, Síndrome de Klippel-Feil, Síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS), Síndrome de Klüver-Bucy, Síndrome de Korsakoff, Síndrome Amnésico, Enfermedad de Krabbe, Enfermedad de Kugelberg-Welander, Kurú, Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, Síndrome de Landau-Kleffner, Atrapamiento del nervio cutáneo lateral femoral, Síndrome Medular Lateral, Discapacidad de Aprendizaje, Enfermedad de Leigh, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Lesch-Nyhan, Leucodistrofia, Síndrome de Levine-Critchley, Demencia con Cuerpos de Lewy, Enfermedades por Almacenamiento de Lípidos, Lisencefalia, Síndrome de Enclaustramiento, Enfermedad de Lou Gehrig, Secuelas del Lupus Neurológico, Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad de Lyme, Enfermedad Machado-Joseph, Macroencefalia, Manía, Megaloencefalia, Síndrome de Melkersson-Rosenthal, Meningitis y Encefalitis, Enfermedad de Menkes, Meralgia Parestésica, Leucodistrofia Metacromática, Microcefalia, Migraña, Síndrome de Miller Fisher, Infartos mínimos, Miopatías Mitocondriales, Síndrome de Mobius, Amiotrófia Monomélica, Enfermedad de la Neurona Motora, Enfermedad de Moyamoya, Mucolipidosis, Mucopolisacaridosis, Neuropatía Motora Multifocal, Demencia por Múltiples Infartos, Esclerosis Múltiple, Atrofia de Múltiples Sistemas, Atrofia de Múltiples Sistemas con Hipotensión Ortostática, Distrofia Muscular, Miastenia Congénita, Miastenia Gravis, Esclerosis Mielinoclástica Difusa, Encefalopatía Mioclónica de los Niños, Mioclono, Miopatía, Miopatía Congénita, Miopatía Tirotóxica, Miotonía, Miotonía Congénita, Narcolepsia, Neuroacantósis, Neurodegeneración Cerebral por Acumulación de Hierro, Neurofibromatosis, Síndrome Neuroléptico Maligno, Complicaciones Neurológicas del SIDA, Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad de Lyme, Consecuencias Neurológicas de la infección por Citomegalovirus, Manifestaciones Neurológicas de la Enfermedad de Pompe, Secuelas Neurológicas del Lupus, Neuromielitis Óptica, Neuromiotonía, Lipofuscinosis Neuronal Ceroide, Trastornos de la Migración Neuronal, Neuropatía Hereditaria, Neurosarcoidosis, Neurotoxicidad, Nevo Cavernoso, Enfermedad de Niemann-Pick, Hidrocéfalo con Presión Normal, Neuralgia Occipital, Obesidad, Secuela Oculta del Disrafismo Espinal, Síndrome de Ohtahara, Atrofia Olivopontocerebelosa, Opsoclonus Myoclonus, Hipotensión Ortostática, Síndrome de O'Sullivan-McLeod, Síndrome de Uso Excesivo, Dolor Crónico, Neurodegeneración Asociada a la Pantotenato Quinasa, Síndromes Paraneoplásicos, Parestesias, Enfermedad de Parkinson, Coreoatetosis paroxística, Hemicránea paroxística, Síndrome de Parry-Romberg, Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Síndrome de Pena Shokeir II, Quiste Perineural, Parálisis Periódica, Neuropatía Periférica, Leucomalacia Periventricular, Estado Vegetativo Persistente, Trastornos Profundos del Desarrollo, Enfermedad por Almacenamiento de Ácido Fitánico, Enfermedad de Pick, Síndrome del

Nervio Pinzado por el Músculo Piriforme, Tumores de la Pituitaria, Enfermedad de Pompe, Porencefalia, Neuralgia post herpética, Encefalitis postinfecciosa, Síndrome post Polio, Hipotensión Postural, Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática, Atrofia Dentatum Primaria, Esclerosis Lateral Primaria, Afasia Progresiva Primaria, Enfermedad por Priones, Atrofia Hemifacial Progresiva, Ataxia Locomotriz Progresiva, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, Poliodistrofia Esclerosante Progresiva, Parálisis Supranuclear Progresiva, Prosopagnosia, Pseudotumor Cerebri, Síndrome de Ramsay Hunt (anteriormente conocido como), Síndrome de Ramsay Hunt II (anteriormente conocido como), Encefalitis de Rasmussen, Síndrome de Distrofia Simpática Refleja, Enfermedad de Refsum, Enfermedad de Refsum Infantil, Trastornos de Movimientos Repetitivos, Lesiones por Estrés Repetitivo, Síndrome de Piernas Inquietas, Mielopatías Asociadas a Retrovirus, Síndrome de Rett, Síndrome de Reye, Síndrome de Riley-Day, Quistes en la Raíz del Nervio Sacro, Mal de San Vito, Enfermedad de la Glándula Salival, Enfermedad de Sandhoff, Enfermedad de Schilder, Esquizencefalia, Enfermedad de Seitelberger, Trastornos Convulsivos, Demencia Semántica, Displasia Septo-Óptica, Síndrome del Bebé Sacudido, Síndrome de Shingles Shy-Drager, Síndrome de Sjogren, Apnea de Sueño, Enfermedad del Sueño, Síndrome de Sotos, Espasticidad, Espina Bífida, Infarto de la Médula Espinal, Lesión de la Médula Espinal, Tumores de la Médula Espinal, Atrofia Muscular Espinal, Atrofia Espinocerebelosa, Degeneración Espinocerebelar, Síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, Síndrome de Stiff-Person, Degeneración Estriatonigral, Infarto Cerebral, Síndrome de Sturge-Weber, Panencefalitis Esclerosante Subaguda, Encefalopatía Arteriosclerótica Subcortical, Cefalea SUNCT, Trastornos de la Deglución, Corea de Sydenham, Síncope, Esclerosis Espinal Sifilítica, Siringohidromielia, Siringomielia, Lupus Eritematoso Sistémico, Disquinesia Tardía de Tabes Dorsalis, Quistes de Tarlov, Enfermedad de Tay-Sachs, Arteritis Temporal, Síndrome de la Médula Espinal Atada, Miotonía de Thomsen, Síndrome de la Salida Torácica, Miopatía Tirotóxica, Tic Doloroso, Parálisis de Todd, Síndrome de Tourette, Ataque de Isquemia Transitoria, Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, Mielitis Transversa, Lesión Cerebral Traumática, Temblor, Neuralgia del Trigémino, Paraparésis Espástica Tropical, Esclerosis Tuberosa, Tumor Vascular Eréctil, Vasculitis que incluyen la Arteritis Temporal, Enfermedad de Von Economo, Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), Enfermedad de Von Recklinghausen, Síndrome de Wallenberg, Enfermedad de Werdnig-Hoffman, Síndrome de Wernicke-Korsakoff, Síndrome de West, Latigazo, Enfermedad de Whipple, Síndrome de Williams, Enfermedad de Wilson, Atrofia Muscular Espinal y Bulbar Ligada al X, o Síndrome de Zellweger.

En ciertas modalidades, la enfermedad o el trastorno es al menos uno de enfermedad de Huntington, distrofia muscular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Batten, lesiones de la médula espinal y el cerebro, trastornos convulsivos, epilepsia, tumores cerebrales, meningitis, enfermedades autoinmunitarias tal como la esclerosis múltiple, Neurofibromatosis, Depresión, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Malformaciones Arteriovenosas, Aneurisma cerebral, fístulas Arteriovenosas de la Duramadre, Cefalea, Trastornos de la Memoria, Neuropatía Periférica, Neuralgia post Herpética, Tumor de la Médula Espinal, Infarto Cerebral.

En ciertas modalidades, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad relacionada con la acumulación o agregación de Tau en un sujeto, por ejemplo, una célula, un tejido, un mamífero o un paciente humano; el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, como se describe en la presente descripción, o una composición que comprende una cantidad eficaz de este y una cantidad eficaz o sinérgica de otro agente bioactivo a un sujeto que lo necesite, en donde la composición que comprende este es eficaz para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad relacionada con acumulación o agregación de Tau en el sujeto mediante degradación/inhibición de Tau.

En ciertas modalidades, la enfermedad a tratar es un trastorno neurológico. En una modalidad preferida, el sujeto es un humano.

En ciertas modalidades adicionales, el agente bioactivo adicional es un agente antineurodegenerativo.

En aspectos alternativos, la presente descripción se refiere a un método para tratar un estado de enfermedad mediante la degradación de una proteína o polipéptido a través del cual se modula un estado o afección de enfermedad, que comprende la administración a dicho paciente o sujeto de una cantidad eficaz de al menos un compuesto, como se describió anteriormente, opcionalmente en combinación con un agente bioactivo adicional. El método de acuerdo con la presente descripción puede usarse para tratar un gran número de estados o afecciones de enfermedades neurológicas, en virtud de la administración de cantidades eficaces de al menos un compuesto descrito en la presente descripción.

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

Kits

En otro aspecto, la descripción proporciona kits que comprenden compuestos o composiciones como se describe en la presente descripción. El kit puede promoverse, distribuirse, o venderse como una unidad para realizar los métodos de la presente descripción. Además, los kits de la presente descripción pueden contener, preferentemente, instrucciones que describen un uso adecuado. Tales kits pueden usarse convenientemente, por ejemplo, en entornos clínicos, para tratar pacientes con trastornos Neurológicos.

Ejemplos

Los compuestos PROTAC de la presente descripción son eficaces en la degradación de Tau. Los compuestos ilustrativos se presentan en las Tablas 1 y 2 con datos in vitro de algunos compuestos seleccionados en las Tablas 2 y 3 que muestran la degradación de la proteína Tau. *Los estudios in vivo* que demuestran la degradación de la proteína Tau se ilustran en la Figura 1.

Métodos Generales se Síntesis Química

La síntesis de los compuestos quiméricos reivindicados puede realizarse de acuerdo con los procedimientos generales de síntesis conocidos en la literatura. Las rutas de síntesis mostradas en los esquemas en la presente descripción se describen como uno de los métodos que pueden usarse para obtener los compuestos deseados. Además, otros métodos pueden usarse por los expertos en la técnica de síntesis. La ULM y la PTM descritas en los esquemas solo representan una de muchas ULM y PTM en esta aplicación.

Métodos LC-MS para análisis de pureza (control de calidad)

Métodos LCMS:

Instrumentaciones: Espectrómetro de masa Agilent infinity 1260 LC; Agilent 6230 TOF

El análisis se conduce en una columna Poroshell 120 EC C18 (50 mm x 3.0 mm diámetro interno 2.7 μm diámetro de empaquetamiento) a 45°C.

Los disolventes usados son:

A = 0.1 % v/v solución de ácido fórmico en agua.

B = 0.1 % v/v solución de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado es como sigue:

Tiempo (minutos)	Velocidad de Flujo (mL/min)	% A	% B
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
4.0	1	1	99
4.1	1	95	5
4.5	1	95	5

La detección por UV es una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y el espectro de masa se registra en un espectrómetro de masa mediante el uso del modo de ionización por electroaspersión positiva.

Abreviaturas:

ACN: acetonitrilo

Boc_2O: di-tert-butil dicarbonato

DCM: diclorometano.

DIPEA: *N*,*N*-diisopropiletilamina

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMF: *N*,*N*-dimetilformamida

EA: acetato de etilo

HATU: 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

Min: minutos

MTBE: metil tert-butil éter

PE: éter de petróleo

RT: temperatura ambiente

SPB: perborato de sodio

tBu: tert-butilo

TBACl: cloruro de tetra-butil amonio

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía de capa fina

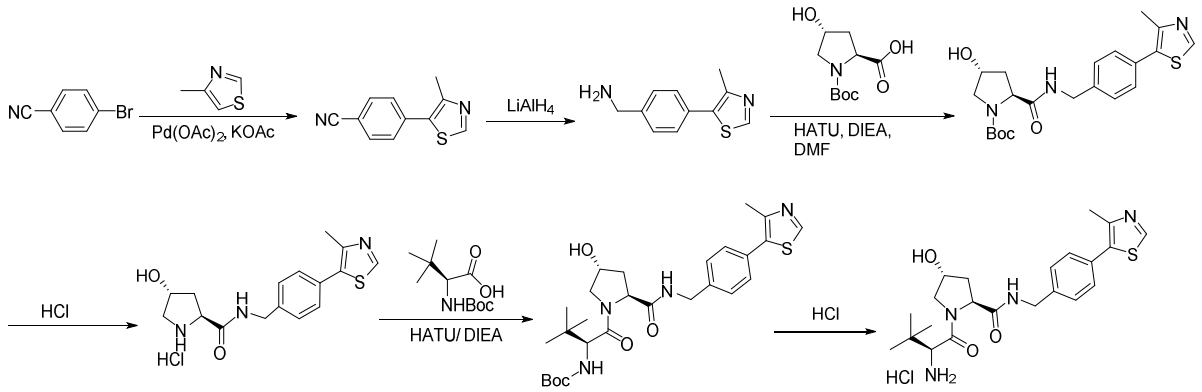
TMS: trimetilsililo

t_R: tiempo de retención

TsCl: cloruro de p-tolueno sulfonilo

Intermediarios de la porción de direccionamiento de la ligasa de ubiquitina E3 (ULM) y de la porción de direccionamiento a la proteína (PTM)

Producto intermedio 1: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (ULM-1)



Etapa 1: Preparación de 4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)benzonitrilo

A una solución agitada de 4-bromobenzonitrilo (20 g, 109.88 mmol) en DMA (250 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 4-metil-1,3-tiazol (21.88 g, 220.67 mmol), acetato de paladio (II) (743 mg, 3.31 mmol) y acetato de potasio (21.66 g, 220.71 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 150 ºC y se agitó a esta temperatura por 5 horas, en cuyo momento LC-MS indicó el completamiento de la reacción. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 1 L de agua y se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo, que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo, v: v = 1:5) para dar el compuesto del título (rendimiento: 91%) como un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de [4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metanamina

A una solución agitada de 4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)benzonitrilo (35 g, 174.77 mmol) en tetrahidrofurano (1000 mL) se añadió $LiAlH_4$ (20 g, 526.32 mmol) en porciones a 0ºC en 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60 ºC por 3 horas, en cuyo momento LC-MS indicó el completamiento de la reacción. La mezcla se enfrió hasta 0ºC, se inactivó por la

adición de agua (20 mL, añadido lentamente), solución ac. de NaOH (15%, 20 mL) y agua (60 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo, que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol (v:v = 10:1)) para dar el compuesto del título (rendimiento: 56%) como un sólido amarillo.

Etapa 3: Preparación de tert-butilo (2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato

A una solución agitada de ácido (2S,4R)-1-[(tert-butoxi)carbonil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (2.7 g, 11.68 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió DIPEA (2.52 g, 19.50 mmol), HATU (4.47 g, 11.76 mmol) y [4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metanamina (2 g, 9.79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, en cuyo momento LC-MS indicó el completamiento de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo, que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol (v:v = 20:1)) para dar el compuesto del título (rendimiento: 56%) como un sólido amarillo.

Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro

A un frasco de fondo redondo de 1L que contiene tert-butilo (2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (45 g, 107.78 mmol) en dioxano se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (4N, 300 mL). La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el producto del título (rendimiento: 98%) como un sólido amarillo.

Etapa 5: Preparación de tert-butilo N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato

A una solución agitada de (2S)□2□ácido {[(tert□butoxi)carbonil]amino}□3,3□dimetilbutanóico (15.7 g, 68.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 mL) se añadió DIPEA (29.2 g, 225.9 mmol), HATU (25.9 g, 68.1 mmol) y (2S,4R)□4□hidroxi□N□{[4□(4□metil□1,3□tiazol□5□il)-fenil]metil} pirrolidina□2□carboxamida hidrocloruro (20.0 g, 56.5 mmol) a temperatura ambiente.

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, LC-MS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo, que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo (v:v = 2:1)) para dar el compuesto del título (rendimiento: 51%) como un sólido amarillo.

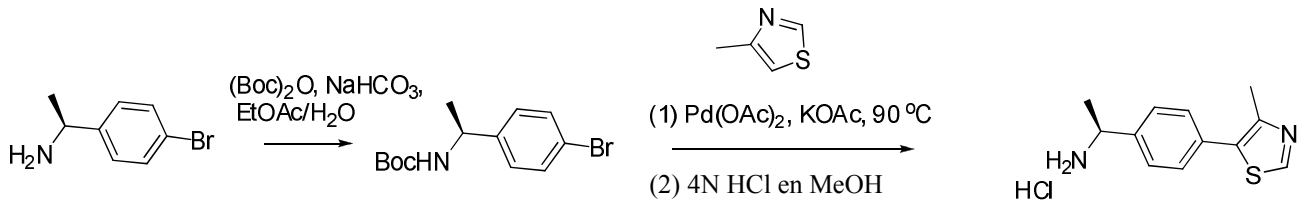
Etapa 6: Síntesis de (2S, 4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (ULM-1)

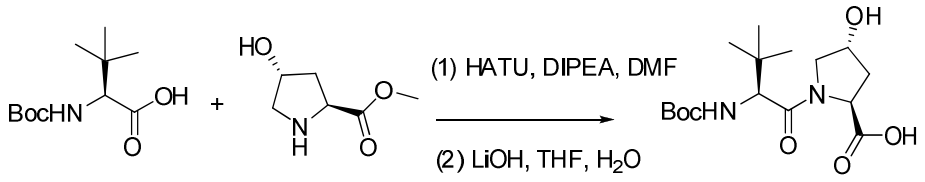
A una solución agitada de tert-butilo N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato (12 g, 22.61 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4N, 80 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, en cuyo momento LC-MS indicó el completamiento de la reacción. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración para dar el producto del título (rendimiento: 48%) como un sólido amarillo.

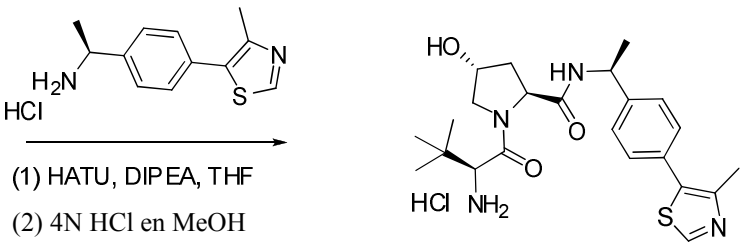
d: 48%) como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.84-9.82 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 4H), 4.71-4.41 (m, 4H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.60-2.58 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 2H), 1.19-1.12(m, 9H). LC-MS (ES^+): m/z 431.11 [MH^+], t_R = 0.73 min.

Producto intermedio 2: (*2S*,*4R*)-1-[(*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil]-pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (ULM-2)







Etapa 1: Preparación de (*S*)-*tert*-butilo -1-(4-bromofenil)-etilo carbamato

A una mezcla de (*S*)-1-(4-bromofenil)etanamina (3.98 g, 19.9 mmol) y $NaHCO_3$ (1.24 g, 14.8 mmol) en H_2O (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (5.20 g, 23.8 mmol) a 5°C. La reacción continuó reaccionando por 2 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se recogió y se suspendió en una mezcla de hexano (10 mL) y H_2O (10 mL) por 0.5 horas. La mezcla se filtró y el sólido se recogió y se secó en un horno a 50°C para lograr el compuesto del título como un sólido blanco (5.9 g, 98.7%).

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 4.55-4.60 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (br, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

Etapa 2: Preparación de (*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etanamina hidrocloruro

Una mezcla de (*S*)-*tert*-butilo -1-(4-bromofenil)-etilo carbamato (4.0 g, 13.3 mmol), 4-metiltiazol (2.64 g, 26.6 mmol), acetato de paladio (II) (29.6 mg, 0.13 mmol) y acetato de potasio (2.61 g, 26.6 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 90°C bajo N_2 por 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. Al filtrado se añadió H_2O (50 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno a 50°C para lograr (*S*)-*tert*-butilo 1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etilcarbamato (3.48 g, 82.3%) como un sólido gris.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 4.64-4.68 (m, 1H), 7.23 (br d, 0.5H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (br d, 0.5H), 8.99 (s, 1H); LC-MS $[M+1]^+$: 319.5

Este material sólido (1.9 g, 6.0 mmol) se disolvió en 4N hidrocloruro en metanol (5 mL, 20 mmol, preparado a partir de cloruro de acetilo y metanol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3h luego se concentraron y trituraron con éter. La mezcla se filtró y el sólido se recogió y se secó en un horno a 60°C para lograr (*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etanamina hidrocloruro (1.3 g, 85%) como un sólido verde claro.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.41-4.47 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz), 8.75 (s, 3H), 9.17 (s, 1H); LC-MS $[M+1]^+$: 219.2

Etapa 3: Preparación de ácido (*2S, 4R*)-1-{(*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico

HATU (2.15 g, 5.7 mmol) se añadió a una solución de (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,3-dimetilbutanóico ácido (1.25 g, 5.4 mol), (*2S,4R*)-metilo 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0.98 g, 5.4 mmol) y DIPEA (2.43 g, 18.9 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 4). La capa orgánica combinada se lavó con 5% cítrico ácido (10 mL x 2), solución de $NaHCO_3$ saturada (10 mL x 2), salmuera (10 mL x 2) y se secó sobre Na_2SO_4. La solución orgánica se filtró y se concentró para lograr (*2S, 4R*)-metilo 1-{(*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato como un aceite amarillo pálido (1.93 g, 100% de rendimiento). Este producto crudo (1.93 g) e hidrato de hidróxido de litio (2.2 g, 54 mmol) se llevaron a THF (20 mL) y H_2O (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. THF se eliminó por concentración. El residuo se diluyó con agua helada (10 mL) y se ajustó lentamente a pH 2-3 con 3N HCI. La suspensión resultante se filtró, se lavó con H_2O (6 mL × 2). El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno a 50°C para lograr el compuesto del título como un sólido blanco (1.4 g, 75% para dos etapas).

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.94 (s, 9H).

Etapa 4: Preparación de (*2S,4R*)-1-[(*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil]-pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (ULM-2)

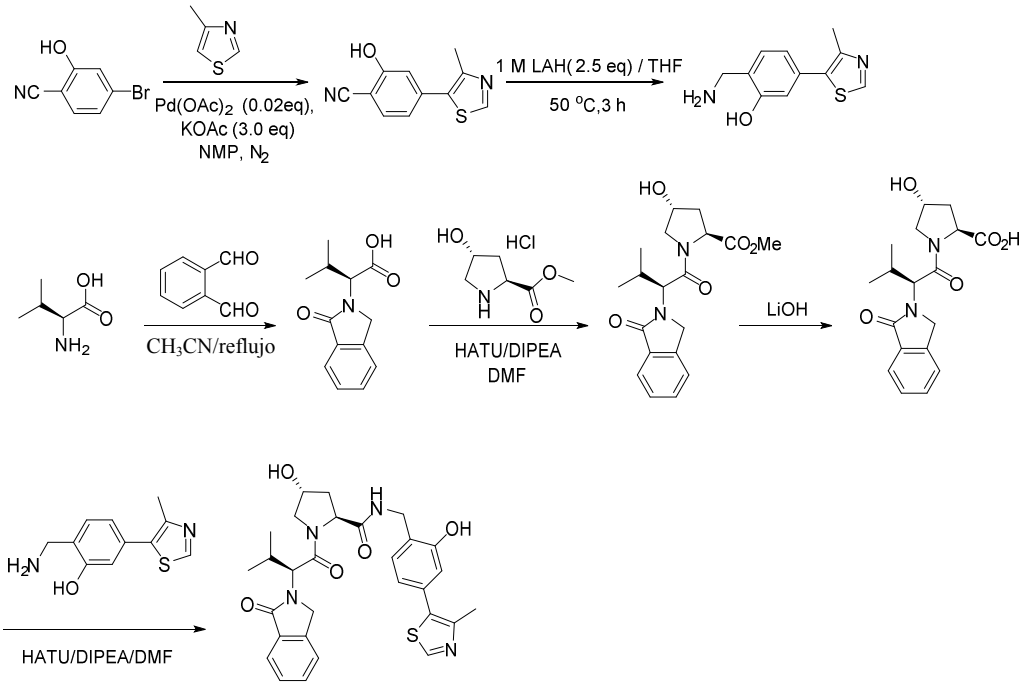
HATU (1.6 g, 4.2 mmol) se añadió a una solución agitada que contiene ácido (*2S, 4R*)-1-{(*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (1.21 g, 3.5 mmol), (*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etanamina hidrocloruro (0.9 g, 3.5 mmol), y DIPEA (1.36 g, 10.5 mmol) en THF anhidro (15 mL) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se continuó agitando por 2 horas. TLC mostró que la reacción se completó. THF se eliminó por concentración. Al residuo se añadió agua (15 mL) y la mezcla resultante se agitó por 4 horas. La mezcla resultante se filtró. El sólido se recogió y se secó en un horno a 50°C para dar un sólido blanco. Este sólido se llevó a metanol (10 mL) y se añadió carbono activado (150 mg). La mezcla resultante se calentó a 80°C y se agitó por 1h. La mezcla se filtró mientras estaba caliente. Se añadió agua (5 mL) al filtrado a 80 ºC. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 18 horas. La suspensión se filtró. El sólido se recogió y se secó en un horno a 50°C para lograr *tert*-butil-{(*S*)-1-[(*2S,4R*)-4-hidroxi]-2-[(*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-etilcarbamoil]pirrolidin-1-il}-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il-carbamato (1.41 g, 74.2%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.05 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.51 (br, 1H), 4.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz 1H), 8.68 (s, 1H).

Este sólido (1.04 g, 1.9 mmol) se disolvió en 4N cloruro de hidrógeno en metanol (3.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró para eliminar todos los compuestos volátiles bajo presión reducida para dar un sólido amarillo claro. El sólido se añadió a TBME (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se recogió y se secó en un horno a 50°C para lograr el compuesto del título (0.92 g, 100%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.03 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 4.31 (br, 1H), 4.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (br, 3H), 8.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 170.7, 167.1, 153.0, 146.5, 145.7, 132.5, 129.4, 129.3, 126.9, 69.4, 59.3, 58.5, 56.9, 48.3, 38.4, 34.8, 26.6, 23.0, 15.7; LC-MS $[M+1]^+$: 445.6

Producto intermedio 3: (2S,4R)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4- (4-metiltiazol-5-il)bencil)-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida (ULM-3)



Etapa 1: Preparación de 2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il) benzonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (15 g, 76 mmol), 4-metiltiazol (14 mL, 152 mmol), KOAc (14.9 g, 152 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0.34g, 1.52 mmol) en NMP seco (125 mL) se agitó a 110 ºC por 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla primero se enfrió hasta la temperatura ambiente, luego se particionó entre EtOAc y agua. La fracción orgánica combinada se filtró y el filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (100 mL) y se evaporó nuevamente para lograr el producto crudo. El producto crudo se trató con MeOH frío (80 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con MeOH (20 mL), y se secó bajo vacío para lograr el compuesto del título como un sólido amarillo claro (10.5 g, 64 %).

LC/MS: 217.2 $[M+1]^+$.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ2.49(s, 3H), 7.07(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.13(d, J=1.6Hz, 1H), 7.70(d, J=8.0 Hz,1H), 9.07(s, 1H), 11.34 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol

A una solución de 2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)benzonitrilo (2.9 g, 13.41 mmol) en THF seco (150 mL), se añadió $LiAlH_4$ (1.5 g, 40.23 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 50 ºC por 3h bajo atmósfera de nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada luego se añadió $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (5 g) cuidadosamente y se agitó a esta temperatura por 1h. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con 10% MeOH en DCM

cuatro veces. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol crudo como un sólido amarillo claro (2.0 g, 68%). Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS: 221.2$[M+H]^+$.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d6): δ2.43 (s, 3H), 3.54 (br, 2H), 6.11 (d, J=7.2Hz ,1H), 6.40 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de ácido (S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il) butanoico

L-Valina (4.37 g, 37.3 mmol) se añadió a una solución de dicarboxaldehído ftálico (5.0 g, 37.3 mmol) en acetonitrilo (350 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo por 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a pesar de que estaba caliente y el filtrado se enfrió hasta la temperatura ambiente lentamente. El precipitado resultante se filtró y se secó para lograr ácido (S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoico como un sólido blanco (6.45 g, 74 %).

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.85(d, J=6.8Hz, 3H), 1.0(d, J=6.8Hz, 3H), 2.25-2.34(m, 1H), 4.51(d, J=4.4Hz, 1H), 4.54(d, J=3.6Hz, 1H), 4.64(d, J=18.0Hz,1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.63 (d, J=3.6 Hz, 2H), 7.72(d, J=7.6Hz, 1H), 13.01(br, 1H).

Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-metilo 4-hidroxi-1-((S)- 3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxilato

A una solución que contiene ácido 4-hidroxi-L-prolina metilo éster hidrocloruro (1.0 g, 5.52 mmol), (S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoico (1.16 g, 4.97 mmol), y DIPEA (2.58 g, 20 mmol) en DMF seco (15 mL) se añadió HATU (3.8 g, 10 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice mediante el uso de 30-50% EtOAc en hexano como eluyente para lograr el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1.21g, 67.6%).

LCMS: 361.3$[M+1]^+$.

Etapa 5: Preparación de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2 -(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxílico

Una mezcla que contiene (2S,4R)-metil 4-hidroxi-1-((S)- 3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxilato (1.2 g, 3.33 mmol), $LiOH{\cdot}H_2O$ (559 mg, 13.32 mmol) en THF (20 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se acidificó con 1N HCl to pH 1-2, y se extrajo con

EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para lograr el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1.05 g, 91% de rendimiento).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ0.91 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 3 H), 2.30 (dd, J=8.4,2.8 Hz, 2H), 2.44-2.50 (m, 1H), 3.75 (dd, J=11.2, 3.2 Hz, 1H),4.42 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.66 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.75 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.83 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H).

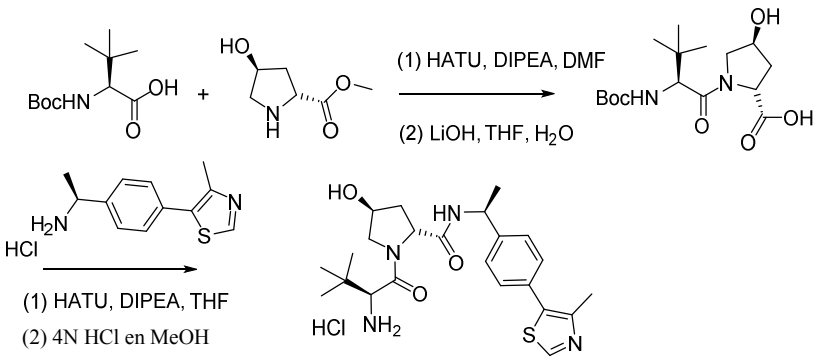
Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4- (4-metiltiazol-5-il)bencil)-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida

A una solución que contiene ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxílico (1.0 g, 2.89 mmol), 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol (954 mg, 4.33 mmol), y DIPEA (1.5 g, 11.55 mmol) en DMF (20 mL) se añadió HATU (2.2 g, 5.77 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1h. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice mediante el uso de 2-5% MeOH en DCM para lograr el compuesto del título como un sólido amarillo claro (650 mg, 43% de rendimiento).

LCMS: 549.2$[M+H]^+$

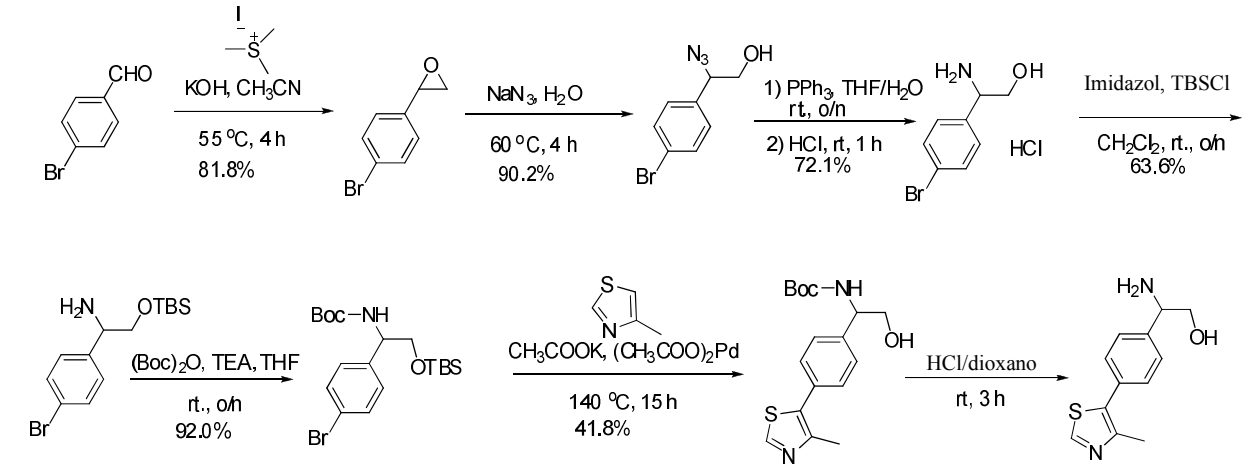
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): δ0.80 (d,J=6.8Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.8Hz ,3 H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 4H), 3.61 (dd, J=11.6, 3.6 Hz ,1H), 4.29-4.37 (m, 2H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.47-4.50 (m, 2H), 4.64-4.69 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.90 (dd, J=8.0, 2.0 Hz,1H), 7.01 (d, J=2,0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz , 1H), 8.03 (t, J=6.4Hz , 1H), 8.66 (s, 1H),9.27 (br, 1H).

Producto intermedio 4: (*2R*,*4S*)-1-[(*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(*S*)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil]-pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (ULM-4)



Este compuesto se sintetizó mediante el uso del mismo método como se describió en la preparación de ULM-2 mediante el uso de (*2R,4S*)-metilo 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 9H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.06 (br, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 10.02 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+$: 445.3

Producto intermedio 5 y Producto intermedio 6: *tert*□butil-N□[(2S)□1□[(2S,4R)□4□hidroxi□2□{[(1R)□2□hidroxi□1□[4□(4□metil□1,3□tiazol□5□il)fenil]etil]carbamoil}pirrolidin□1□il]□3,3□dimetil□1□oxobutan□2□il]carbamato (ULM-5-A) y *tert*□butilo N□[(2S)□1□[(2S,4R)□4□hidroxi□2□{[(1S)□2□hidroxi□1□[4□(4□metil□1,3□tiazol□5□il)fenil]etil]carbamoil}pirrolidin□1□il]□3,3□dimetil□1□oxobutano□2□il]carbamato (ULM-5-B)



ULM-5-A + **ULM-5-B**

Etapa 1: La síntesis de 2-(4-bromofenil)oxirano

Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (2.52 g, 13.6 mmol), yoduro de trimetilsulfonio (2.87 g, 14.1 mmol), agua (0.65 mL, 36.1 mmol) e hidróxido de potasio (1.56 g, 27.7 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó hasta 55 ^{o}C por 4 horas. La solución resultante se particionó entre agua y éter de dietilo, y la capa orgánica se lavó con agua, ácido hidroclórico diluido, y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El producto crudo de 2-(4-bromofenil)oxirano (2.20 g, 81.8% de rendimiento) se obtuvo por eliminación del solvente orgánico bajo presión reducida, que se usó para la siguiente reacción sin purificación.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.74 (1H, q, J = 2.8 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 5.2 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 4.0 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz).

Etapa 2: La síntesis de 2-azido-2-(4-bromofenil)etanol

A una suspensión agitada de 2-(4-bromofenil)oxirano (5.0 g, 25.3 mmol) en agua destilada (70 mL) se añadió acida de sodio (3.28 g, 50.5 mmol), la mezcla resultante se agitó a 60 °C por 4 horas y se monitoreó por TLC. Después de que se completó la reacción, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* para dar 2-azido-2-(4-bromofenil)etanol (5.5 g, 90.2 %) como un aceite amarillo pálido. El producto crudo se usó para la siguiente etapa directamente.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.94 (1H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 4.57 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 7.6 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Etapa 3: La síntesis de 2-amino-2-(4-bromofenil)etanol hidrocloruro

A una solución de 2-azido-2-(4-bromofenil)etanol (2.0 g, 8.30 mmol) en tetrahidrofurano (20.0 mL) y agua (5.00 mL) se añadió trifenilfosfina (4.35 g, 16.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y el solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se disolvió en HCl/ dioxano (4M, 10.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de concentrarse, el sólido se lavó con diclorometano para dar 2-amino-2-(4-bromofenil)etanol hidrocloruro (1.5 g, 72.1 % de rendimiento) como un sólido blancos.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 (2H, s), 4.28 (1H, s), 5.55 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.61 (3H, s); LC/MS 216.2 $[M+H]^{+}$.

Etapa 4: La síntesis de 1-(4-bromofenil)-2-(tert-butildimetilsililoxi)etanamina

A una solución de 2-amino-2-(4-bromofenil)etanol hidrocloruro (1.80 g, 7.17 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió imidazol (1.95 g, 2.87 mmol) y tert-butildimetilsililo cloruro

(TBSCl) (1.63 g, 10.8 mmol) at temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 mL x 3), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (petroéter/acetato de etilo = 5:1) para dar 1-(4-bromofenil)-2-(tert-butildimetilsililoxi)etanamina (1.50 g, 63.6%) como un sólido blanco.

LC/MS: 330.1 $[M+H]^+$;

Etapa 5: La síntesis de tert-butilo 1-(4-bromofenil)-2-(tert-butildimetilsililoxi)etilcarbamato

A una solución de 1-(4-bromofenil)-2-(tert-butildimetilsililoxi)etanamina (1.50 g, 4.56 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió trietilamina (0.69 g, 6.84 mmol) y di-tert-butilo dicarbonato (1.49 g, 6.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (petroéter/acetato de etilo = 100:1) para dar tert-butilo 1-(4-bromofenil)-2-(tert-butildimetilsililoxi)etilcarbamato (1.80 g, 92.0%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 (6H, d, J = 9.6 Hz), 0.86 (9H, s), 1.42 (9H, s), 3.65-3.70 (2H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J =8.8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz).

Etapa 6: La síntesis de tert-butilo 2-hidroxi-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-etilcarbamato

Una mezcla de *tert*-butilo 1-(4-bromofenil)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilcarbamato (4.0 g, 9.32 mmol), 4-metiltiazol (1.85 g, 18.6 mmol), acetato de potasio (1.82 g, 18.6 mmol), acetato de paladio (II) (0.11 g, 0.47 mmol) se disolvieron en dimetilacetamida y se agitó bajo argón. La mezcla se calentó hasta 140 °C y se agitó por 15 horas, luego se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo vacío para dar compuesto crudo que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (petroéter/acetato de etilo = 100:1) para dar *tert*-butilo 2-hidroxi-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil) etilcarbamato (1.30 g, 41.8%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.52 (2H, t, J =6.0 Hz), 4.55-4.58 (1H, m), 4.84 (1H, t, J =6.0 Hz), 7.30 (1H, d, J =8.0 Hz), 7.38-7.45 (4H, m), 8.99 (1H, s); LC/MS 335.2 $[M+H]^+$; Rt = 1.859 min

Etapa 7: La síntesis de 2-amino-2-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etanol hidrocloruro

El tert-butilo 2-hidroxi-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etilcarbamato (300 mg, 0.536 mmol) se disolvió en ácido hidroclórico/dioxano (5 mL, 4M). La reacción resultante mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente se concentró *al vacío* para dar 2-amino-2-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etanol hidrocloruro como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

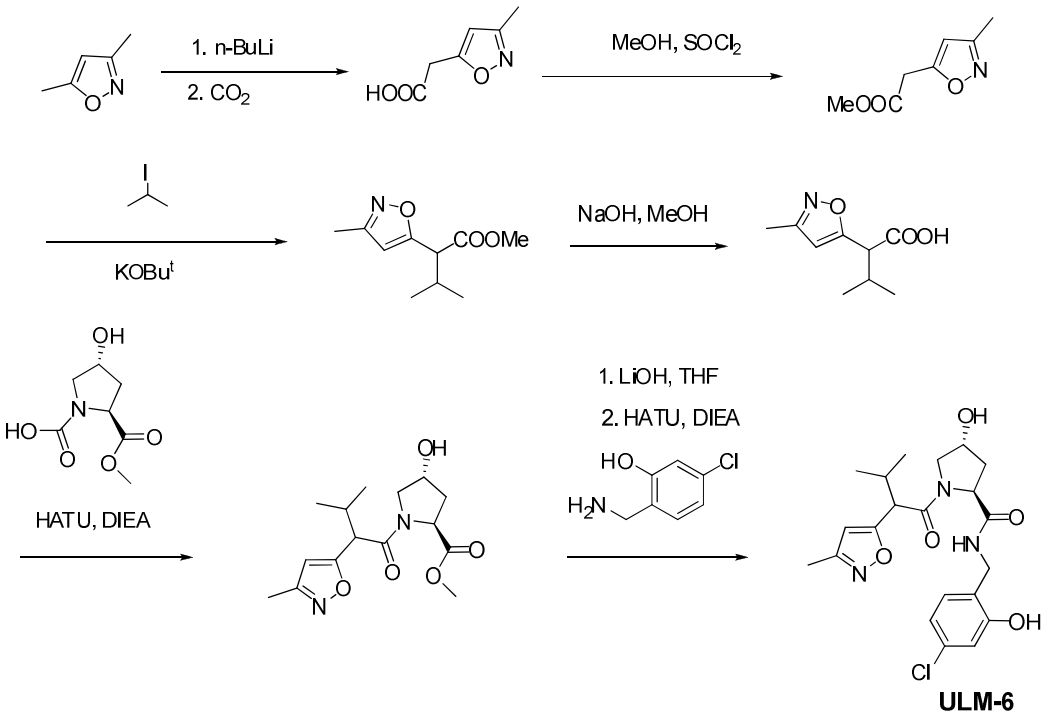
Etapa 8: La síntesis de *tert*□butilo N□[(2S)□1□[(2S,4R)□4□hidroxi□2□{[(1R)□2□hidroxi□1□[4□(4□metil□1,3□tiazol□5□il)fenil]etil]carbamoil}pirrolidin□1□il]□3,3□dimetil□1□oxobutan□2□il]carbamato (ULM-5-A) y *tert*□butilo N□[(2S)□1□[(2S,4R)□4□hidroxi□2□{[(1S)□2□hidroxi□1□[4□(4□metil□1,3□tiazol□5□il)fenil]etil]carbamoil}pirrolidin□1□il]□3,3□dimetil□1□oxobutan□2□il]carbamato (ULM-5-B)

Una solución de 2-amino-2-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etanol hidrocloruro (1000 mg, 3.70 mmol), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida hidrocloruro (EDCI) (995 mg, 5.19 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (695 mg, 5.19 mmol), ácido (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (1273 mg, 3.70 mmol) y trietilamina (747 mg, 7.40 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo argón, y luego se añadió agua (80 mL) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 5). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (diclorometil/metanol = 15:1) para dar tert-butilo (S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((R)-2-hidroxi-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (700 mg) como un aceite amarillo pálido y tert-butilo (S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((S)-2-hidroxi-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil) etilo carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (500 mg) como un aceite amarillo pálido.

ULM-5-A: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.77-1.83 (1H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.54-3.60 (4H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 4.50 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.78 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 4.81-4.88 (1H, m), 5.12-5.16 (1H, m), 6.46 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.36-7.46 (4H, m), 8.41 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.99 (1H, s); LC/MS 561.2 $[M+H]^+$; Rt = 1.897 min

ULM-5-B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.92-2.06 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.56-3.69 (4H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.36 (1H, s), 4.56 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.76-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 5.146 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.47 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.51 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.37 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.98 (1H, s); LC/MS 561.2 $[M+H]^+$; Rt = 1.887 min

Producto intermedio 7: (2S,4R)□N□[(4□cloro□2□hidroxifenil)metil]□4□hidroxi□1□[3□metil□2□(3□metil□1,2□oxazol□5□il)butanoil]pirrolidina□2□carboxamida (ULM-6)

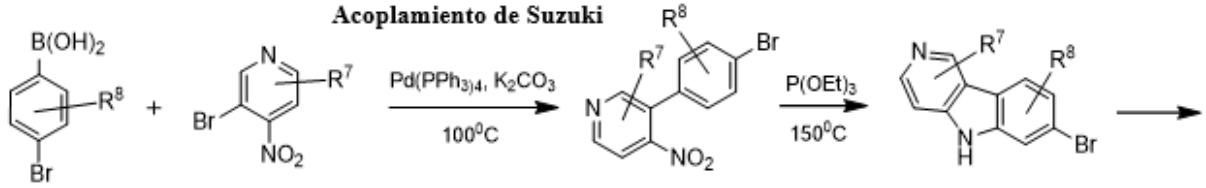


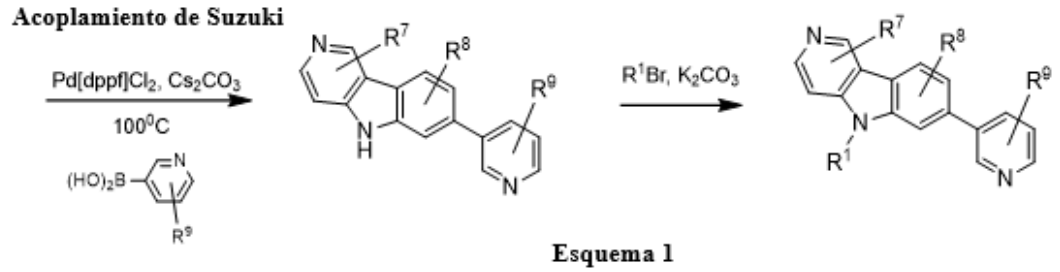
Este producto intermedio se preparó mediante el uso de la ruta sintética anterior. El ácido 3-metilisoxazol-5-acético se preparó de conformidad con la literatura (J. Org. Chem. 66, 6595-6603, 2001). La alquilación con 2-iodopropano se ha descrito en la literatura. El ULM-6 deseado se preparó mediante el uso del mismo método sintético como se describió en la preparación del producto intermedio ULM-3.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.33 (s, 0.5H), 9.20 (s, 0.5H), 8.07(t, J = 6.4 Hz, 0.5H), 7.83(t, J = 6.0 Hz, 0.5H), 6.99(dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.90(m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.02(s, 0.5H), 5.99(s, 0.5H), 5.80-5.83(m, 0.5H), 4.35(q, J = 6.4 Hz, 1.5), 4.16-4.25(m, 2H), 3.72-3.76(m, 0.5H), 3.61(d, J = 9.2 Hz, 1.0H), 3.51-3.55(m, 1.5H), 2.30-2.46(m, 2.5H), 2.26(s, 1.5H), 2.24(s, 1.5H), 1.95-2.05(m, 1H), 1.01(d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 0.82-0.87(m, 4.5H); LC-MS 436.1 $[M+1]^+$; Rt =3.57 min.

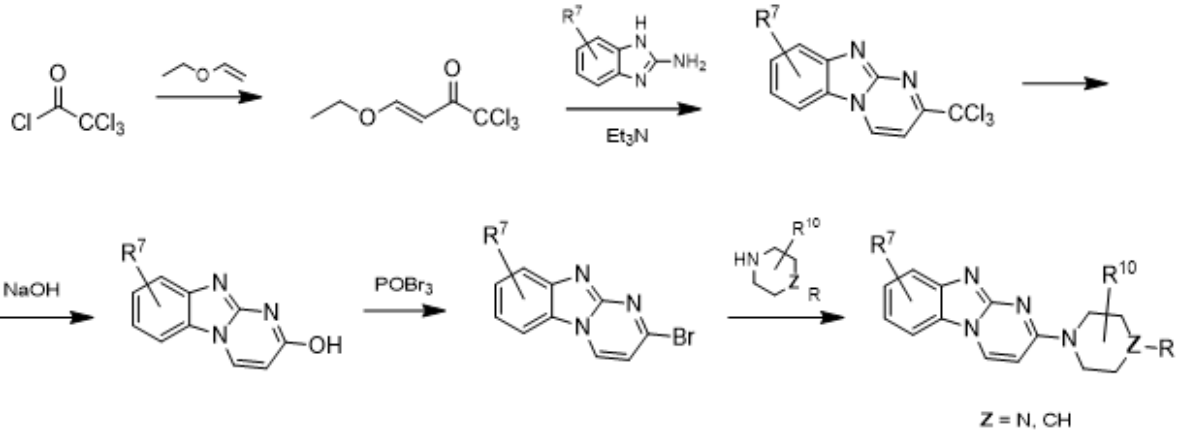
PTM síntesis:

Las modalidades preferidas de PTM de la presente descripción pueden prepararse de acuerdo con las rutas sintéticas en los esquemas 1-3 más abajo. Estas rutas pueden modificarse y adaptarse a la síntesis de la modalidad particular de PTM mediante el uso de los métodos generales conocidos por los expertos en la técnica.

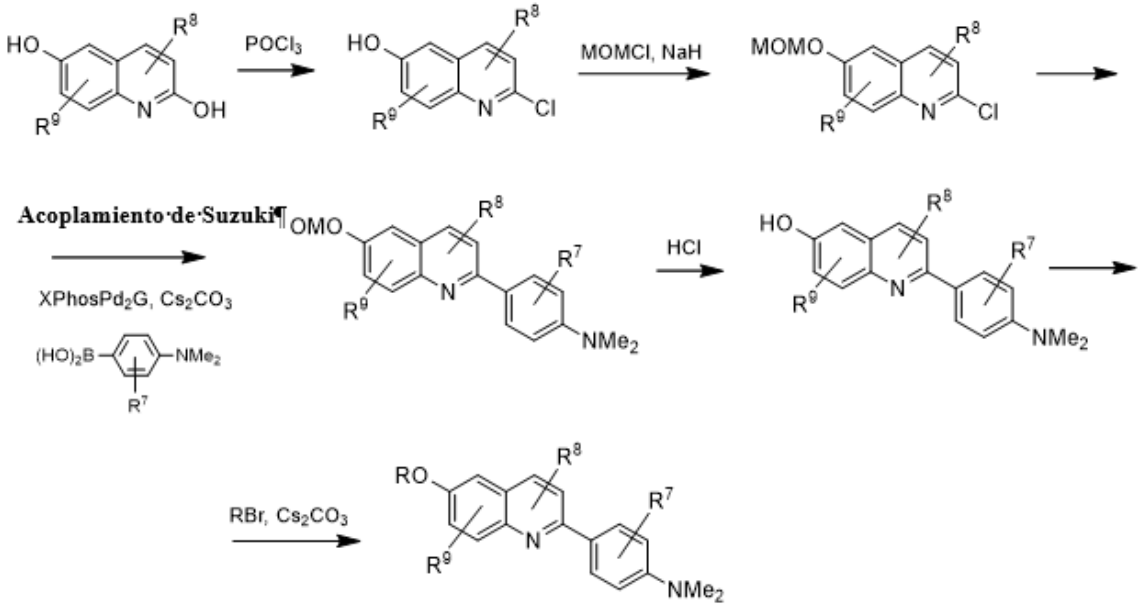




Esquema 1



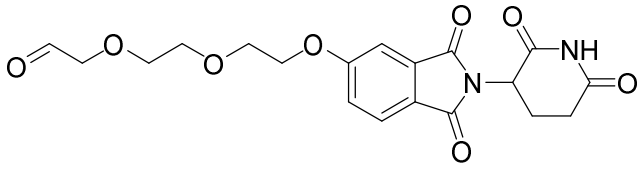
Esquema 2



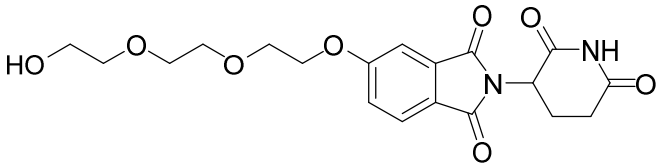
Esquema 3

Síntesis de PROTAC ilustrativo:

Producto intermedio 1

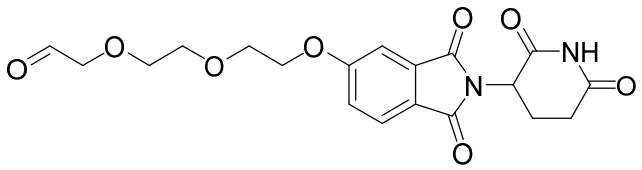


Etapa 1: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona



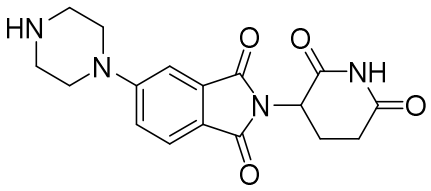
A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (500 mg, 1.82 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron K_2CO_3 (756 mg, 5.47 mmol) y 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etilo 4-metil-bencenosulfonato (832 mg, 2.73 mmol) a 25ºC. La solución resultante se agitó a 70 ºC por 5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con H_2O (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó con columna de gel de sílice para lograr el producto deseado (95 mg, 13% de rendimiento).

Etapa 2: 2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)acetaldehído



A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (95 mg, 0.23 mmol) en CH_3CN (5 mL) se añadió IBX (130 mg, 0.46 mmol) a 25ºC. La reacción se agitó a 80 ºC por 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar un producto intermedio crudo 1, 2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)acetaldehído, (90 mg), que se usó sin purificación adicional.

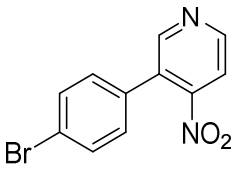
Producto intermedio 2



A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindolina-1,3-diona (10 g, 36.2 mmol) in NMP (70 mL) se añadió tert-butilo piperazina-1-carboxilato (13.47 g, 72.5 mmol) y DIPEA (18.6 g, 14.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90ºC por 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con ErOAc (300 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (PE / EA = 100~2/1) para lograr el producto deseado, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (14 g, 31.67 mmol, 87.5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 51

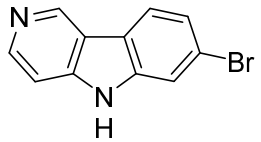
Etapa 1: 3-(4-bromofenil)-4-nitropiridina



A una solución agitada de ácido 3-bromo-4-nitropiridina (100 g, 492.6 mmol), (4-bromofenil)borónico (98.6 g, 492.6 mmol), y carbonato de potasio (203.9 g, 1.47 mol) en tolueno (1000 mL)-agua (100 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (14.8 g, 12.8 mmol) a

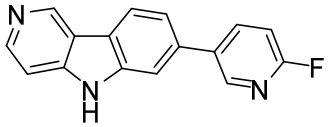
temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno; la mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 50ºC durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por almohadilla de gel de sílice (eluída con 10-33 % acetato de etilo en hexano) para lograr 3-(4-bromofenil)-4-nitropiridina (89 g, rendimiento 65%) como un sólido amarillo.

Etapa 2: 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol



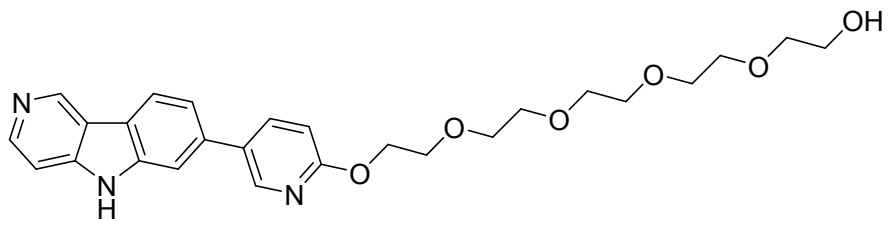
Una mezcla de 3-(4-bromofenil)-4-nitropiridina (20.0 g, 71.7 mmol) en fosfato de trietilo (400 mL) se agitó a 110ºC por 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se completó. Los compuestos volátiles se evaporaron bajo presión reducida para dar a residuo que se purificó por recristalización (metanol) para lograr 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol (11.0 g, rendimiento 62%) como un sólido marrón.

Etapa 3: 7-(6-Fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



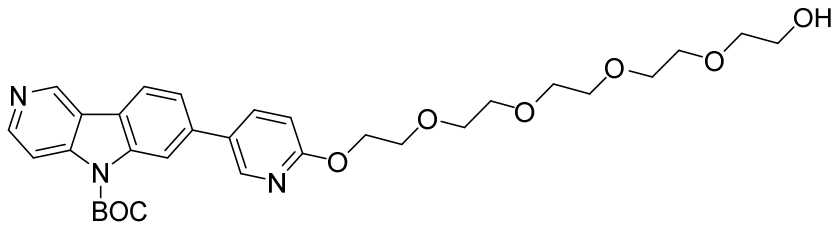
Una mezcla de ácido 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol (400mg, 1.63 mmol), (6-fluoropiridin-3-il)borónico (344mg, 2.44 mmol), $PdCl_2$(dppf) (120mg, 0.163 mmol), tBu_3PHBF_4 (95mg, 0.326 mmol) y Cs_2CO_3(1.1 g, 3.26 mmol) en dioxano/ agua (20mL, 20:1) se calentó hasta 90°C por 4 horas bajo N_2. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, rejilla 200-300, CH_2Cl_2 : MeOH =30:1) para lograr 7-(6-Fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (250mg, 59% de rendimiento).

Etapa 4: 14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol



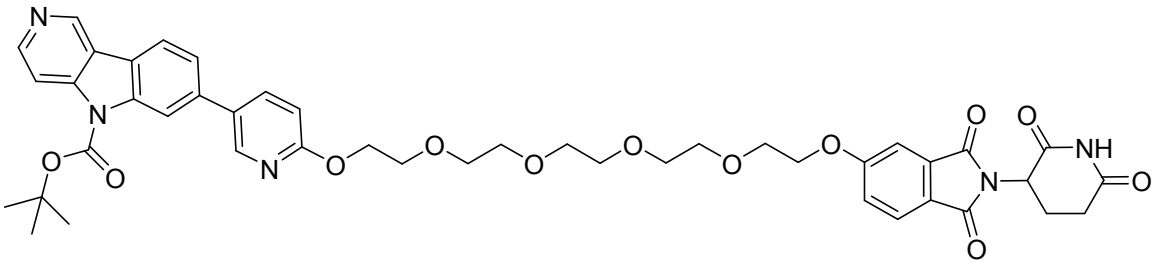
A una solución de 3,6,9,12-tetraoxatetradecano-1,14-diol (270mg, 1.13 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (45 mg, 60%, 1.13 mmol) a 0ºC. Después de agitar a 20ºC por 1 hora, se añadió una solución de 7-(6-Fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (150 mg, 0.57 mmol) en DMF (2.0 mL). La solución resultante se agitó a 80ºC por 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EA (30 mL), y la mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice en gel de sílice (DCM/MeOH= 4/1) para lograr el producto deseado (200 mg.72.89% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 5: tert-butilo 7-(6-((14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato



A una solución de 14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (150 mg, 0.31 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron NEt_3 (94.5 mg, 0.93 mmol) y Boc_2O (102.0 mg, 0.47 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se diluyó con EA (30 mL), y la mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró *al vacío* para lograr el producto deseado (120 mg, 66% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

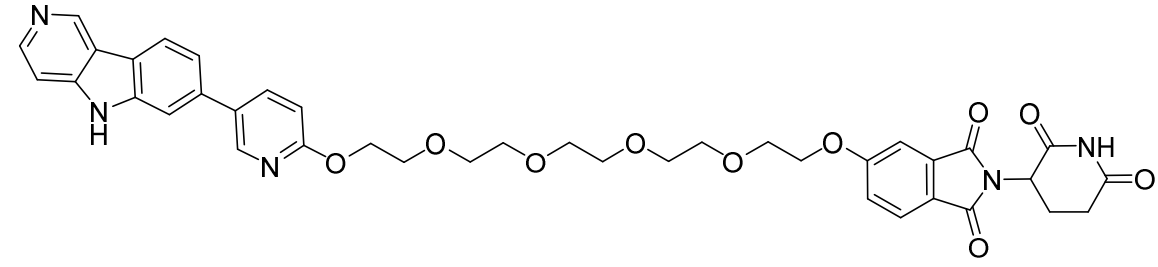
Etapa 6: tert-butilo 7-(6-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato



A una solución de tert-butilo 7-(6-((14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato (120 mg, 0.31 mmol) y NEt_3 (93.9 mg, 0.93 mmol) en DCM (10 mL) se añadió MsCl (38.9 mg, 0.34 mmol) a 0ºC. Después de agitar a 30ºC por 1 hora, el solvente se eliminó. El residuo se diluyó con EA (30 mL), y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró para dar el mesilato intermedio.

A la solución agitada of mesilato (100 mg, 0.15 mmol) en DMF seco (10 mL) se añadieron 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (45.6 mg, 0.17mmol) y K_2CO_3 (31.4 mg, 0.23 mmol). La mezcla resultante se agitó a 68 ºC por 4 horas. La mezcla se diluyó por EtOAc (40 mL), se lavó con salmuera dos veces, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH=20/1) para lograr el producto deseado como un sólido amarillo (15 mg, 23.6% de rendimiento).

Etapa 7: 5-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



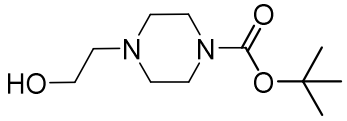
A una solución de tert-butilo 7-(6-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato (30 mg, 0.036 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para lograr el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 38% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.34 – 12.48 (m, 1H), 9.19 – 9.29 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 – 8.42 (m, 1H), 8.02 – 8.14 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 – 7.81 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97

(s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 24.1 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 3.69 (d, *J* = 10.0 Hz, 6H), 2.80 (m, 4H), 1.99 – 2.29 (m, 4H). $(M+H)^+$ 738.3.

Mediante el uso de procedimientos análogos a los usados para el Compuesto 51, se preparó también el Compuesto 50.

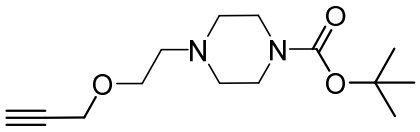
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 52

Etapa 1: tert-butilo 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato



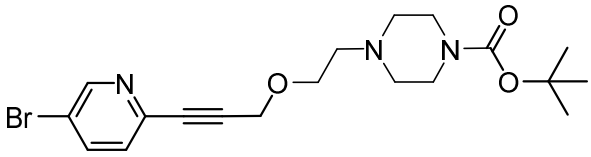
La solución de 2-(piperazin-1-il)etanol (5 g, 38.5 mmol) y TEA(12 g, 115 mmol) se agitó en DCM a 0ºC, Boc_2O se añadió, luego la mezcla se agitó a 10 ºC durante toda la noche. Se añadió agua. Luego la mezcla se extrajo con DCM, se secó y se concentró, y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice para obtener 8.1 g de producto (92% de rendimiento).

Etapa 2: tert-butilo 4-(2-(prop-2-in-1-iloxi)etil)piperazina-1-carboxilato



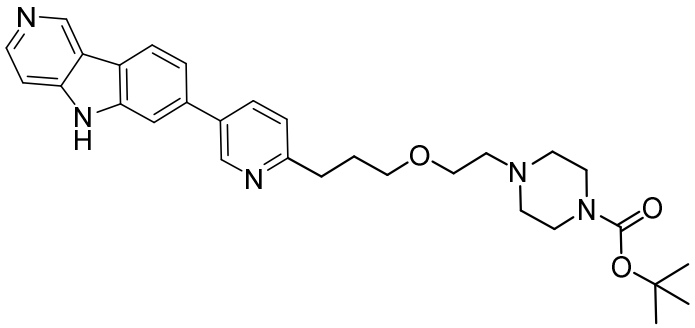
La solución de tert-butilo 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato (3 g, 13 mmol) en THF se agitó a 0ºC. Se añadió NaH (624 mg, 15.6 mmol), luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió 3-bromoprop-1-ina (1.85 g, 15.6 mmol), y se continuó agitando a 70 ºC durante toda la noche. Luego la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua, luego la mezcla se extrajo con EA, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. Se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (EA) para obtener 1.5 g de producto (43% de rendimiento).

Etapa 3: tert-butilo 4-(2-((3-(5-bromopiridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato



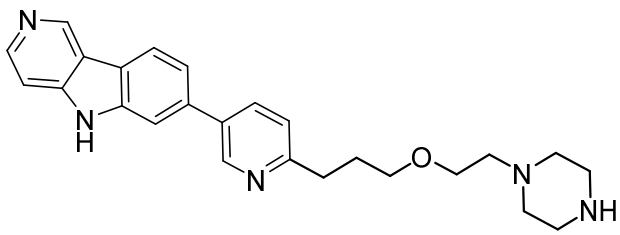
tert-butilo 4-(2-(prop-2-in-1-iloxi)etil)piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1.86 mmol), 2,5-dibromopiridina (442 mg, 1.86 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(10%), CuI (11%), DIPEA y CH_3CN se agitaron a 5 ºC durante toda la noche, y se añadió EA. La mezcla se lavó con agua y se concentró. Luego se filtró a través de un gel de sílice (EA) para obtener 450 mg de producto (57% de rendimiento).

Etapa 4: tert-butilo 4-(2-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propoxi)etil)piperazina-1-carboxilato



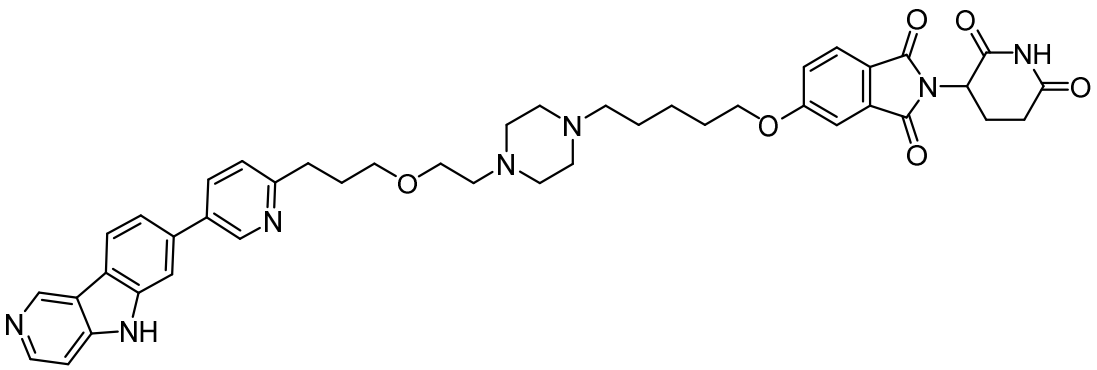
7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato [preparado mediante el uso de un procedimiento análogo al de la etapa 1 del Compuesto ilustrativo 63] (300 mg, 0.76 mmol), Pd(aMphose)Cl_2 (50 mg, 10%), y CsF (450 mg, 2.96 mmol) se agitó en CH_3CN/H_2O (10:1) a 120ºC en el microondas por 40 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió EA. La capa orgánica se lavó con agua, luego se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para obtener 100 mg tert-butilo 4-(2-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)prop-2-iniloxi)etil)piperazina-1-carboxilato. El producto crudo se disolvió en MeOH, Pd/C se añadió, y la mezcla se agitó a 30 ºC bajo 2Mpa of H_2 por 2 horas, se filtró y se concentró para producir 100 mg de producto (26% de rendimiento).

Etapa 5: 7-(6-(3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)propil)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



tert-butilo 4-(2-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0.2 mmol) en solución de HCl/dioxano (2 mL) se agitó a 5ºC por 1 hora. Se concentró para obtener 100 mg de producto crudo.

Etapa 6: 5-((5-(4-(2-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propoxi)etil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

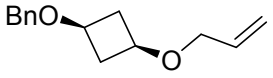


5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)pentanal (86 mg, 0.24 mmol), $NaBH_4CN$ (55 mg, 0.48 mmol) y CH_3COOH (cat.) se agitó en MeOH a 5ºC por 3 horas. Luego se añadió DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se concentró, y se filtró a través de almohadilla de gel de sílice (DCM:MeOH=8:1) para lograr 11 mg de producto.

^{1}HNMR (400 MHz, MeOD): δ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37-8.39 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8.28-8.30 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8.11-8.13 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49-7.51 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.43-7.45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 2H), 2.91-2.93 (m, 1H), 2.59-2.75 (m, 12H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.04-2.06 (m, 3H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 5H). $(M+H)^+$ 758.3.

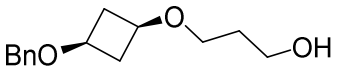
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 53

Etapa 1: (((1s,3s)-3-(aliloxi)ciclobutoxi)metil)benceno



A una solución de (1s, 3s)-3-(benciloxi)ciclobutanol (1.0 g, 5.61 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (60%, 0.336 g, 8.4 mmol) a 0 ºC. Después de agitar por 30 min, 3-bromoprop-1-eno se añadió en forma de gotas a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Después, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (20 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con PE/EA= 10~1: como eluyente para lograr el producto deseado (1.0 g, 82%) como un aceite incoloro.

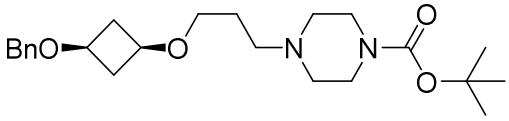
Etapa 2: 3-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)propan-1-ol



A una solución de (((1s,3s)-3-(aliloxi)ciclobutoxi)metil)benceno (1.0 g, 4.58 mmol) en THF (20 mL) se añadió diciclohexilborano en THF (1.0 M, 9.0 mL) a 0 ºC. Después, se agitó a temperatura

ambiente por 4 horas, NaOH (37%, 3.0 mL) y H_2O_2 (30%, 3.0 mL) se añadieron a la mezcla a 0ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ (20 mL). La mezcla se llevó a DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice con PE/EA= 2:1 como eluyente para lograr el producto deseado (1.0 g, 100%) como un aceite incoloro.

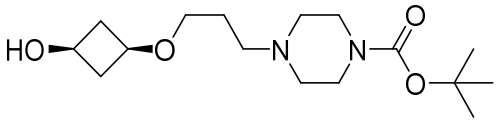
Etapa 3: tert-butilo 4-(3-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)propil)piperazina-1-carboxilato



A una solución de 3-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)propan-1-ol (1.0 g, 4.58 mmol) y TEA (2.0 g, 19.8 mmol) en DCM (10 mL) se añadió MsCl (0.97 g, 9.2 mmol) a 0 ºC. Después de agitar a temperatura ambiente por 2 horas, la reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), y la mezcla se extrajo en DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, y se concentraron bajo vacío para lograr el producto deseado (1.1 g, crudo), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

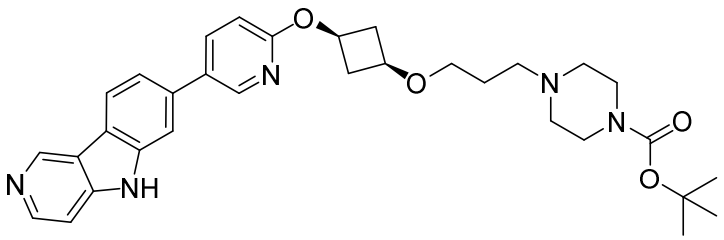
A una solución del producto intermedio anterior (1.1 g, crudo) en DMF (10 mL) se añadió tert-butilo piperazina-1-carboxilato (1.60 g, 9.2 mmol). La solución resultante se calentó hasta 90ºC por 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con PE / EA = 2:1 como eluyente para lograr el producto deseado (980 mg, 58%) como un aceite incoloro.

Etapa 4: tert-butilo 4-(3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)propil)piperazina-1-carboxilato



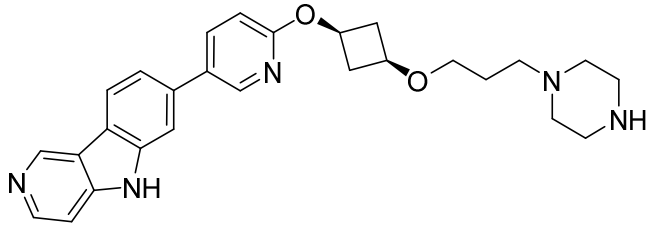
Una mezcla de tert-butilo 4-(3-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)propil)piperazina-1-carboxilato (980 mg, 2.42 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (300 mg, 20%) en CH_3OH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo H_2 a 1 atm. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para lograr el producto deseado (700 mg, crudo) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 5: tert-butilo 4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazina-1-carboxilato



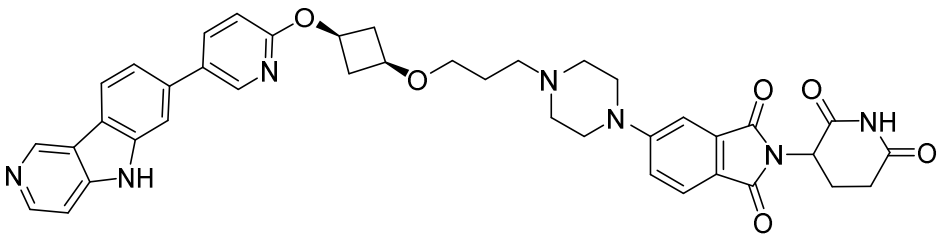
A una solución de tert-butilo 4-(3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)propil)piperazina-1-carboxilato (180 mg, 0.57 mmol) y 7-(6-Fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (100 mg, 0.379 mmol) in NMP (10 mL) se añadió NaH (60%, 100 mg, 2.5 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó hasta 90ºC por 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por prep-TLC con DCM/CH_3OH (15 : 1) para lograr el producto deseado (120 mg, 0.21 mmol) como un sólido marrón.

Etapa 6: 7-(6-((1s,3s)-3-(3-(piperazin-1-il)propoxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



Una mezcla de tert-butilo 4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazina-1-carboxilato (120 mg, 0.21 mmol) en CH_3OH (2.0 mL) y HCl en 1,4-dioxano (4.0 mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se eliminó bajo vacío para lograr el producto deseado (100 mg, crudo), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 7: 5-(4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

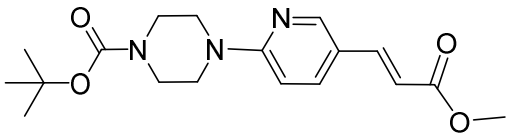


A una mezcla de 7-(6-((1s,3s)-3-(3-(piperazin-1-il)propoxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (80 mg, crudo) y DIEA (300 mg, 2.36 mmol) en NMP (2.0 mL) se añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindolina-1,3-diona (100 mg, 0.36 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 130ºC por 45 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se recogió con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó con salmuera (20 mL x 3). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por prep-TLC con $DCM/CH_3OH/NH_3H_2O$ (15:1:0.1) para lograr el producto del título (16.0 mg, 13%) como un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.34 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = *5.6* Hz, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.93-4.94 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 6H), 2.72-2.98 (m, 5H), 2.61 (s, 4H), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 1.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). $(M+H)^+$ 714.3

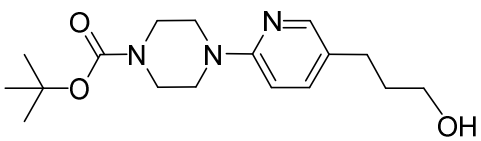
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 55

Etapa 1: tert-butilo I-4-(5-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución de tert-butilo 4-(5-formilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (1.0 g, 3.44 mmol) y metilo 2-(dimetoxifosforil)acetato (750 mg, 4.12 mmol) en THF (15 mL) se añadió DBU (1.57 g, 10.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, se inactivó con agua H_2O (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. Se filtró, y se concentró bajo vacío. El residuo se rompió con éter de petróleo para lograr el producto deseado (800 mg, 2.3 mmol, rendimiento: 66.9 %) como un sólido pálido.

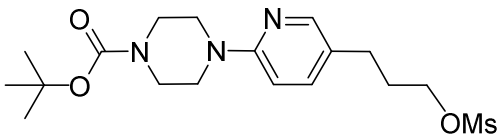
Etapa 2: tert-butilo 4-(5-(3-hidroxipropil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución de tert-butilo I-4-(5-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato

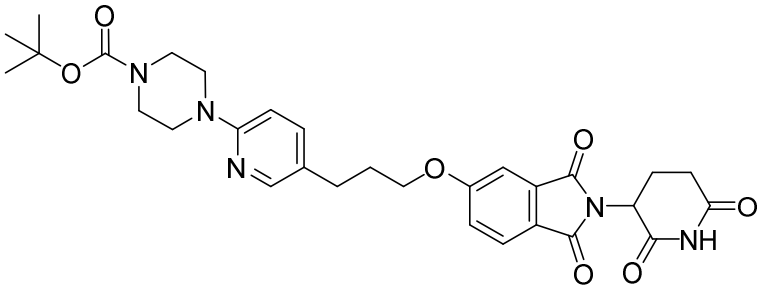
(800 mg, 2.3 mmol) en CH_3OH (8 mL) y THF (35 mL) se añadió $NaBH_4$ (874 mg, 23.0 mmol). La mezcla se calentó hasta 80ºC por 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con 2N NH_4Cl, y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (EA: PE =1:1) para dar el compuesto deseado (420 mg, 1.31 mmol, rendimiento: 57.0 %) como un sólido amarillo.

Etapa 3: tert-butilo 4-(5-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución de tert-butilo 4-(5-(3-hidroxipropil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (50 mg, 0.16 mmol) y Et_3N (48 mg, 0.48 mmol) en DCM (2 mL) se añadió MsCl (27 mg, 0.23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después, se inactivó con agua H_2O (30 mL), la mezcla se extrajo con DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío para dar el compuesto crudo deseado (64 mg) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

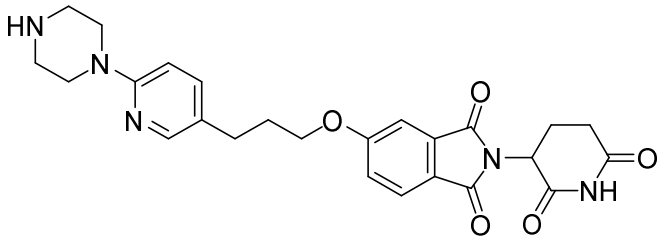
Etapa 4: tert-butilo 4-(5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución de tert-butilo 4-(5-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (64 mg, 0.16 mmol) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (66 mg, 0.24 mmol) en DMF (5 ML) se añadió K_2CO_3 (55 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90ºC por 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (5 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna

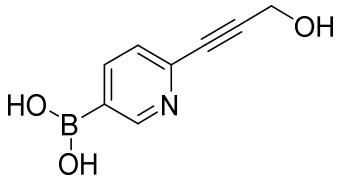
de gel de sílice (MeOH:DCM=1:100–1:20) para dar el producto del título (30 mg, 0.052 mmol, rendimiento: 32 %).

Etapa 5: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)propoxi)isoindolina-1,3-diona



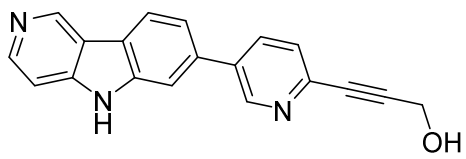
A una solución de tert-butilo 4-(5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato (200 mg, 0.39 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 6N HCl en dioxano (2 mL, 12.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto del título crudo (200mg) como un sólido amarillo.

Etapa 6: ácido (6-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)piridin-3-il)borónico



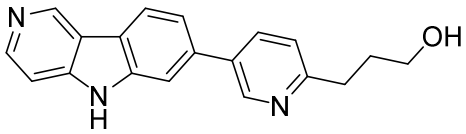
A una solución de (6-bromopiridin-3-il)borónico ácido (1.0 g, 4.95 mmol) y prop-2-in-1-ol (830 mg, 14.8 mmol) en THF (30 mL) se añadieron $PdCl_2(PPh_3)_2$ (350 mg, 0.50 mmol), $^{i}Pr_2NH$ (2 g, 19.8 mmol) y CuI (95mg, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de Celite, y al filtrado se añadió 1N NaOH (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM. El pH se ajustó a aproximadamente 6 con 2N HCl. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se evaporaron hasta secarse bajo presión reducida para dar el compuesto deseado (500mg, 2.82 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido pálido.

Etapa 7: 3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)prop-2-in-1-ol



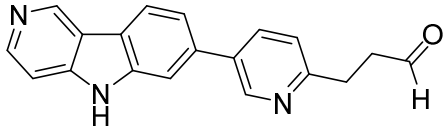
A la mezcla de 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol (50 mg, 0.20 mmol) y ácido (6-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)piridin-3-il)borónico (53 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (1.0 mL) se añadieron $PdCl_2$(dppf) (29 mg, 0.04 mmol), Cs_2CO_3 (130 mg, 0.40 mmol) y $^tBu_3PHBF_4$ (23 mg, 0.08 mmol). La mezcla se agitó a 100ºC por 3 horas bajo atmósfera de N_2. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (3 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH: DCM =1:20–1:10) para dar el compuesto deseado (30 mg, 0.10 mmol, rendimiento: 50.0 %) como un sólido amarillo.

Etapa 8: 3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propan-1-ol



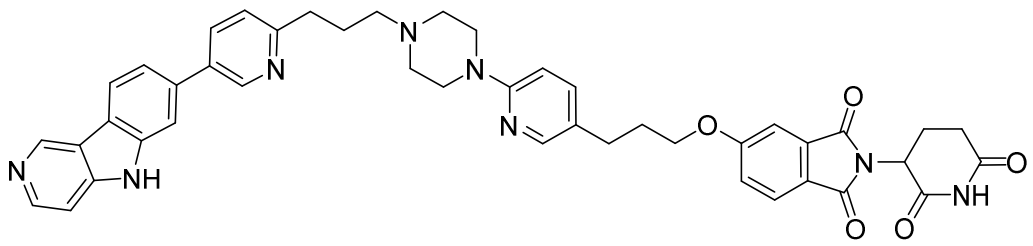
A una solución de 3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)prop-2-in-1-ol (30 mg, 0.10 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió $Pd(OH)_2$/C (20%, 10 mg) y cat. Conc. HCl (0.1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas bajo atmósfera de H_2. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para dar el compuesto crudo deseado (30 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 9: 3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propanal



Una solución de 3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propan-1-ol (100 mg, 0.33 mmol) en DMSO (4 mL) se mezcló con IBX (231 mg, 0.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25ºC por 2 horas. La reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ (2 mL) saturado y $NaHCO_3$ (2 mL) saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto del título crudo (60 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 10: 5-(3-(6-(4-(3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)piridin-3-il)propoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

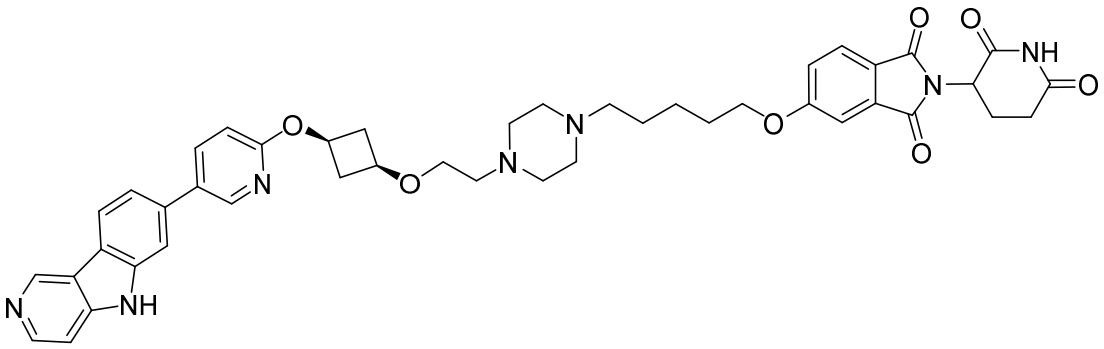


A una solución de 3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propanal (100 mg, crudo) en MeOH (10 mL) se añadieron 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)propoxi)isoindolina-1,3-diona (100 mg, 0.21 mmol) y $NaBH_3CN$ (41 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (6 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el producto deseado (15 mg, 0.02 mmol) como un sólido blanco.

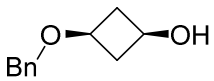
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.62 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31-8.40 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87-7.99 (m, 2H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 5H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 3H). $(M+H)^+$ 763.3

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 56

5-((5-(4-(2-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



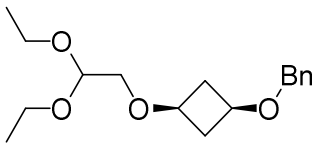
Etapa 1: (1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutan-1-ol



A una solución de 3-(benciloxi)ciclobutanona (10.0 g, 56.75 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió $NaBH_4$ (4.3 g, 68.1 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a 10ºC por 2 horas. Después de que la reacción

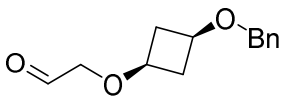
se inactivó con 10% NH_4Cl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío para dar crudo el producto deseado (9.5 g) como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: (((1s,3s)-3-(2,2-dietoxietoxi)ciclobutoxi)metil)benceno



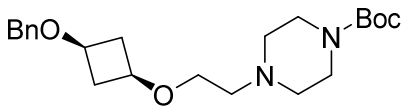
A una solución de (1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutan-1-ol (300 mg, crudo, 1.69 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (168 mg, 4.22 mmol, 60%). Después de agitar a 5ºC por 0.5 horas, se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (333 mg, 3.38 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C por 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE:EA (50:1, v:v)) para lograr el compuesto deseado (220 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 3: 2-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)acetaldehído



A una solución de (((1s,3s)-3-(2,2-dietoxietoxi)ciclobutoxi)metil)benceno (220 mg, 0.74 mmol) en CH_3CN (5 mL) se añadió HCl (2 mL, 2.5 mol/L en H_2O). La mezcla resultante se agitó a 70 °C por 2 horas. TLC (PE : EA = 3:1, Rf = 0.5) mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, salmuera. La solución se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para lograr el compuesto deseado (170 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

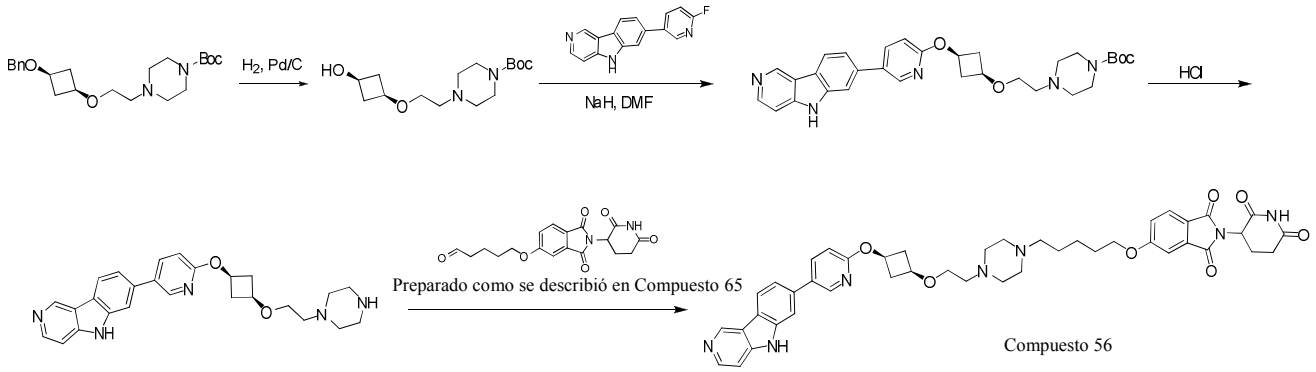
Etapa 4: tert-butilo 4-(2-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)etil)piperazina-1-carboxilato



A una solución de 2-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)acetaldehído (170 mg, crudo, 0.772 mmol) en MeOH (10 mL) se añadieron tert-butilo piperazina-1-carboxilato (215 mg, 1.16 mmol), AcOH (1

gota) y $NaBH_3CN$ (97 mg, 154 mmol). La mezcla resultante se agitó a 10 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE:EA (1:1, v:v)) para lograr el compuesto deseado (280 mg) como un aceite incoloro.

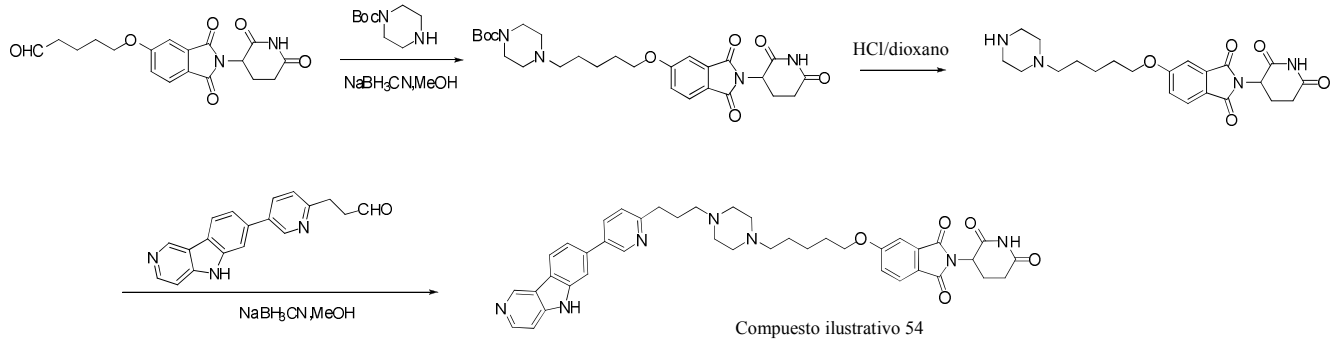
Tert-Butilo 4-(2-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)etil)piperazina-1-carboxilato se convirtió al compuesto del título, 5-((5-(4-(2-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema siguiente mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente para el Compuesto ilustrativo 42 y Compuesto ilustrativo 53.



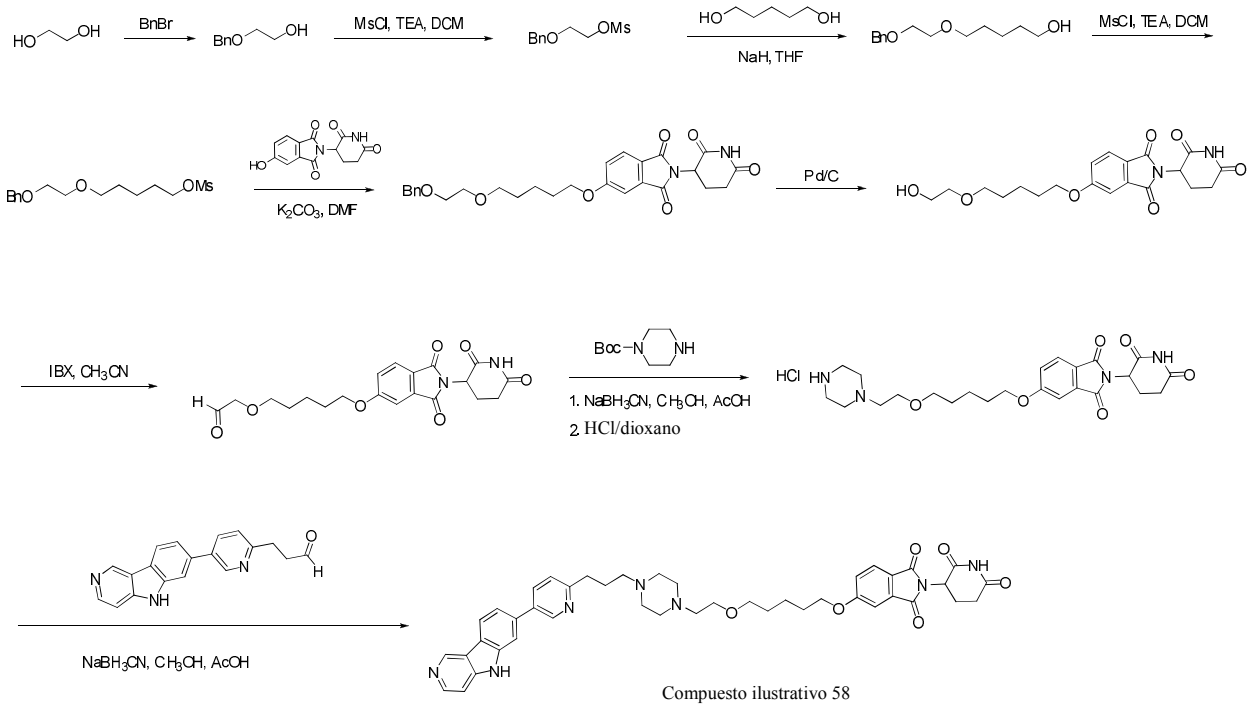
Compuesto 56

Compuesto ilustrativo 56: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.04 – 2.49 (m, 10H), 2.20 (m, 4H), 2.01 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.75 – 1.55 (m, 3H), 1.52 (s, 2H).

El Compuesto ilustrativo 54 y Compuesto ilustrativo 58 se prepararon de conformidad con los esquemas siguientes y mediante el uso de procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

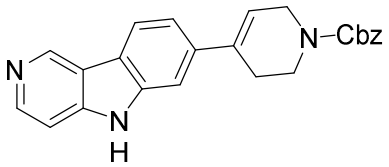


Compuesto ilustrativo 54



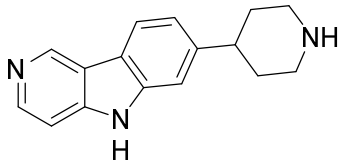
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 57

Etapa 1: bencilo 4-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato



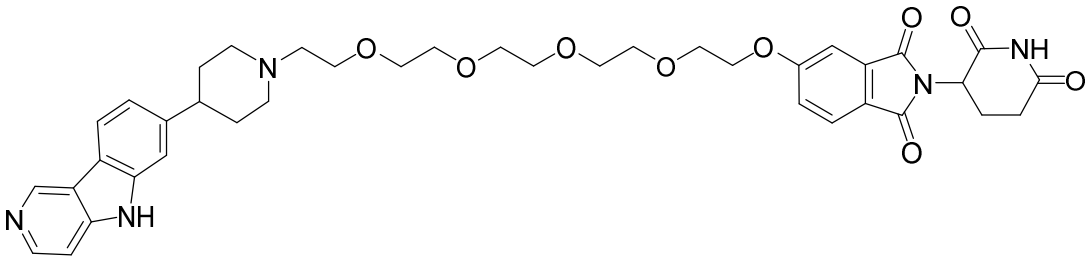
Una mezcla de 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol (492mg, 2 mmol), bencilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (755 mg, 2.2 mmol), Pd(aMphose)Cl_2 (146 mg, 0.2 mmol) y CsF (1.2 g, 8 mmol) en dioxano/H_2O (20 mL/2mL) se agitó a 90□ por 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó por la adición de agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice que eluye con diclorometano/metanol para lograr 260 mg (0.68 mmol, 34%) del producto deseado.

Etapa 2: 7-(piperidin-4-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



A una solución de bencilo 4-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (130 mg, 0.34 mmol) y una gota conc. HCl en CH_3OH (10 mL) se añadió Pd/C (13 mg, 10%) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo 1 atm de H_2. Luego el sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para lograr producto crudo (80 mg), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

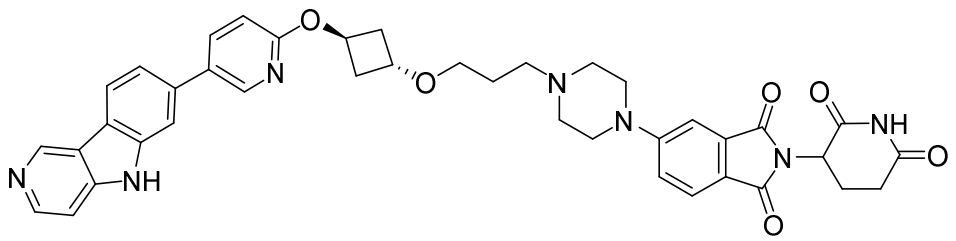
Etapa 3: 5-((14-(4-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piperidin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



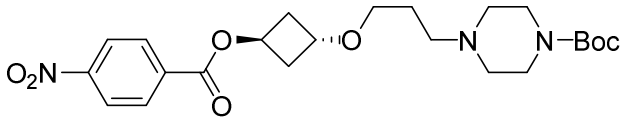
A una solución de 7-(piperidin-4-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (80 mg, 0.32 mmol) y 14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecanal (175 mg, 0.36 mmol) [preparado como se describió para el producto intermedio 101 anterior] en CH_3OH (10 mL) se añadieron $NaBH_3CN$ (40 mg, 0.64 mmol) y una gota de CH_3COOH a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 horas, la reacción se inactivó por la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por prep-TLC con DCM/CH_3OH (10:1) para lograr el producto deseado (18 mg, 0.025 mmol, 8%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.30 (s, 1H), 8.42-8.60 (m, 2H), 8.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 4.12 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.66-3.86 (m, 18H), 3.37 (s, 2H), 3.15-3.20 (m, 3H), 2.71-2.76 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 5H). $(M+H)^+$ 728.3.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 60

5-(4-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

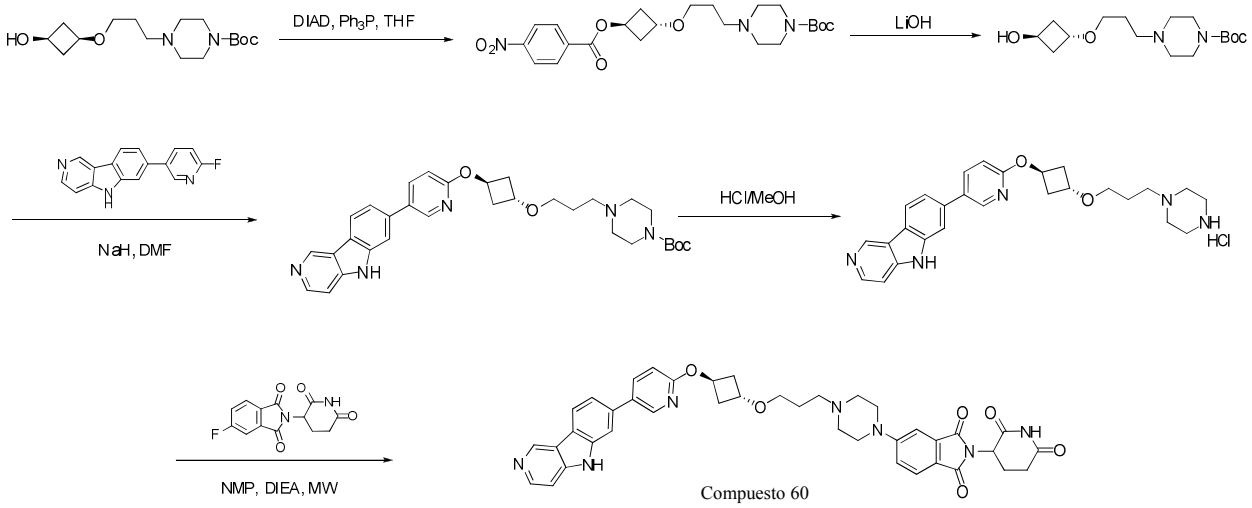


Etapa 1: tert-butilo 4-(3-((1r,3r)-3-((4-nitrobenzoil)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazina-1-carboxilato



A una solución de tert-butil-4-(3-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)propil)piperazina- 1-carboxilato (530 mg, 1.68 mmol), trifenilfosfina (1.32 g, 5.06 mmol) y ácido 4-nitrobenzóico (310 mg, 1.85 mmol) en THF (10 mL) se añadió DIAD (1.02 g, 5.06 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente bajo N_2. Después de agitar a temperatura ambiente por 3 horas, se inactivó con agua (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con PE/EA de 2:1 a 1:1 como eluyente para lograr el producto deseado (350 mg, 45%) como un semisólido.

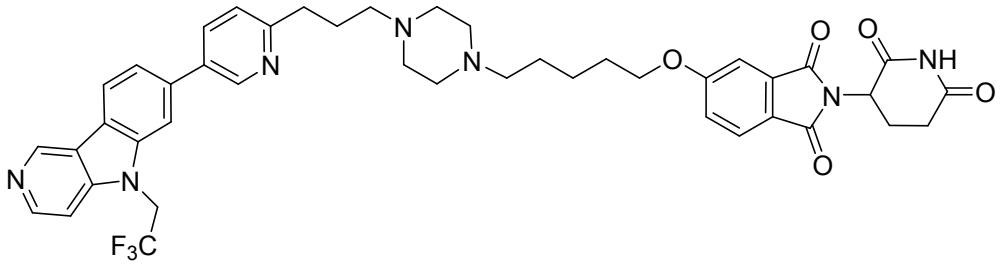
Tert-butilo 4-(3-((1r,3r)-3-((4-nitrobenzoil)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazina-1-carboxilato se convirtió al compuesto del título, 5-(4-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el siguiente esquema y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente para el Compuesto ilustrativo 53.



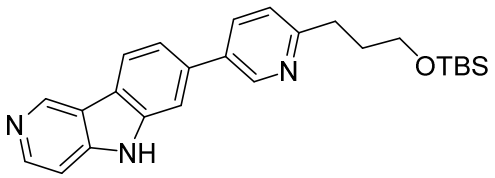
Compuesto 60: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.80-8.02 (m, 2H), 7.77 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.24 (br, 3H), 3.62 (br, 9H), 3.55 (s, 3H), 3.17-.3.25 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.38-2.62 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 1H). $(M+H)^+$ 714.3.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 61

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(3-(5-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona

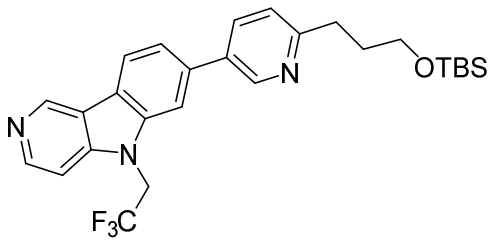


Etapa 1: 7-(6-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



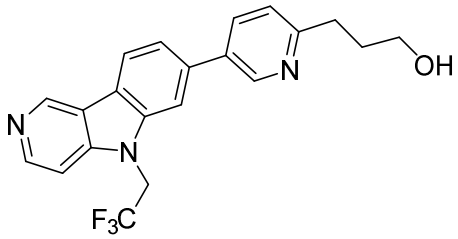
A una solución de 3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propan-1-ol (preparada como se describió para el Compuesto 55; 100 mg, 0.33 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron imidazol (44.8 mg, 0.66 mmol) y TBSCl (59.6 mg, 0.40 mmol). La solución resultante se agitó a 40ºC por 3 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EA (30 mL), la mezcla se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH= 20/1, 0.2% Net_3) para lograr el producto del título (100 mg.73% de rendimiento).

Etapa 2: 7-(6-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol



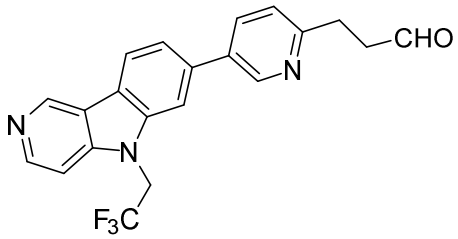
A una solución de 7-(6-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (60 mg, 0.14 mmol) en DMF(5 mL) se añadió NaH (8.6 mg, 0.22mmol) a 5ºC. Después de agitar por 20 min, una solución de CF_3CH_2Otf (66.6 mg, 0.29 mmol) en DMF (1 mL) se añadió en forma de gotas. La mezcla se agitó por 1 hora adicional, y la reacción se diluyó por EtOAc (40 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (DCM/MeOH=40:1, 0.2% $NH_3 \cdot H_2O$) para lograr el producto del título (55 mg, 92%).

Etapa 3: 3-(5-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propan-1-ol



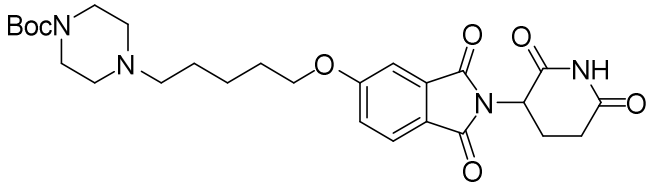
A una solución de 7-(6-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)piridin-3-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol (110 mg, 0.22 mmol) en CH_3OH(2 mL) se añadió HCl/dioxano (6 N, 3 mL). La solución resultante se agitó a 5ºC por 1 hora. Luego se diluyó con EtOAc (40 mL), y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$(a.c.) sat. y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida para lograr el producto del título crudo (84.9 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 4: 3-(5-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propanal



A una solución de 3-(5-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propan-1-ol (90 mg, 0.23 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió IBX (130.9 mg, 0.47 mL). La mezcla resultante se agitó a 40 ºC por 2 horas. La mezcla se inactivó con $Na_2S_2O_3$ a.c. sat. (5 mL) y $NaHCO_3$ a.c. sat. (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 5). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró bajo vacío para lograr el producto deseado crudo (89.5 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 5: tert-butilo 4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentil)piperazina-1-carboxilato



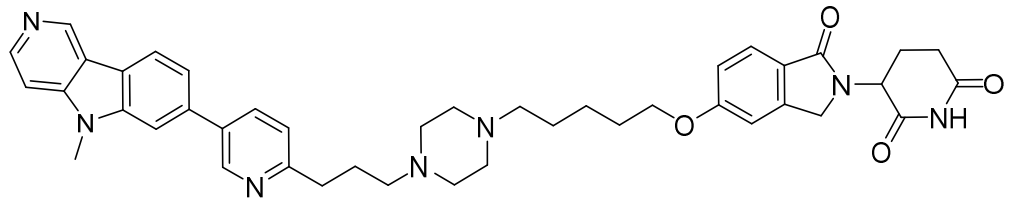
A una solución de 5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentanal (150 mg, 0.42 mmol) [preparado de conformidad con los procedimientos descritos anteriormente] en MeOH (5 mL) se añadieron *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato (77.9 mg, 0.42 mmol) y $NaBH_3CN$ (52.6 mg, 0.84 mmol). La solución resultante se agitó a 40ºC por 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EA (30 mL), y la mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH= 60/1) para lograr el producto deseado (200 mg, 90% de rendimiento).

Mediante el uso de los procedimientos para la desprotección-BOC y aminación reductora análogos a los descritos anteriormente, los compuestos de las etapas 4 y 5 se convirtieron en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(3-(5-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona.

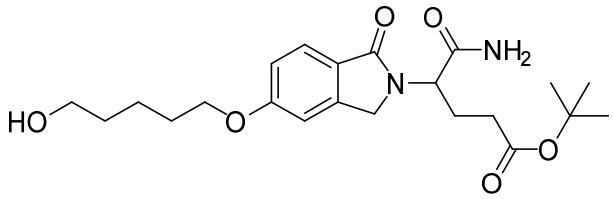
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.22 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.08 – 5.16 (m, 1H), 4.95 (s, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.91 – 3.00 (m, 2H), 2.58 – 2.91 (m, 9H), 2.12 – 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.57 (s, 2H). $(M+H)^+$ 796.3.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 62

3-(5-((5-(4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

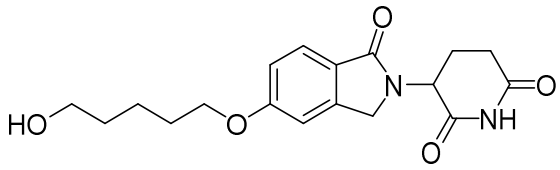


Etapa 1: tert-butilo 5-amino-4-(5-((5-hidroxipentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato



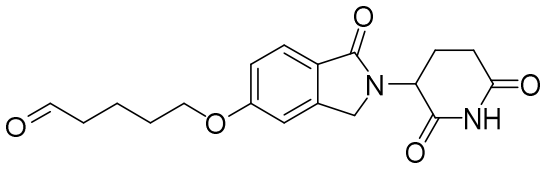
A una solución de tert-butilo 5-amino-4-(5-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (500.0 mg, 1.0 eq), pentano-1,5-diol (187 mg, 1.2 eq) y PPh3 (590.0 mg, 1.5eq) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se añadió DIAD (455 mg, 2.25mmol, 1.5 eq). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Luego la reacción se inactivó por la adición de agua (100 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1) para lograr el producto deseado (560 mg. 1.33mmol, 89%).

Etapa 2: 3-(5-((5-hidroxipentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



A una solución de tert-butilo 5-amino-4-(5-((5-hidroxipentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (560 mg, 1.0 eq) en MeCN (20 mL) se añadió p-TsA (253 mg, 3.0 eq) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 90ºC por 6 horas. Luego la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó por la adición de agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1) para lograr el producto deseado (190 mg, 0.55 mmol, 46%).

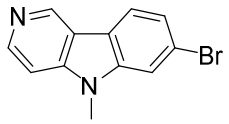
Etapa 3: 5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentanal



A una solución de 3-(5-((5-hidroxipentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (190 mg, 1.0 equiv) en DCM (20 mL) se añadió IBX (100 mg, 2eq) a temperatura ambiente. La solución

resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Luego el sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para lograr producto crudo (190 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 4: 7-bromo-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol]



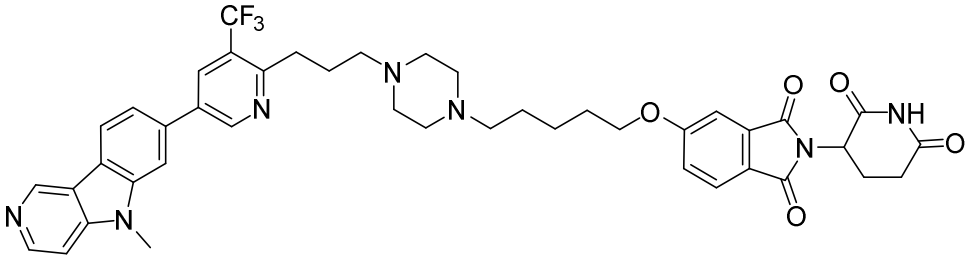
A una solución de 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol (8.0 g, 32.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió hidruro de sodio (1.4 g, 35.6 mmol, 60% en aceite mineral) a 0ºC, y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC por 30 minutos. A la mezcla resultante se añadió yodometano (4.6 g, 32.4 mmol) a 0ºC, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) a 0ºC, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 mL) luego salmuera (90 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 20-40% acetato de etilo en hexano) para lograr 7-bromo-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (6.0 g, rendimiento 71%) como un sólido marrón.

Mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente para el Compuesto ilustrativo 61, 5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)pentanal se convirtió al compuesto del título, 3-(5-((5-(4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona de conformidad con el esquema siguiente.

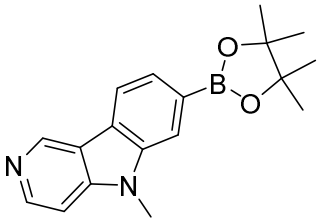
Compuesto ilustrativo 62: ^{1}HNMR(400 MHz, MeOD): δ 9.27 (s, 1H), 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.47 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 5.06-5.12 (m, 1H), 4.42 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.07 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 3H), 2.51-2.75 (m, 13H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 3H), 1.82-1.84 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 6H). $(M+H)^+$ 714.3.

Compuesto ilustrativo 63

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona

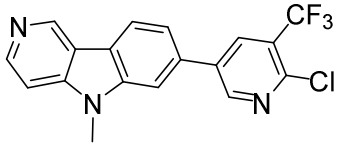


Etapa 1: 5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



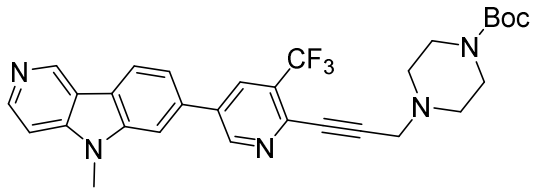
A una solución de 7-bromo-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (150 mg, 0.577 mmol) en dioxano se añadieron KOAc (114 mg, 1.15 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (35 mg, 0.05 mmol), y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (294 mg, 1.15 mmol) posteriormente. La solución resultante se calentó hasta 100ºC durante toda la noche bajo N_2. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró bajo vacío para lograr producto deseado crudo (180 mg, crudo), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2: 7-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol



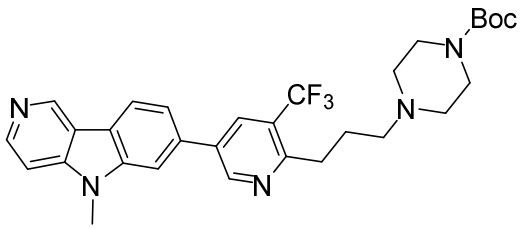
A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-trifluorometilpiridina (135 mg, 0.7 mmol) y 5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (180 mg, 0.58 mmol) en dioxano/H_2O (*v/v*=10/1, 10 mL) se añadieron $Pd(dppf)_2Cl_2$ (20 mg, 10%) y CsF (180 mg, 1.16 mmol). La mezcla se agitó a 80ºC durante toda la noche. La solución se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para lograr el producto deseado (170 mg, 95% de rendimiento).

Etapa 3: tert-butilo 4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)piperazina-1-carboxilato



A una mezcla de 7-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (170 mg, 0.58 mmol) y tert-butilo 4-(prop-2-inil)piperazina-1-carboxilato (156 mg, 0.69 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17 mg, 10%), Cs_2CO_3 (378 mg, 1.16 mmol), DBU (30 mg, 0.116 mmol) y t-Bu_3P (25 mg, 0.116 mmol). La mezcla se calentó con microondas a 150ºC por 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para lograr el producto deseado (200 mg).

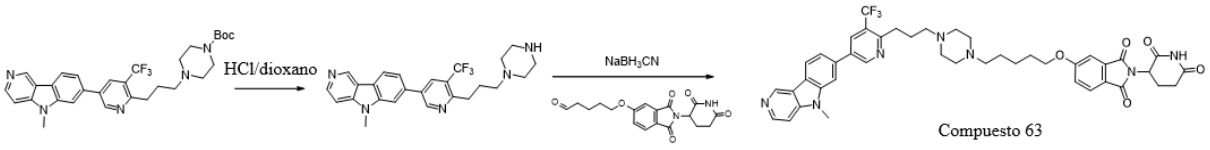
Etapa 4: tert-butilo 4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propil)piperazina-1-carboxilato



A una solución de tert-butilo 4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)piperazina-1-carboxilato (200 mg) en etanol se añadió Pd/C (20 mg). La mezcla se agitó a 30ºC bajo atmósfera de H_2 (3Mpa) por 8 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el

filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC para lograr el producto deseado (25 mg).

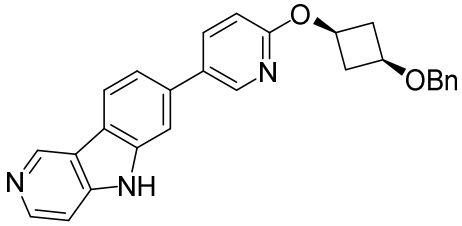
Mediante el uso de los procedimientos de desprotección-BOC y aminación reductora descritos anteriormente el tert-butil 4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propil)piperazina-1-carboxilato se convirtió en el compuesto del título, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona de acuerdo con el esquema más abajo.



Compuesto ilustrativo 63: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.06–5.08 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11–4.15 (m, 2H), 3.90–3.94 (m, 4H), 3.70–3.74 (m, 2H), 3.03–3.06 (m, 2H), 2.82–2.88 (m, 4H), 2.71–2.75 (m, 6H), 2.51–2.55 (m, 3H), 2.05–2.25 (m, 2H), 1.82–1.86 (m, 2H), 1.61–1.63 (m, 2H), 1.51–1.52 (m, 2H). $(M+H)^+$ 796.2.

Compuesto ilustrativo 73

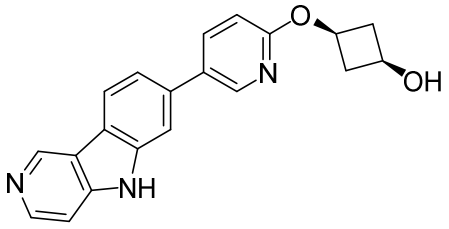
Etapa 1: 7-(6-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



A una solución de 7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (1.1 g, 4.18 mmol) y (1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutanol (745 mg, 4.18 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (2 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (334 mg, 8.35 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recogió, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 2-5% metanol en

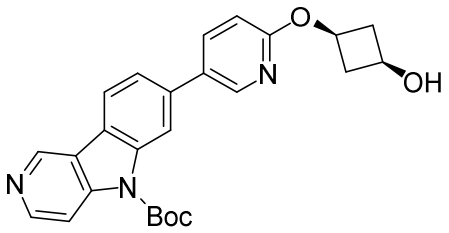
diclorometano) para lograr 7-(6-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (1.42 g, 82%) como un sólido blanco.

Etapa 2: (1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutan-1-ol



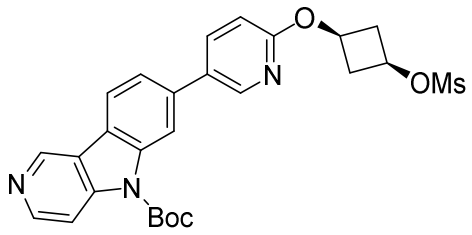
Una mezcla de 7-(6-((1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (1.42 g, 3.37 mmol) y paladio en carbono (10%, 150 mg) en metanol (30 mL)-tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 50°C por 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno). La TLC mostró que la reacción se completó. Paladio en carbono se eliminó por filtración y se lavó con metanol (10 mL x 2). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para lograr (1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutanol (1.57 g, crudo) como un sólido blanco.

Etapa 3: tert-butilo 7-(6-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato



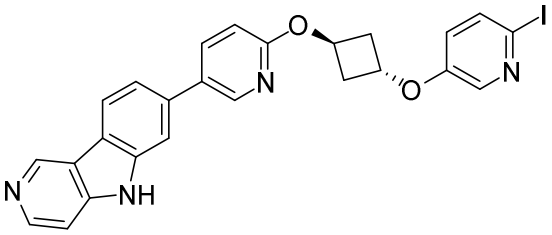
A una suspensión de (1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutanol (1.57 g, 4.27 mmol) y carbonato de sodio (1.1 g, 10.69 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL)-agua (5 mL) se añadió di-tert-butilo carbonato (1.2 g, 5.55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 17 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró y el residuo se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 1-2% metanol en diclorometano) para lograr tert-butilo 7-(6-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato (1.1 g, dos etapas 73%) como un sólido blanco.

Etapa 4: tert-butilo 7-(6-((1s,3s)-3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato



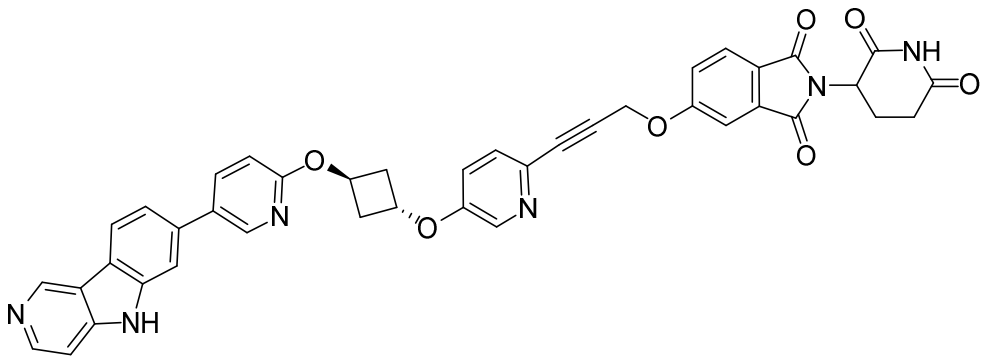
A una suspensión de tert-butilo 7-(6-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato (500 mg, 1.16 mmol) y trietilamina (352 mg, 3.47 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió metanosulfonilo cloruro (530 mg, 4.63 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para lograr tert-butilo 7-(6-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato (700 mg, crudo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 7-(6-((1r,3r)-3-((6-iodopiridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



Una mezcla de tert-butilo 7-(6-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato (350 mg, 0.69 mmol), 6-yodopiridin-3-ol (155 mg, 0.69 mmol) y carbonato de cesio (452 mg, 1.39 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) seca se agitó a 90°C por 12 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (40 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 1-2% metanol en diclorometano) para lograr 7-(6-((1r,3r)-3-((6-yodopiridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (250 mg, 68%) como un sólido amarillo claro.

Etapa 6: [5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona]

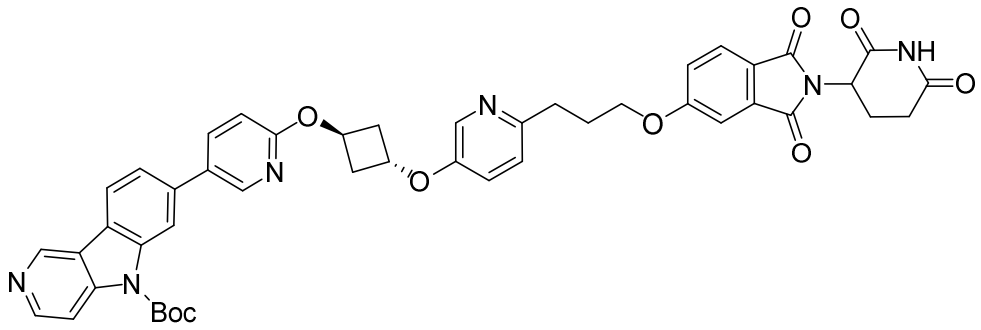


A una solución agitada de 7-(6-((1r,3r)-3-((6-yodopiridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (150 mg, 0.24 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(prop-2-in-1-iloxi)isoindolina-1,3-diona (111 mg, 0.35 mmol) [preparado mediante el uso del procedimiento de la etapa 1 del Compuesto ilustrativo 180] y trietilamina (121 mg, 1.20 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadieron Bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (8 mg, 0.01 mmol) y yoduro cuproso (2 mg, 0.01 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno; la mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 65°C bajo nitrógeno durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se particionó entre agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice de columna (eluída con 2% metanol en diclorometano) para lograr 5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (45 mg, rendimiento 26%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 2.04-2.07 (m, 1H), 2.57-2.77 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.39-5.48 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz ,1H), 8.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz ,1H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). $(M+H)^+$ 719.4.

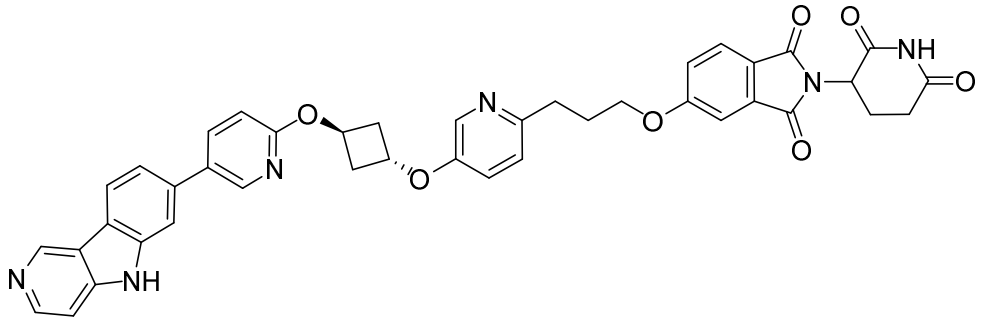
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 77

Etapa 1: tert-butilo 7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato



A una solución de tert-butilo 7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato (15 mg) en MeOH se añadió Pd/C. La solución se agitó a 30°C por 2 horas bajo H_2 (2 Mpa). La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por gel de sílice para lograr el producto deseado (6 mg).

Etapa 2: 5-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

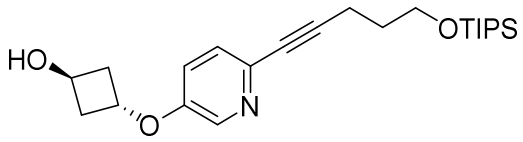


Una solución de tert-butilo 7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)propil)237piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato (6 mg) en DCM/TFA (2 mL/1 mL) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. El solvente se eliminó bajo vacío para lograr 5-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (5.5 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.56 (s,1H), 8.54–8.56 (m, 2H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76–7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.48–5.52 (m, 1H), 5.32–5.34 (m, 1H), 5.18–5.22 (m, 1H), 5.06–5.10 (m, 1H), 4.25–4.28 (m, 2H), 3.21–3.23 (m, 3H), 2.78–2.81 (m, 5H), 2.67–2.70 (m, 2H), 2.30–2.33 (m, 2H), 2.17–2.19 (m, 1H), 1.97–2.07 (m, 3H). $(M+H)^+$ 723.5.

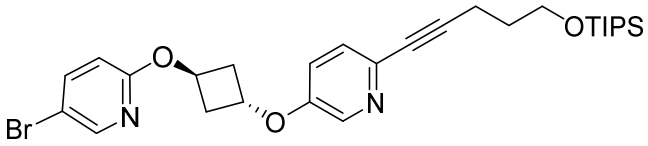
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 94

Etapa 1: (1r,3r)-3-((6-(5-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol



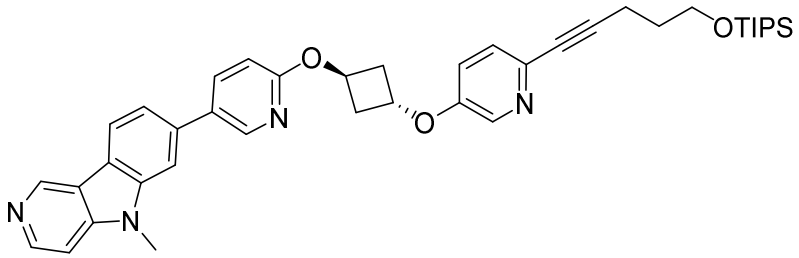
A una solución de (1r,3r)-3-((6-bromopiridin-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (530 mg, 2.17 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió triisopropil(pent-4-in-1-iloxi)silano (626 mg, 2.61 mmol), TEA (1.1 g, 10.86 mmol), CuI (45 mg, 0.24 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (110 mg, 4.34 mmol) a 25ºC bajo N_2. La solución resultante se agitó a 45ºC por 16 horas. La reacción se diluyó con H_2O (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó con columna de gel de sílice para lograr el producto deseado (1r,3r)-3-((6-(5- ((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutan-1-ol (600 mg, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 5-bromo-2-((1r,3r)-3-((6-(5-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridina



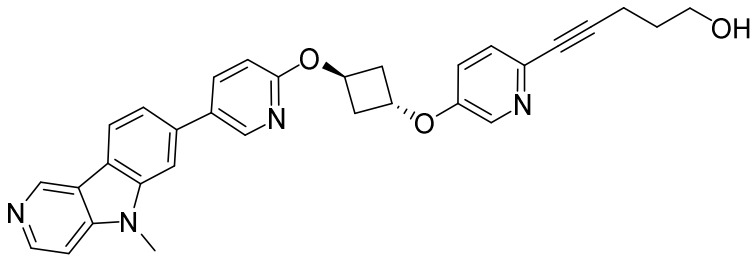
A una solución de (1r,3r)-3-((6-(5-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1-il)piridin-3-il) oxi)ciclobutan-1-ol (300 mg, 0.74 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaH (45 mg, 1.11 mmol) a 0ºC. La reacción se agitó a 0 ºC por 0.5 horas, y 5-bromo-2-fluoropiridina (144 mg, 0.82 mmol) se añadió en forma de gotas a 0 ºC. La reacción se agitó a 20 ºC por 2 horas. La reacción se diluyó con una solución de H_2O (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (10 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó con columna de gel de sílice para lograr el producto deseado 5-bromo-2-((1r,3r)-3-((6-(5-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridina (240 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 3: 5-metil-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(5-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



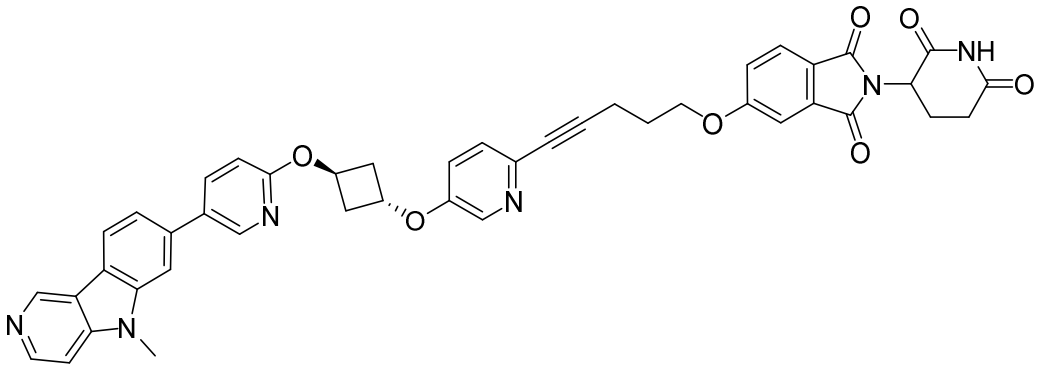
A una solución de 5-bromo-2-((1r,3r)-3-((6-(5-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1-il) piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridina (180 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se añadió 5-metil-7-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (119 mg, 0.39 mmol), CsF (147 mg, 0.96 mmol) y Pd(aMphos)Cl_2 (34 mg, 0.06 mmol) a 15 ºC bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC por 5 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó con columna de gel de sílice para lograr el producto deseado 5-metil-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(5-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (80 mg, 38% de rendimiento).

Etapa 4: 5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pent-4-in-1-ol



A una solución de 5-metil-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(5-((triisopropilsilil)oxi)pent-1-in-1- il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (90 mg, 0.14 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió 1 M TBAF en THF (1 mL, 0.7 mmol) bajo N_2 a 15 ºC. La mezcla se agitó a 40 ºC por 1 hora bajo balón de N_2. La mezcla se concentró. El residuo se purificó con prep-TLC para lograr el producto deseado 5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pent-4-in-1-ol (30 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 5: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pent-4-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona

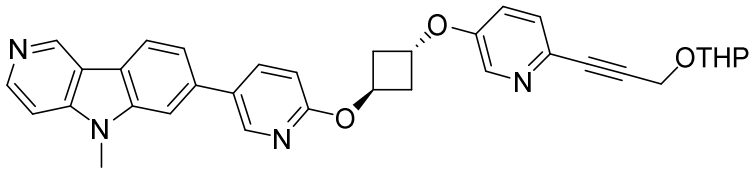


A una solución de 5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pent-4-in-1-ol (25 mg, 0.05 mmol) en THF seco (2 mL) se añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (20 mg, 0.07 mmol), PPh_3 (40 mg, 0.14 mmol) a 15 °C bajo N_2. DIAD (32 mg, 0.14 mmol) se añadió a la mezcla a 40°C bajo N_2. La mezcla resultante se agitó a 40°C por 0.5 horas. Se enfrió la mezcla hasta 20 °C y se inactivó con H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 5), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó con prep-TLC para lograr el producto deseado 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)pent-4-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (22 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11.04(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.58(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.25(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.16(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.78(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56(d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.33(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.22(m, 1H), 6.92(d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 5.01-5.37(m, 2H), 4.25(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 2.43-2.65(m, 9H), 1.98(t, J = 6.4 Hz, 3H). $(M+H)^+$ 761.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 117

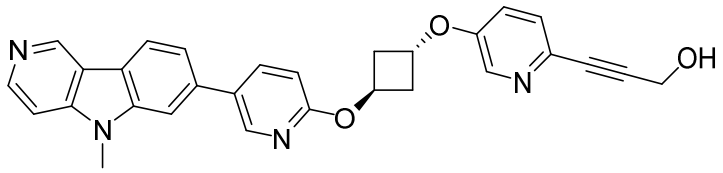
Etapa 1: 5-metil-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



Una mezcla de (1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutilo metanosulfonato (480mg, 1.1mmol) [preparado mediante el uso del procedimiento descrito en la etapa 4 del Compuesto ilustrativo 73], 6-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-

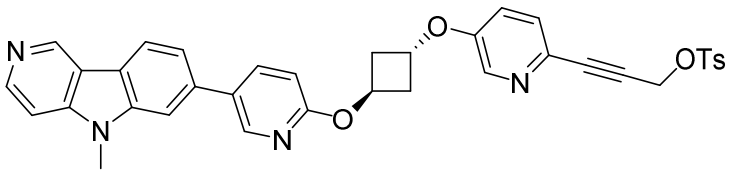
ol (256 mg, 1.1 mmol) y carbonato de cesio (715 mg, 2.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agitó a 70°C por 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre agua (20 mL) y acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice de columna (eluída con 0-30% acetato de etilo en hexano) para lograr 5-metil-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (350 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-ol



A la solución de 5-metil-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (350mg, 0.62mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (5 mL, 2M), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (20mL), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-ol (270 mg, crudo) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

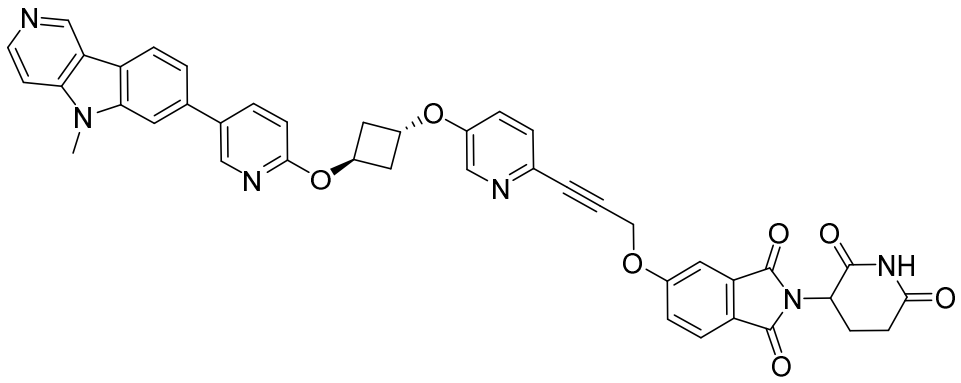
Etapa 3: 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-ilo 4-metilbencenosulfonato



Una mezcla de 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-ol (200 mg, crudo), trietilamina (127 mg, 1.26 mmol) y

cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (120 mg, 0.63 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (30mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 5% metanol en diclorometano) para lograr 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-ilo 4-metilbencenosulfonato (130 mg, rendimiento 49%) como un sólido blanco.

Etapa 4: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



A una solución de 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-ilo 4-metilbencenosulfonato(130 mg, 0.21 mmol), carbonato de potasio (85 mg, 0.62 mmol) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (57 mg, 0.21 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió yoduro de potasio (35 mg, 0.21 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta 50ºC y se agitó por 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 8% metanol en diclorometano) para lograr 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (21.3 mg, rendimiento 14%) como un sólido amarillo.

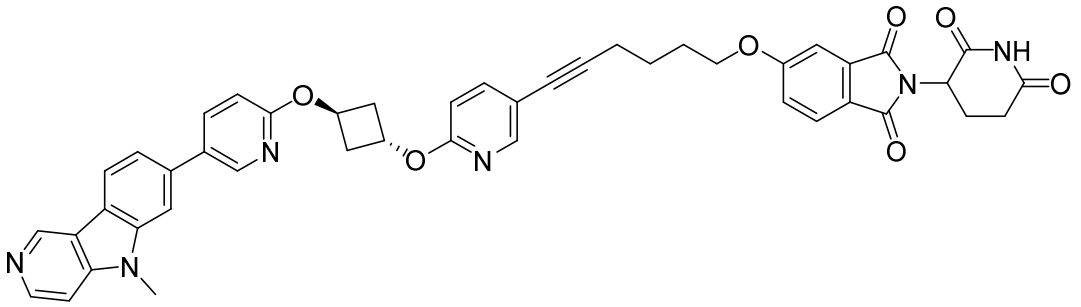
^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD):δ 1.92-1.94 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.97-5.02 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.37 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H), 8.02-8.06

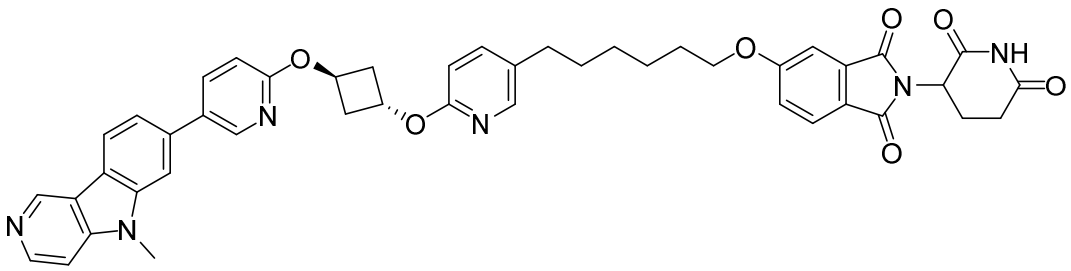
(m, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H). $(M+H)^+$ 733.4.

Mediante el uso de los procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Compuesto 83 (método del Compuesto 94), Compuesto 95, Compuesto 97 (método del Compuesto 94), Compuesto 98, se prepararon el Compuesto 183 (método del Compuesto 73), Compuesto 204 (combinación de métodos del Compuesto 73 y Compuesto 176).

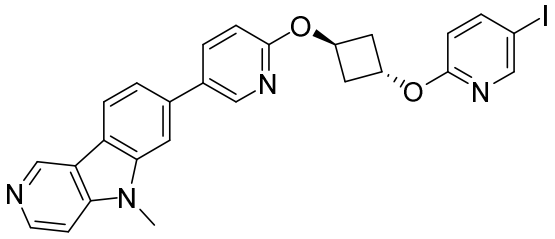
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 102 y Compuesto ilustrativo 110

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (Compuesto ilustrativo 102) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (Compuesto ilustrativo 110)





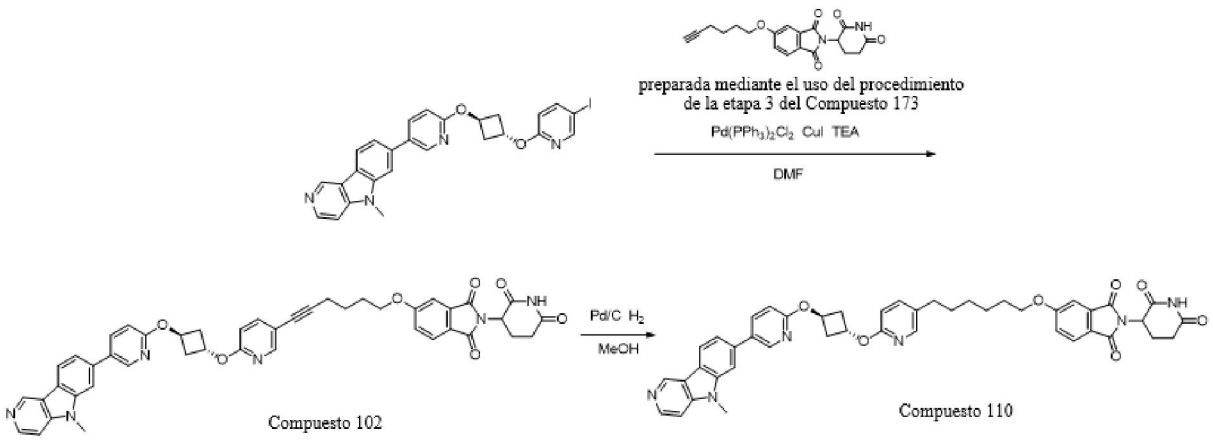
Etapa 1: 7-(6-((1r,3r)-3-((5-yodopiridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol



A una solución de (1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutanol (100 mg, 0.29 mmol) [preparado mediante el uso de procedimientos análogos a los descritos para

las etapas 1 y 2 para el Compuesto 73] en 1-metilpirrolidin-2-ona (5 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (58 mg, 1.45 mmol) a 0ºC, y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. Luego a la mezcla de reacción se añadió 2-fluoro-5-yodopiridina (65 mg, 0.29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se inactivó con agua (10 mL) a 0ºC, se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 5% metanol en diclorometano) para lograr 7-(6-((1r,3r)-3-((5-yodopiridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (100 mg, rendimiento 63%) como un sólido blanco.

Mediante el uso de los procedimientos descritos para el Compuesto 73, 7-(6-((1r,3r)-3-((5-yodopiridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol se convirtió a los compuestos del título, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 102) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 110) de conformidad con el esquema siguiente.

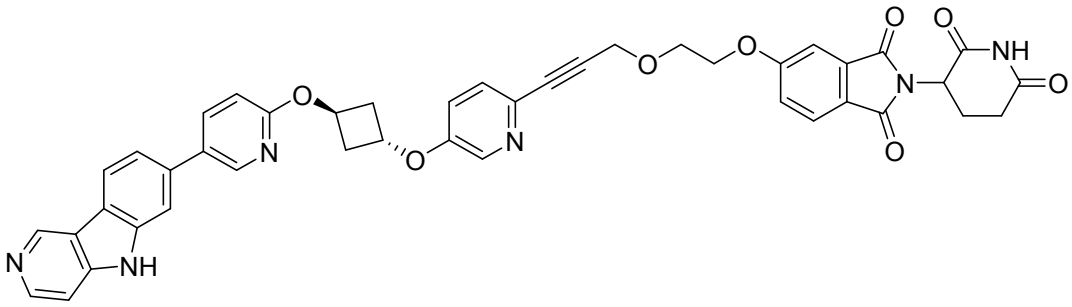


Compuesto 102: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 8H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 5.31-5.52 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.75-7.58 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10-8.28 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H),11.11 (s, 1H). $(M+H)^+$ 775.5

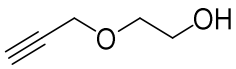
Compuesto 110: ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6): δ 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.52-1.61 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 3H), 2.54-2.70 (m, 6H), 2.89 (t, J = 16.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 5.36-5.43 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H),7.60-7.64 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.11 (s, 1H). $(M+H)^+$ 779.5

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 173

5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

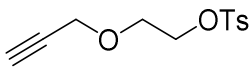


Etapa 1: 2-(prop-2-in-1-iloxi)etan-1-ol



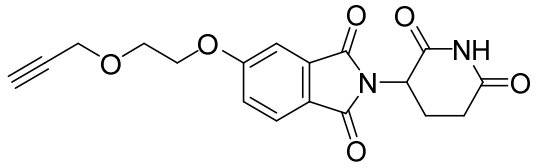
A una mezcla agitada de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 115 mg, 2.8 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (20 mL) a 0°C se añadió etano-1,2-diol (3.9 g, 63 mmol) y se agitó a 0°C por 0.5 hora. A la mezcla resultante se añadió 3-bromoprop-1-ina (5.0 g, 42 mmol) a 0°C y se agitó a 50°C durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (20 mL) y se particionó entre acetato de etilo (80 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 0-20 % acetato de etilo en hexano) para lograr 2-(prop-2-in-1-iloxi)etanol (3.4 g, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 2-(prop-2-in-1-iloxi)etilo 4-metilbencenosulfonato



A una solución agitada de 2-(prop-2-in-1-iloxi)etanol (1 g, 10 mmol), trietilamina (3 g, 3 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (20 mg, 1 mmol), en diclorometano (20 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico 2.9 g, 15 mmol) a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para lograr residuo crudo. Se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluyente 10-20 % acetato de etilo en hexano) para lograr 2-(prop-2-in-1-iloxi)etilo 4-metilbencenosulfonato (700 mg, rendimiento: 40%) como un aceite amarillo.

Etapa 3: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona



A una solución agitada de 2-(prop-2-in-1-iloxi)etilo 4-metilbencenosulfonato (700 mg, 2.8 mmol) y carbonato de potasio (1.1 g, 8.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (755 mg, 2.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla solución se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL); la capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 0-50 % acetato de etilo en hexano) para lograr 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona (290 mg, 30% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(prop-2-in-1-iloxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona se hizo reaccionar con 7-(6-((1r,3r)-3-((6-yodopiridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol mediante el uso del procedimiento descrito para el Compuesto 73 para producir el compuesto del título, 5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona.

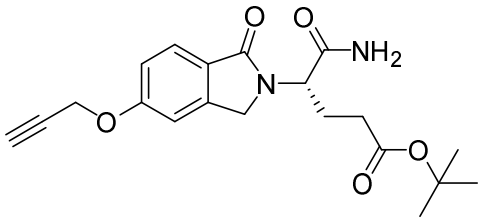
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 2.02-2.08 (m, 1H), 2.52-2.76 (m, 6H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 5.40-5.47 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.82-7.84

(m, 2H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.49 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 12.14-12.28 (m, 1H). $(M+H)^+$ 763.5.

Mediante el uso de procedimientos análogos a los descritos anteriormente se prepararon los Compuestos 110 (método del Compuesto 102), 124, 144 (método del Compuesto 102), 145, 146, 147 (método del Compuesto 94), 172 (método del Compuesto 73), 179 (método del Compuesto 173), 188 (método del Compuesto 173), 189 (método del Compuesto 73).

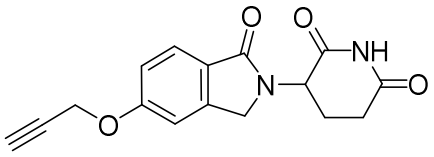
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 180

Etapa 1: tert-butilo (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(prop-2-in-1-iloxi)isoindolin-2-il)pentanoato



A una solución agitada de (S)-tert-butilo 5-amino-4-(5-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (450 mg, 1.35 mmol), y 3-bromoprop-1-ina (192 mg, 1.62 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió carbonato de potasio (372 mg, 2.69 mmol) y yoduro de potasio (22.4 mg, 0.135 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche bajo nitrógeno. LCMS mostró la formación del producto deseado. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 50% acetato de etilo en hexano y se añadió 5% metanol) para lograr (S)-tert-butilo 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(prop-2-in-1-iloxi)isoindolin-2-il)pentanoato (489 mg, rendimiento 97%) como un aceite incoloro.

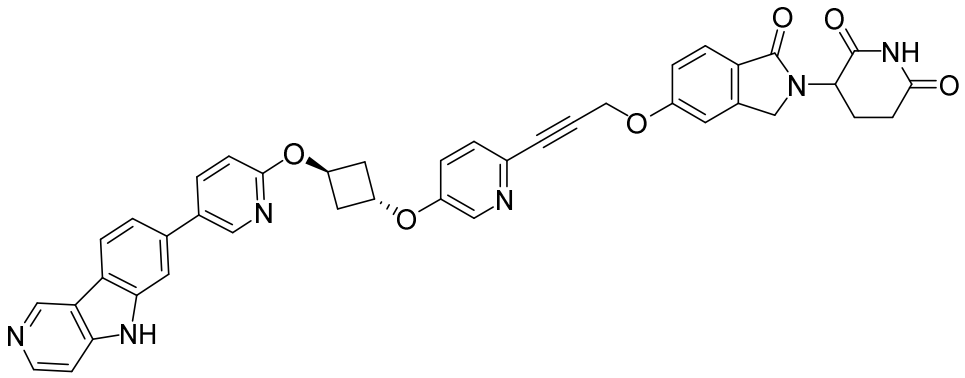
Etapa 2: 3-(1-oxo-5-(prop-2-in-1-iloxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



A una solución agitada de (S)-tert-butilo 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(prop-2-in-1-iloxi)isoindolin-2-il)pentanoato (325 mg, 0.873 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se añadió en forma de gotas tert-butóxido de potasio (1N, en THF) (107.7 mg, 0.96 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. LCMS mostró la

formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con agua (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 50% acetato de etilo en hexano y se añadió 10% metanol) para lograr 3-(1-oxo-5-(prop-2-in-1-iloxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (128 mg, rendimiento 49%) como un sólido blanco.

Etapa 3: 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



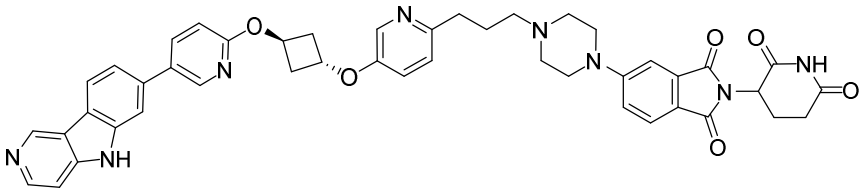
A una solución agitada de 3-(1-oxo-5-(prop-2-in-1-iloxi)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (50 mg, 0.168 mmol), 7-(6-((1r,3r)-3-((6-yodopiridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (74 mg, 0.14 mmol) y trietilamina (70.7 mg, 0.70 mmol) en N,N-dimetilformamida (1mL) se añadieron trans-diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (4.91 mg, 0.007 mmol) y yoduro de cobre (1.33 mg, 0.007 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno; la mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 65°C por 12 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por TLC preparativa (eluída con 10% metanol en dicloroetano) para lograr 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (19 mg, 16%) como un sólido blanco.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.97-2.00 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 2.86-2.96 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 16.8Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.42-5.45 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz,

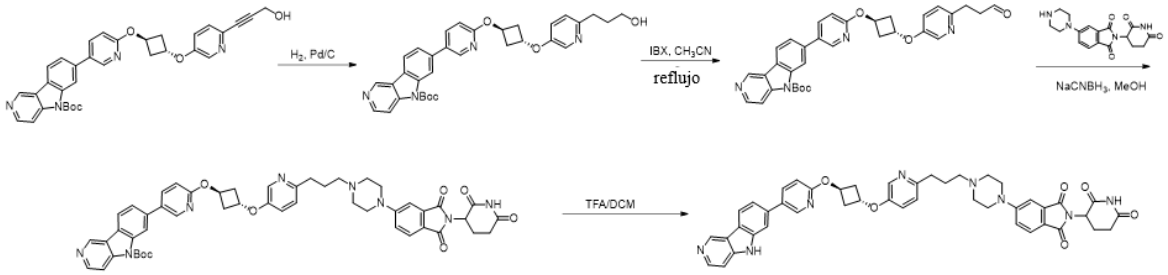
1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.53-8.59 (m, 2H), 9.56 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.54 (br, 1H). $(M+H)^+$ 705.4.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 64

5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente para otras dianas y los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. El material de partida tert-butilo 7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)piridin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato se preparó de conformidad con los procedimientos descritos para el Compuesto 117.

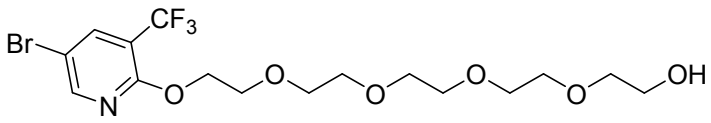


5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71–7.78 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.06–5.14 (m, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.58–3.03 (m, 15H), 2.04 (m, 3H).

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 67

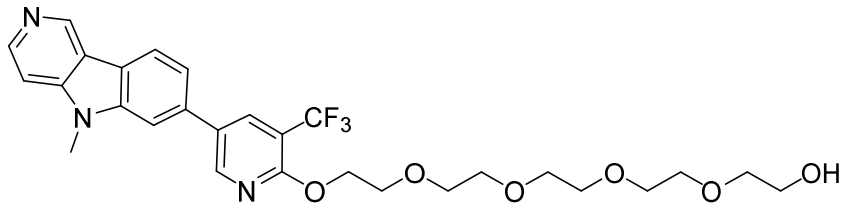
Etapa 1: 14-((5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol



A una solución de pentaetilenglicol (330 mg, 1.38 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (30 mg,

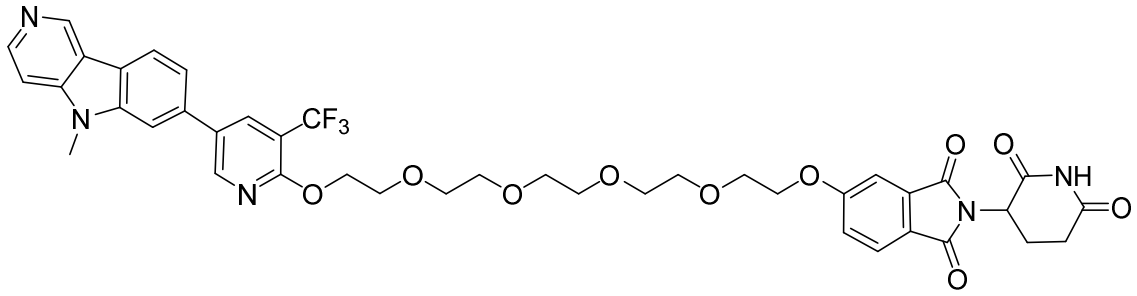
0.76 mmol) a 0ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego se añadió 5-bromo-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (180 mg, 0.69 mmol). La solución resultante se agitó a 80ºC por 2 horas. La reacción solución se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para lograr el compuesto deseado (400 mg, crudo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol



Una mezcla de 14-((5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (180 mg, 0.39 mmol), 5-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (120 mg, 0.39 mmol) [preparado como se describió en la etapa 1 del Compuesto 63], Pd(amphos)Cl_2 (20 mg, 10%) y CsF (118 mg, 0.78 mmol) en dioxano/H_2O (10/1, 5 mL) se agitó a 80ºC por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para lograr el compuesto deseado (85 mg, 47% de rendimiento).

Etapa 3: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona



A una solución de 14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (85 mg, 0.15 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (41 mg, 0.15 mmol) y PPh_3 (47 mg, 0.18 mmol) en THF se añadió DIAD (45 mg, 0.22 mmol) a 40ºC. La mezcla se agitó a 40ºC por 1 hora. La reacción solución se

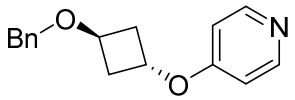
inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para lograr el compuesto del título (34 mg, 28% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37–8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28–8.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63–7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54–7.56 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18–7.20 (m, 1H), 5.02–5.05 (m, 1H), 4.62–4.64 (m, 2H), 4.17–4.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88–3.90 (m, 2H), 3.82–3.84 (m, 2H), 3.61–3.71 (m, 13H), 2.55–2.81 (m, 3H), 2.95–2.99 (m, 1H). $(M+H)^+$ 820.5.

Mediante el uso de los procedimientos del Compuesto 67 se prepararon los siguientes: Compuesto 69, Compuesto 113.

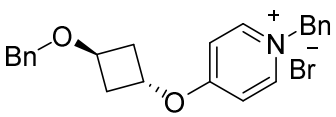
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 65

Etapa 1: 4-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piridina



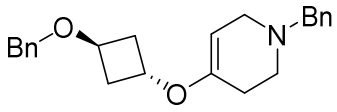
A una solución de piridin-4-ol (3.20 g, 33.66 mmol, 1.5 *eq*) y 3-benciloxiciclobutanol (4 g, 22.44 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió trifenilfosfina (7.06 g, 26.93 mmol, 1.2 *eq*) y diisopropilo azodicarboxilato (5.45 g, 26.93 mmol, 1.2 *eq*) en una porción a 10 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar tetrahidrofurano. Se vertió agua (50 mL) en la mezcla y se agitó por 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo: tetrahidrofurano de 20:1 a 5:1). El HPLC demostró 41 % del producto en 254 mm. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida C18 [acetonitrilo: agua (0.5% hidróxido de amonio) = 5%–50%]. Compuesto 4-(3-benciloxiciclobutoxi) piridina (3.2 g, 12.53 mmol, 55% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Etapa 2: 1-bencil-4-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piridin-1-io bromuro



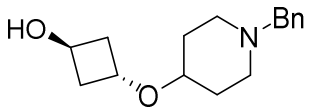
A una solución de 4-(3-benciloxiciclobutoxi)piridina (4.2 g, 16.45 mmol, 1 *eq*) en tolueno (65 mL) se añadió bromuro de bencilo (2.81 g, 16.45 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 80 °C por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar tolueno. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (80 mL). El Compuesto 1-bencil-4-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piridin-1-io bromuro (6.5 g, 15.25 mmol, 92% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Etapa 3: 1-bencil-4-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



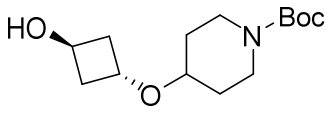
A una solución de 1-bencil-4-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)piridin-1-io bromuro (6.5 g, 15.25 mmol, 1 *eq*) en etanol (120 mL) se añadió borohidruro de sodio (3.46 g, 91.47 mmol, 6 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar etanol. El residuo se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (40 mL x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El Compuesto 1-bencil-4-(3-benciloxiciclobutoxi)-3,6-dihidro-2H-piridina (4.5 g, 12.88 mmol, 84% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

Etapa 4: (1r,3r)-3-((1-bencilpiperidin-4-il)oxi)ciclobutan-1-ol



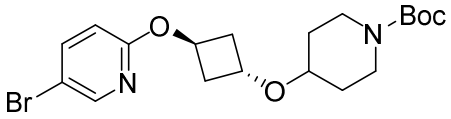
A una solución de 1-bencil-4-(3-benciloxiciclobutoxi)-3,6-dihidro-2H-piridina (4.5 g, 12.88 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (95 mL) y etanol (70 mL) se añadió paladio en catalizador de carbono activado (0.5 g, 10% de pureza) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 Psi) a 25 °C por 24 horas. LCMS mostró que la reacción no se completó. La mezcla se agitó a 35 °C por 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol: hidróxido de amonio de 20:1:0 a 10:1:0.1). El Compuesto 3-[(1-bencil-4-piperidil)oxi] ciclobutanol (2.8 g, 10.71 mmol, 83% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

Etapa 5: tert-butilo 4-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato



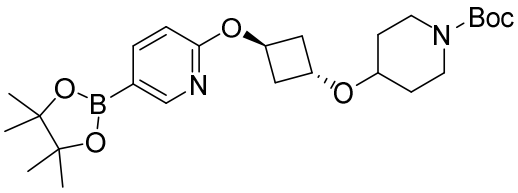
A una solución de 3-[(1-bencil-4-piperidil)oxi]ciclobutanol (1.1 g, 4.21 mmol, 1 *eq*) en metanol (10 mL) se añadió hidróxido de paladio (591 mg) y carbonato de di-tert-butilo (1.84 g, 8.42 mmol, 2 *eq*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 Psi) a 25 °C por 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=20:1 a 2:1). El Compuesto tert-butilo 4-(3-hidroxiciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato (820 mg, 3.02 mmol, 71% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

Etapa 6: tert-butilo 4-((1r,3r)-3-((5-bromopiridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato



A una mezcla de tert-butilo 4-(3-hidroxiciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato (400 mg, 1.47 mmol, 1 *eq*) y 5-bromo-2-fluoro-piridina (285 mg, 1.62 mmol, 1.1 *eq*) en dimetilformamida (8 mL) se añadió carbonato de cesio (960 mg, 2.95 mmol, 2 *eq*) en una porción a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se agitó por 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (rejilla 1000 gel de sílice, éter de petróleo/ acetato de etilo de 200:1 a 20:1). El producto, tert-butilo 4-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi] piperidina-1-carboxilato (560 mg, 1.30 mmol, 88% de rendimiento), se obtuvo como un aceite incoloro.

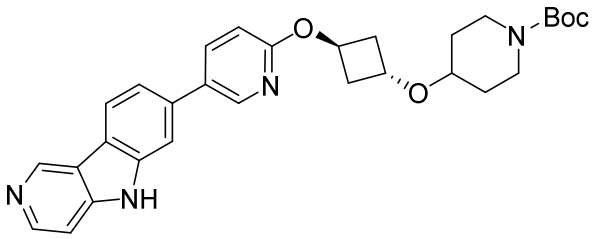
Etapa 7: tert-butilo 4-((1r,3r)-3-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato



A una suspensión de tert-butilo 4-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]piperidina-1- carboxilato (560 mg, 1.31 mmol, 1 *eq*), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (432 mg, 1.70

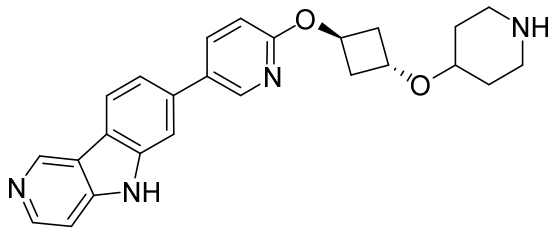
mmol, 1.3 *eq*) y acetato de potasio (257 mg, 2.62 mmol, 2 *eq*) en dioxano (20 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II) (95 mg, 0.13 mmol, 0.1 *eq*). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con nitrógeno por 3 veces. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó a 80 °C por 15 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 20:1 a 10:1). Se obtuvo tert-butilo 4-[3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato (500 mg, 1.05 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 8: tert-butilo 4-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato



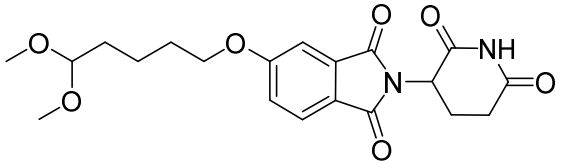
A una solución de tert-butilo 4-[3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil] oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato (240 mg, 0.50 mmol, 1 *eq*), 7-bromo-5H-pirido [4,3-b]indol (125 mg, 0.50 mmol, 1 *eq*) y carbonato de potasio (140 mg, 1.01 mmol, 2 *eq*) en una mezcla de dimetilformamida (8 mL) y agua (2 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (37 mg, 0.05 mmol, 0.1 *eq*). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C por 3 horas. La mezcla se vertió en 50 mL salmuera saturada, y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (diclorometano: metanol = 20:1). Se obtuvo Tert-butilo 4-[3-[[5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]piperidina -1-carboxilato (175 mg, 0.34 mmol, 67% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

Etapa 9: 7-(6-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



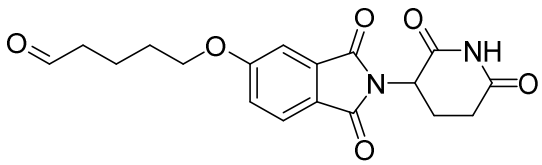
Tert-butilo 4-[3-[[5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1- carboxilato (170 mg, 0.33 mmol, 1 *eq*) en ácido hidroclórico (4 M en dioxano, 8 mL, 100 *eq*) se agitó a 25 °C por 10 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El producto 7-[6-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-3-piridil]-5H-pirido[4,3-b]indol (190 mg, crudo, hidrocloruro) se obtuvo como un sólido marrón y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 10: 5-((5,5-dimetoxipentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (548 mg, 2.00 mmol, 1 *eq*) y 5-bromo-1,1-dimetoxipentano (506 mg, 2.40 mmol, 1.2 *eq*) en una mezcla de acetona (3 mL) y dimetilformamida (3 mL) se añadió carbonato de potasio (552 mg, 4.00 mmol, 2 *eq*). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó a 50 °C por 2 horas. La mezcla se vertió en 50 mL 0.1 M ácido hidroclórico acuoso, y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (diclorometano: metanol=20:1). Se obtuvo 5-((5,5-dimetoxipentil)oxi) -2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (120 mg, 0.30 mmol, 14% de rendimiento) como un aceite incoloro.

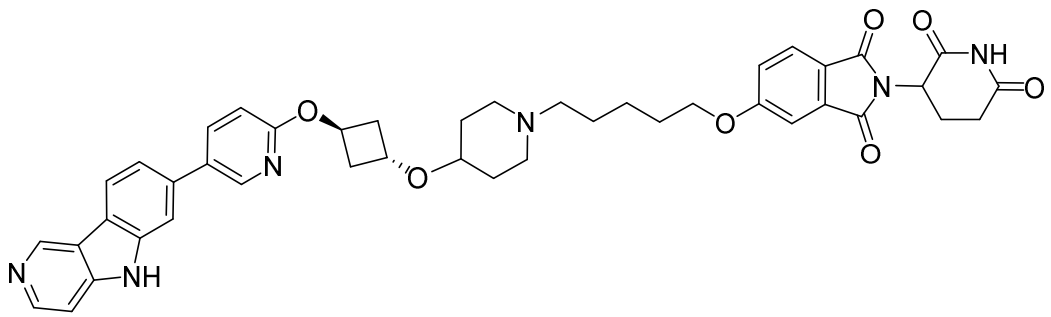
Etapa 11: 5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentanal



A una mezcla de 5-(5,5-dimetoxipentoxi)-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (120 mg, 0.29 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió ácido sulfúrico (2 M en agua, 7 mL, 50 *eq*) en una porción a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 70 °C por 1 hora. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL x 2), y luego salmuera (20 mL x 3), se secó con sulfato

de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto 5-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxipentanal (93 mg, crudo) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

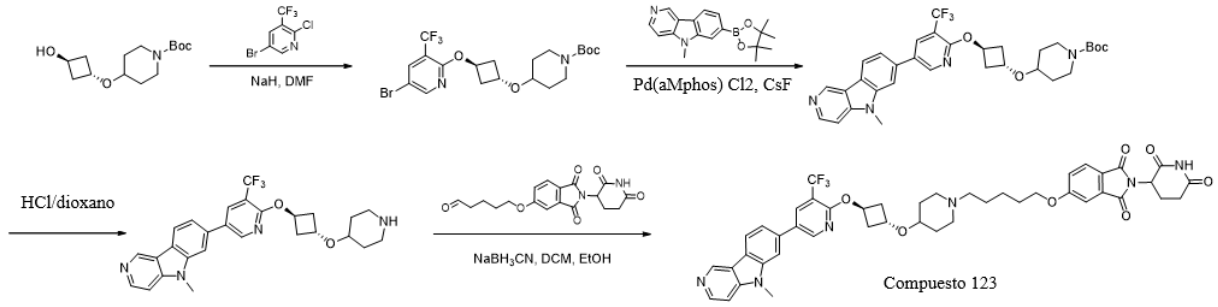
Etapa 12: 5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



A una mezcla de 7-[6-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-3-piridil]-5H-pirido[4,3-b]indol (110 mg, 0.24 mmol, 1 *eq*, hidrocloruro) en dicloroetano (2 mL) y metanol (5 mL) se añadió acetato de sodio (40 mg, 0.49 mmol, 2 *eq*) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 10 minutos. Se añadió 5-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il] oxipentanal (88 mg, 0.24 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 10 minutos. Y luego ácido acético (0.02 mL) y cianoborohidruro de sodio (31 mg, 0.49 mmol, 2 *eq*) se añadió en una porción. La mezcla se agitó a 35 °C por 40 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa semipreparativa (columna: fenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (0.225% ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 3%-33%, 10 min). El producto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[5-[4-[3-[[5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi] ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]isoindolina-1,3-diona triformato (50.2 mg, 0.05 mmol, 21% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco.

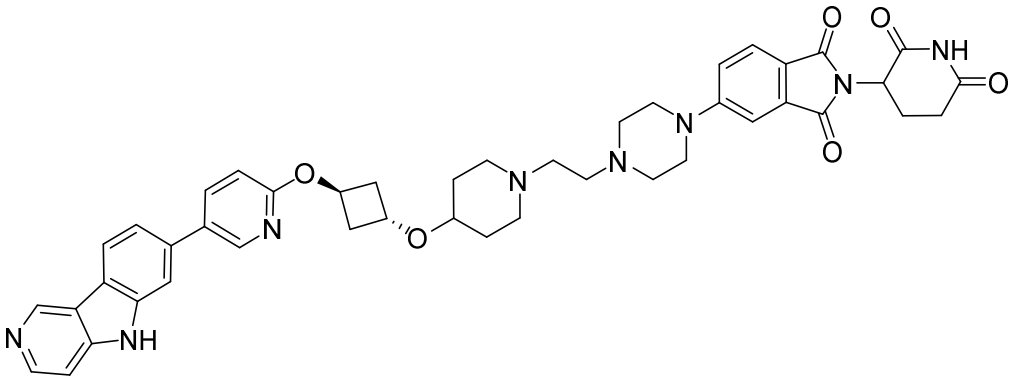
^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ :* 11.80 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 3H), 8.11 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.35 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.17 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 3H), 2.37 (d, *J*=6.0 Hz, 4H), 2.22 – 1.98 (m, 4H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.53 – 1.38 (m, 6H). $(M+H)^+$ 757.5

Mediante el uso de los procedimientos, análogos a los descritos anteriormente, se prepararon los siguientes: Los compuestos 82, 123 (como se describe para los compuestos 65 y 67 y se detallan en el esquema más abajo).

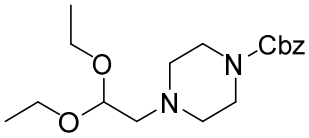


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 66

5-(4-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

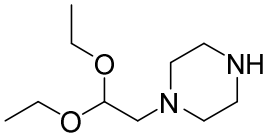


Etapa 1: bencilo 4-(2,2-dietoxietil)piperazina-1-carboxilato



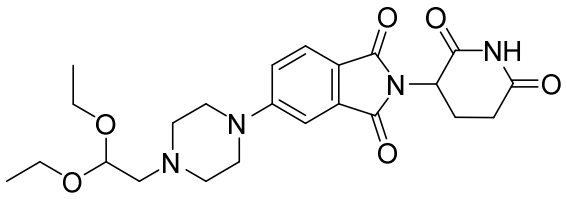
A una solución de bencilo piperazina-1-carboxilato (1.0, 4.54 mmol) en DMF (20 mL) se añadió K_2CO_3 (1.25 g, 9.0 mmol) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (1.0 g, 4.54 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C por 20 horas. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, PE:EA=1:1) para lograr el compuesto deseado bencilo 4-(2,2-dietoxietil)piperazina-1-carboxilato (1.55 g) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 1-(2,2-dietoxietil)piperazina



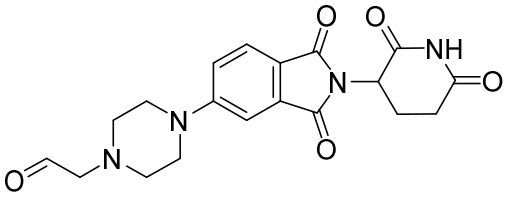
A una solución de bencilo 4-(2,2-dietoxietil)piperazina-1-carboxilato (1.55 g, 4.6 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (0.3 g, 20%). La mezcla resultante se agitó a 30 °C por 3 horas. Luego la mezcla de reacción se filtró y se concentró para lograr el compuesto deseado 1-(2,2-dietoxietil)piperazina (0.9 g, crudo) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 5-(4-(2,2-dietoxietil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



A una solución de 1-(2,2-dietoxietil)piperazina (0.9 g, 4.45 mmol) en NMP (15 mL) se añadió DIEA (2.3 g, 17.8 mmol) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoroisoindolina-1,3-diona (1.35 g, 4.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C por 20 horas. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (10/1). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM:MeOH (20:1) para lograr el compuesto deseado (1.4 g) como un sólido amarillo.

Etapa 4: 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)acetaldehído



Una solución de 5-(4-(2,2-dietoxietil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (300 mg, 0.65 mmol) en HCl (5 mL en H_2O, 2.5 mol/L) se agitó a 50 °C por 20 horas. La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ (20 mL) y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para lograr el compuesto deseado (220 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 5-(4-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

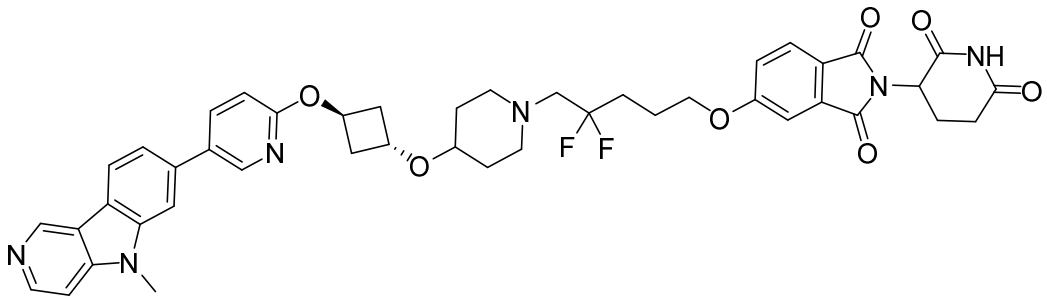
A una solución de 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperazin-1-il)acetaldehído (180 mg, 0.41 mmol) en MeOH/DMSO (8 mL, 1/1) se añadió 7-(6-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (97 mg, 0.24 mmol) [preparado

como se describió en el Compuesto 65], AcOH (1 gota) y $NaBH_3CN$ (60 mg, 0.94 mmol). La mezcla resultante se agitó a 10 °C por 2 horas. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se filtró, y el material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (21.2 mg) como un sólido amarillo.

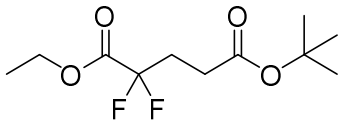
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.21 (s, 1H), 11.08 (s, 2H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.95 – 2.83 (m, 4H), 2.59 (d, J = 15.7 Hz, 4H), 2.44 (s, 2H), 2.01 (s, 5H), 1.77 (d, J = 14.7 Hz, 2H). $(M+H)^+$ 783.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 171

5-((4,4-difluoro-5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



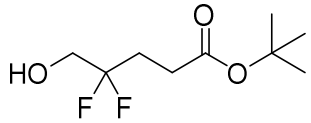
Etapa 1: O5-tert-butilo O1-etilo 2,2-difluoropentanodioato



Una mezcla de *tert*-butilo prop-2-enoato (10 g, 78.02 mmol, 1.00 eq), etilo 2-bromo-2,2-difluoro-acetato (28.51 g, 140.44 mmol, 1.8 eq) y cobre (10.41 g, 163.85 mmol, 2.10 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) se calentó hasta 55 °C bajo agitación intensa; luego se añadieron *N,N,N′*,N'-tetrametiletilenediamina (4.53 g, 39.01 mmol, 0.50 eq) seguido por ácido de acetato (4.22 g, 70.22 mmol, 0.90 eq). La mezcla de reacción azul-marrón oscuro se agitó por 1 hora a 55 °C. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio 10% (100 mL) y acetato de etilo (500 mL). La mezcla resultante se agitó por 0.5 horas a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con otra porción de solución cloruro de amonio (100 mL × 5) para eliminar complejos de cobre restantes (color azul). La solución se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de

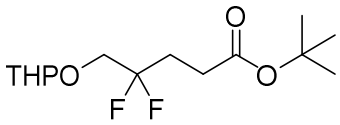
etilo=500/1, 100/1) para lograr O5-tert-butilo O1-etilo 2,2-difluoropentanodioato (18.6 g, 73.74 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2: *tert*-butilo 4,4-difluoro-5-hidroxi-pentanoato



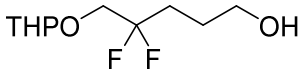
Una suspensión de borohidruro de sodio (3.24 g, 85.63 mmol, 1.20 eq) en etanol (100 mL) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y una solución de O5-tert-butil O1-etil 2,2-difluoropentanodioato (18 g, 71.36 mmol, 1.00 eq) en etanol (100 mL) se adicionó en forma de gotas desde el embudo de adición bajo agitación vigorosa. La tasa de goteo se controló cuidadosamente para mantener la temperatura de la mezcla de reacción entre 0 - 15 °C. Luego la mezcla se agitó a 15 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó por adición en forma de gotas de ácido cítrico acuoso 5 % (40 mL) con enfriamiento. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1, 10/1) para lograr *tert*-butilo 4,4-difluoro-5-hidroxi-pentanoato (14.2 g, 67.55 mmol, 95% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3: tert-butilo 4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxipentanoato



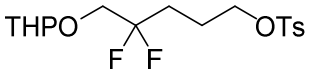
A una mezcla de *tert*-butilo 4,4-difluoro-5-hidroxi-pentanoato (14.2 g, 67.55 mmol, 1.00 eq) y ácido 4-metilbencenosulfónico (642 mg, 3.38 mmol, 0.05 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió 3,4-dihidro-2H-piran (17.05 g, 202.65 mmol, 3.00 eq) a - 10 °C bajo nitrógeno. Luego la mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó por 16 horas. La reacción se inactivó con solución bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y luego se extrajo con diclorometano (50 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=500/1, 100/1) para lograr tert-butilo 4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxipentanoato (17.2 g, crudo) como un aceite incoloro.

Etapa 4: 4,4-Difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentan-1-ol



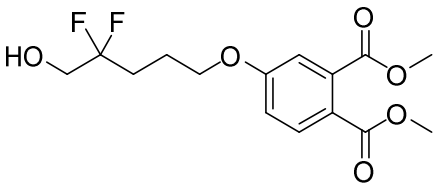
A una solución de hidruro de litio aluminio (2.66 g, 70.12 mmol, 1.20 eq) en tetrahidrofurano (300 mL) se añadió una solución de *tert*-butilo 4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentanoato (17.2 g, 58.44 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (60 mL) en forma de gotas a 0 °C bajo nitrógeno durante la cual se mantuvo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. La reacción se inactivó con agua (2.6 mL), solución de hidróxido de sodio en agua (15%, 5.2 mL) y agua (8 mL) a 0 °C. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 to 10:1). 4,4-Difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentan-1-ol (10.9 g, 48.61 mmol, 83% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

Etapa 5: (4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentil)4-metilbencenosulfonato



A una mezcla de 4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentan-1-ol (10.9 g, 48.61 mmol, 1.00 eq) y *p*-toluenosulfonilo cloruro (13.90 g, 72.91 mmol, 1.50 eq) en diclorometano (100 mL) se añadió trietilamina (9.84 g, 97.22 mmol, 2.00 eq) en una porción a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó por 16 horas. La mezcla se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (30 mL) y se agitó por 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1, 10/1) para lograr (4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentil)4-metilbencenosulfonato (16.6 g, 43.87 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro.

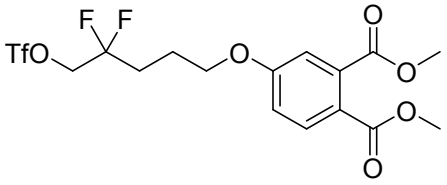
Etapa 6: Dimetilo 4-(4,4-difluoro-5-hidroxi-pentoxi)benceno-1,2-dicarboxilato



A una solución de (4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentil) 4-metilbencenosulfonato (1 g, 2.64 mmol, 1 *eq*) en N N-dimetilformamida (6 mL) se añadió carbonato de cesio (1.72 g, 5.28 mmol, 2

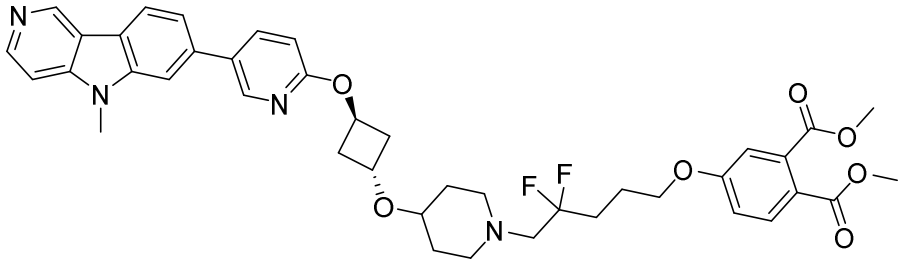
eq) y dimetilo 4-hidroxibenceno-1,2-dicarboxilato (555 mg, 2.64 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 50 °C por 12 horas. LCMS mostró material de partida se consumió y se encontró el Compuesto deseado. La mezcla se filtró y se vertió en ácido hidroclórico (1N, 30 mL), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1, 5/1). Dimetilo 4-(4,4-difluoro-5-hidroxi-pentoxi)benceno-1,2-dicarboxilato (700 mg, 2.11 mmol, 79% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

Etapa 7: Dimetilo 4-[4,4-difluoro-5- (trifluorometilsulfoniloxi)pentoxi]benceno-1,2-dicarboxilato



A una solución de dimetilo 4-(4,4-difluoro-5-hidroxi-pentoxi)benceno-1,2-dicarboxilato (600 mg, 1.81 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (10 mL) se añadió en forma de gotas 2,6-dimetilpiridina (580 mg, 5.42 mmol, 3 *eq*) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura por 10 minutos y luego trifluorometilsulfonilo trifluorometanosulfonato (2.55 g, 9.03 mmol, 5 *eq*) se añadió en forma de gotas a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C por 50 minutos. LCMS mostró que el material de partida se desapareció y se encontró el Compuesto deseado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1). Dimetilo 4-[4,4-difluoro-5-(trifluorometilsulfoniloxi)pentoxi]benceno-1,2-dicarboxilato (600 mg, 1.29 mmol, 71% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

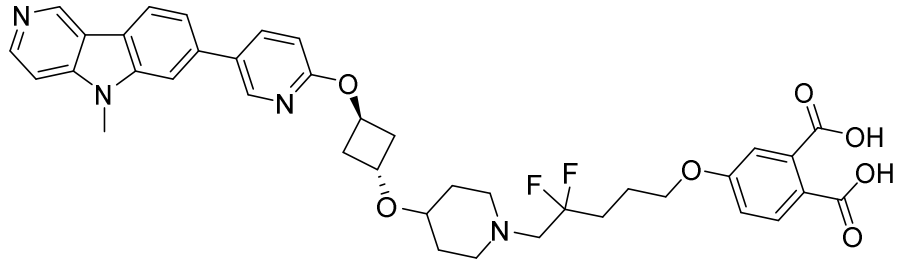
Etapa 8: Dimetilo 4-[4,4-difluoro- 5-[4-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]benceno-1,2-dicarboxilato



A una solución de dimetilo 4-[4,4-difluoro-5-(trifluorometilsulfoniloxi)pentoxi] benceno-1,2-dicarboxilato (150 mg, 0.3 mmol, 1 *eq*) en acetonitrilo (1 mL) y dimetilsulfóxido (0.5 mL) se

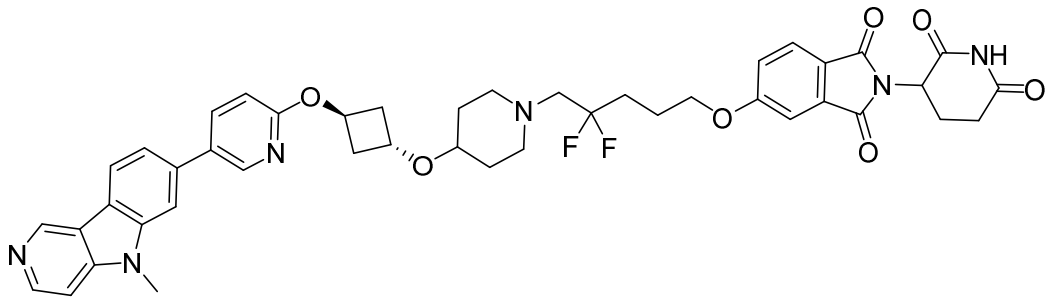
añadió carbonato de potasio (133 mg, 1 mmol, 3 *eq*) y 5-metil-7-[6-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-3-piridil]pirido[4,3-b]indol (138 mg, 0.3 mmol, 1 *eq*) [preparado como se describió para el Compuesto 82]. La mezcla se agitó a 50 °C por 16 hr. LCMS mostró que el material de partida casi desapareció y se encontró el Compuesto deseado. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1). Dimetilo 4-[4,4-difluoro- 5-[4-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]benceno-1,2-dicarboxilato (160 mg, 0.2 mmol, 66% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

Etapa 9: ácido 4-[4,4-Difluoro-5-[4-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]ftálico



A una solución de dimetilo 4-[4,4-difluoro-5-[4-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)- 2-piridil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]benceno-1,2-dicarboxilato (120 mg, 0.16 mmol, 1 *eq*) en metanol (3 mL) y agua (1.5 mL) se añadió hidróxido de potasio (36 mg, 0.6 mmol, 4 *eq*).La mezcla se agitó a 55 °C por 2 hr. LCMS mostró material de partida se consumió y se encontró el Compuesto deseado. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = (7) con ácido hidroclórico (1 M) y se concentró bajo presión reducida para eliminar metanol y agua. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ácido 4-[4,4-Difluoro-5-[4-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]ftálico (110 mg, 0.1 mmol, 95% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

Etapa 10: 5-[4,4-Difluoro-5-[4-[3- [[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona

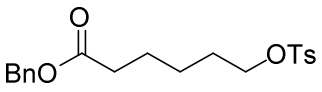


A una solución de ácido 4-[4,4-difluoro-5-[4-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]ftálico (110 mg, 0.2 mmol, 1 *eq*) en ácido acético (2 mL) se añadió acetato de sodio (37 mg, 0.5 mmol, 3 *eq*) la mezcla se agitó a 25°C por 1 hora. Luego 3-aminopiperidina-2,6-diona (30 mg, 0.2 mmol, 1.2 *eq*, ácido hidroclórico) se añadió en la mezcla y se calentó hasta 120°C, se agitó por 11 horas adicionales. LCMS mostró material de partida se consumió y se encontró el Compuesto deseado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de columna de líquido de alto rendimiento: Fenomenex Synergi C18 150*25*10um;fase móvil: [agua(0.225% ácido fórmico)- acetonitrilo];B%: 14%-35%,7 minutos. 5-[4,4-Difluoro-5-[4-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]pentoxi]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (67 mg, 0.08 mmol, 50% de rendimiento, 98% de pureza, ácido fórmico) se obtuvo como un sólido gris.

^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.11 (s, 1H), δ = 9.35 (s, 1H) δ = 8.64 (s, 1H),8.49 – 8.48 (d, *J* = 4 Hz 1H), 8.33 - 8.31 (d, *J* = 8 Hz 1H), δ = 8.17 (s, 1H), δ = 7.97 (s, 1H) 7.85 – 7.83 (d, *J* = 8 Hz 1H), 7.62 – 7.61 (d, *J* = 4 Hz 2H), 7.43 (s, 1H), 6.94 – 6.92 (d, *J* = 8 Hz 1H), 5.31 - 5.29 (m, 1H), 5.12 – 5.10 (m, 1H), 4.34 (s, 5H), 4.25-4.23 (d, *J* = 8 Hz 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.39-2.38 (m, 4H), 1.91 - 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.41 (m, 2H). $(M+H)^+$ 807.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 164

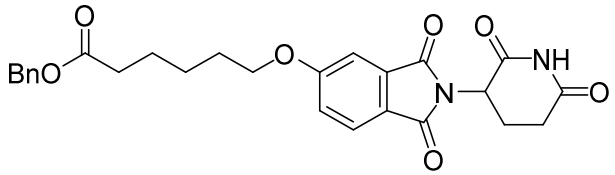
Etapa 1: bencilo 6-(tosiloxi)hexanoato



A una mezcla de bencilo 6-hidroxihexanoato (1.1 g, 4.95 mmol) y trietilamina (1.0 g, 9.90 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (1.88 g, 9.90 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó

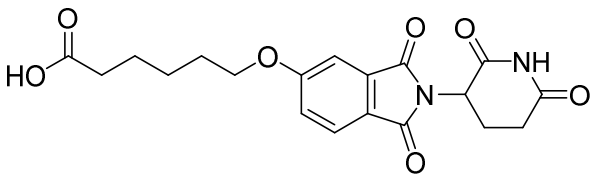
sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 30-50 % acetato de etilo en hexano) para lograr bencilo 6-(tosiloxi)hexanoato (960 mg, rendimiento 54%) como un aceite incoloro.

Etapa 2: bencilo 6-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin -5-iloxi)hexanoato



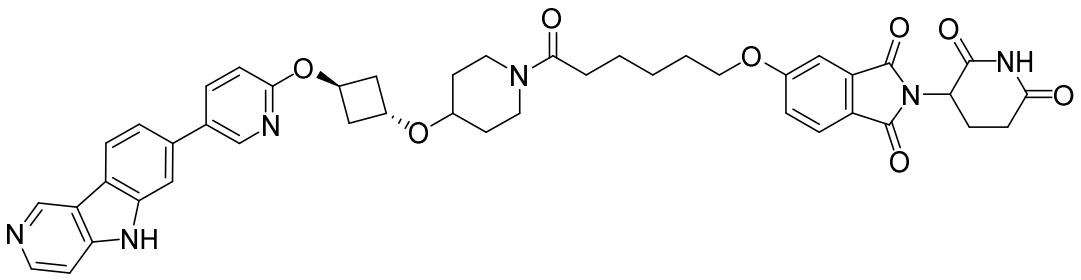
Una mezcla de bencilo 6-(tosiloxi)hexanoato (200 mg, 0.53 mmol) y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolina-1,3-diona (146 mg, 0.53 mmol), carbonato de potasio (147 mg, 1.06 mmol) y yoduro de potasio (9 mg, 0.05 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a 50°C por 12 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre agua (15 mL) y con acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 2-5 % metanol en diclorometano) para lograr bencilo 6-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin -5-iloxi)hexanoato (100 mg, rendimiento 40%) como un sólido amarillo.

Etapa 3: ácido 6-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)hexanóico



Una mezcla de bencil-6-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin -5-iloxi)hexanoato (100 mg, 0.21 mmol) y paladio en carbono activado (20%, 50 mg) en metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno). La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró, y se concentró bajo presión reducida para lograr ácido 6-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)hexanóico (70 mg, rendimiento 86%) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 4: 5-(6-(4-((1r,3r)-3-(5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-iloxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)-6-oxohexiloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

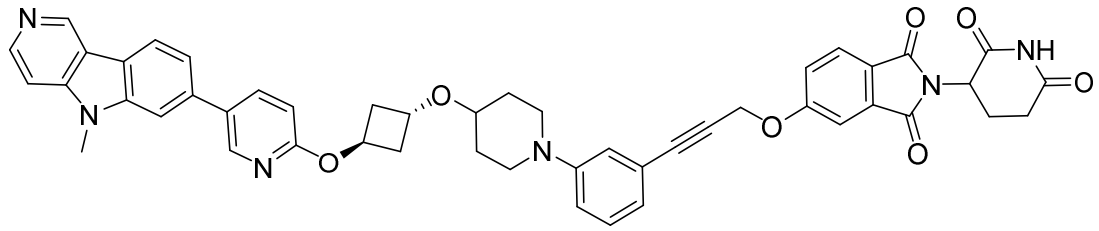


A una mezcla de ácido 6-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-iloxi)hexanóico (70 mg, 0.18 mmol) y 7-(6-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (75 mg, 0.18 mmol) [preparado como se describió en Compuesto 65] y trietilamina (56 mg, 0.56 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato) (212 mg, 0.56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 2-5 % metanol en diclorometano) para lograr el compuesto del título (6.6 mg, rendimiento 5%) como un sólido blanco.

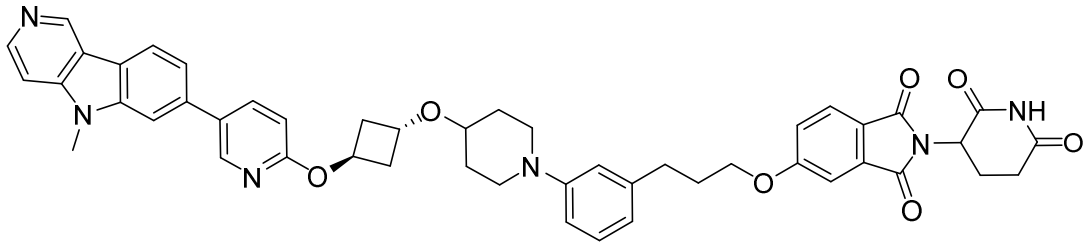
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.52-1.57 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.54-3.72 (m, 3H), 4.00-4.10 (m, 3H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.95 (dd, *J* = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 5.31-5.42 (m, 4H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.41-8.45 (m, 2H), 9.23 (s, 1H).

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativos 198 y 205

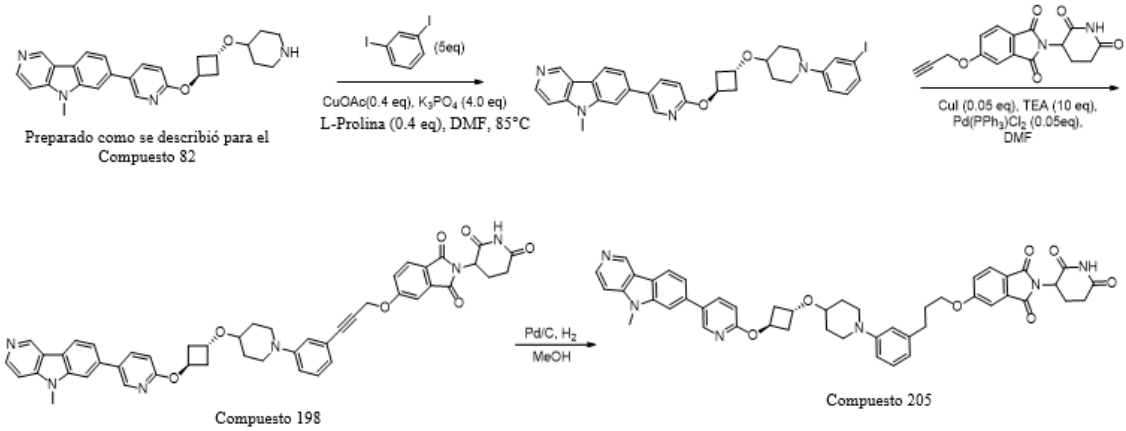
2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)prop-2-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)fenil)propoxi)isoindolina-1,3-diona

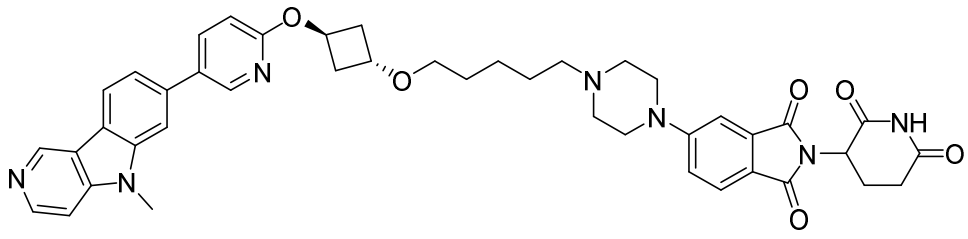


Los compuestos 198 y 205 se prepararon de acuerdo con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y los procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica:

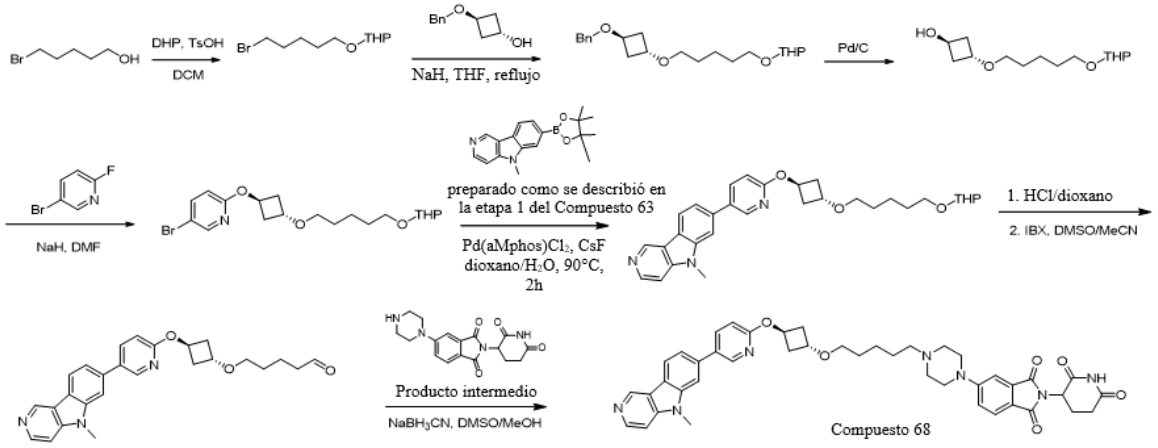


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 68

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pentil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona



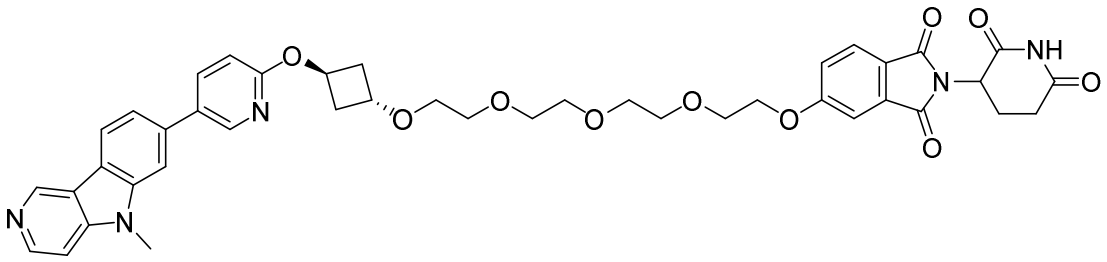
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



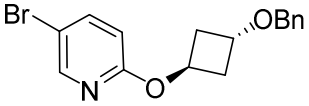
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.12 (s,1H), 9.37(s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.0 Hz,1H), 8.33 (d, J =12.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68–7.60 (m, 3H), 7.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.0 Hz, 4.0Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.0 Hz, 8.0Hz, 1H), 4.20–4.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.46 (s, 6H), 2.88–2.84 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 7H), 2.43–2.32 (m, 6H), 2.02–1.98 (m, 1H), 1.57–1.49 (m, 4H), 1.38–1.34 (m, 2H). $(M+H)^+$ 756.6

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 70

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona



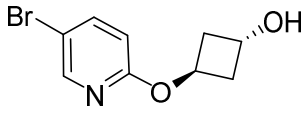
Etapa 1: 2-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)-5-bromopiridina



A una solución de (1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutan-1-ol (500 mg, 2.8 mmol) en DMF (15 mL) se añadió NaH (336 mg, 8.4 mmol, 60%) a 0ºC. La solución se agitó a 0ºC por 30 minutos. 5-bromo-2-fluoropiridina (1.0 g, 5.6 mmol) en DMF (3 mL) se añadió. La solución resultante se calentó a 80ºC durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera.

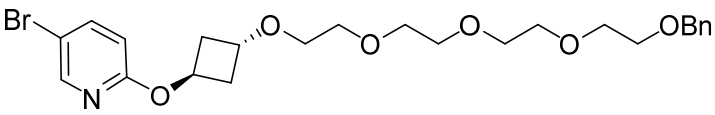
La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE: EA = 100:1) para lograr el compuesto deseado (630 mg, 67% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2: (1r,3r)-3-((5-bromopiridin-2-il)oxi)ciclobutan-1-ol



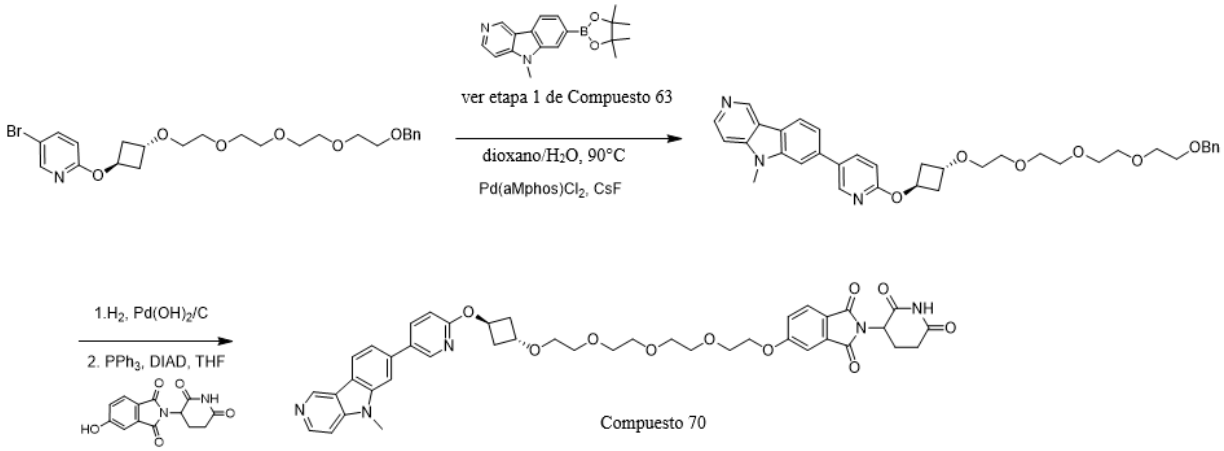
A una solución de 2-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)-5-bromopiridina (630 mg, 1.88 mmol) en DCM (15 mL) se añadió BBr_3 (1.42 g, 5.65 mmol) a -78ºC. La solución resultante se agitó a -78ºC por 0.5 horas. La solución se inactivó con $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para lograr el compuesto deseado (390 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 5-bromo-2-((1r,3r)-3-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)ciclobutoxi)piridina



A una solución de (1r,3r)-3-((5-bromopiridin-2-il)oxi)ciclobutan-1-ol (390 mg, 1.64 mmol) en THF (15 mL) se añadió NaH (262 mg, 60%) a 0ºC. La solución se agitó a 10ºC por 0.5 horas, y luego se añadió 13-bromo-1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecano (570 mg, 1.64 mmol). La solución resultante se agitó a 70ºC por 20 horas. La solución se inactivó con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice con PE:EA (1:1) para lograr el compuesto deseado (350 mg) como un sólido amarillo.

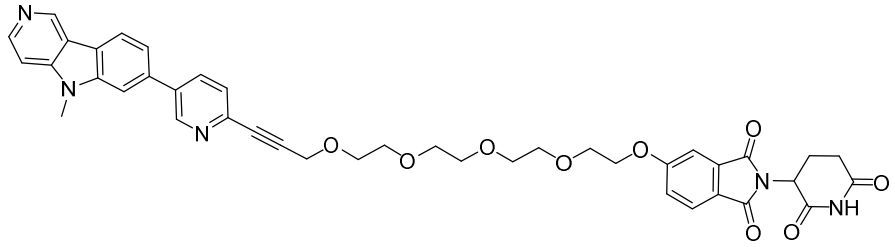
5-bromo-2-((1r,3r)-3-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)oxi)ciclobutoxi)piridina se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el siguiente esquema y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



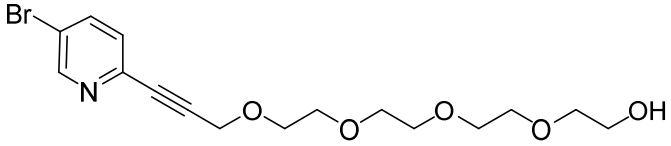
Compuesto 70: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.10 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.64–3.48 (m, 10H), 3.45 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.45–2.40 (m, 2H), 2.37–2.30 (m, 2H), 2.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H). $(M+H)^+$ 778.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 71

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



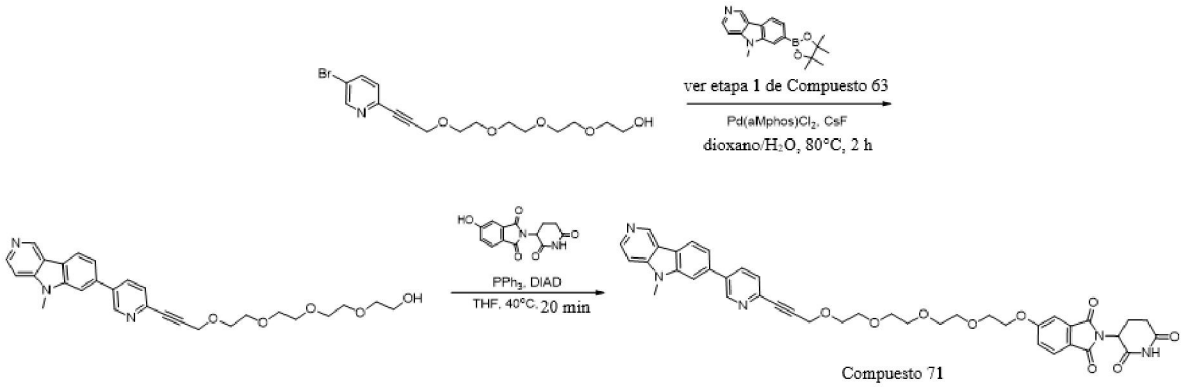
Etapa 1: 15-(5-bromopiridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-ol



A una solución de 3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-ol (570 mg, 2.45 mmol) en THF seco (10 mL) se añadieron 2,5-dibromopiridina (697.6 mg, 2.94 mmol), CuI (51.4 mg, 0.27 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg, 0.24 mmol) a 15ºC bajo atmósfera de N_2 posteriormente. La solución se agitó a 40ºC por 1.5 horas. La solución se inactivó con H_2O (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró

bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para lograr el compuesto deseado (530 mg, 56% de rendimiento) como un sólido amarillo.

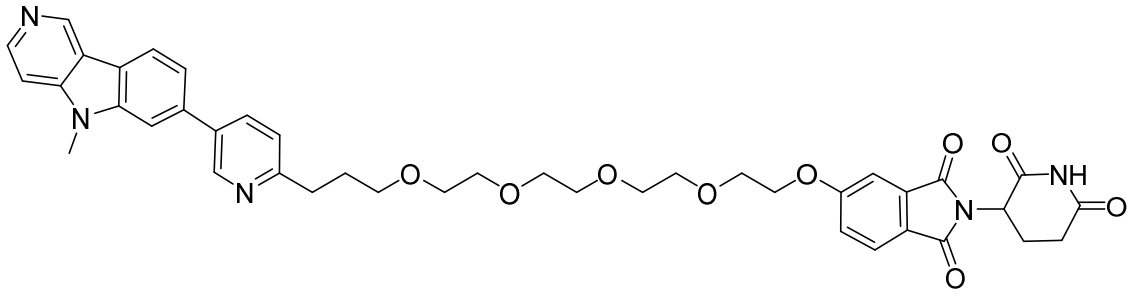
15-(5-bromopiridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-ol se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el siguiente esquema y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



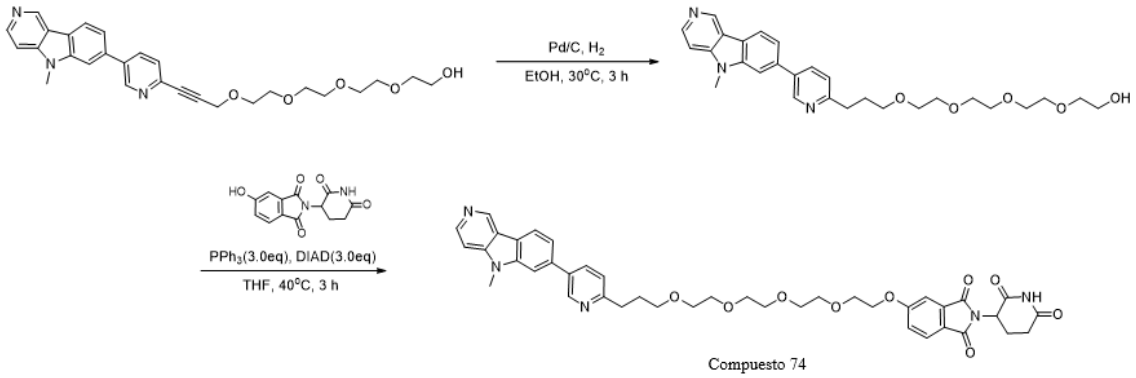
Compuesto 71: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 5.08–5.12 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.31 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.53–3.79 (m, 12H), 1.95–2.08 (m, 2H). $(M+H)^+$ 746.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 74

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecil)oxi)isoindolina-1,3-diona



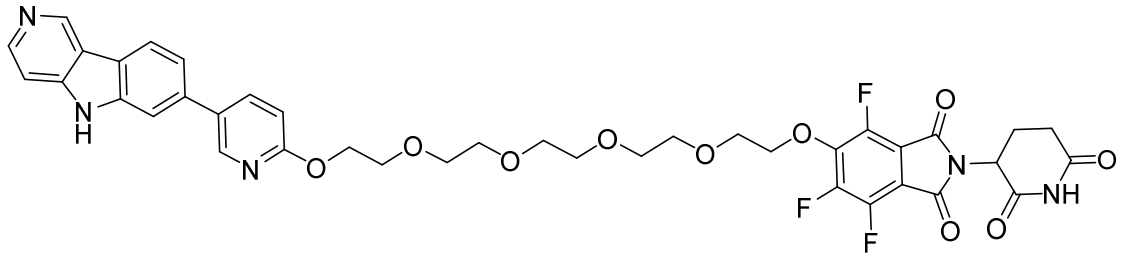
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



Compuesto 74: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.65 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.67–8.73 (m, 2H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1 H), 7.83 (s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.59–7.71 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.93–4.96 (m, 1H), 4.10 (s, 5H), 3.87 (s, 1H), 3.55–3.76 (m, 18H), 3.26 (s, 2H), 2.12–2.16 (m, 2H). $(M+H)^+$ 750.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 72

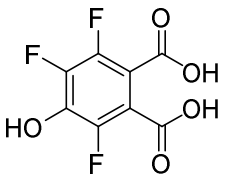
5-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,6,7-trifluoroisoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,7-trifluoro-6-hidroxiisoindolina-1,3-diona se preparó como se describe a continuación.

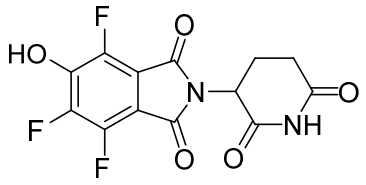
Etapa 1: Ácido 3,4,6-trifluoro-5-hidroxiftálico



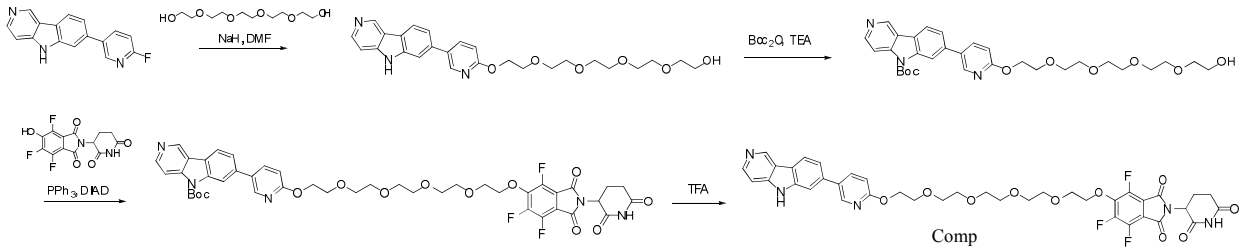
A una solución de ácido 3,4,5,6-tetrafluoroftálico (1.18 g, 5 mmol) en agua (20 mL) se añadió hidróxido de potasio (2.24 g, 40 mmol, 8 eq). La solución resultante se calentó hasta 90□ por 9 horas.

Luego la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente se neutralizó con HCl (1 N). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío para lograr producto deseado crudo (1.15 g) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,7-trifluoro-6-hidroxiisoindolina-1,3-diona



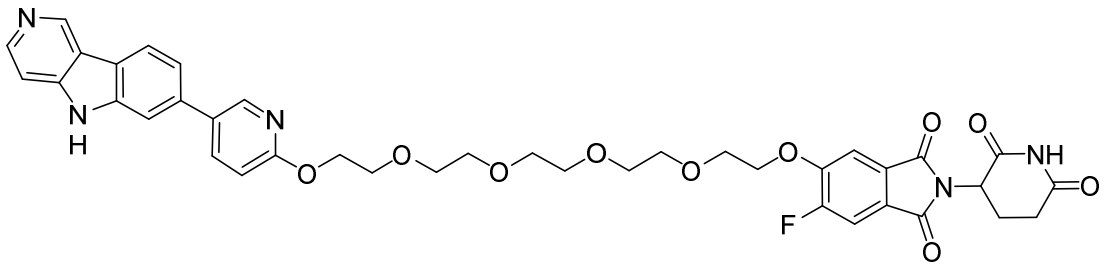
A una solución de ácido 3,4,6-trifluoro-5-hidroxiftálico (500 mg, 2.12 mmol), 3-aminopiperidina-2,6-diona (383 mg, 2.33 mmol) en AcOH se añadió AcONa (209 mg, 2.54 mmol). La solución resultante se agitó a 120□ por 4h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo vacío. Luego se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con EA (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío para lograr 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,7-trifluoro-6-hidroxiisoindolina-1,3-diona (400 mg, 1.22 mmol, 58%).



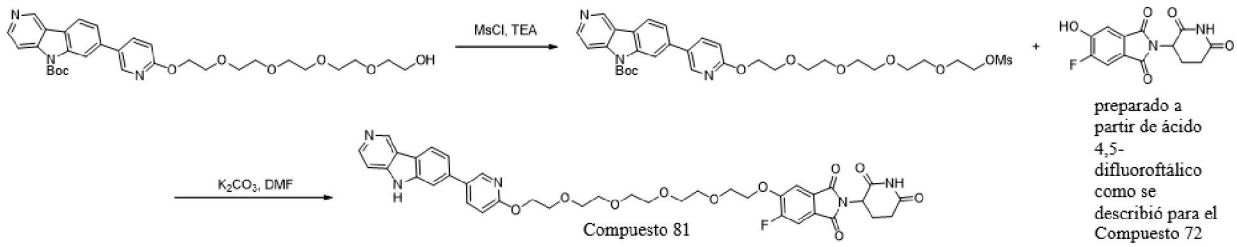
Compuesto 72: ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 13.19 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.62–8.68 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01–8.02 (m, 2H), 7.80–7.81 (m, 1H), 7.15–7.28 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15–5.23 (m, 1H), 4.43–4.45 (m, 2H), 3.77–3.89 (m, 4H), 3.49–3.60 (m, 12H), 2.86–3.05 (m, 3H), 1.99–2.01 (m, 1H). $(M+H)^+$ 792.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 81

5-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-fluoroisoindolina-1,3-diona



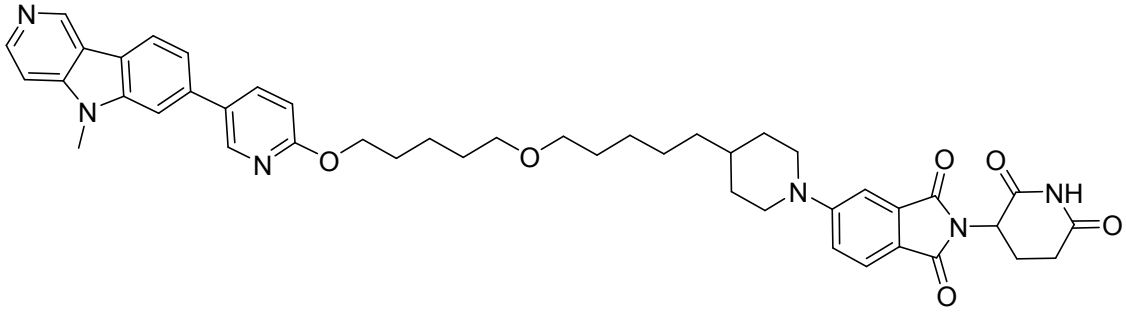
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



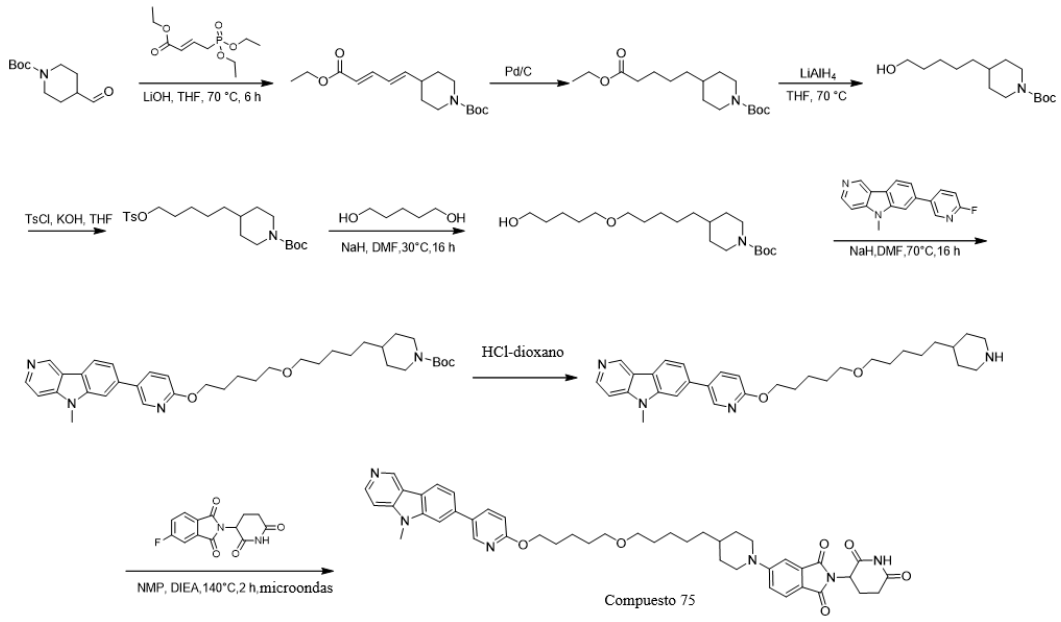
Compuesto 81: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82–7.83 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37–7.45 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92–4.95 (m, 1H), 4.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.89–3.91 (m, 4H), 3.67–3.75 (m, 12H), 2.74–2.92 (m, 3H), 2.12–2.16 (m, 1H). $(M+H)^+$ 756.5.

Esquema sintético del Compuesto ilustrativo 75

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(5-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)pentil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



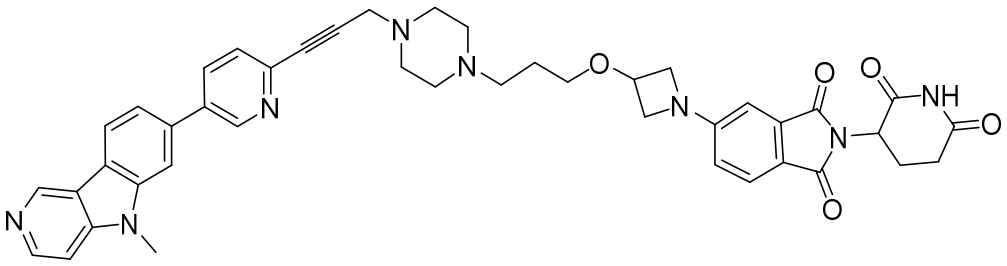
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



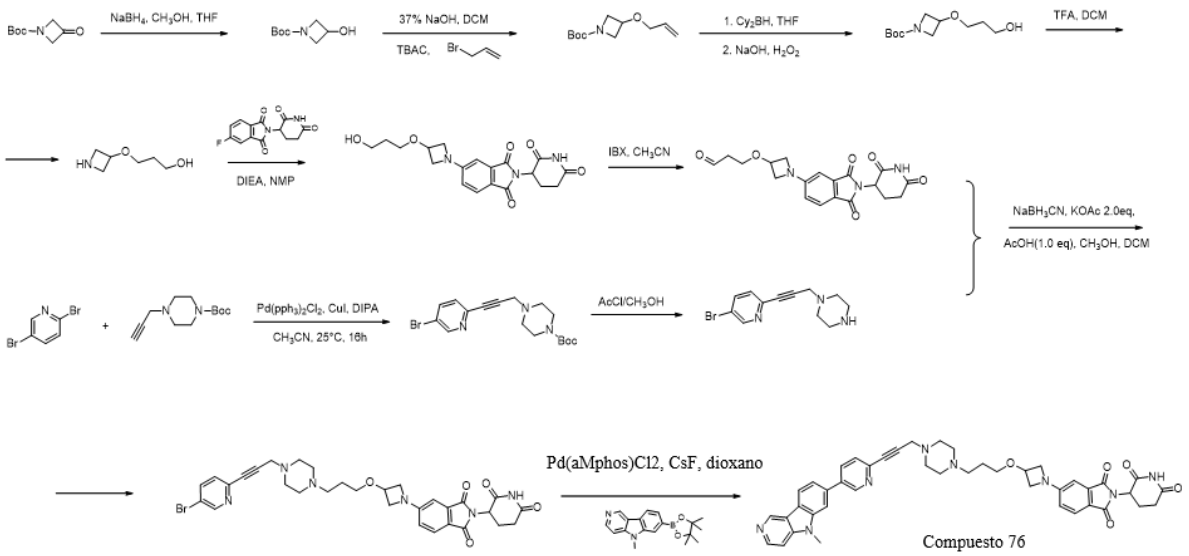
Compuesto 75: ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 11.07 (s, 1H), 9.38 – 9.32 (m, 1H), 8.66 – 8.63 (d, *J* = 12 Hz 1H), 8.50 – 8.48 (m, *J* = 8 Hz 1H), 8.36 (s, 2H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 5.09 – 5.00 (m, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 2H), 3.95 (s, 5H), 3.34 (s, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.99 – 2.78 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 4H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 5H), 1.28 (s, 4H), 1.22 – 1.05 (m, 4H). $(M+H)^+$ 771.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 76

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(4-(3-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



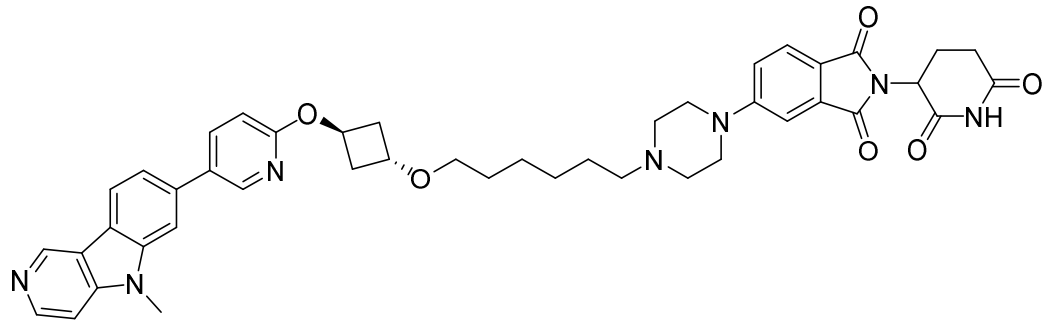
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes para los expertos en la técnica.



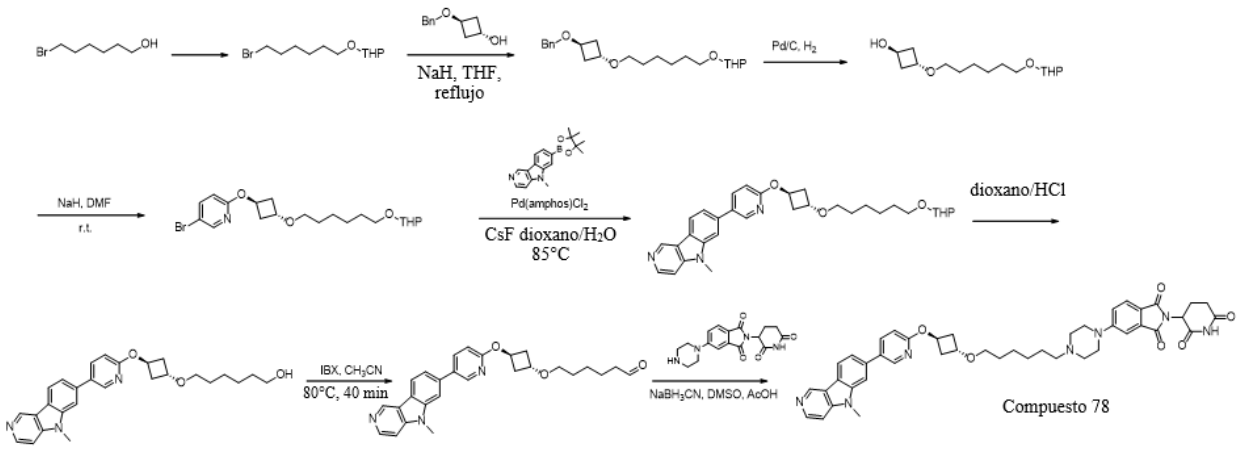
Compuesto 76: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45-8.52 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27-8.31(m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61-7.98 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.57(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.41(m, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 2.66-2.86 (m, 11H), 2.02-2.03 (m, 3H). $(M+H)^+$ 751.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 78

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)hexil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona



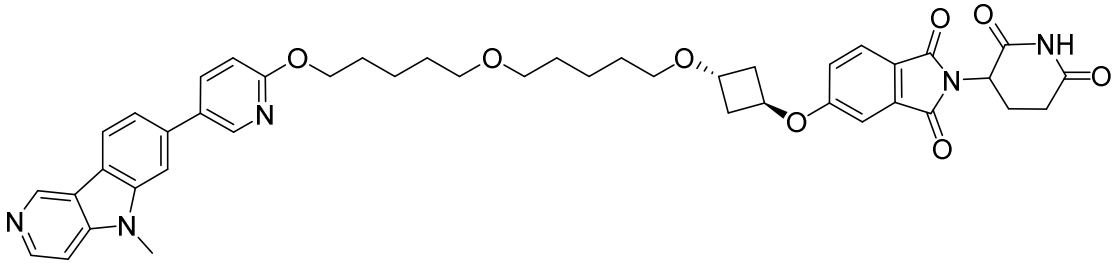
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



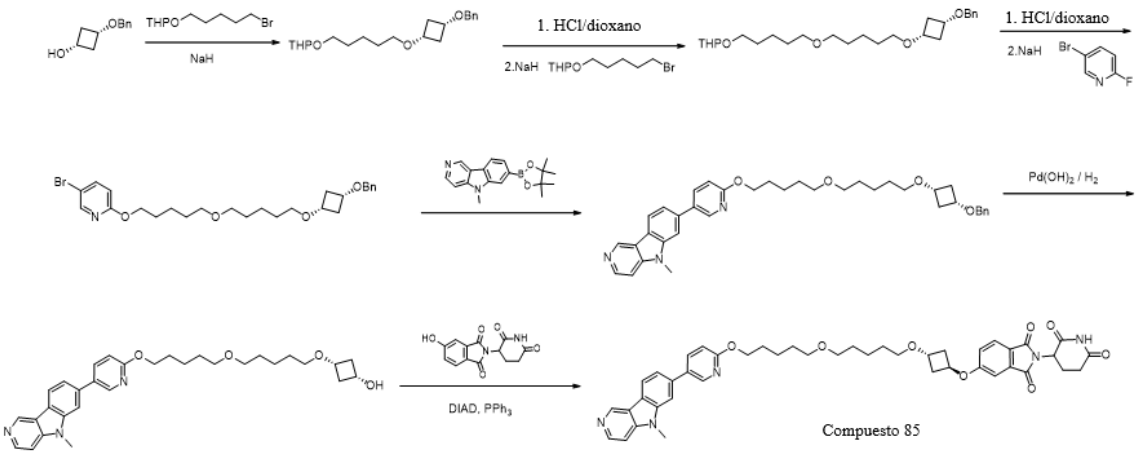
Compuesto 78: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.08 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.64 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68–7.48 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 3H), 3.36–3.23 (m, 5H), 2.95–2.83 (m, 1H), 2.43–2.28 (m, 6H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.79–1.73 (m, 1H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 7H). $(M+H)^+$ 770.6.

Esquema sintético del Compuesto ilustrativo 85

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1r,3r)-3-((5-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)pentil)oxi)ciclobutoxi)isoindolina-1,3-diona



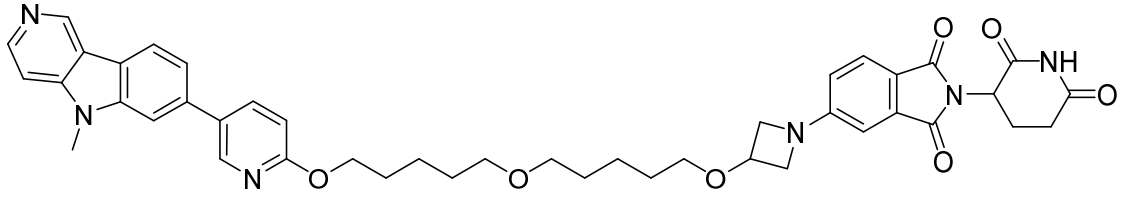
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



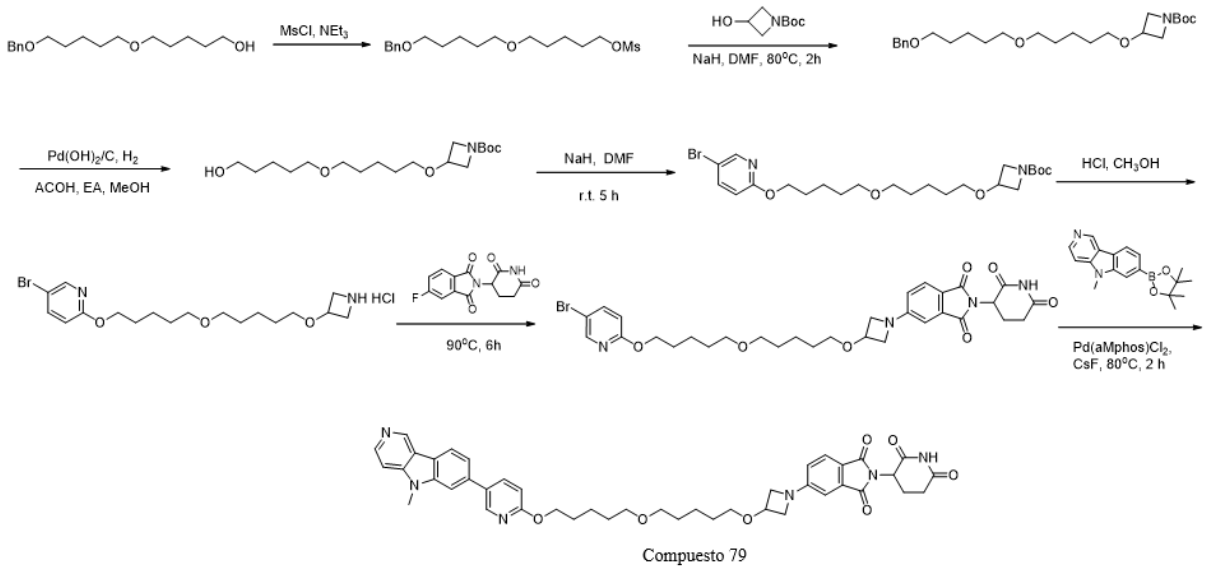
Compuesto 85: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.32 (s, 1H), 8.58–8.59 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16–8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89–7.91(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74–7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47–7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06–7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84–6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.35–4.38 (m, 2H), 4.21 (s,1H), 3.90 (s, 3H), 3.35–3.49 (m, 7H), 2.68–2.95 (m,3H), 2.44–2.51 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.56–1.68 (m, 9H), 1.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H). $(M+H)^+$ 774.6.

Esquema sintético del Compuesto ilustrativo 79

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((5-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)pentil)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

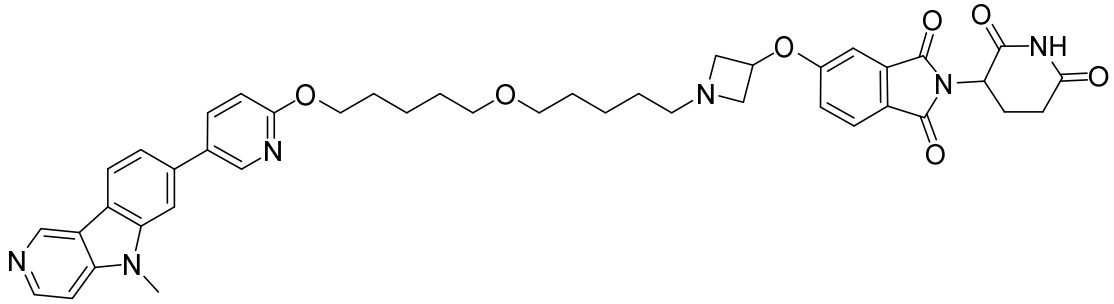


Compuesto 79

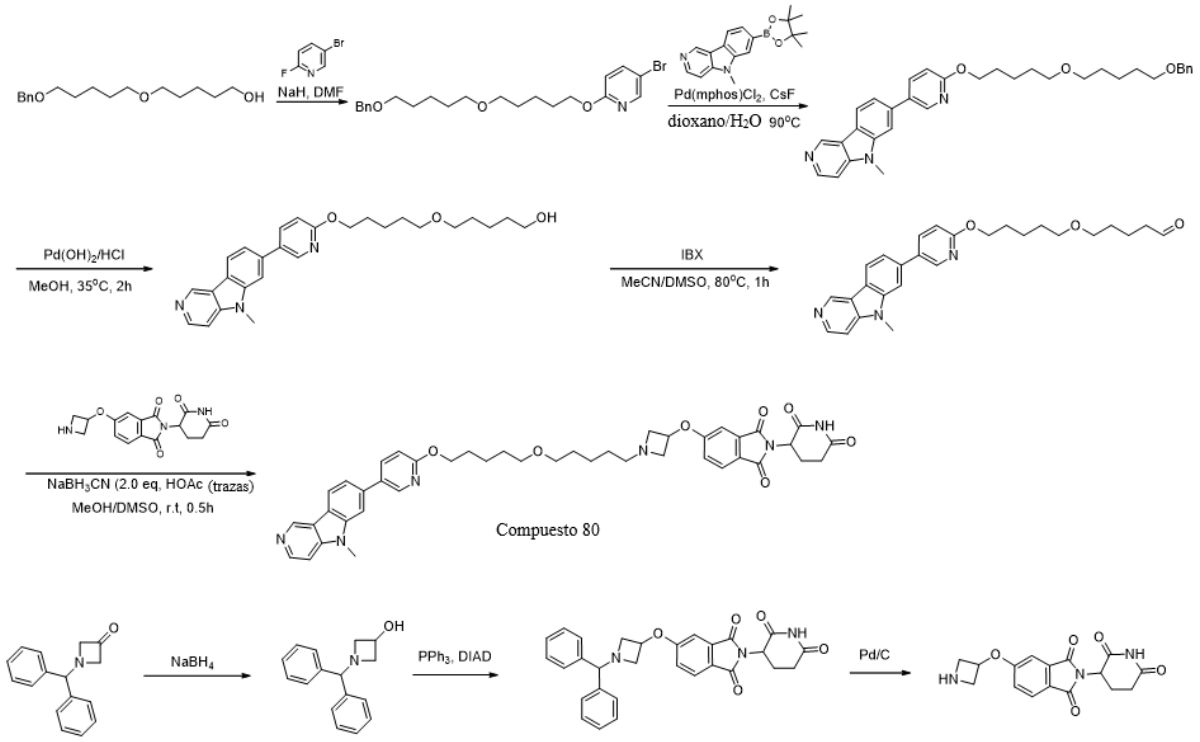
Compuesto 79: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.16–4.26 (m, 2H), 3.83–3.98 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.63–2.92 (m, 3H), 2.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.79–1.89 (m, 3H), 1.44–1.70 (m, 10H). $(M+H)^+$ 759.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 80

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(5-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)pentil)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



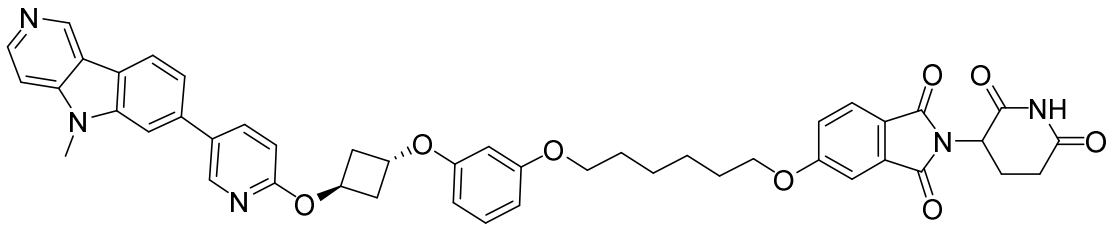
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



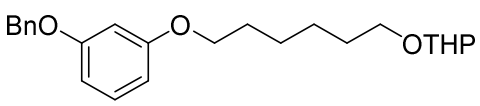
Compuesto 80: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 11.12 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.86 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.64 (br, 1H), 2.55 (br, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.06–1.96 (m, 3H), 1.81–1.70 (m, 3H), 1.60–1.40 (m, 8H). $(M+H)^+$ 759.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 84

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)fenoxi)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona

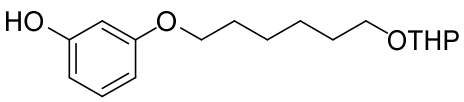


Etapa 1: 2-((6-(3-(benciloxi)fenoxi)hexil)oxi)tetrahidro-2H-piran



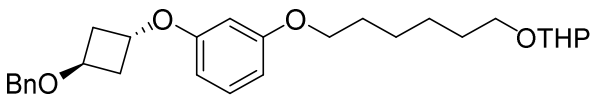
Una solución de 3-(benciloxi)fenol (1.13 g, 5.66 mmol), 2-((6-bromohexil)oxi)tetrahidro-2H-piran (1.0 g, 3.77 mmol) y Cs_2CO_3 (2.45 g, 7.55 mmol) en acetona (30 mL) se agitó a 70ºC durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EA (200 mL), y la solución se lavó con agua (30 mL x 3) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó para lograr el producto deseado (PE : EA = 20:1) (1.2 g, rendimiento = 83%) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 3-((6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexil)oxi)fenol



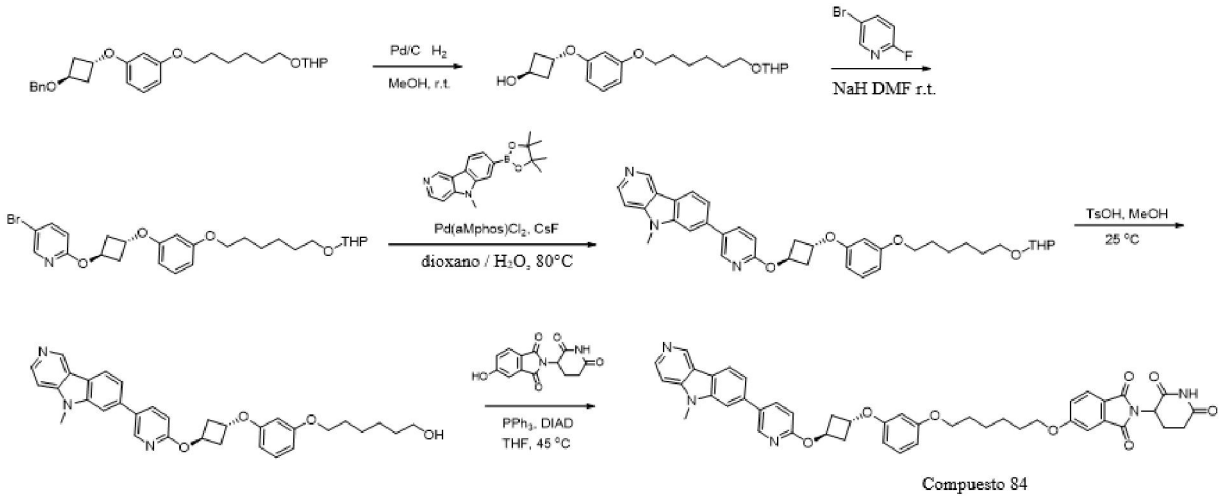
A una solución de 2-((6-(3-(benciloxi)fenoxi)hexil)oxi)tetrahidro-2H-piran (1.2 g, 3.13 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (200 mg) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo H_2 1 atm. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo vacío para lograr producto crudo deseado (900 mg) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3: 2-((6-(3-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)fenoxi)hexil)oxi)tetrahidro-2H-piran



A una solución de 3-((6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexil)oxi)fenol (100 mg, 0.34 mmol), (1s,3s)-3-(benciloxi)ciclobutanol (91 mg, 0.51 mmol), PPh_3 (267 mg, 1.02 mmol) en THF (5.0 mL) se añadieron DIAD (206 mg, 1.02 mmol) a 40ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta 80ºC durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EA (50 mL), y la fase orgánica se lavó con agua (20 mL x 3), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó para lograr el producto deseado (PE : EA = 5:1) (130 mg, rendimiento = 84%) como un aceite incoloro.

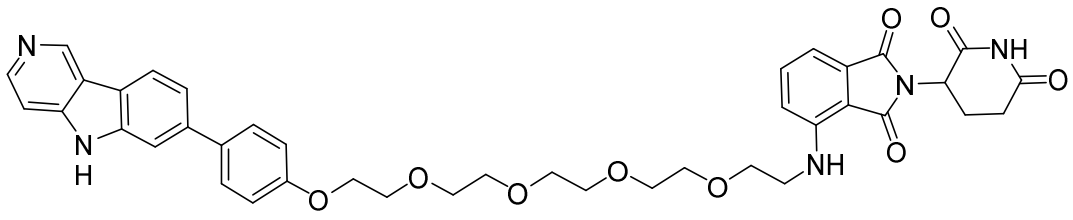
2-((6-(3-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)fenoxi)hexil)oxi)tetrahidro-2H-piran se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)fenoxi)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



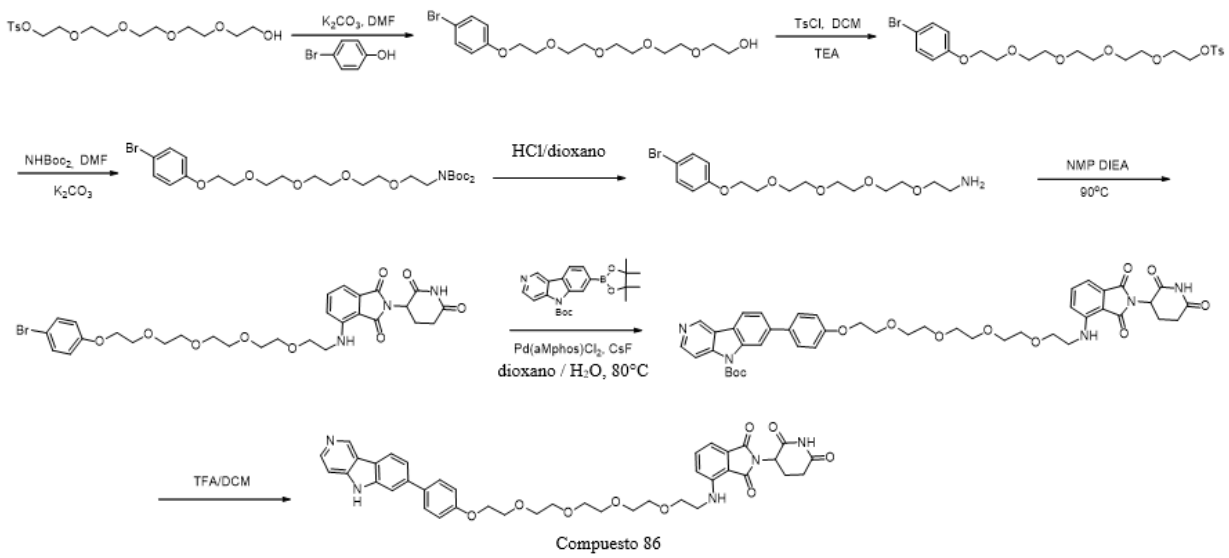
Compuesto 84: 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 93.4 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.21-8.48 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.39-6.51 (m, 3H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.94-4.96 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 5H), 3.22-3.24 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 7H), 2.14-2.16 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 4H), 1.54-1.57 (m, 4H). $(M+H)^+$ 794.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 86

4-((14-(4-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)fenoxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



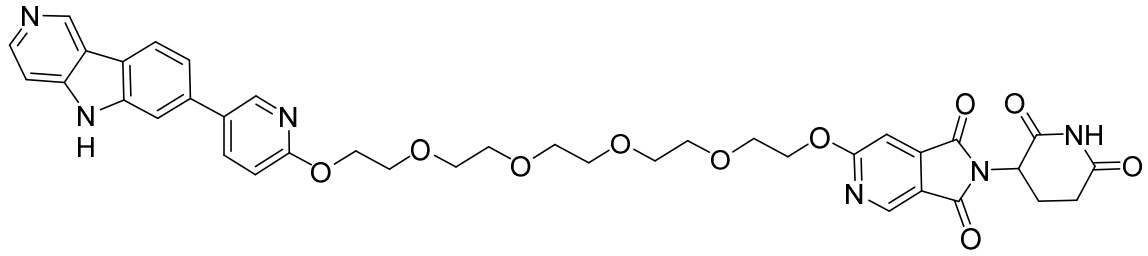
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



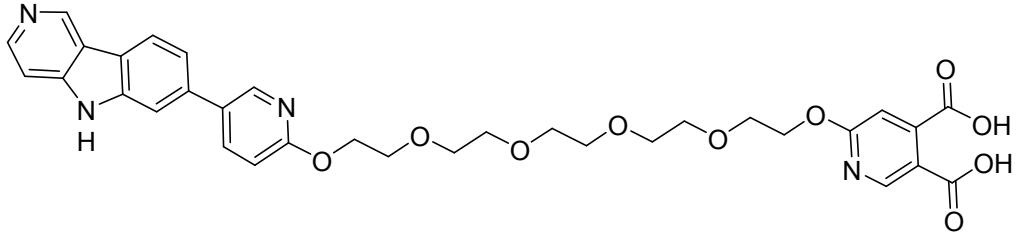
Compuesto 86: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.28 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35－7.57 (m, 6H), 6.94－6.96 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.88－4.90 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60－3.86 (m, 17H), 3.31－3.34 (m, 2H), 2.66－2.86 (m, 3H), 2.03－2.05 (m, 1H). $(M+H)^+$ 736.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 87

6-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona



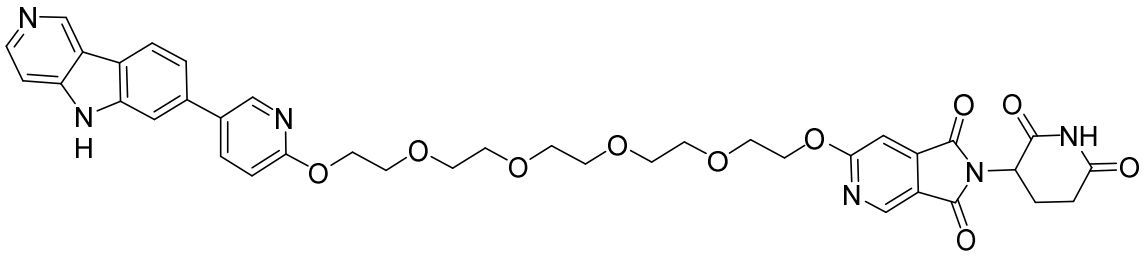
Etapa 1: ácido 6-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piridina-3,4-dicarboxílico



A una solución de ácido 14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (200.0 mg, 0.42 mmol) y 6-cloropiridina-3,4-dicarboxílico (166 mg, 0.83

mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) se añadió hidruro de sodio (162.0 mg, 4.2mmol). La solución resultante se agitó a 100ºC con MW por 2 horas bajo atmósfera de N_2. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para lograr el compuesto deseado (50 mg, 0.077 mmol, 9% de rendimiento).

Etapa 2: 6-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona

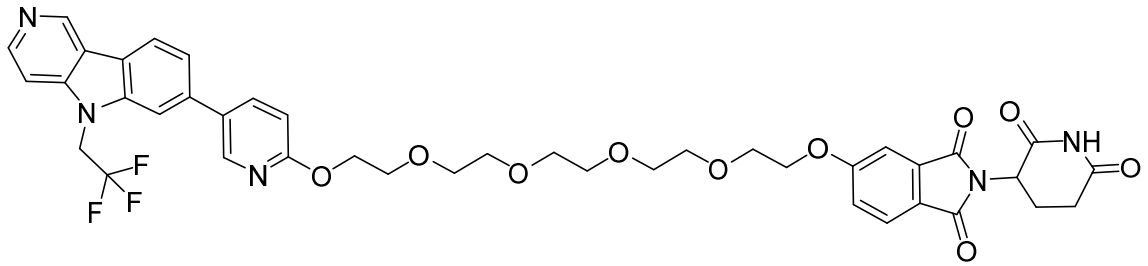


A una solución de ácido 6-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piridina-3,4-dicarboxílico (50 mg, 0.077 mmol) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (12 mg, 0.092 mmol) en AcOH (6 mL) se añadió NaOAc (6 mg, 0.092 mmol). La solución resultante se agitó a 120ºC por 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó por la adición de agua (20 mL). La mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con DCM/CH_3OH (10:1) para lograr el compuesto del título (4.0 mg, 0.005 mmol, 7% de rendimiento).

Compuesto 87: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37–8.39 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40–7.45 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94–4.99 (m, 1H), 4.54 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.86–3.91 (m, 4H), 3.66–3.75 (m, 12H), 2.73–2.92 (m, 3H), 2.20–2.22 (m, 1H). $(M+H)^+$ 739.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 88

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona

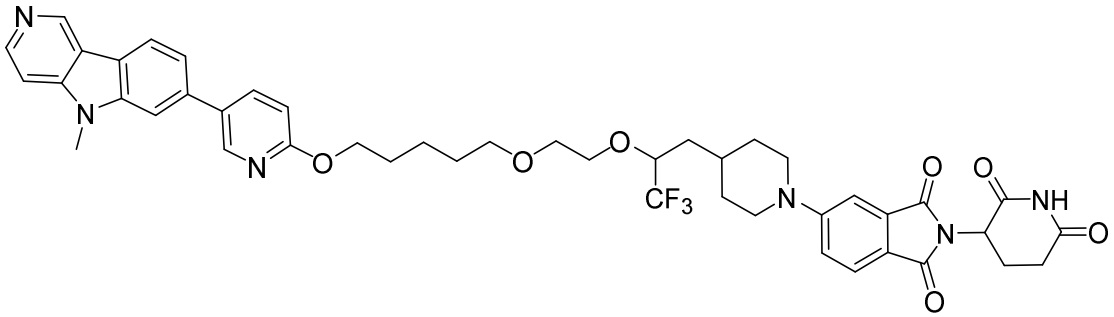


Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

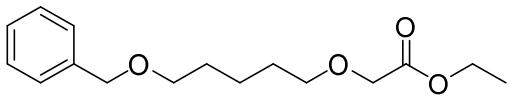
Compuesto 88: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87–7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87–4.92 (m, 3H), 4.55 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 3.66–3.73 (m, 12 H), 2.76–2.87 (m, 3H), 2.09–2.16 (m, 1H). $(M+H)^+$ 820.5

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 89

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(3,3,3-trifluoro-2-(2-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)etoxi)propil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

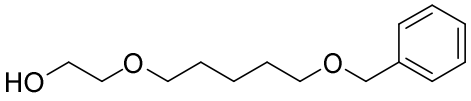


Etapa 1: 2-(5-benciloxipentoxi)acetato



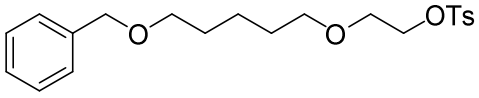
A una solución de 5-benciloxipentan-1-ol (1 g, 5.15 mmol, 1.0 *eq*) en diclorometano (20 mL) se añadió etilo 2-diazoacetato (704 mg, 6.18 mmol, 1.2 *eq*) y tetraacetato de dirhodio (11 mg, 0.03 mmol). Luego la mezcla se agitó a 20 °C por 0.5 hora. La mezcla se inactivó con alcohol de etilo (10 mL) y luego se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna de sílice (éter de petróleo; acetato de etilo = 50:1 a 4:1) para lograr etilo 2-(5-benciloxipentoxi)acetato (700 mg, 2.50 mmol, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2: 2-(5-benciloxipentoxi)etanol



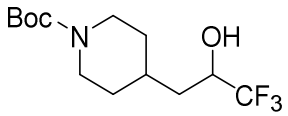
A una mezcla de $LiAlH_4$ (189 mg, 4.99 mmol, 2.0 *eq*) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió una solución de etilo 2-(5-benciloxipentoxi)acetato (700 mg, 2.50 mmol, 1.0 *eq*) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a 20 °C por 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (0.2 mL), hidróxido de sodio acuoso (1 M, 0.2 mL), y más agua (0.8 mL). Luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1 a 10:1) para lograr 2-(5-benciloxipentoxi)etanol (400 mg, 1.68 mmol, 67% de rendimiento) se obtuvo como un aceite blanco.

Etapa 3: 2-(5-benciloxipentoxi)etil4-metilbencenosulfonato



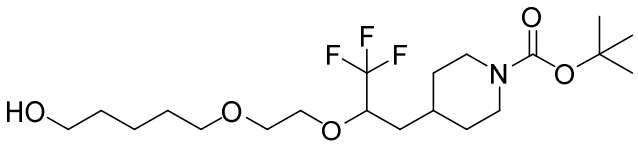
A una mezcla de 2-(5-benciloxipentoxi)etanol (400 mg, 1.68 mmol, 1.0 *eq*) y cloruro de tolueno sulfonilo (640 mg, 3.36 mmol, 2.0 *eq*) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió hidróxido de potasio (2.83 g, 50.35 mmol, 30.0 *eq*). Luego la mezcla se agitó a 20 °C por 0.5 hora. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía de columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1 a 10:1) para lograr 2-(5-benciloxipentoxi)etil4-metilbencenosulfonato (570 mg, 1.45 mmol, 86% de rendimiento) como un aceite blanco.

Etapa 4: tert-butilo 4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil) piperidina-1-carboxilato



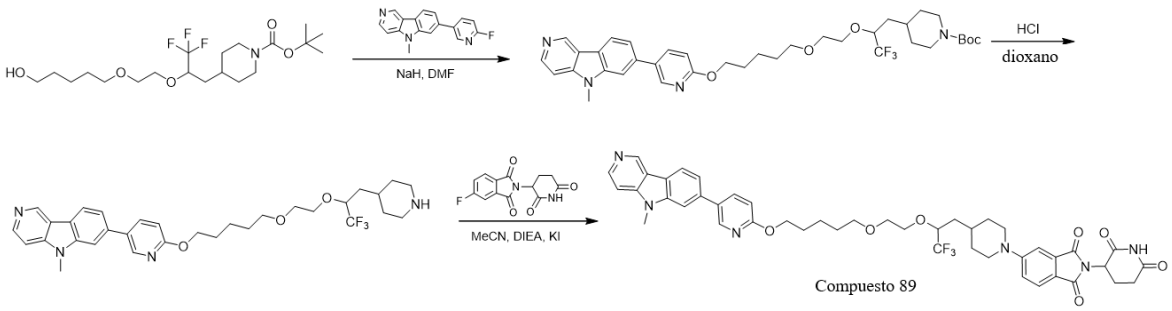
A una mezcla de tert-butilo 4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato (1.9 g, 8.36 mmol, 1.0 eq) y trimetil(trifluorometil)silano (1.43 g, 10.03 mmol, 1.2 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 0.1 mL) a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. Luego ácido hidroclórico acuoso (1 M, 17 mL, 2.0 eq) se añadió en la mezcla y se agitó a 20 °C por 2 horas adicionales. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=100:1 a 10:1) para lograr tert-butilo 4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil) piperidina-1-carboxilato (2.0 g, 6.73 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 5: tert-butil4-[2-[2-(5-benciloxipentoxi)etoxi]-3,3,3-trifluoro-propil]piperidina-1-carboxilato



A una solución de tert-butilo 4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)piperidina-1-carboxilato (216 mg, 0.73 mmol, 1.0 *eq*) en dimetilo formamida (2 mL) se añadió hidruro de sodio (58 mg, 1.46 mmol, 60% en aceite mineral, 2.0 *eq*) a 15 °C. Luego la mezcla se agitó a 15 °C por 0.5 hora bajo nitrógeno. 2-(5-benciloxipentoxi)etilo 4-metilbencenosulfonato (200 mg, 0.51 mmol, 0.7 *eq*) se añadió en la mezcla y se agitó a 50 °C por 2.5 horas adicionales. La mezcla se inactivó con agua (5 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía de columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 200:1 a 10:1) para lograr tert-butil4-[2-[2-(5-benciloxipentoxi)etoxi]-3,3,3-trifluoro-propil]piperidina-1-carboxilato (300 mg, 0.58 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite blanco.

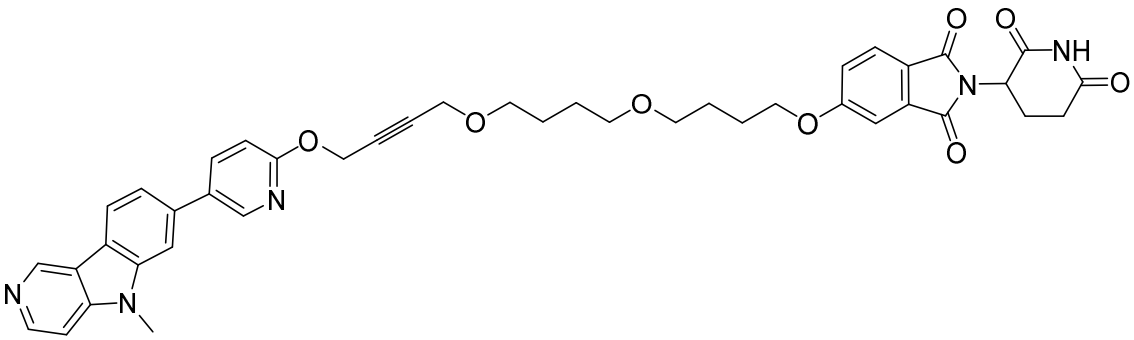
Tert-butil4-[2-[2-(5-benciloxipentoxi)etoxi]-3,3,3-trifluoro-propil]piperidina-1-carboxilato se convirtió al compuesto del título, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(3,3,3-trifluoro-2-(2-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)etoxi)propil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



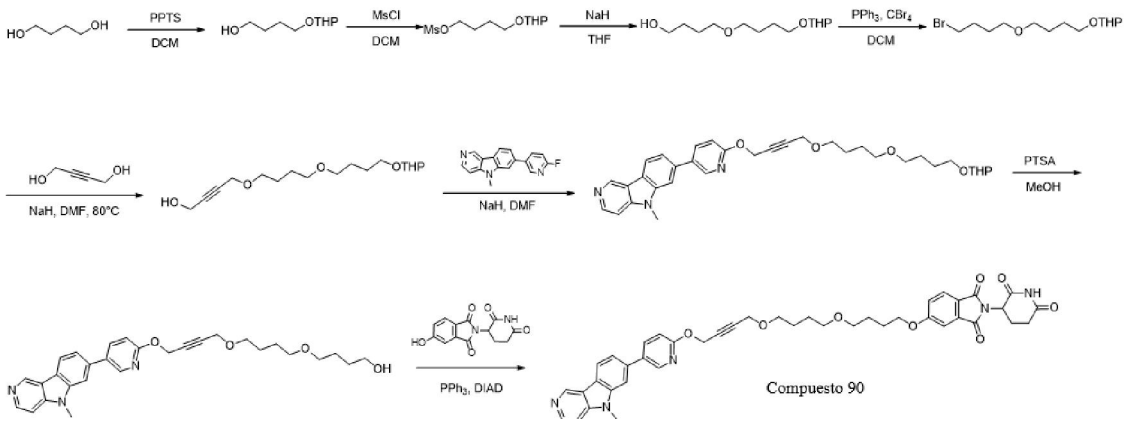
Compuesto 89: ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, *J*=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J*=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.14 (br s, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J*=5.6, 10.8 Hz, 2H), 3.02 – 2.81 (m, 4H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 4H), 1.63 – 1.15 (m, 9H). $(M+H)^+$ 841.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 90

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(4-((4-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)but-2-in-1-il)oxi)butoxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona



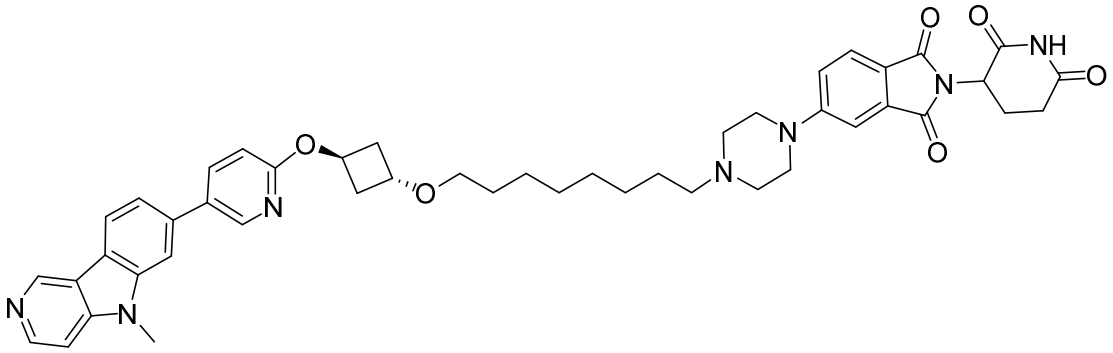
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



Compuesto 90: ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.98-5.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.44-3.54 (m, 7H), 2.76-2.87 (m, 3H), 2.18-2.23 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.72-1.75 (m, 4H). $M+H)^+$ 744.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 91

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(8-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)octil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona



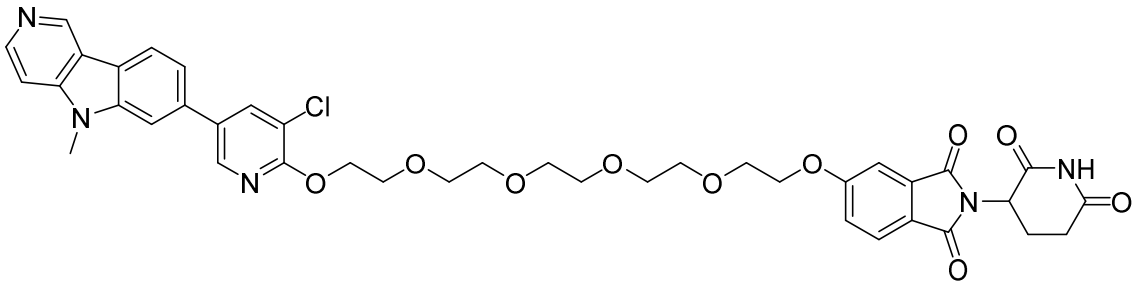
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

Compuesto 91: 1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 2H), 8.33-8.34 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*

= 8.4 Hz, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 13H), 2.69-2.71 (m, 6H), 2.50-2.52 (m, 4H), 2.03-2.18 (m, 5H), 1.59-1.60 (m, 6H). $(M+H)^+$ 798.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 92

5-((14-((3-cloro-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

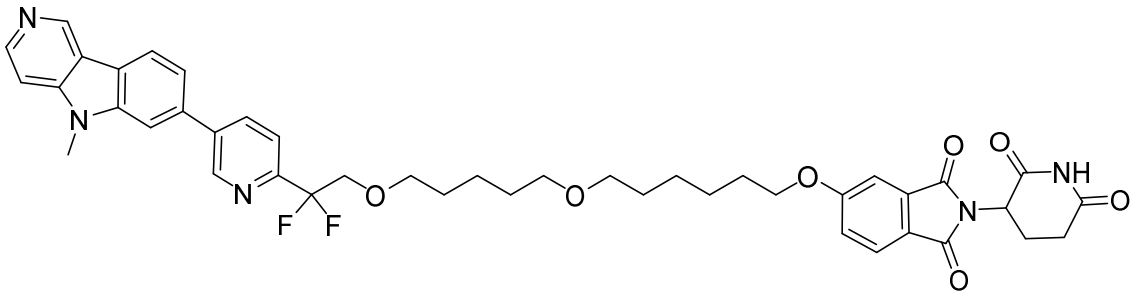


Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

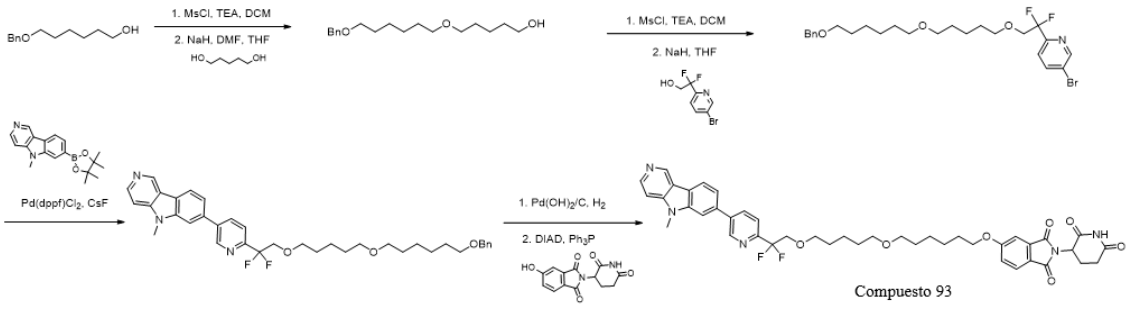
Compuesto 92: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.32 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27－7.34 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92－4.96 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.89－3.94 (m, 8H), 3.68－3.78 (m, 11H), 2.72－2.90 (m, 3H), 2.01－2.12 (m, 1H). $(M+H)^+$ 786.5, 788.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 93

5-((6-((5-(2,2-difluoro-2-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)etoxi)pentil)oxi)hexil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



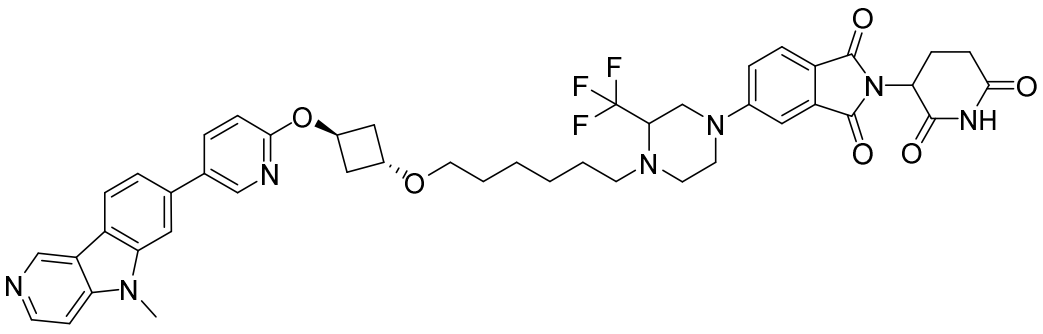
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



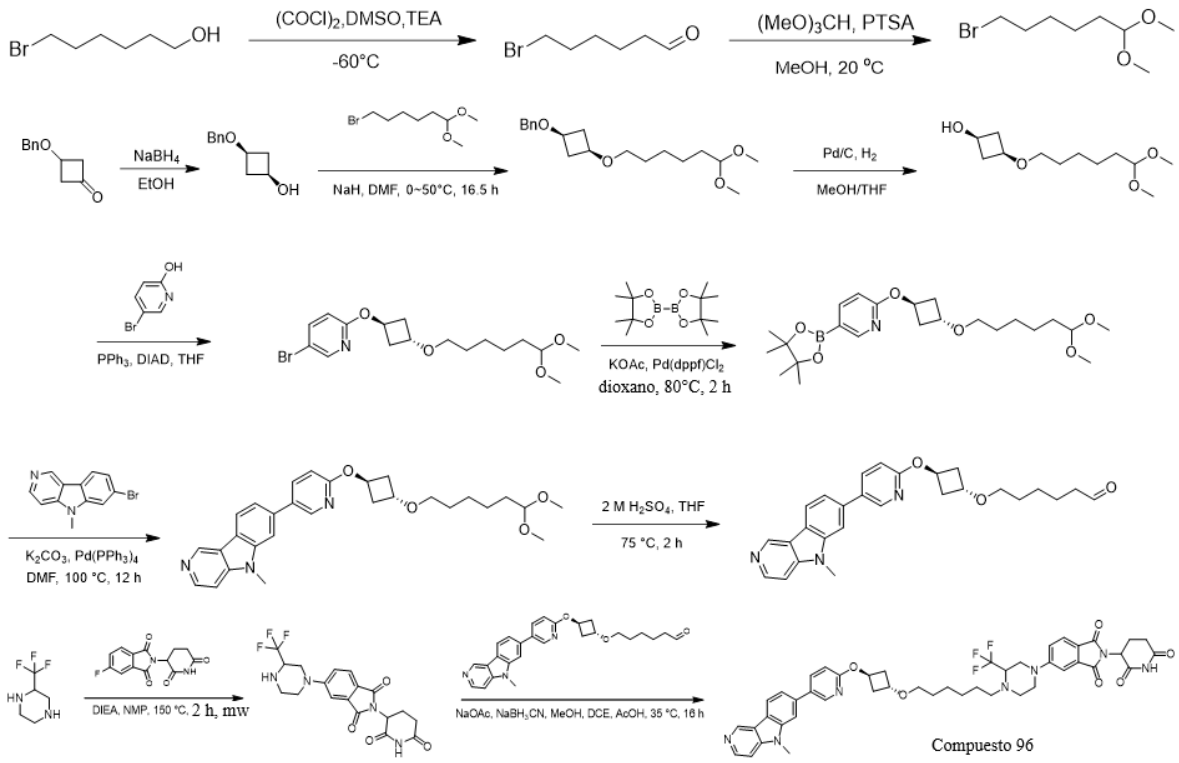
Compuesto 93: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01-8.09(m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31(d, *J* =5.2 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.09(dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.85-4.90 (m, 1H), 4.10(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.27-3.32 (m, 4H), 2.65-2.85(m, 3H), 2.04-2.08 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 4H), 1.45-1.52 (m, 8H), 0.75-0.85(m, 4H). $(M+H)^+$ 782.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 96

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)hexil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona



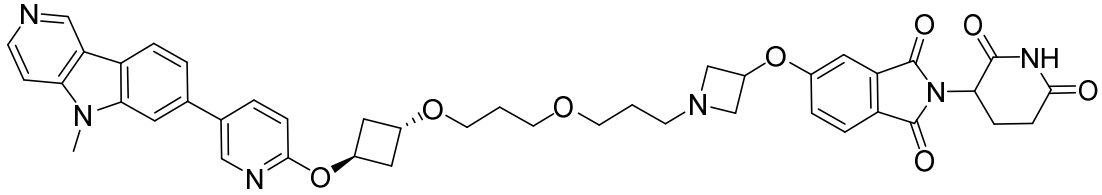
Preparado de conformidad con los esquemas sintéticos más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



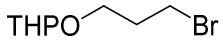
Compuesto 96: ^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d6 δ *:* 11.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 7.21 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.72 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.53 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.07 – 2.75 (m, 4H), 2.74 – 2.54 (m, 4H), 2.44 – 2.29 (m, 4H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.50 (td, J=7.0, 13.8 Hz, 4H), 1.33 (s, 4H). $(M+H)^+$ 838.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 99

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propil)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona

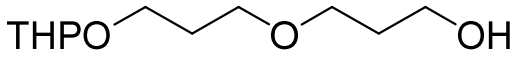


Etapa 1: 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-piran



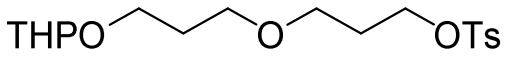
Una mezcla de 3-bromopropan-1-ol (5.56 g, 40 mmol), dihidropiran (4.0 g, 48 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0.76 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (sat. 10 mL) y se extrajo con tert-butilo metilo éter (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída 10 % acetato de etilo en hexano) para lograr 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-piran (6.4 g, rendimiento 72%) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)propan-1-ol



A una solución de propano-1,3-diol (4.6 g, 60 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0.88 g, 222 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-piran (2.2 g, 20 mmol), y la reacción resultante mezcla se agitó a 65°C por 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (150 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificaron por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 30% acetato de etilo en hexano) para lograr 3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)propan-1-ol (0.9 g, rendimiento 45%) como un aceite incoloro.

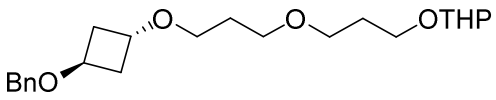
Etapa 3: 3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)propilo 4-metilbencenosulfonato



A una solución agitada de 3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)propan-1-ol (900 mg, 4.1 mmol), trietilamina (1.1 mL, 8.25 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió cloruro de tosilo (0.94 g, 4.95 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (50 mg, 0.4 mmol) a 0°C. La solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se

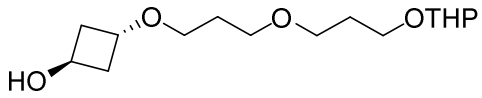
vertió en agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 10-20% acetato de etilo en hexano) para lograr 3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)propilo 4-metilbencenosulfonato (1.2 g, rendimiento 78%) como un aceite incoloro.

Etapa 4: 2-(3-(3-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)tetrahidro-2H-piran



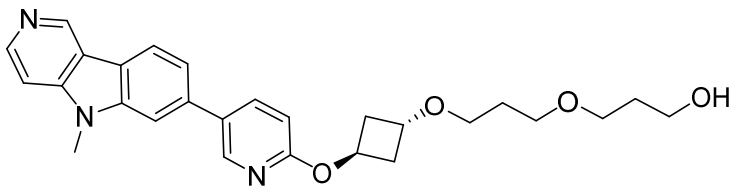
A una solución de (1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutanol (200 mg, 1.12 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (63 mg, 1.57 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. 3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)propilo 4-metilbencenosulfonato (501 mg, 1.34 mmol) se añadió, y la reacción resultante mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 30% acetato de etilo en hexano) para lograr 2-(3-(3-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)tetrahidro-2H-piran (234 g, rendimiento 47%) como un aceite incoloro.

Etapa 5: (1r,3r)-3-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)ciclobutanol



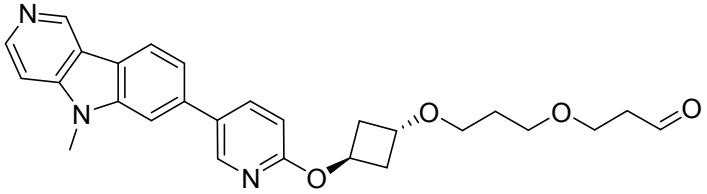
Una mezcla de 2-(3-(3-((1r,3r)-3-(benciloxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)tetrahidro-2H-piran (468 g, 1.23 mmol), paladio en carbono (10%, 60 mg) en metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno). El paladio en carbono se eliminó por filtración y se lavó con metanol (5 mL x 2). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para lograr (1r,3r)-3-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)ciclobutanol (240 mg, rendimiento: 95%) como un aceite incoloro.

Etapa 6: 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propan-1-ol



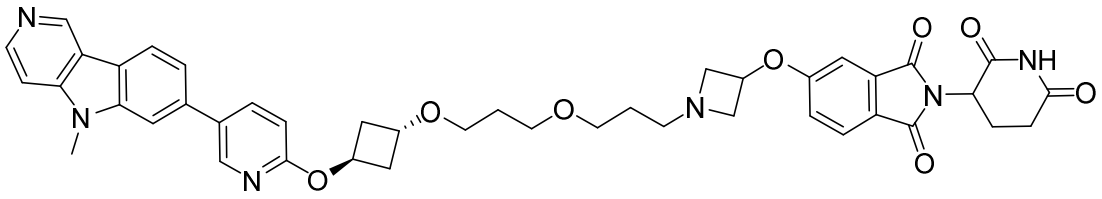
A una solución de (1r,3r)-3-(3-(3-hidroxipropoxi)propoxi)ciclobutanol (100 mg, 0.49 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (28 mg, 0.69 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. 7-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (96 mg, 0.35 mmol) se añadió, y la reacción resultante mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 5% metanol en diclorometano) para lograr 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propan-1-ol (75 mg, rendimiento 34%) como un sólido blanco.

Etapa 7: 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propanal

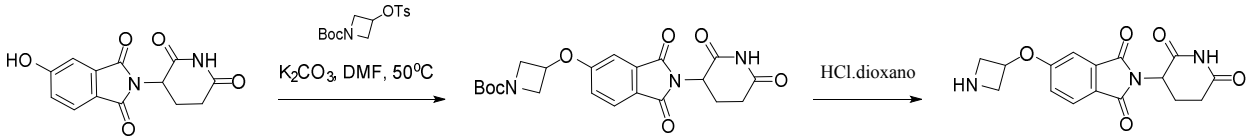


A una solución agitada de 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propan-1-ol (70 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió Dess-Martin periodinano (129 mg, 0.3 mmol) a 0°C. La reacción resultante mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura por 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x 2), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para lograr crudo 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propanal (80 mg, crudo) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propil)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



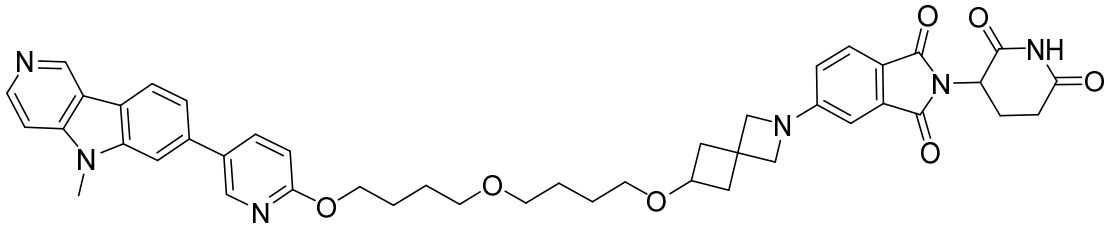
Una mezcla de 5-(azetidin-3-iloxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona hidrocloruro (70 mg, 0.17 mmol) [preparado como se muestra en el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica], N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (44 mg, 0.35 mmol), ácido acético (1 gota) y 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propanal (80 mg, 0.17 mmol)in metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 min, seguido por la adición de cionobrohidriolo de sodio (22 mg, 0.35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (sat. 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo(20 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para lograr un residuo crudo que se purificó por prep. TLC (eluída con 10% metanol en diclorometano) para lograr 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propil)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona (20 mg, rendimiento: 15%) como un sólido blanco.



Compuesto 99: 1H NMR (400 Hz, DMSO-d6): δ 1.40-1.56 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.83-2.09 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 3H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H),3.37-3.52 (m, 8H), 3.77 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.29-5.37 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.11 (s, 1H). $(M+H)^+$ 773.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 100

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(6-(4-(4-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)butoxi)butoxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)isoindolina-1,3-diona



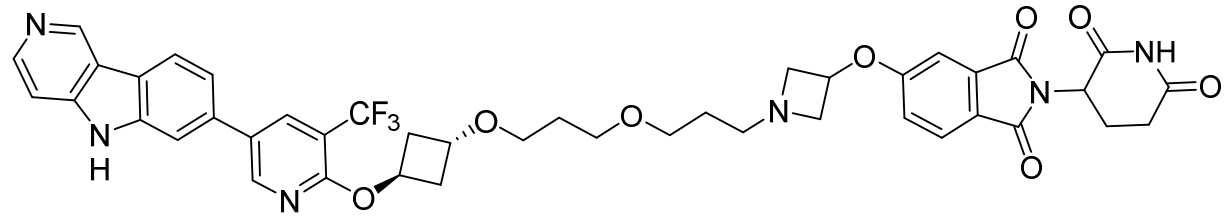
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

Compuesto 100: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65-1.67 (m, 6H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.68-2.90 (m, 3H), 3.37-3.53 (m, 5H), 3.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 4.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.90-4.94 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.85(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H). $(M+H)^+$ 771.6.

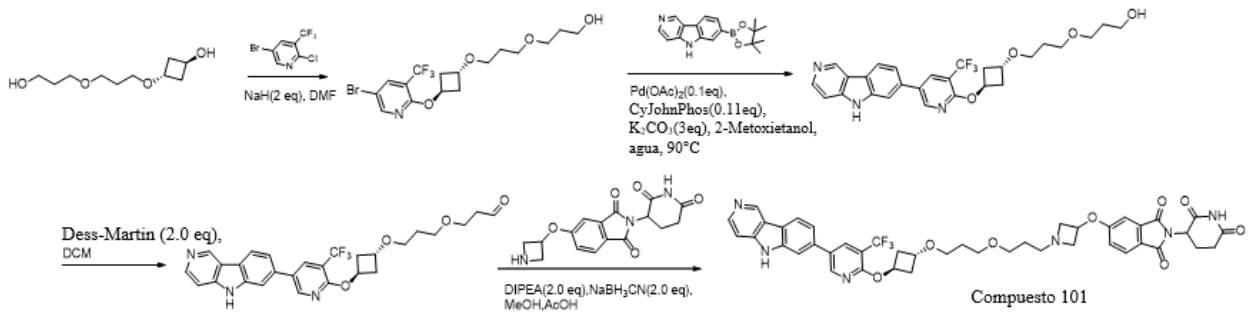
Esquema sintético del Compuesto ilustrativo 101

5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-

il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propil)azetidin-3-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

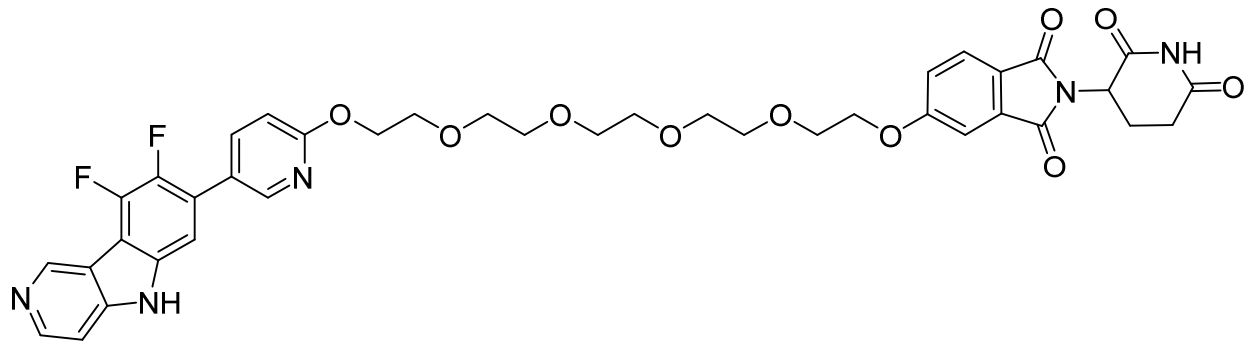


Compuesto 101: 1H NMR (400 Hz, D6-DMSO): δ 1.56-1.59 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 3H), 2.50-2.67 (m, 3H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 9H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.05-5.13 (m, 2H), 5.46-5.49 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.86 (s, 1H). $(M+H)^+$ 827.5.

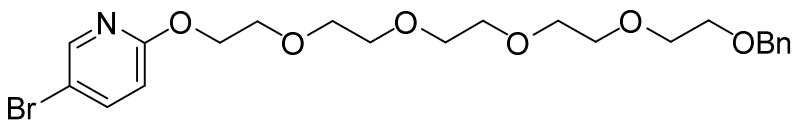
Mediante el uso de procedimientos análogos se prepararon los siguientes: Compuesto 105.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 103

5-((14-((5-(8,9-difluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

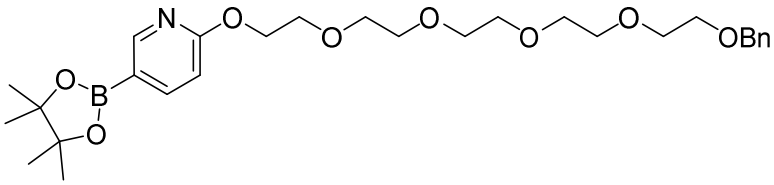


Etapa 1: 5-bromo-2-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)oxi)piridina



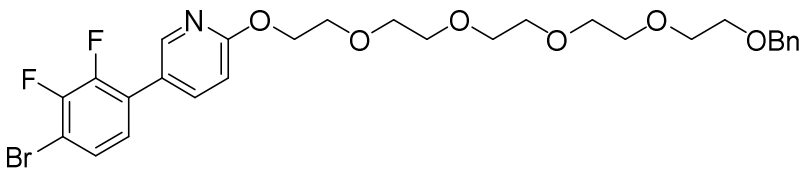
A una solución del compuesto 5-bromo-2-fluoropiridina (2.0 g, 9.5 mmol) en DMF (20 mL) se añadió 1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ol (2.6 g, 7.91 mmol) y NaH (950 mg, 24 mmol, 60%) a 0ºC. La mezcla resultante se agitó a 20ºC por 18 horas. TLC (PE:EA = 1:1, Rf = 0.5) mostró que el 5-bromo-2-fluoropiridina se consumió. La mezcla se diluyó con EA (30 mL), se lavó con agua (3*30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice con PE: EA (1:1) para dar el producto deseado (3.6 g) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 2-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



A una solución de 5-bromo-2-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)oxi) piridina (3.6 g, 7.22 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'- octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (3.7 g, 14.45 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (530 mg) y AcOK (1.42 g, 14.45 mmol). La solución resultante se agitó a 90ºC por 18 horas. La mezcla se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice con PE: EA (1:1) para lograr el producto deseado (3.0 g, rendimiento = 78%) como un sólido amarillo.

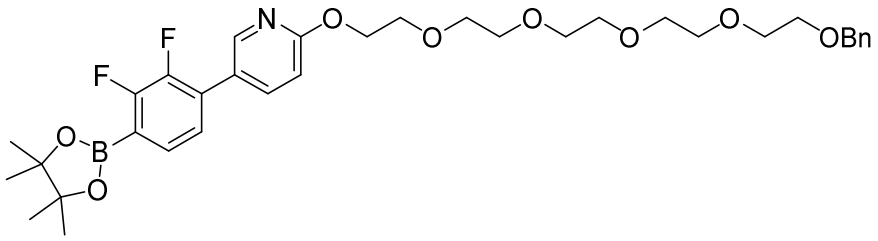
Etapa 3: 5-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)oxi)piridina



A una solución de 2-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il) oxi)- 5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2.8 g, 5.27 mmol) en dioxano/H_2O (55 mL, 10/1, v/v) se añadió 1,4-dibromo-2,3-difluorobenceno (1.72 g, 6.32 mmol, CsF (1.6 g, 10.54 mmol) y Pd(PPh_3) (300 mg).

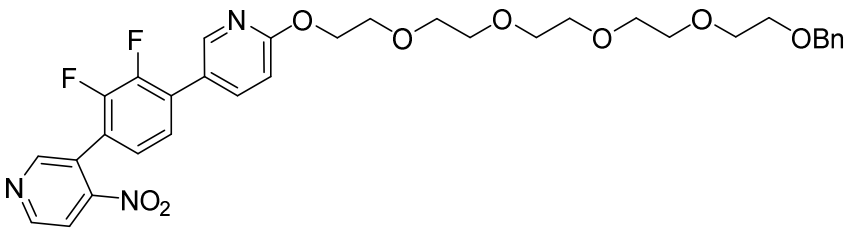
La solución resultante se agitó a 90ºC por 18 horas bajo N_2. Después de que la reacción terminó, la mezcla se inactivó con EA y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice con PE: EA (1:1) para lograr el producto deseado (1.5 g, rendimiento = 48%) como un aceite marrón.

Etapa 4: 5-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)oxi)piridina



A una solución de 5-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-2-((1-fenil-2,5,8,11,14- pentaoxahexadecan-16-il)oxi) piridina (1.0 g, 1.68 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (640 mg, 2.52 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (120 mg) y AcOK (330 mg, 3.36 mmol). La solución resultante se agitó a 90ºC por 18 horas. La LCMS demostró que el 5-(4-bromo- 2,3-difluorofenil)-2-((1-fenil-2,5,8,11,14- pentaoxahexadecan-16-il) oxi)piridina se consumió completamente. La mezcla se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice con PE: EA (3:2) para lograr el producto deseado el producto deseado (660 mg, rendimiento = 95%) como un aceite marrón.

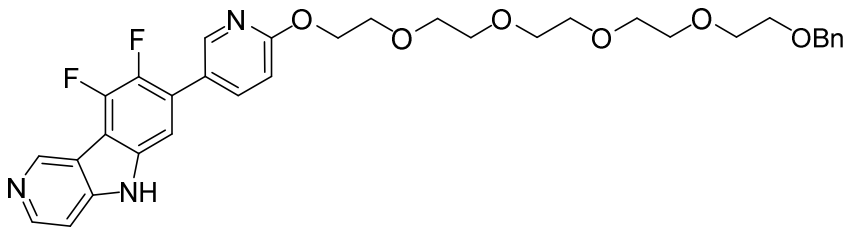
Etapa 5: 5-(2,3-difluoro-4-(4-nitropiridin-3-il)fenil)-2-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)oxi)piridina



A una solución de 5-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-2-((1-fenil-2,5,8,11,14- pentaoxahexadecan-16-il) oxi) piridina (350 mg, 0.544 mmol) en dioxano/H_2O (11 mL, 10/1, v/v) se añadió 3-bromo-4-nitropiridina (121 mg, 0.6 mmol), Na_2CO_3 (120 mg, 1.1 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (63 mg). La mezcla se agitó a 110ºC por 1h bajo N_2. Después de la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La solución orgánica se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice con PE/EA (1:3) para dar el producto deseado (170 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 6: 8,9-difluoro-7-(6-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)oxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



Una solución de 5-(2,3 -difluoro-4-(4-nitropiridin-3-il)fenil)-2-((1- fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il) oxi) piridina (340 mg, 0.53 mmol) en $P(Oet)_3$ (3 mL) se agitó a 110ºC por 3h. Después de la reacción, la mezcla se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice con DCM/MeOH (30:1) para dar el producto deseado (205 mg) como un sólido marrón.

8,9-difluoro-7-(6-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)oxi)piridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol

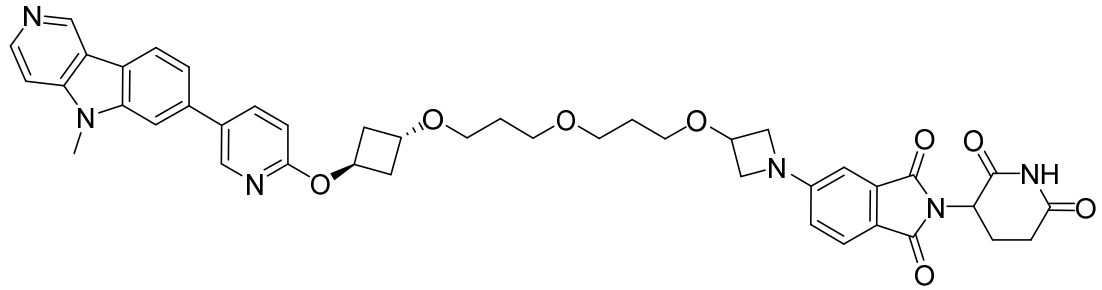
se convirtió en los compuestos finales, 5-((14-((5-(8,9-difluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 103) y 5-((14-((5-(8,9-difluoro-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (Compuesto 112), de conformidad con el esquema sintético más abajo, mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

Compuesto 103: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.46 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 370-3.65 (m, 12H), 2.86 – 2.62 (m, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H). $(M+H)^+$ 774.5.

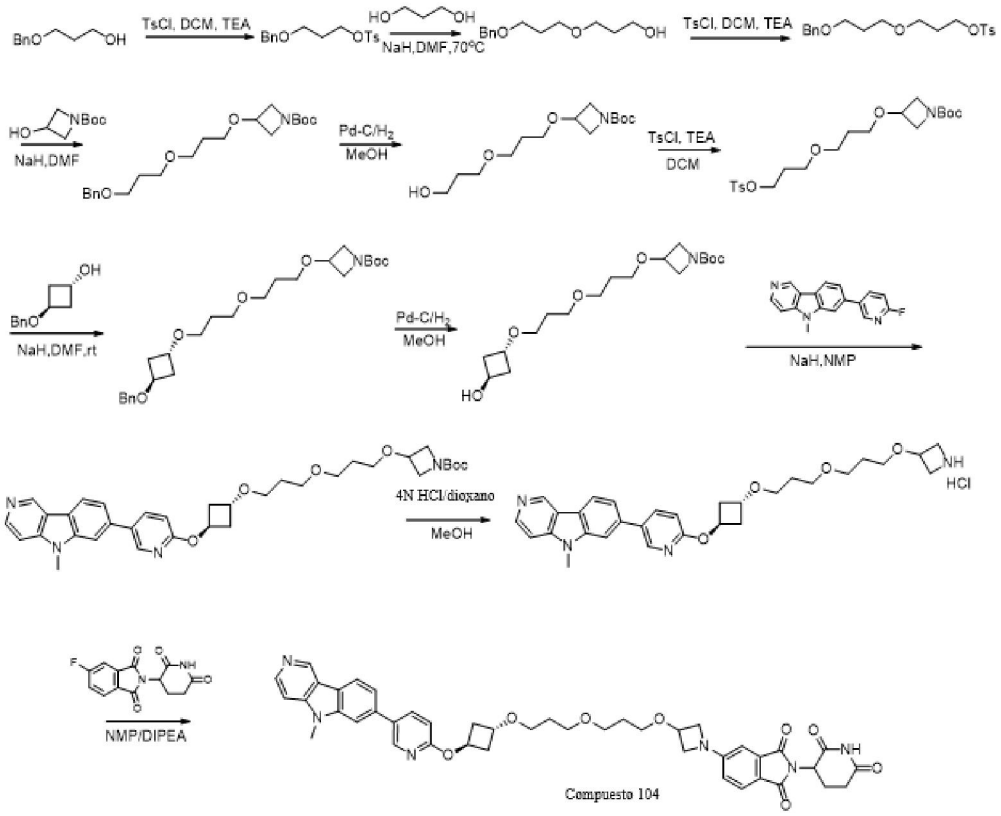
Compuesto 112: ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 11.09(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.73(m, 2H), 7.75(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.34(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.08-5.13(m, 1H), 4.46(d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.30-4.34(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.79(s, 4H), 3.60(s, 4H), 3.56(s, 4H), 3.53(s, 4H), 2.85-2.88(m, 1H), 2.61(s, 2H). $(M+H)^+$ 788.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 104

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

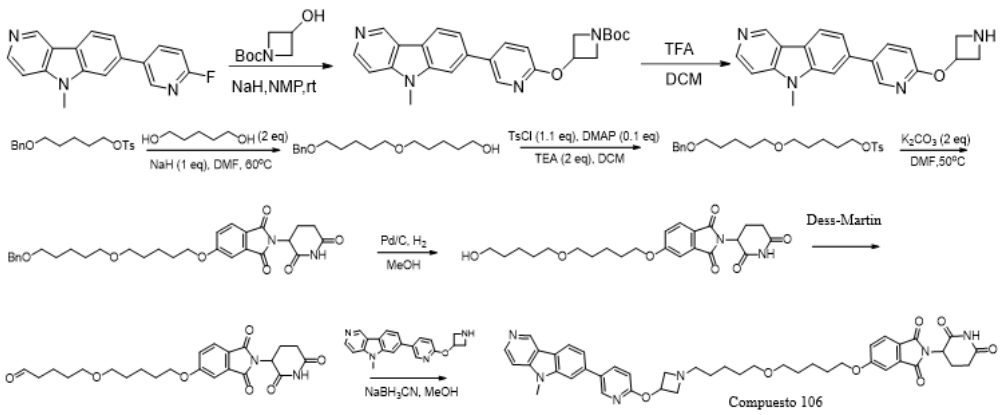


Compuesto 104: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.73-1.79 (m, 4H), 1.97-1.99 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 3.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.43-3.49 (m, 6H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.62-6.64 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59-6.72 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.06 (s, 1H). $(M+H)^+$ 773.5.

Mediante el uso de los procedimientos análogos a los descritos anteriormente se prepararon los siguientes compuestos: 125 (mientras, además, mediante el uso de procedimientos descritos en Compuesto 67), 148 (mediante el uso, además, de procedimientos descritos en Compuesto 67), Compuesto 170.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 106

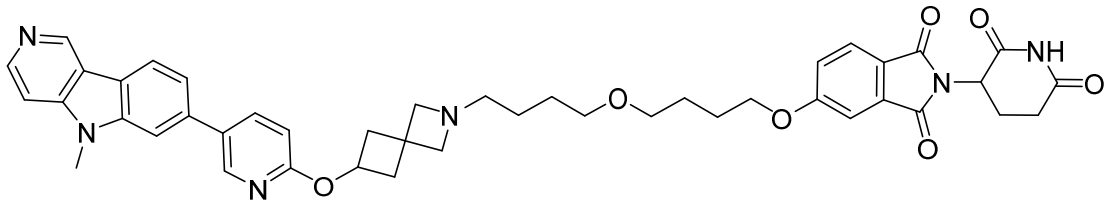
Preparado de conformidad con los esquemas sintéticos más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



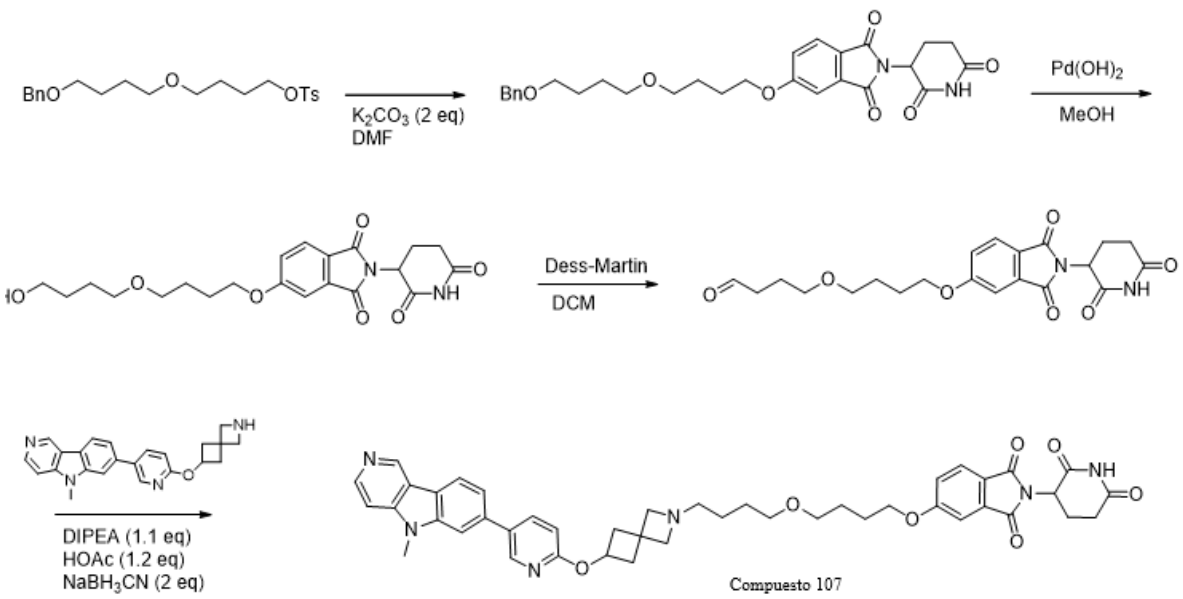
Compuesto 106: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.54-1.68 (m, 10H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.77-2.93 (m, 5H), 3.40-3.45 (m, 4H), 3.64-3.75 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 5.41-5.50 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H). $(M+H)^+$ 759.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 107

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-(4-(6-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)butoxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona



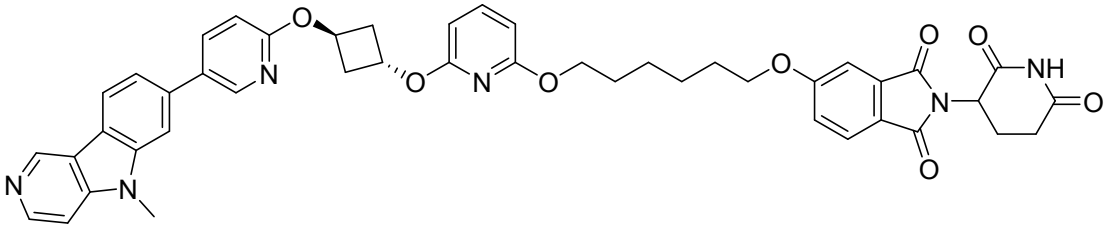
Preparado de conformidad con los esquemas sintéticos más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



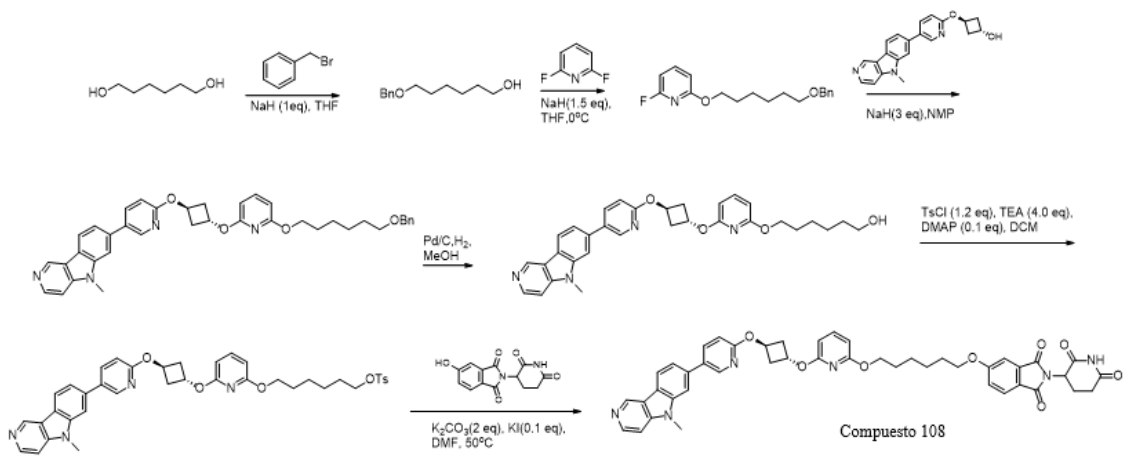
Compuesto 107: 1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.61-1.65 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.78-3.01 (m, 6H), 3.44-3.49 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.34(s, 1H). $(M+H)^+$ 771.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 108

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-((6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)oxi)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona



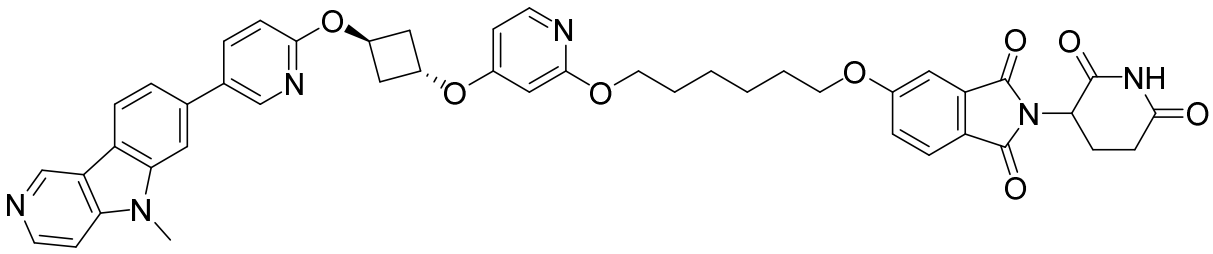
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



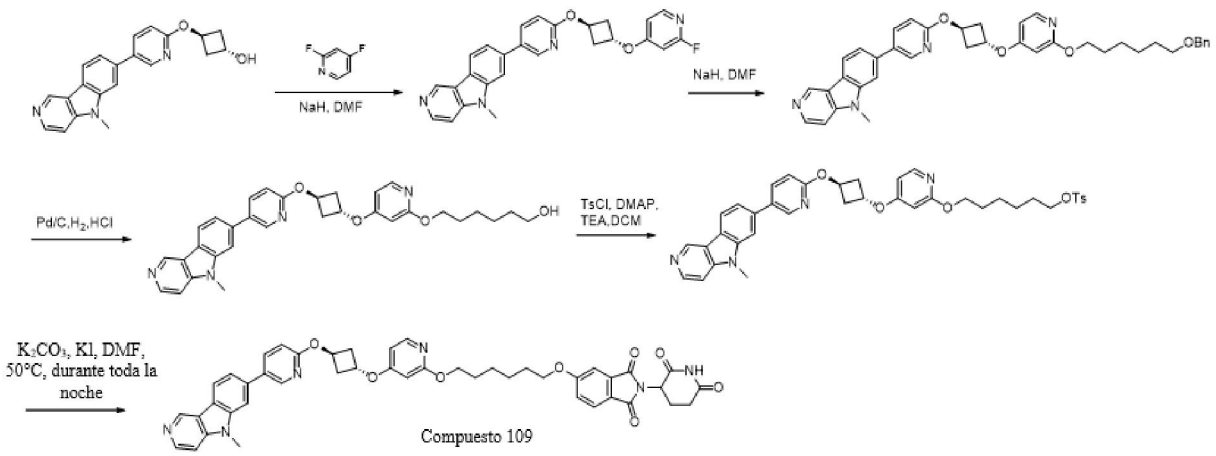
Compuesto 108: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 1.43-1.44 (m, 4H), 1.70-1.74 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 5.39-5.45 (m ,1H), 6.34-6.37 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz ,1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). $(M+H)^+$ 795.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 109

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)oxi)hexil)oxi)isoindolina-1,3-diona



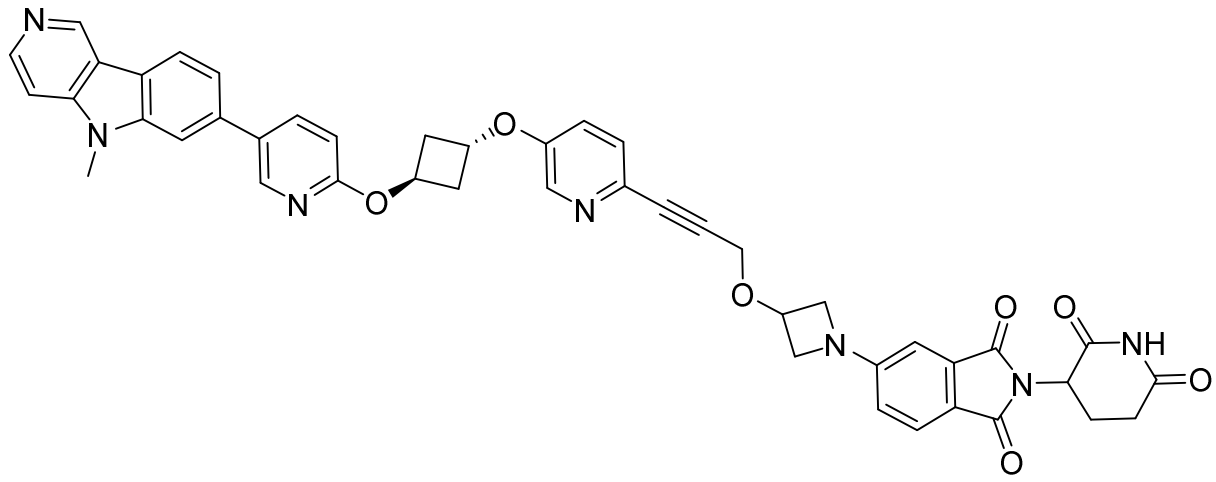
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



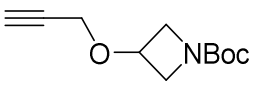
Compuesto 109: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 1.47 (s, 4H), 1.72-1.78 (m, 4H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.88-2.89 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.96 (s ,2H), 4.18-4.23 (m ,3H), 5.04-5.12 (m, 2H), 5.42 (br,1H), 6.19 (s ,1H), 6.55-6.56 (m,1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz ,1H), 7.34(d, *J* = 7.2 Hz,1H), 7.41 (s, 1H), 6.63(s, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.11 (s, 1H). $(M+H)^+$ 795.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 111

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

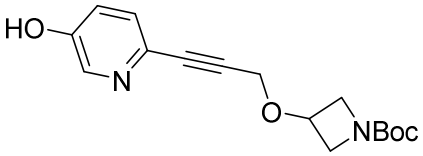


Etapa 1: tert-butilo 3-(prop-2-in-1-iloxi)azetidina-1-carboxilato



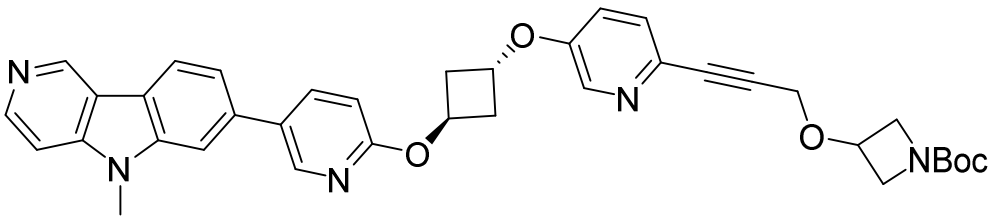
A una solución agitada de tert-butilo 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato (1.0 g, 12.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (255 mg, 6.36 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 30 min adicionales, luego 3-bromoprop-1-ina (818 mg, 6.94 mmol) se añadió, y la reacción resultante mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche. La LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 10% acetato de etilo en hexano) para lograr tert-butilo 3-(prop-2-in-1-iloxi)azetidina-1-carboxilato (1.03 g, rendimiento 84%) como un aceite incoloro.

Etapa 2: tert-butilo 3-((3-(5-hidroxipiridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidina-1-carboxilato



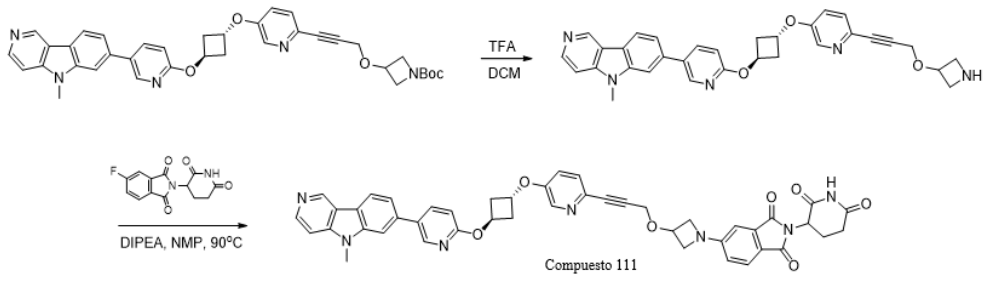
A una solución agitada de tert-butilo 3-(prop-2-in-1-iloxi)azetidina-1-carboxilato (900 mg, 4.27 mmol) y 6-bromopiridin-3-ol (734 mg, 4.27 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió trietilamina (863 mg, 8.54 mmol) seguido por cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (150 mg, 0.214 mmol) y yoduro cuproso (41 mg, 0.214 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno; la mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se dejó calentar to 65 ºC y se agitó durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 100% acetato de etilo en hexano) para lograr tert-butilo 3-((3-(5-hidroxipiridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidina-1-carboxilato (550 mg, 42% de rendimiento) como un aceite marrón.

Etapa 3: tert-butilo 3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidina-1-carboxilato



Una solución de tert-butilo 3-((3-(5-hidroxipiridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidina-1-carboxilato (100 mg, 0.325 mmol), (1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutilo metanosulfonato (137 mg, 0.325 mmol) y carbonato de cesio (211 mg, 0.65 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) seco se agitó a 70ºC por 36 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 3% metanol en diclorometano) para lograr tert-butilo 3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidina-1-carboxilato (60 mg, 29% de rendimiento) como un sólido blanco.

Tert-butilo 3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidina-1-carboxilato se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

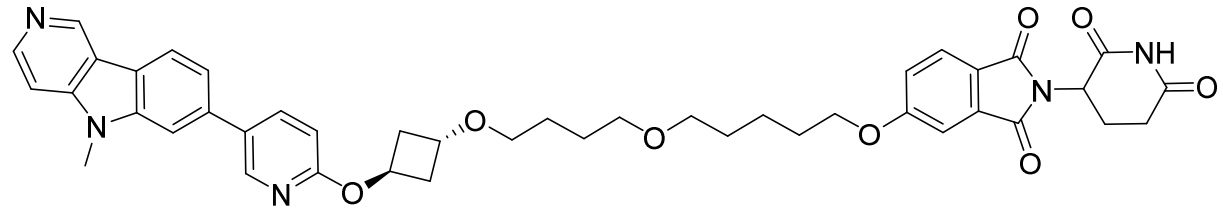


Compuesto 111: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.98-2.02 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 6H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 5H), 4.31-4.34 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.04-5.13 (m, 2H), 5.42-5.48 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.69-7.01 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H). $(M+H)^+$ 788.5.

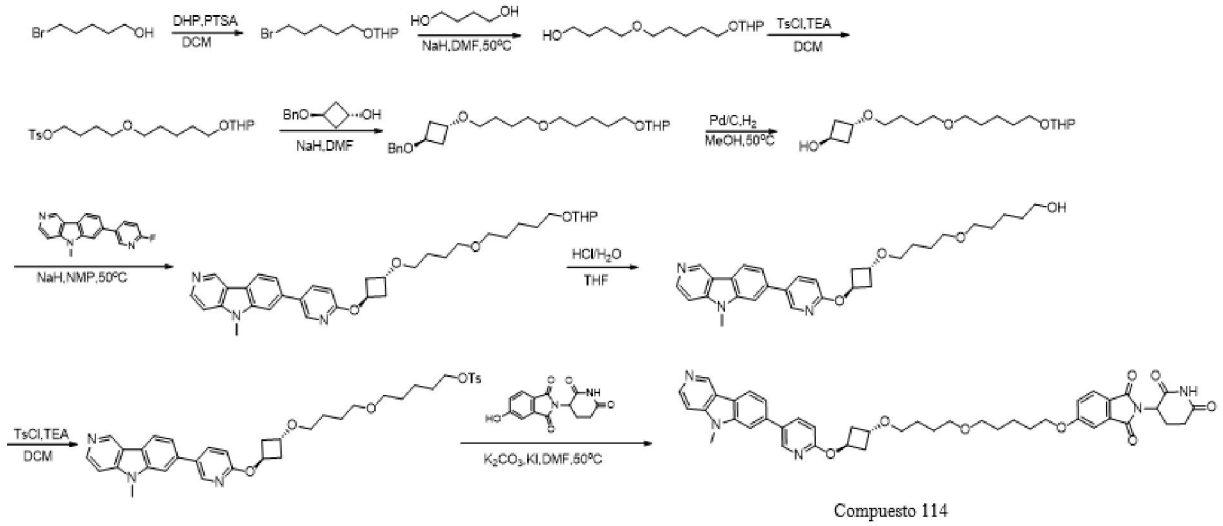
Mediante el uso de procedimientos análogos se prepararon los siguientes compuestos ilustrativos: 194.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 114

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)butoxi)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



Compuesto 114

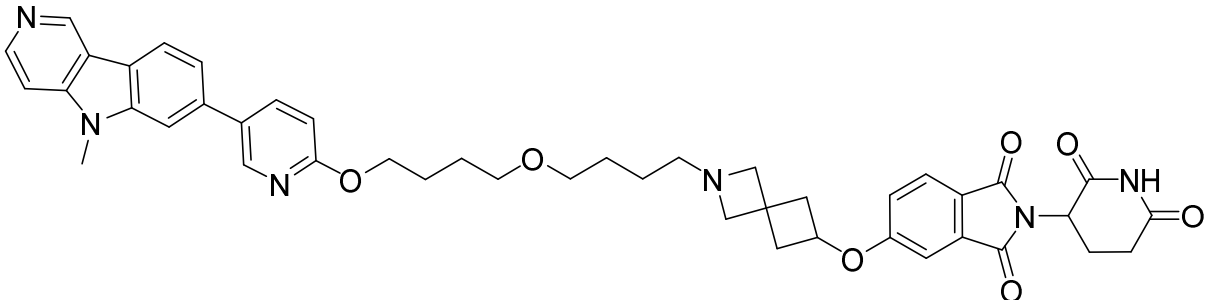
Compuesto 114: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.52-1.59 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 5H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 4H), 2.71-2.92 (m, 4H), 3.39-3.49 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 5.2,12.0Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.0, 8.0Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H). $(M+H)^+$ 760.5.

Mediante el uso de procedimientos análogos a los usados para el Compuesto 140, se prepararon los siguientes: Compuesto 115.

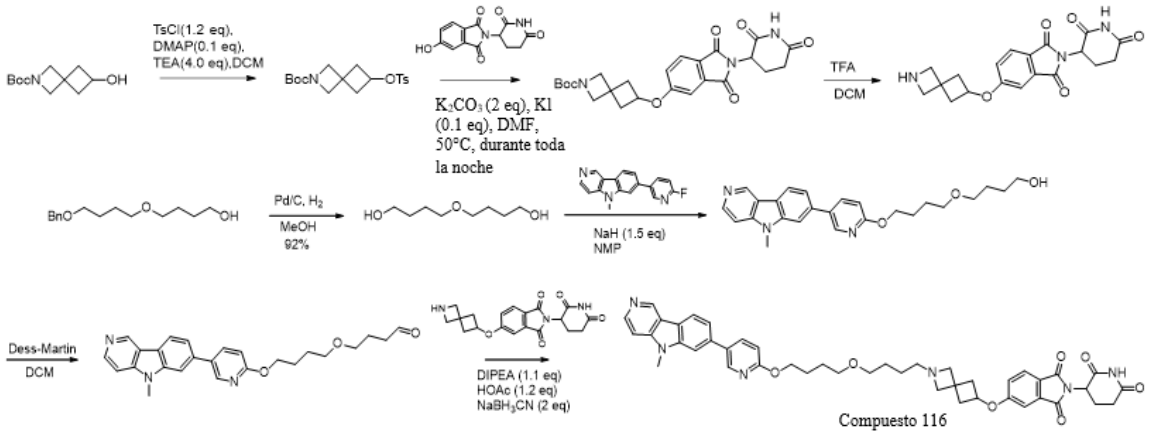
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 116

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((2-(4-(4-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-

il)oxi)butoxi)butil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



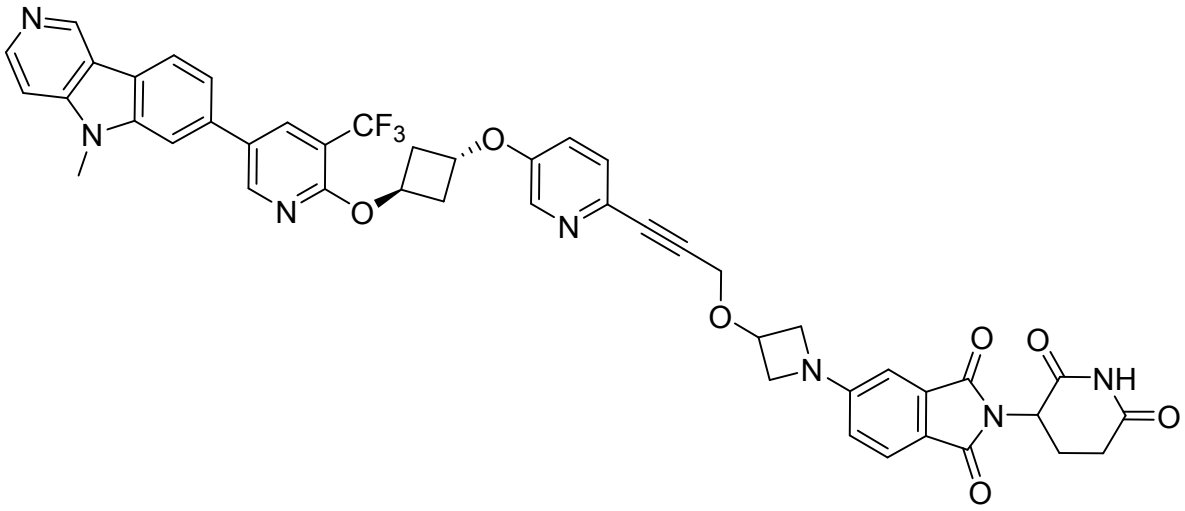
Preparado de conformidad con los esquemas sintéticos más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



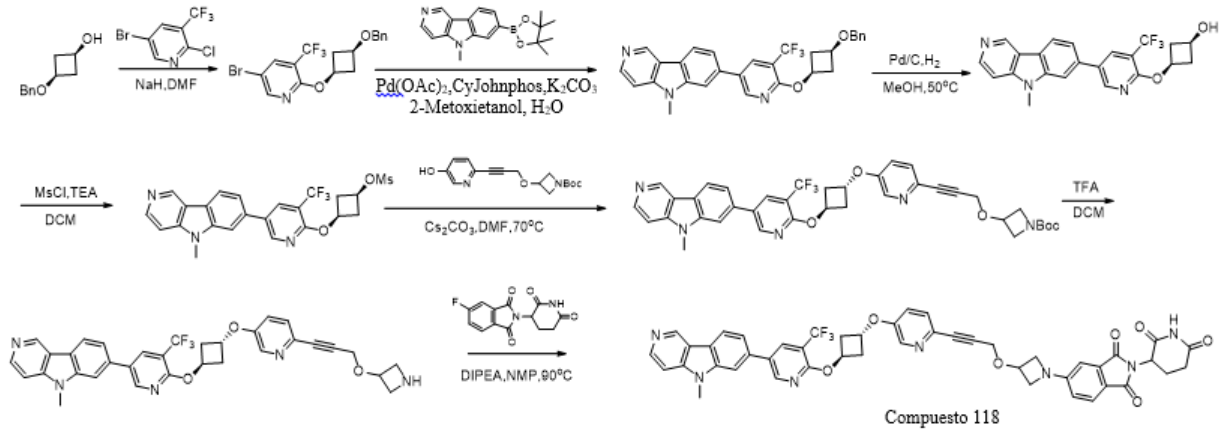
Compuesto 116: 1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.39-1.42 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 3H), 2.75-2.90 (m, 5H), 3.42-3.45 (m, 3H), 3.61-3.71 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.78-4.82 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 9.34(s, 1H), 11.11(s, 1H). $(M+H)^+$ 771.6.

Esquema sintético para el Compuesto 118

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



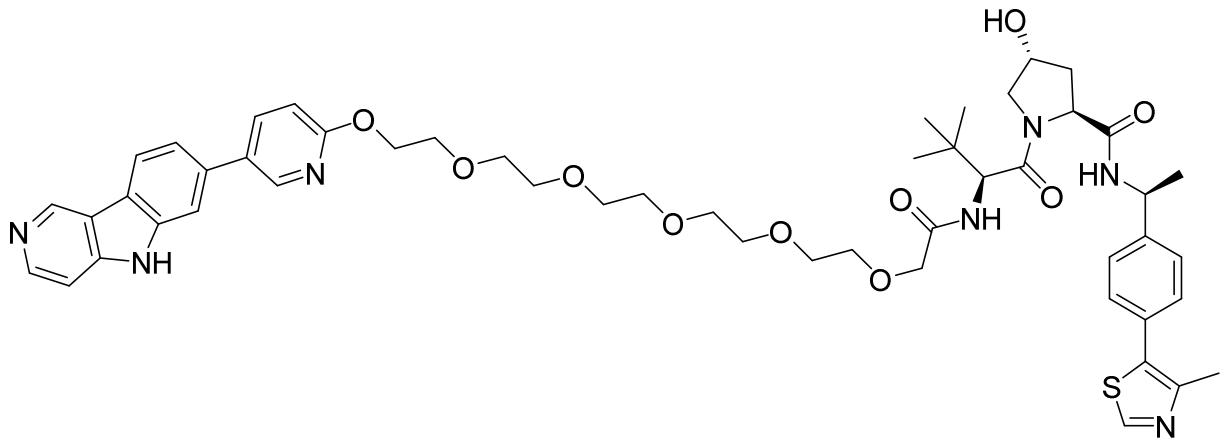
Preparado de conformidad con los esquemas sintéticos más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



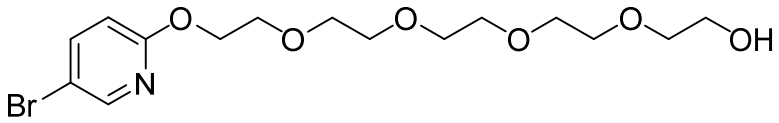
Compuesto 118: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.98-2.03 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.70-2.87 (m, 5H), 4.01-4.04 (m, 4H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 2H), 5.65-5.70 (m, 1H), 6.53-6.55 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 8.19-8.30 (m, 3H), 8.60-8.64 (m, 2H), 9.38 (s, 1H). $(M+H)^+$ 856.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 121

(2S,4R)-1-((S)-20-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida

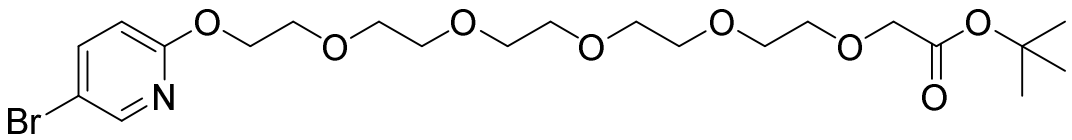


Etapa 1: 14-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol



A una solución de 3,6,9,12-tetraoxatetradecano-1,14-diol (20 g, 83.93 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (1.36 g, 34.09 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 minutos. Luego se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (5 g, 28.41 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C por 2 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua (150 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para lograr un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 2% metanol en diclorometano) para lograr 14-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (8 g, 72% de rendimiento) como un aceite incoloro.

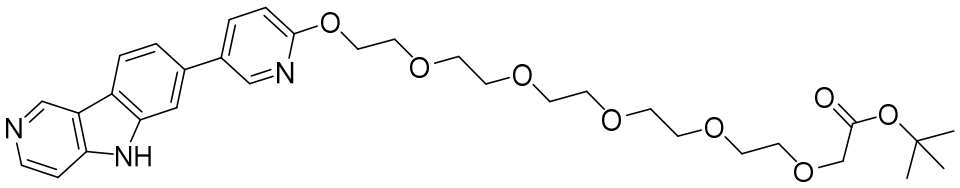
Etapa 2: tert-butilo 17-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-oato



A una solución agitada de 14-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (2.00 g, 5.07 mmol) y cloruro de tetrabutil amonio (1.41 g, 5.07 mmol) en diclorometano (20 mL) e hidróxido de sodio (20 mL, 35% en agua) se añadió tert-butilo 2-bromoacetato (2.97 g, 15.22mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar luego hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La capa orgánica se recogió, la capa acuosa se extrajo con

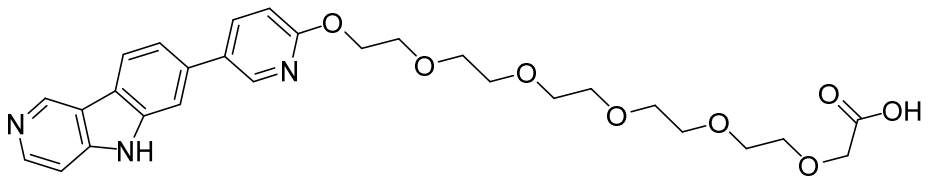
diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 50% acetato de etilo en hexano) para lograr tert-butilo 17-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-oato (1.64 g, 64% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3: tert-butilo 17-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-oato



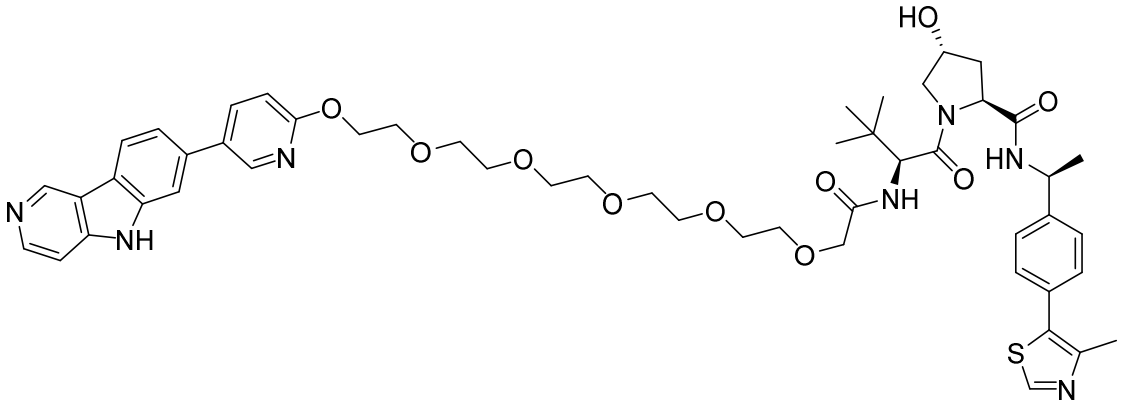
A una solución agitada de 7-bromo-5H-pirido[4,3-b]indol (300 mg, 1.22 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (620 mg, 2.44 mmol), y acetato de potasio (239 mg, 2.44 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II)dicloruro (176 mg, 0.24 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante toda la noche. La LCMS mostró que la reacción se completó. A la mezcla de reacción se añadieron 14-((5-bromopiridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (930 mg, 1.83 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2N, 3.2mL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0.06 mmol); la mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 80°C por 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 2% metanol en diclorometano) para lograr tert-butilo 17-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-oato (260 mg, 36% de rendimiento) como un sólido gris.

Etapa 4: ácido 17-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-óico



Una mezcla de tert-butilo 17-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-oato (130 mg, 0.22 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) en diclorometano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente por una hora. Los compuestos volátiles se evaporaron bajo presión reducida para dar ácido 17-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-óico (120 mg, crudo) como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 5: (2S,4R)-1-((S)-20-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosan-1-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida



A una solución agitada de ácido 17-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-óico (120 mg, crudo), (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (105 mg, 0.22 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (142 mg, 1.10 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (3 mL) se añadió HATU (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato) (167 mg, 0.44 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 20 minutos. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por TLC preparativa (eluída con 10% metanol en diclorometano) para lograr (2S,4R)-1-((S)-20-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-

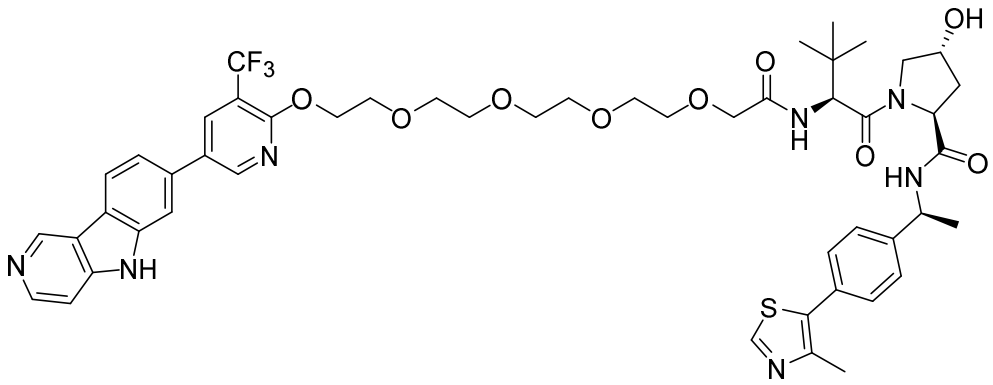
(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosan-1-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (28 mg, rendimiento 13%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 0.93 (s, 9H), 1.36-1.47 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 3.23-3.60 (m, 16H), 3.79 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.42-4.46 (m, 3H), 4.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.37-8.43 (m, 2H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.28 (s, 1H). $(M+H)^+$ 966.7.

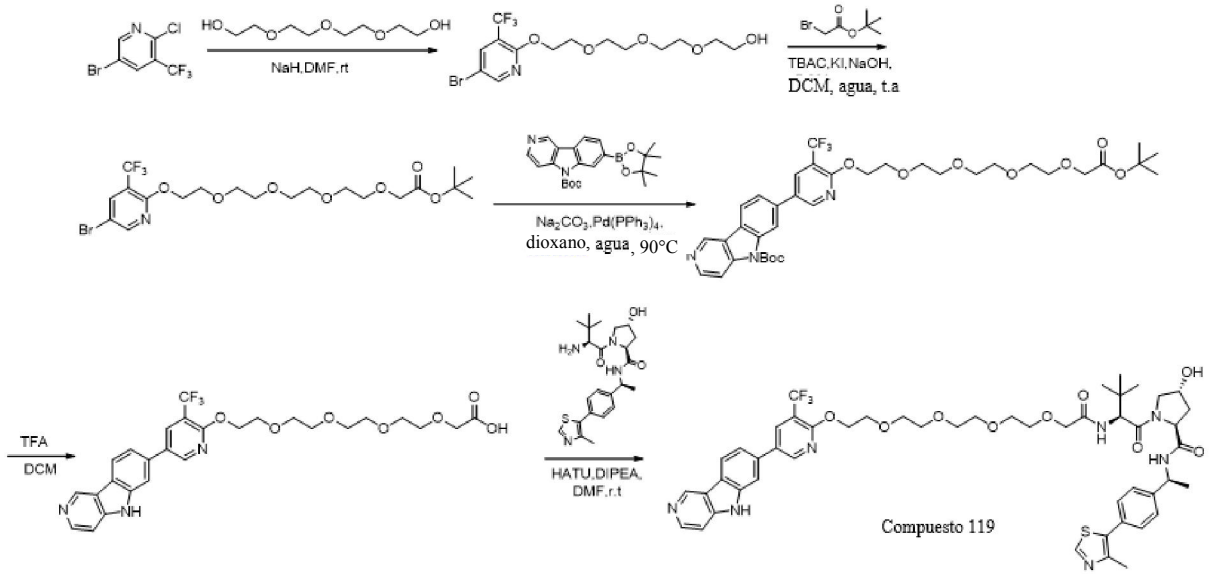
Mediante el uso de procedimientos análogos se prepararon los siguientes: Compuesto 1, Compuesto 5, Compuesto 6, Compuesto 120, y Compuesto 122.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 119

(2S,4R)-1-((S)-17-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida



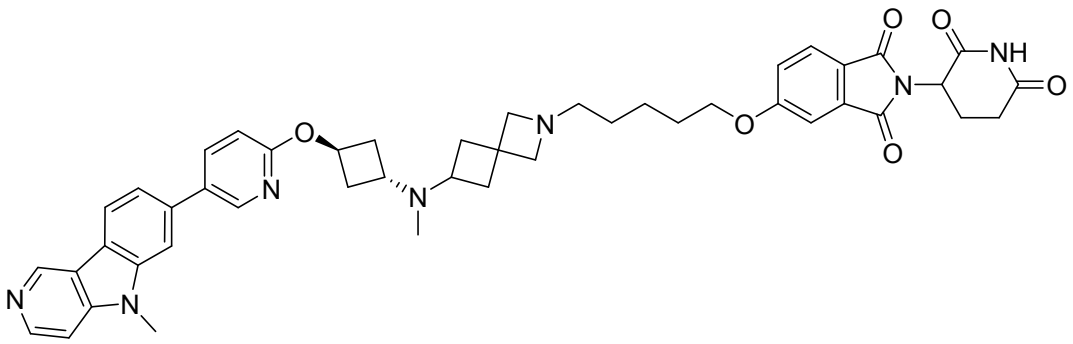
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



Compuesto 119: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93 (s, 9H), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.77-1.78 (s, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 14H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.58-4.63 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.42-8.45 (m, 3H), 8.85 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.92 (s, 1H). $(M+H)^+$ 990.7.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 126

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona

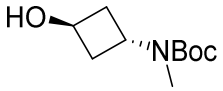


Etapa 1: (1r,3r)-3-(metilamino)ciclobutanol



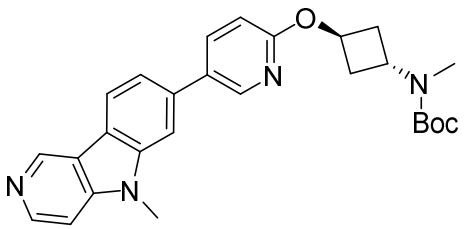
A una solución de tert-butilo ((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)carbamato (2 g, 10.7 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió hidruro de litio aluminio (1.6 g, 42.7 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 65°C por 2 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se inactivó con agua (1.6 mL), hidróxido de sodio (1.6 mL, 15% en agua) y agua (4.8 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos y se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un (1r,3r)-3-(metilamino)ciclobutanol crudo (1.3 g) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: tert-butilo ((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)(metil)carbamato



A una solución de (1r,3r)-3-(metilamino)ciclobutanol (1.3 g, 12.8 mmol) y trietilamina (2.6 g, 25.7 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió carbonato de di-tert-butilo (4.2 g, 19.28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con ácido de hidrocloruro acuoso (1N, 10 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 33-50% acetato de etilo en hexano) para lograr tert-butilo ((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)(metil)carbamato (1.2 g, dos etapas 56%) como un aceite incoloro.

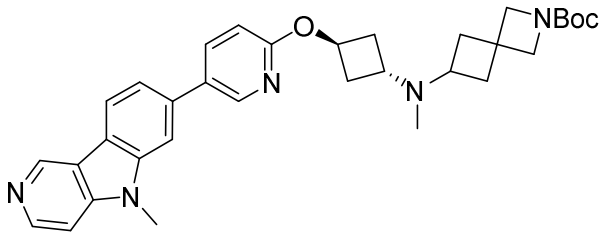
Etapa 3: tert-butilo metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)carbamato



A una solución de 7-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (300 mg, 1.1 mmol) y tert-butilo ((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)(metil)carbamato (218 mg, 1.1 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (3 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) a 0°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La

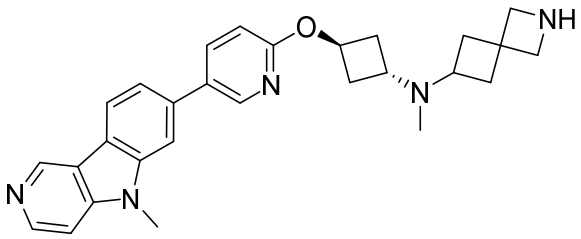
capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 1-2% metanol en diclorometano) para lograr tert-butilo metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)carbamato (450 mg, 91%) como un aceite amarillo.

Etapa 4: tert-butilo 6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxilato



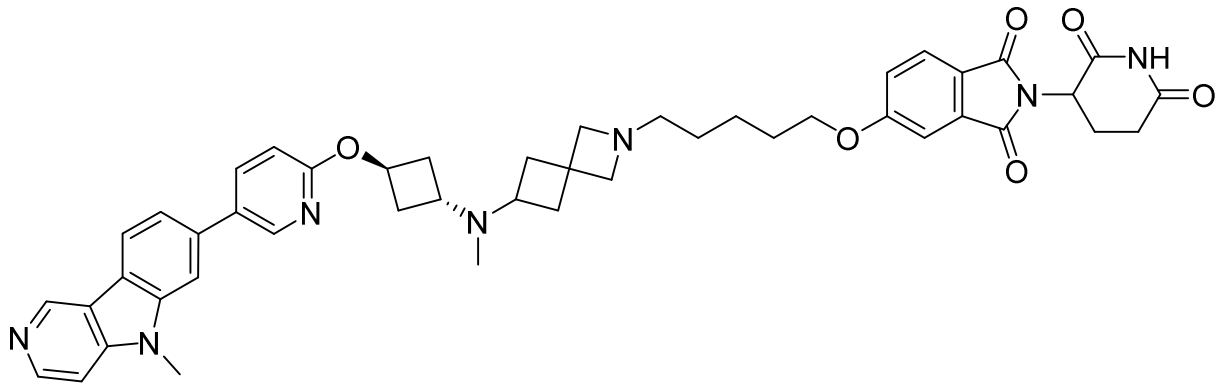
Una mezcla de tert-butilo metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)carbamato (450 mg, 0.98 mmol) y 2,2,2-trifluoroacético ácido (2 mL) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. Los compuestos volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en metanol (5 mL), seguido por adición secuencial de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (380 mg, 2.94 mmol), tert-butilo 6-oxo-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato (207 mg, 0.98 mmol) y ácido acético (71 mg, 1.18 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se añadió cianoborohidruro de sodio (124mg, 1.96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró y el residuo se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 2-5% metanol en diclorometano) para lograr tert-butilo 6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato (240 mg, dos etapas 44%) como un sólido blanco.

Etapa 5: N-metil-N-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amina



Una mezcla de tert-butilo 6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato (100 mg, 0.18 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.5 mL) en diclorometano anhidro (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar N-metil-N-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amina cruda (100 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona

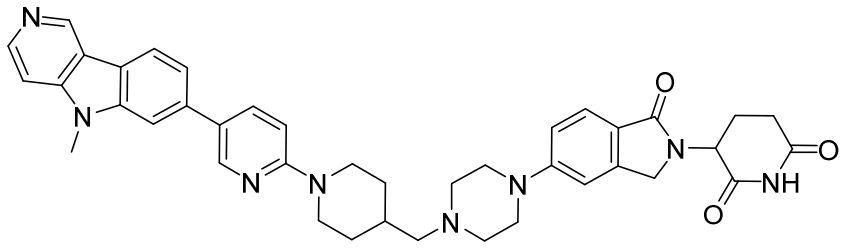


N-metil-N-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amina (100 mg, crudo) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (70 mg, 0.54 mmol) en metanol (10 mL) se añadió 5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pentanal (65 mg, 0.18 mmol) y ácido acético (13 mg, 0.21 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se añadió luego cianoborohidruro de sodio (23 mg, 0.36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por HPLC para lograr 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-

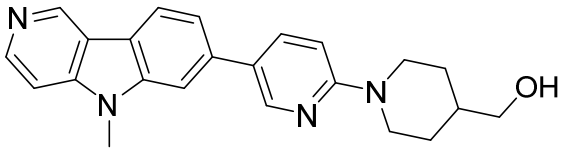
pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona (57.3 mg, dos etapas 40%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.42-1.51 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 5H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 3H), 3.98-4.11 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 4.17-4.23 (m, 3H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.22-8.32 (m, 3H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.05 (brs, 1H), 10.51 (brs, 1H), 11.11 (s, 1H). $(M+H)^+$ 796.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 127

3-(5-(4-((1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

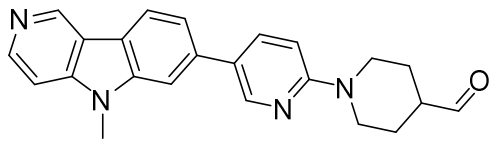


Etapa 1: (1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol



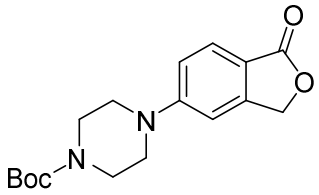
A la mezcla de 7-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (200 mg, 0.72 mmol) y piperidin-4-ilmetanol (108 mg, 0.93 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (5mL) se añadió carbonato de potasio (298 mg, 2.16 mmol), y se agitó a 100°C durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 2-5 % metanol en diclorometano) para lograr (1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol (205 mg, rendimiento 76%) como un sólido amarillo claro.

Etapa 2: 1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidina-4-carbaldehído



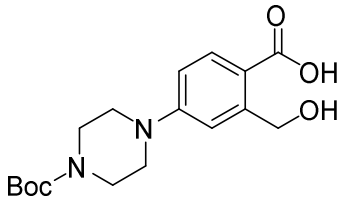
A una solución de Dess-Martin periodinano (136 mg, 0.32 mmol) en diclorometano (3mL) (1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol (60 mg, 0.16 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se particionó entre diclorometano (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por TLC preparativa (eluída con 3 % metanol en diclorometano) para lograr 1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidina-4-carbaldehído (58 mg, rendimiento 97%) como un sólido blanco.

Etapa 3: tert-Butilo 4-(1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)piperazina-1-carboxilato



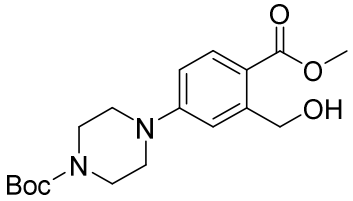
A una solución de 5-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona (45 g, 211.24 mmol, 1.00 *eq*) y tert-butilo piperazina-1-carboxilato (39.34 g, 211.24 mmol, 1.00 *eq*) en dioxano (500 mL) se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (19.34 g, 21.12 mmol, 0.10 *eq*), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (12.22 g, 21.12 mmol, 0.10 *eq*) y fosfato de potasio (89.68 g, 422.48 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla se calentó hasta 100 °C por 16 hr bajo protección de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de a almohadilla de Celite y filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró en acetato de etilo: éter de petróleo (500 mL, v/v=1:2). Tert-Butilo 4-(1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)piperazina-1-carboxilato (50 g, 122.5 mmol, 58% de rendimiento, 78% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

Etapa 4: ácido 4-(4-tert-butoxicarbonilo piperazin-1-il)-2-(hidroximetil)benzoico



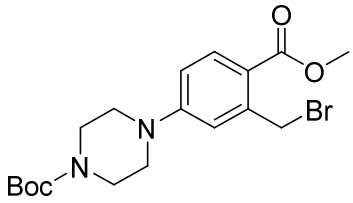
A una mezcla de tert-butilo 4-(1-oxo-3H-isobenzofuran-5-il)piperazina-1-carboxilato (47.8 g, 150.14 mmol, 1.00 *eq*) en tetrahidrofurano (150 mL), metanol (150 mL) y agua (150 mL) se añadió hidróxido de sodio (24 g, 600 mmol, 4.00 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 1 hr. La solución se ajustó hasta pH = 4 – 5 con solución acuosa de hidrocloruro (1M) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 5). Las capas orgánicas se concentraron al vacío. El crudo se trituró en acetato de etilo: éter de petróleo (450 mL, v: v=1:2). ácido 4-(4-tert-butoxicarbonilo piperazin-1-il)-2-(hidroximetil)benzoico (40 g, 118.91 mmol, 79% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

Etapa 5: tert-Butilo 4-[3-(hidroximetil)-4-metoxicarbonil-fenil]piperazina-1- carboxilato



A una solución de ácido 4-(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-(hidroximetil)benzoico (20 g, 59.46 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) se añadió TMS-diazometano (2 M, 89 mL, 3.00 *eq*) a -10 °C. La solución se agitó a -10 °C por 0.25 hr. La solución se inactivó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró. Tert-Butilo 4-[3-(hidroximetil)-4-metoxicarbonil-fenil]piperazina-1- carboxilato (20.84 g, crudo) se obtuvo como un aceite marrón.

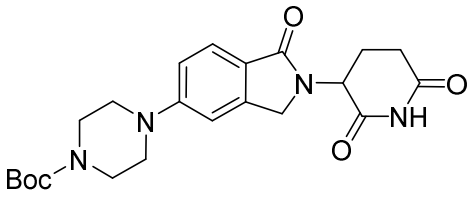
Etapa 6: tert-Butilo 4-[3-(bromometil)-4-metoxicarbonil-fenil]piperazina-1-carboxilato



A una solución de tert-butilo 4-[3-(hidroximetil)-4-metoxicarbonil-fenil]piperazina -1-carboxilato (20.84 g, 59.47 mmol, 1.00 *eq*) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió trifenilfosfina (23.4 g, 89.21

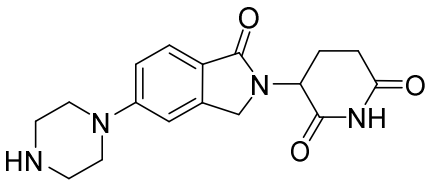
mmol, 1.50 *eq*) y tetrabromometano (29.58 g, 89.21 mmol, 1.50 *eq*). La solución se agitó a 25 °C por 1 hr. La solución se inactivó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:50 – 1:8). Tert-Butilo 4-[3-(bromometil)-4-metoxicarbonil-fenil]piperazina-1-carboxilato (12 g, 29.03 mmol, 49% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo pálido.

Etapa 7: tert-Butilo 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato



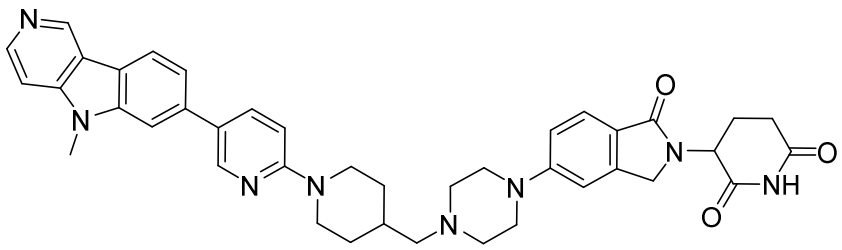
A una solución de tert-butilo 4-[3-(bromometil)-4-metoxicarbonil-fenil]piperazina -1-carboxilato (12 g, 29.03 mmol, 1.00 *eq*) en acetonitrilo (300 mL) se añadió 3-aminopiperidina-2,6-diona;hidrocloruro (7.17 g, 43.55 mmol, 1.50 *eq*) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (11.26 g, 87.09 mmol, 15 mL, 3.00 *eq*). La solución se agitó a 80 °C por 16 hr. LCMS mostró que la reacción casi se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo (30 mL). tert-butil 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato (6 g, 14 mmol, 48% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

Etapa 8: 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona



A una mezcla de tert-butilo 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il] piperazina-1 -carboxilato (6 g, 14 mmol, 1.00 *eq*) en dioxano (70 mL) se añadió hidrocloruro/dioxano (4 M, 100 mL, 28.57 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C por 2 hr. La mezcla se vertió en acetato de etilo (400 mL) y se agitó por 30 minutos. La suspensión se filtró y se recogió un sólido. 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (5 g, 13.71 mmol, 98% de rendimiento, sal hidroclórica) se obtuvo como un sólido blanco.

Etapa 9: 3-(5-(4-((1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

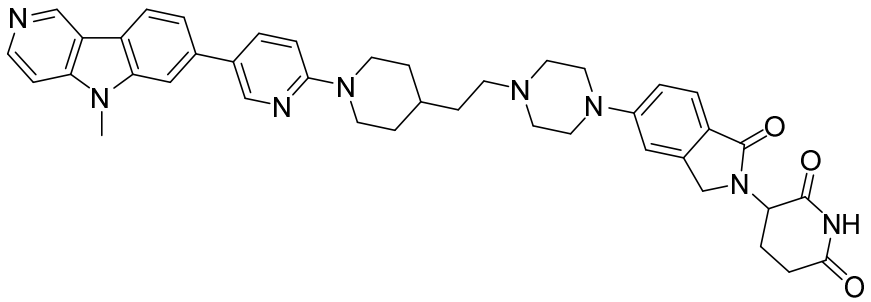


Una mezcla de 1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidina-4-carbaldehído (58 mg, 0.15mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (32 mg,0.23 mmol), 3-(1-oxo-5-(piperazin-1-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (51 mg, 0.15mmol) y ácido acético (0.5 mL) en metanol (4mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Esto se siguió por la adición de cianoborohidruro de sodio (21mg, 2.10 mmol) y agitación por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por TLC preparativa (eluída con 10 % metanol en diclorometano) para lograr 3-(5-(4-((1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (57mg, 53% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

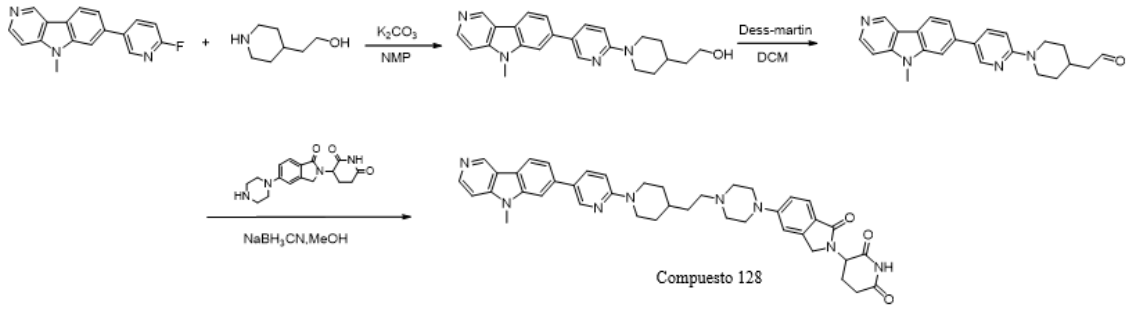
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11-1.23 (m, 4H), 1.82-1.99 (m, 4H), 2.30-2.39 (m, 3H), 2.60 (br, 4H), 2.86-2.94 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (br, 1H), 4.21 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.32-4.41(m, 3H), 5.05 (dd, *J* = 13.2 Hz ,1H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz ,1H), 706-7.08 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.0 Hz,1H),7.95 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). $(M+H)^+$ 683.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 128

3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



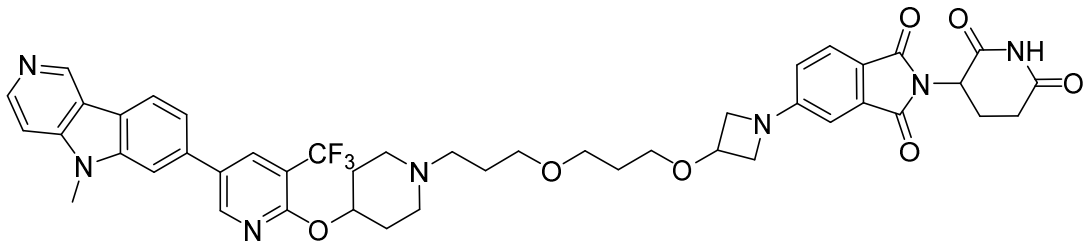
Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos para Compuesto 127.



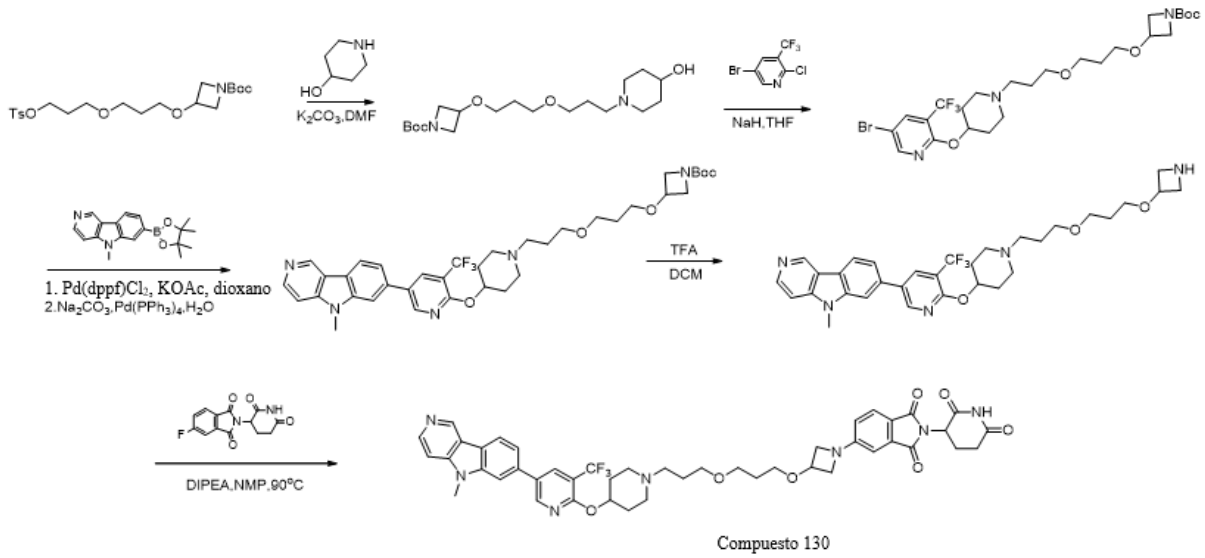
Compuesto 128: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.16-1.23 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.61 (br, 1H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.38-2.41 (s, 3H), 2.51-2.56 (m, 4H), 2.82-2.90 (m, 3H), 3.29-3.33 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 3H), 5.02-5.08 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05-7.06 (m, 2H), 7.50-7.69 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). $(M+H)^+$ 697.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 130

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(3-(4-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema sintético más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

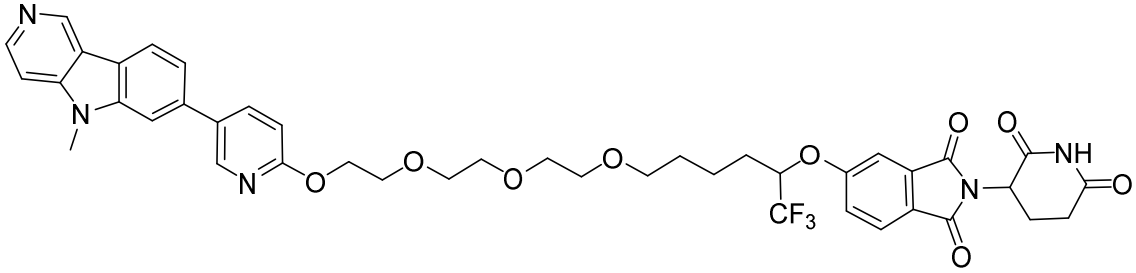


Compuesto 130

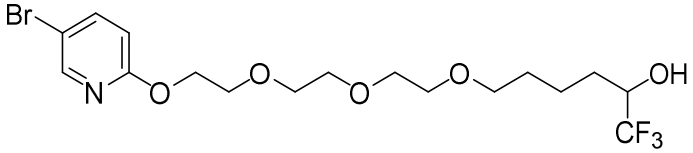
Compuesto 130: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.74-1.80 (m, 4H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.67-2.91 (m, 4H), 3.41-3.50 (m, 8H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 3 H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.06 (s, 1H). $(M+H)^+$ 854.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 129

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1,1,1-trifluoro-6-(2-(2-(2-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)hexan-2-il)oxi)isoindolina-1,3-diona

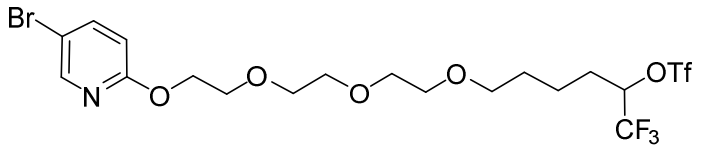


Etapa 1: 6-(2-(2-(2-(5-bromopiridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1,1,1-trifluorohexan- 2-ol



A una solución de 5-(2-(2-(2-(5-bromopiridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi) pentanal (575 mg, 1.47 mmol) [preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica] y $CF_3Si(CH_3)_3$ (320 mg, 2.21 mmol) en THF se añadió TBAF (1M, 2.2 mL, 2.20 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Después de que se inactivó con 1N HCl (3 mL), la mezcla se extrajo con EA (30 mL), se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por un gel de sílice (PE:EA=2:1) para obtener 6-(2-(2-(2-(5-bromopiridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1,1,1-trifluorohexan- 2-ol (400 mg, 60% de rendimiento).

Etapa 2: 6-(2-(2-(2-(5-bromopiridin-2-iloxi) etoxi)etoxi)etoxi)-1,1,1-trifluorohexan-2-iltrifluorometanosulfonato

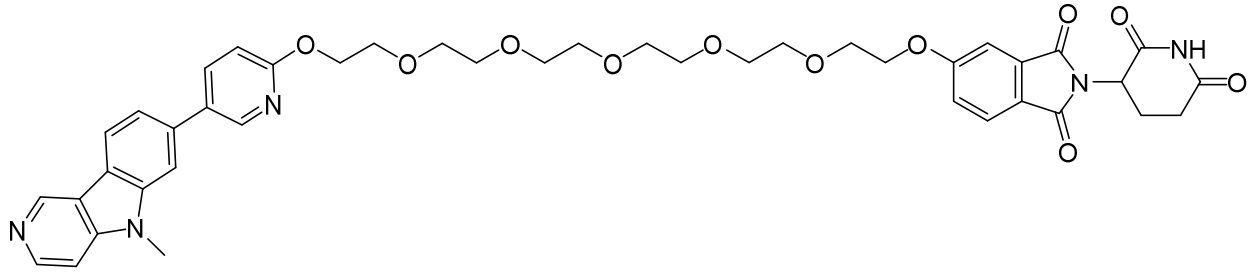


A una solución de 6-(2-(2-(2-(5-bromopiridin-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1,1,1 -trifluorohexan-2-ol (130 mg, 0.28 mmol) y piridina (67 mg, 0.85 mmol) en DCM se añadió Tf_2O (120 mg, 0.42 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con agua, salmuera y se concentró bajo vacío para lograr 6-(2-(2-(2-(5-bromopiridin-2-iloxi) etoxi)etoxi)etoxi)-1,1,1-trifluorohexan-2-iltrifluorometanosulfonato (160 mg, 96%).

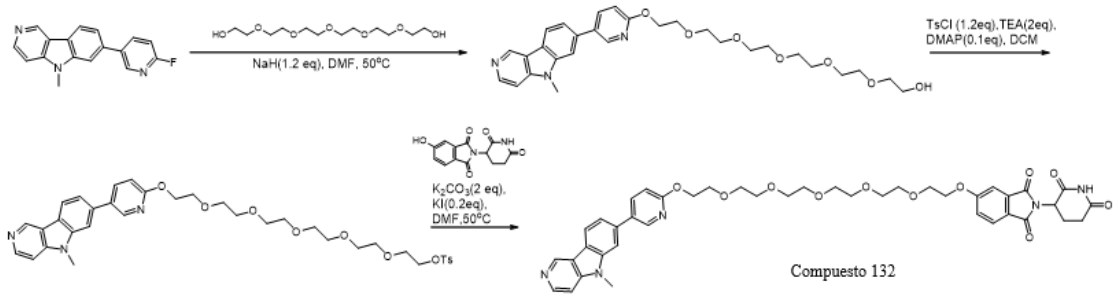
Compuesto 129: ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 5H), 3.55-3.80 (m, 9H), 3.39-3.50 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 6H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H). $(M+H)^+$ 818.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 131

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((17-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecil)oxi)isoindolina-1,3-diona



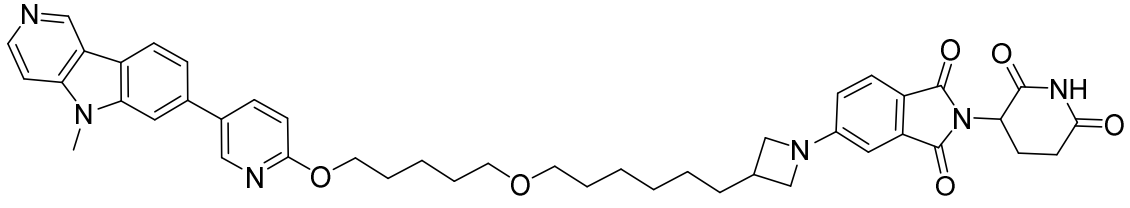
Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



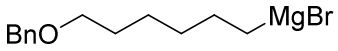
Mediante el uso de procedimientos análogos a los usados para el Compuesto 131, se prepararon los siguientes: Compuesto 132.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 133

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(6-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)hexil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

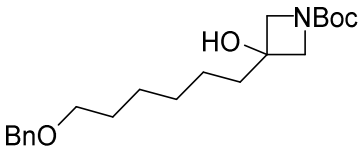


Etapa 1: bromuro de (6-(benciloxi)hexil)magnesio



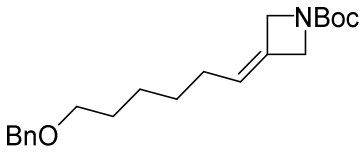
Una suspensión de (((6-bromohexil)oxi)metil)benceno (10 g, 0.037 mol), magnesio (1.33 g, 0.055 mol) y yodo (200 mg) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) se agitó a 50°C por 2 horas. El yodo desapareció y la mezcla se agitó por otra 1 hora para lograr bromuro (6-(benciloxi)hexil)magnesio (crudo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: tert-butilo 3-(6-(benciloxi)hexil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato



A la solución de tert-butilo 3-oxoazetidina-1-carboxilato (5.2 g, 0.031 mol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se añadió bromuro (6-(benciloxi)hexil)magnesio a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 33-50% acetato de etilo en hexano) para lograr tert-butilo 3-(6-(benciloxi)hexil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato (1.7 g, dos etapas 12%) como un aceite incoloro.

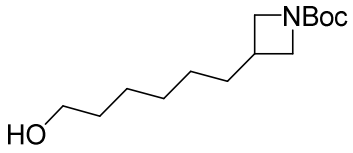
Etapa 3: tert-butilo 3-(6-(benciloxi)hexilideno)azetidina-1-carboxilato



A una solución agitada de tert-butilo 3-(6-(benciloxi)hexil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato (800 mg, 2.2 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió 1-metoxi-*N*-trietilammoniosulfonil-metanimidato (reactivo Burgess) (1.57 g, 6.6 mmol). La solución resultante se dejó calentar hasta 90°C y se agitó a esta temperatura por 2 horas. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se

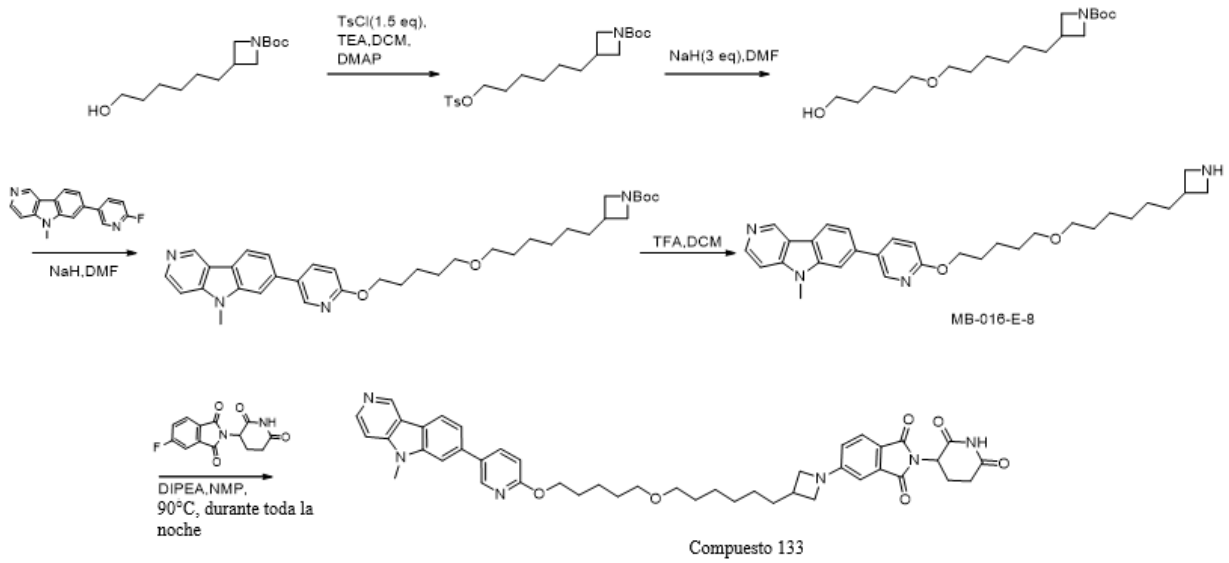
purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 30% acetato de etilo en hexano) para lograr tert-butilo 3-(6-(benciloxi)hexilideno)azetidina-1-carboxilato (125 mg, 16% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 4: tert-butilo 3-(6-hidroxihexil)azetidina-1-carboxilato



Una mezcla de tert-butilo 3-(6-(benciloxi)hexilideno)azetidina-1-carboxilato (125 mg, 0.36 mmol), paladio en carbono (10%, 50 mg) en metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente por 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno (balón de hidrógeno). La TLC mostró que la reacción se completó. El paladio en carbono se eliminó por filtración y se lavó con metanol (5 mL x 2). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para lograr tert-butilo 3-(6-hidroxihexil)azetidina-1-carboxilato (88 mg, rendimiento: 95%) como un aceite incoloro.

Tert-butilo 3-(6-hidroxihexil)azetidina-1-carboxilato se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(6-((5-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)pentil)oxi)hexil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

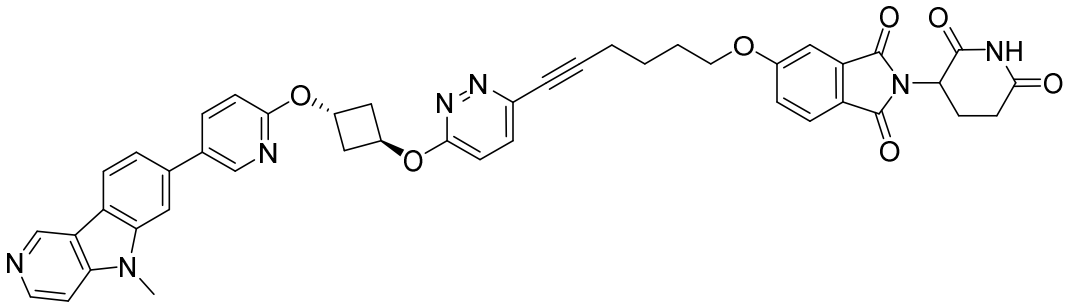


Compuesto 133: 1H NMR (400 Hz, D6-DMSO): δ 1.24-1.35 (m, 7H),1.46-1.57 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 3H), 2.57-2.74 (m, 3H), 2.81-2.99 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.98 (s, 3H),

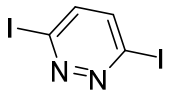
4.06-4.08 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.03-5.06 (m, 1H), 6.54-6.66 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.57-7.71 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.08 (s, 1H). $(M+H)^+$ 757.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 134

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridazin-3-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona

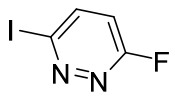


Etapa 1: 3,6-diyodopiridazina



Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (5.0 g, 34.0 mmol) y yoduro de sodio (50 g,0.68 mol) en acetona (50 mL) se agitó a 65°C por 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 40% acetato de etilo en hexano) para lograr 3,6-diyodopiridazina (5.4 g, 4.9 mol, 48% de rendimiento) como un sólido marrón.

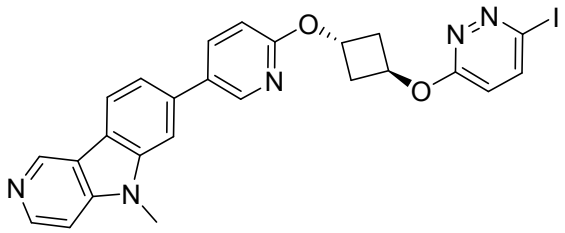
Etapa 2: 3-fluoro-6-yodopiridazina



Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (1 g, 3.0 mmol), floruro de cesio (413 mg, 0.9 mol) en dimetil sulfóxido (10 mL) se agitó a 140°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se particionó entre agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo

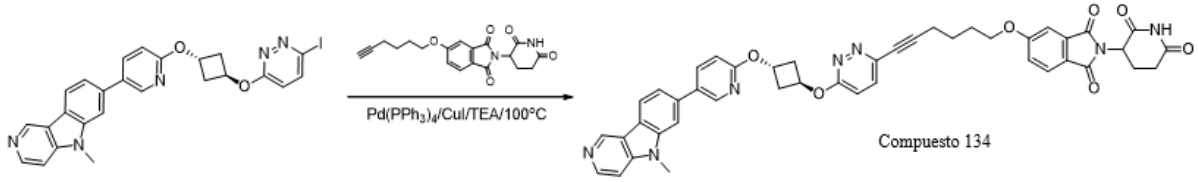
que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 20% acetato de etilo en hexano) para lograr 3-fluoro-6-yodopiridazina (840 mg).

Etapa 3: 7-(6-((1r,3r)-3-((6-yodopiridazin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol



(1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutanol (100 mg, 0.29 mmol), 3-fluoro-6-yodopiridazina (300 mg, 0.10 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (5 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (110 mg, 2.7 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 20 % metanol en diclorometano) para lograr 7-(6-((1r,3r)-3-((6-yodopiridazin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (70 mg,0.13 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido marrón.

7-(6-((1r,3r)-3-((6-yodopiridazin-3-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridazin-3-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente (etapa 6 del Compuesto 73 y etapa 1 del Compuesto 180).



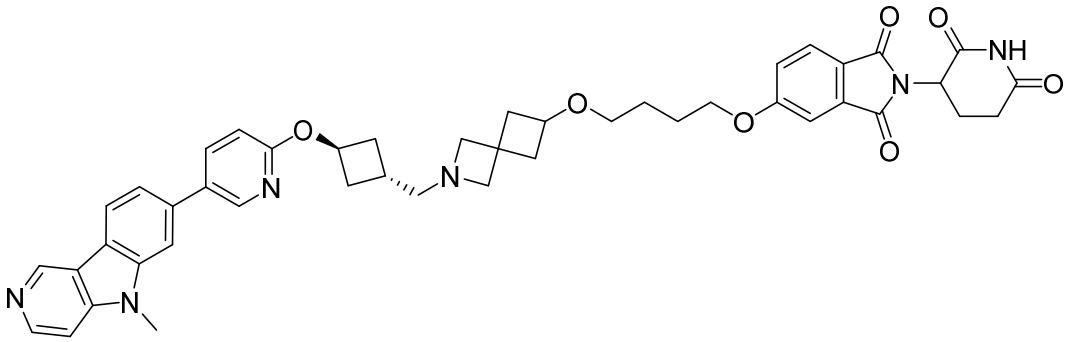
Compuesto 134: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.74-1.78 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 4H),2.68-2.71 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.23-4.27 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 5.45-5.48 (m, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m,

1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s,1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.49-8.51(m, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.37(s, 1H), 11.12 (s, 1H). $(M+H)^+$ 776.5.

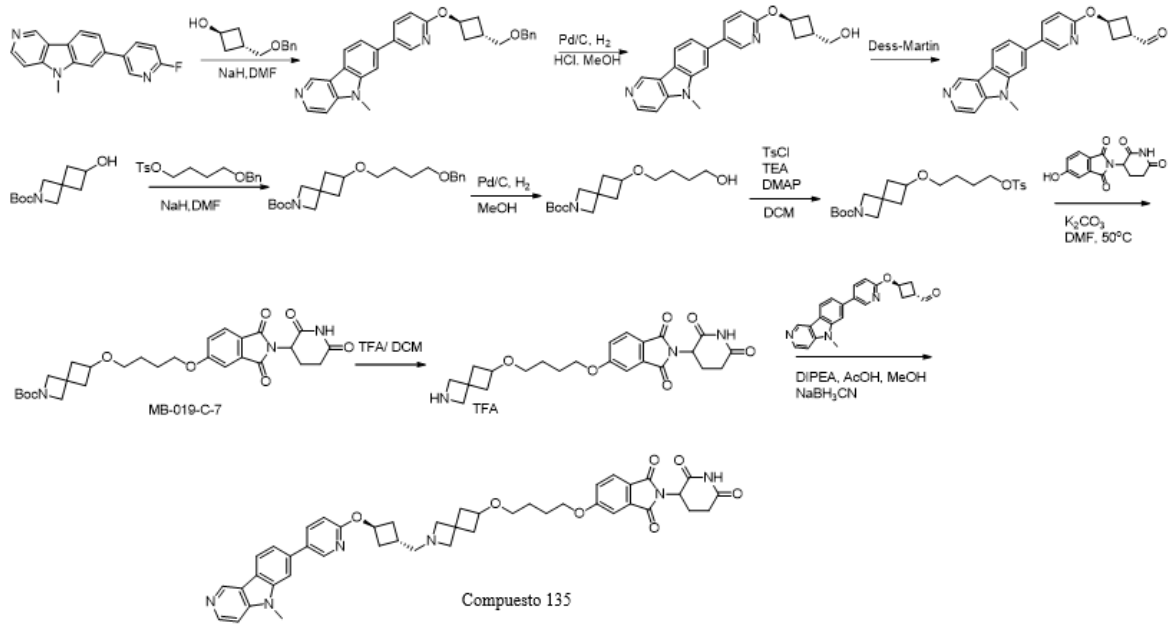
Además, el Compuesto 149 se preparó a partir del Compuesto 134 mediante el uso del procedimiento de hidrogenación descrito anteriormente para la conversión del Compuesto 102 al Compuesto 110.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 145

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((2-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)metil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

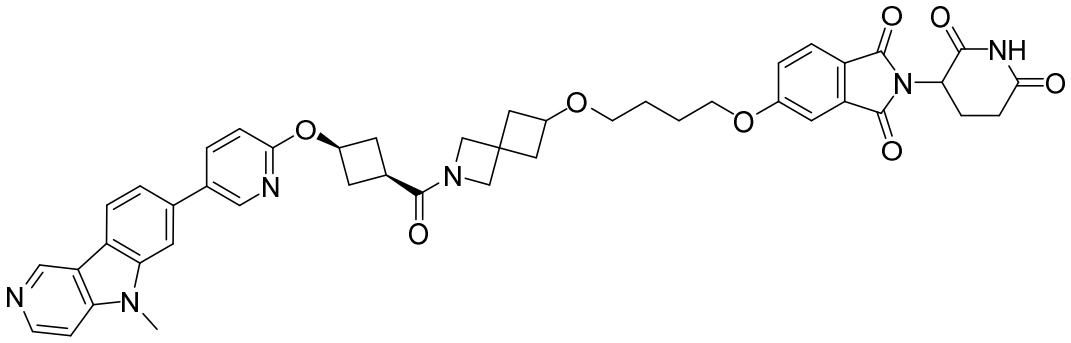


Compuesto 135: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.60-1.80 (m, 6H), 1.92-2.07 (m, 5H), 2.16-2.26 (m, 3H), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.05-5.27 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H),

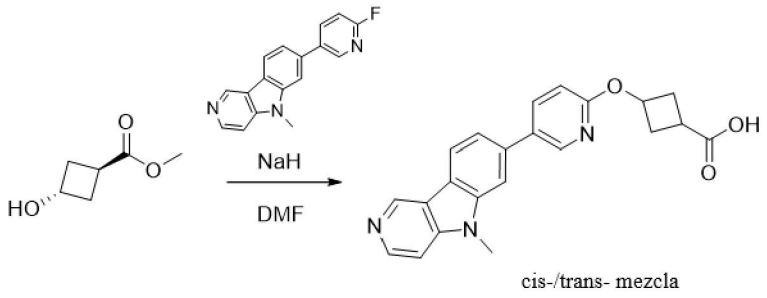
7.42 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). $(M+H)^+$ 783.6.

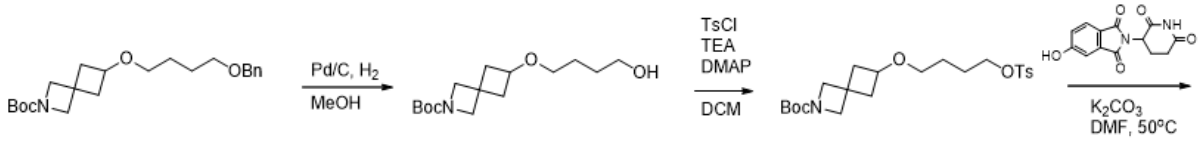
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 136

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((2-((1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona

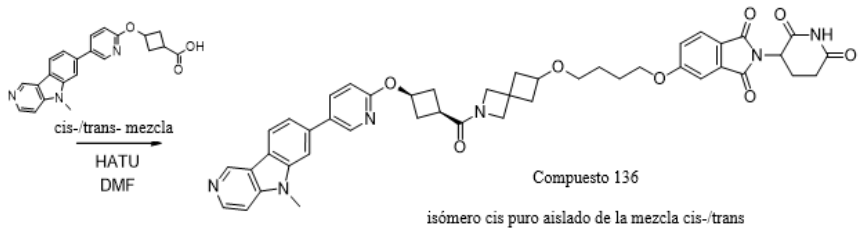


Preparado de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.





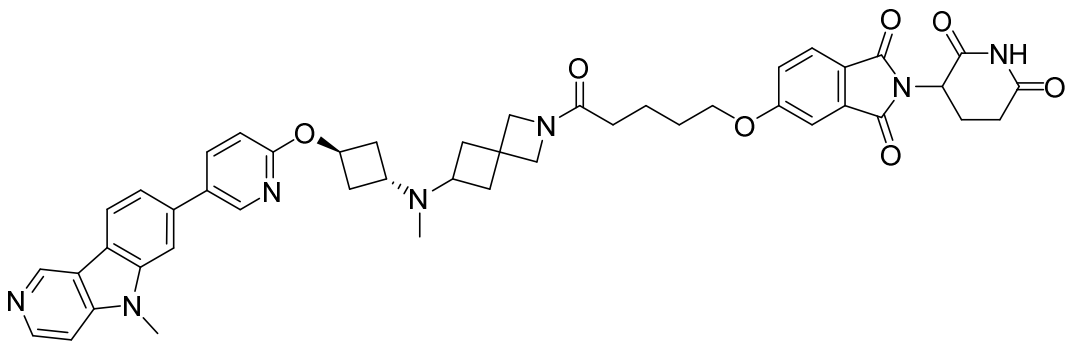




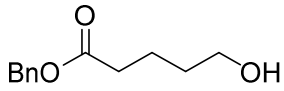
Compuesto 136: 1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.65 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 4H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.44-2.46 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 4H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 5.10-5.14 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). $(M+H)^+$ 797.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 137

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-5-oxopentil)oxi)isoindolina-1,3-diona

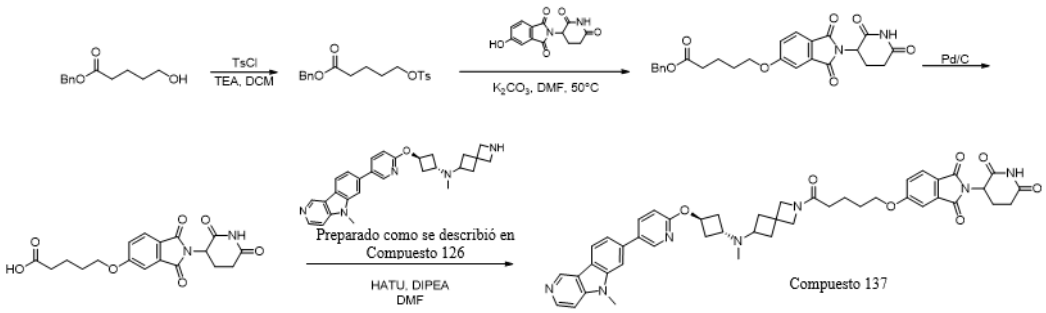


Etapa 1: bencilo 5-hidroxipentanoato



Una mezcla de tetrahidro-2H-piran-2-ona (1 g, 10 mmol) e hidróxido de sodio (400 mg, 10 mmol) en agua (15 mL) se agitó a 70°C por 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se disolvió en acetona (20 mL), seguido por adición secuencial de bromuro de tetrabutilamonio (161 mg, 0.5 mmol) y bromuro de bencilo (2 g, 12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C por 4 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró y el residuo se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 33-50% acetato de etilo en hexano) para lograr bencilo 5-hidroxipentanoato (500 mg, 24%) como un sólido amarillo claro.

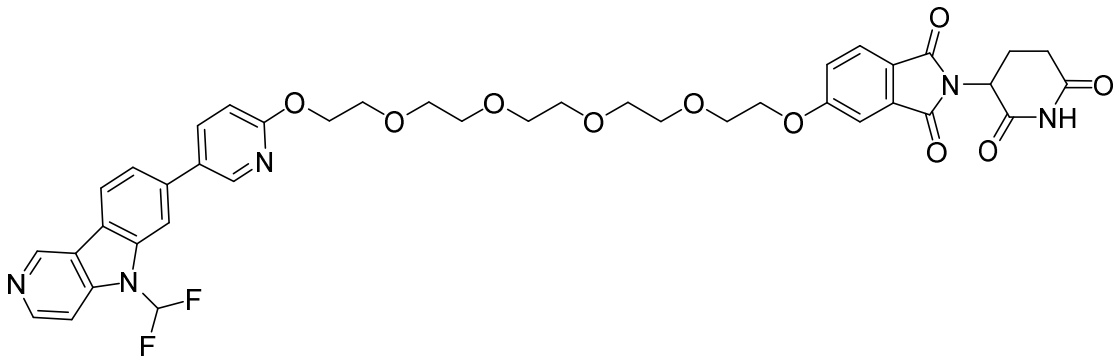
5-hidroxipentanoato de bencilo se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-(6-(metil((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-5-oxopentil)oxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



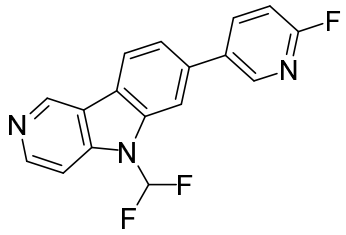
Compuesto 137: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.58-1.63 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 3H), 2.33-2.47 (m, 8H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 3H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 4.13-4.18 (m, 3H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.25-5.28 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.57-8.67 (m, 2H), 9.49 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). $(M+H)^+$ 810.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 138

5-((14-((5-(5-(difluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

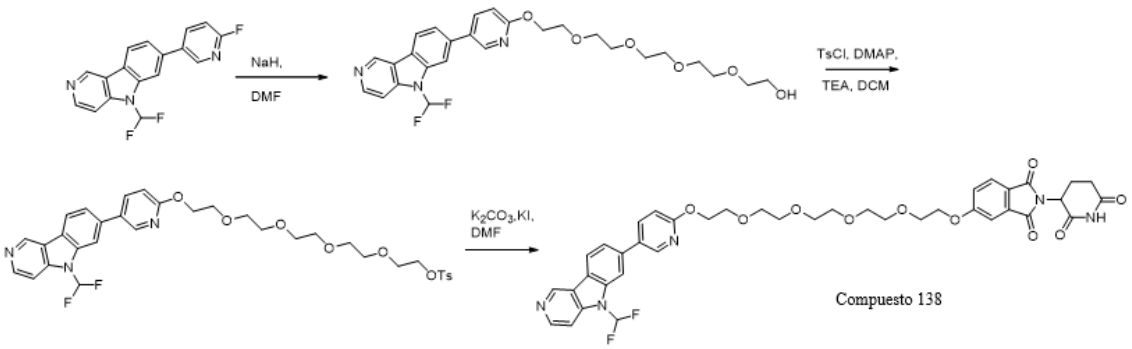


Etapa 1: 5-(difluorometil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol



A una solución de 7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (500 m g, 1.90 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) seca se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (380 mg, 9.50 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Luego 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (580 mg, 3.80 mmol) se añadió, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C por 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 50% acetato de etilo en hexano) para lograr 5-(difluorometil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol (35 mg, rendimiento 6%) como un sólido amarillo.

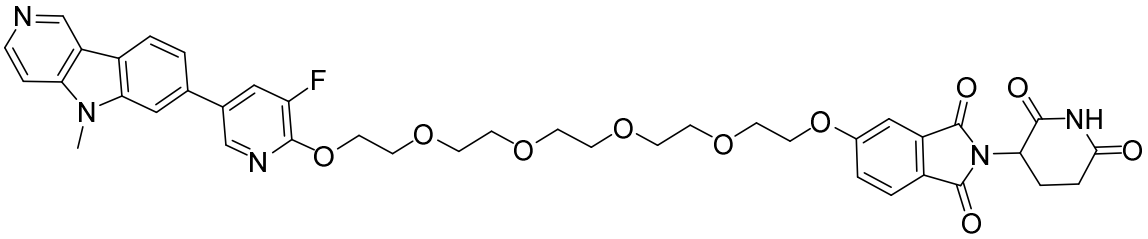
5-(Difluorometil)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-5H-pirido[4,3-b]indol se convirtió en el compuesto final, 5-((14-((5-(5-(difluorometil)-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



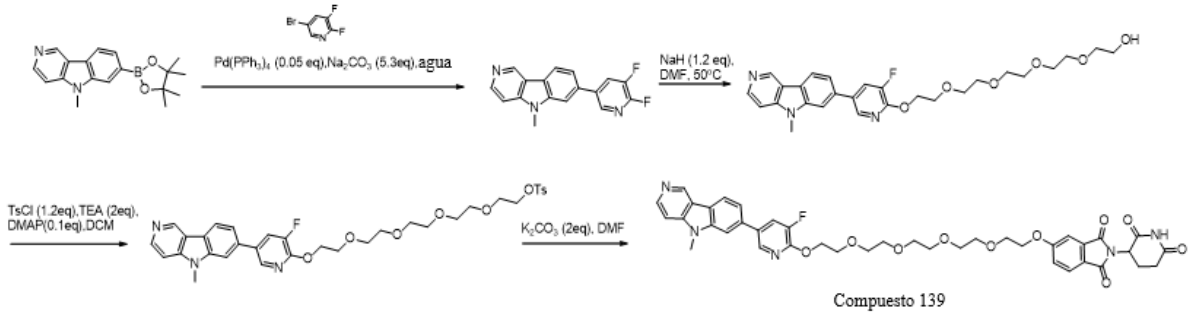
Compuesto 138: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.01-2.04 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 12H), 3.78 (s, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.11 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz ,1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz ,1H), 7.43 (s, 1H), 7.76-7.83(m, 3H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.36-8.50 (m, 2H), 8.61-8.65(m, 2H), 9.49 (s, 1H), 11.11 (s, 1H). $(M+H)^+$ 788.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 139

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((3-fluoro-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona



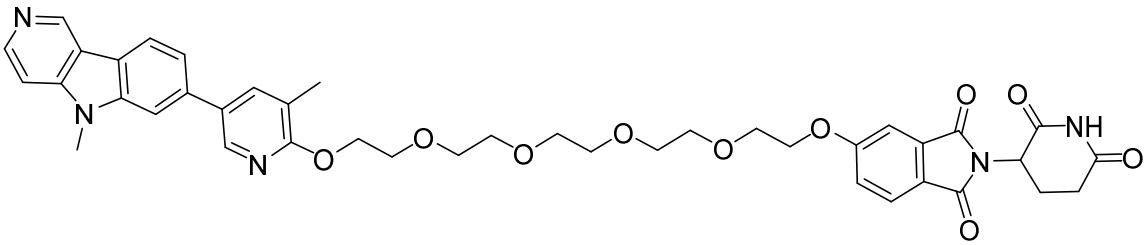
Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



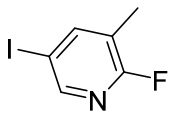
Compuesto 139

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 140

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((3-metil-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona



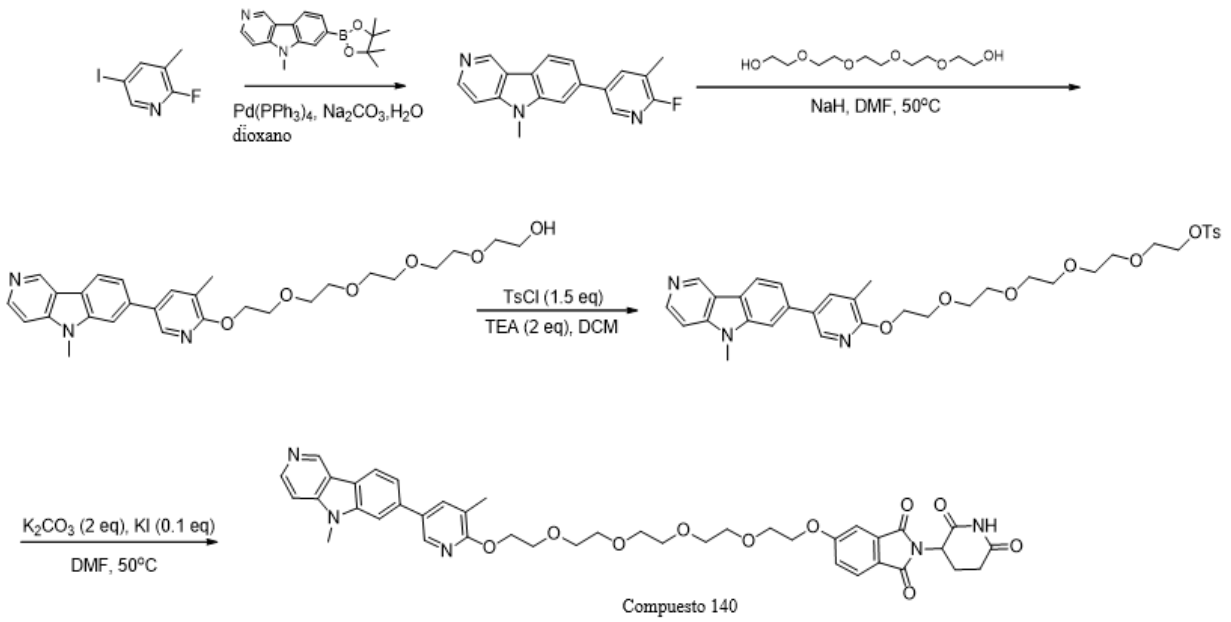
Etapa 1: 2-fluoro-5-yodo-3-metilpiridina



Una mezcla de 6-fluoro-5-metilpiridin-3-amina (300 mg, 2.4 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 mL) se añadió yoduro de potasio (395 mg, 2.4 mmol), yodo (306 g, 1.2 mmol), cobre(I) ioduro (137

mg, 0.72 mmol) y tert-butilo nitrito (1.7 g, 14.4 mmol) se agitó a 90°C por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 10% acetato de etilo en hexano) para lograr 2-fluoro-5-yodo-3-metilpiridina (350 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco.

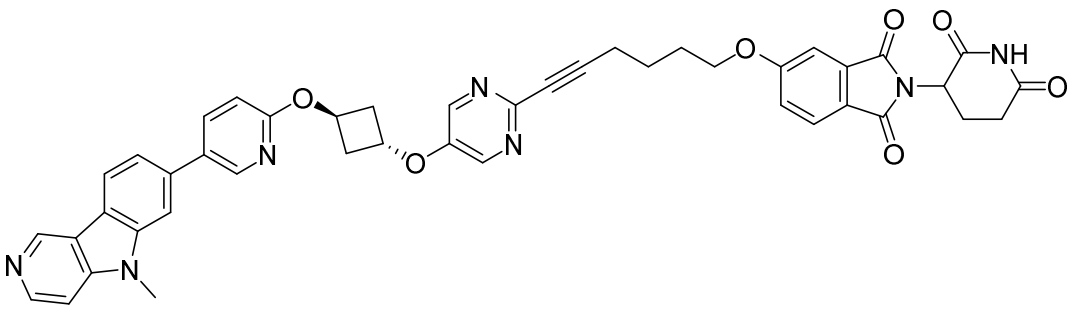
2-fluoro-5-yodo-3-metilpiridina se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((3-metil-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



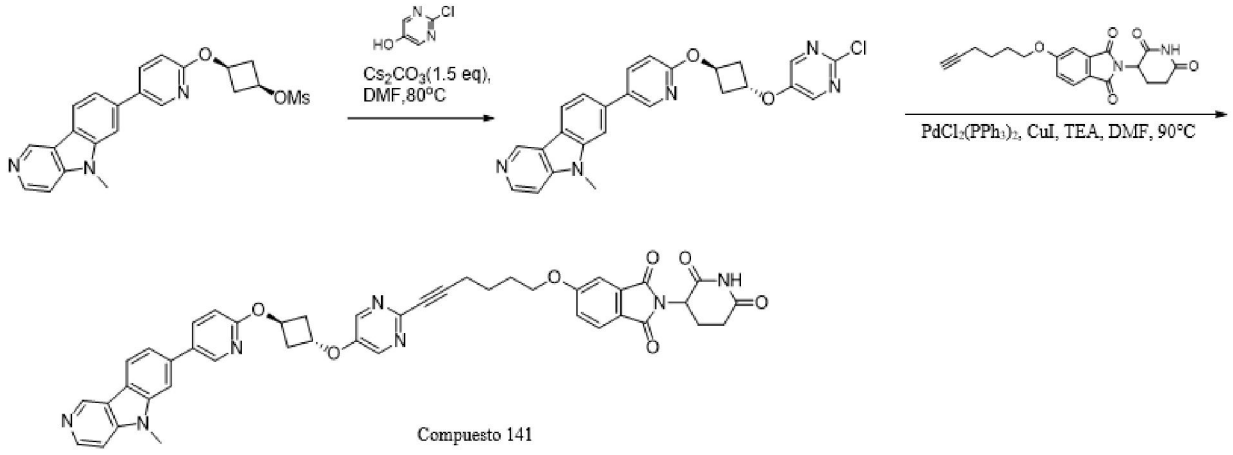
Compuesto 140

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 141

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pirimidin-2-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

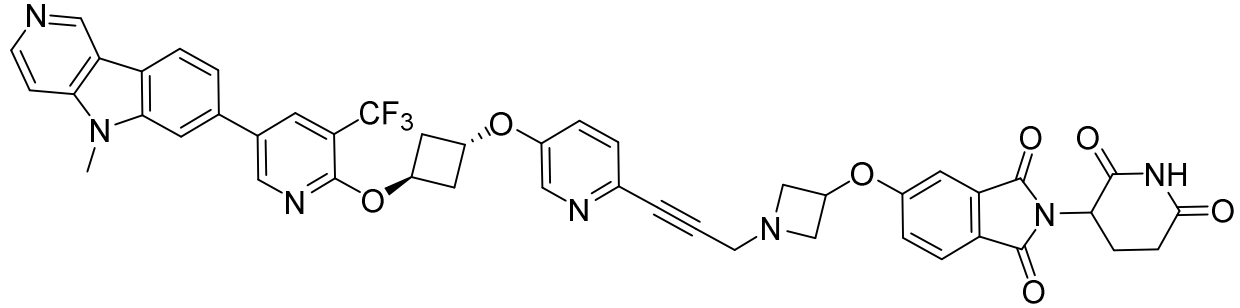


Compuesto 141

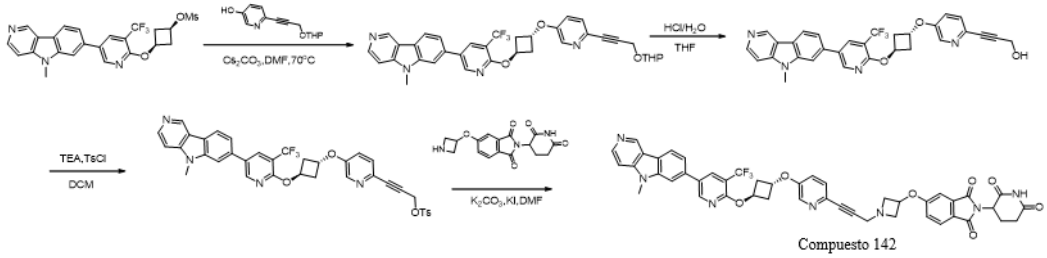
Además, el Compuesto 151 se preparó a partir del Compuesto 141 mediante el uso del procedimiento de hidrogenación descrito anteriormente para la conversión del Compuesto 102 al Compuesto. 110.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 142

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

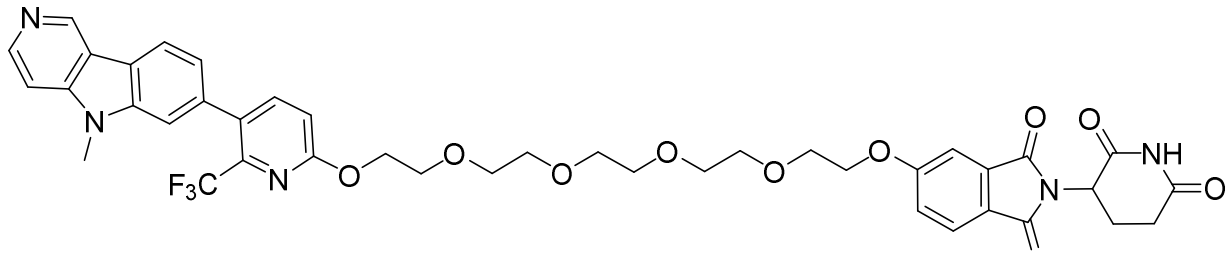


Compuesto 142

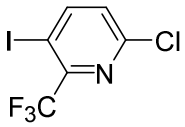
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 143

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-6-

(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona

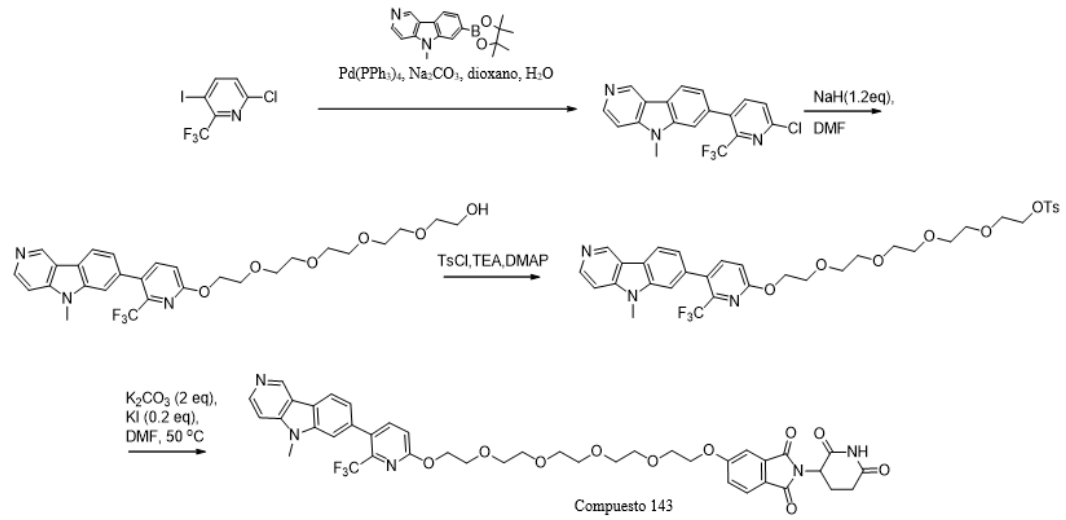


Etapa 1: 6-cloro-3-yodo-2-(trifluorometil)piridina



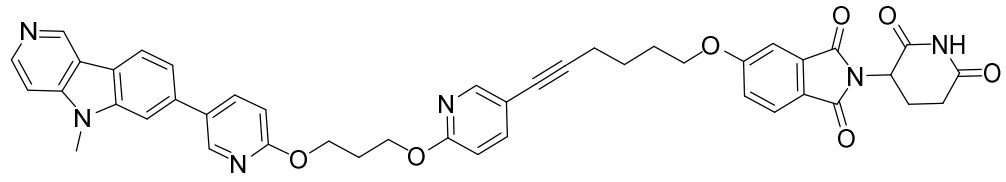
A una solución de litio diisopropilamida (2 M en THF, 3.03 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2.75 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a -65°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución marrón oscuro se agitó a -65°C por 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de yodo (0.7 g, 2.75 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió a -65°C dentro de 20 minutos. Después de 20 minutos adicionales de agitación a la misma temperatura, la mezcla de reacción se inactivó con ácido de hidrocloruro (2M, 6 mL) a 0°C y se agitó por 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 1% acetato de etilo en hexano) para lograr 6-cloro-3-yodo-2-(trifluorometil)piridina (316 mg, rendimiento 37%) como un aceite marrón.

6-cloro-3-yodo-2-(trifluorometil)piridina se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((14-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

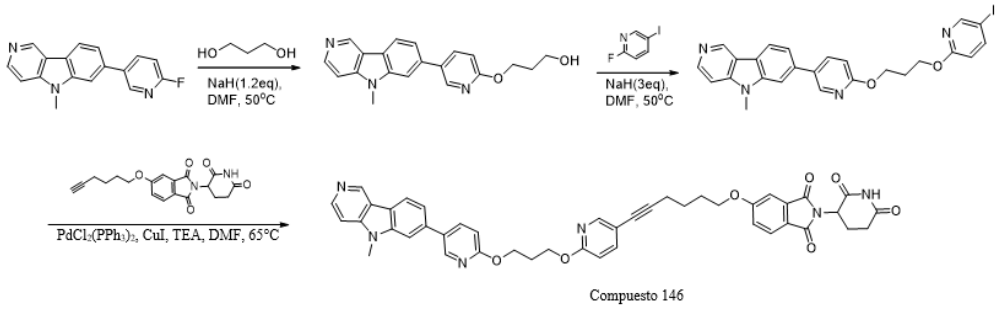


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 146

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((6-(6-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)propoxi)piridin-3-il)hex-5-in-1-il)oxi)isoindolina-1,3-diona

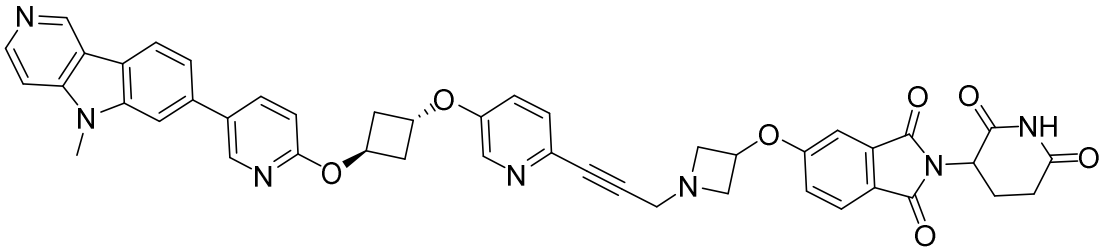


Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

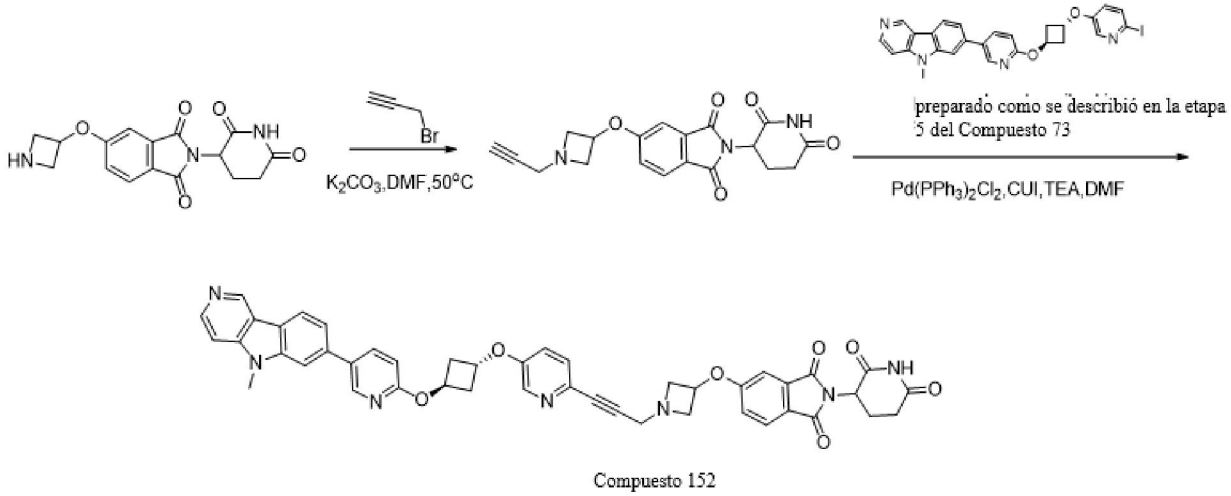


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 152

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((1-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)azetidin-3-il)oxi)isoindolina-1,3-diona



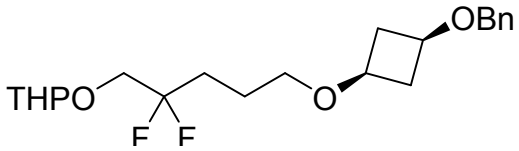
Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



Compuesto 152

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 150

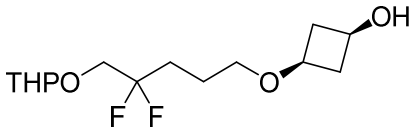
Etapa 1: 2-[5-(3-benciloxiciclobutoxi)-2,2-difluoro-pentoxi]tetrahidropiran



A una solución de 3-benciloxiciclobutanol (2.59 g, 14.53 mmol, 1.10 *eq*) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se añadió hidruro de sodio (581 mg, 14.53 mmol, 60% en aceite mineral, 1.10 *eq*) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C por 0.5 horas y se añadió una solución de (4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentil) 4-metilbencenosulfonato (5.0 g, 13.21 mmol, 1.00 *eq*) [preparado como se describió para Compuesto 171] en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) en forma de gotas a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (30 mL) y se agitó por 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0, 20/1) para lograr 2-[5-(3-benciloxiciclobutoxi)-

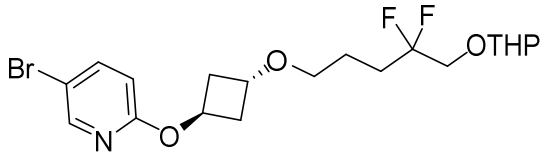
2,2-difluoro-pentoxi]tetrahidropiran (1.75 g, 4.21 mmol, 32 % de rendimiento, 92 % de pureza) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 3-(4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentoxi)ciclobutanol



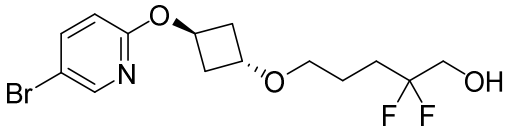
A una solución de 2-[5-(3-benciloxiciclobutoxi)-2,2-difluoro-pentoxi]tetrahidropiran (1.75 g, 4.55 mmol, 1.00 eq) en metanol (30 mL) se añadió paladio en catalizador de carbono activado (1.0 g, 10% de pureza) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (15 psi) a 25 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10:1 a 1:1) para dar 3-(4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentoxi)ciclobutanol (1.2 g, 4.08 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3: 5-Bromo-2-[3-(4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentoxi)ciclobutoxi]piridina



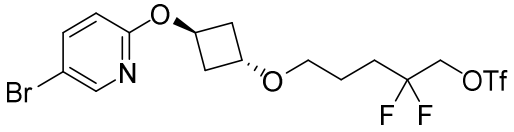
A una mezcla de 3-(4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentoxi)ciclobutanol (1.2 g, 4.08 mmol, 1.00 eq) y 5-bromopiridin-2-ol (1.06 g, 6.12 mmol, 1.50 eq) en tolueno (60 mL) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.54 g, 6.12 mmol, 1.50 eq) y tributilfosfano (1.24 g, 6.12 mmol, 1.50 eq) en una porción a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C por 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (30 mL) y se agitó por 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=100/1, 50/1). 5-Bromo-2-[3-(4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentoxi)ciclobutoxi]piridina (1.36 g, 3.02 mmol, 74.0 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

Etapa 4: 5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi] ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentan-1-ol



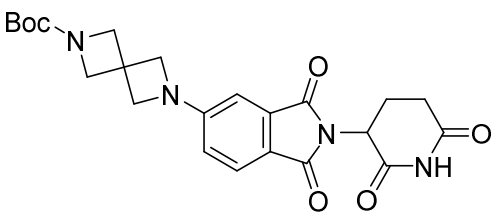
A una mezcla de 5-bromo-2-[3-(4,4-difluoro-5-tetrahidropiran-2-iloxi-pentoxi) ciclobutoxi]piridina (1.1 g, 2.44 mmol, 1.00 eq) en tetrahidrofurano (25 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M, 10 mL, 16.38 eq) en una porción bajo nitrógeno. Luego la mezcla se agitó a 25 °C por 1 hora. La mezcla se vertió en hidrógenocarbonato de sodio saturado (20 mL) y se agitó por 15 minutos. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 5/1) para lograr 5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi] ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentan-1-ol (700 mg, 1.91 mmol, 78% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 5: [5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentil] trifluorometanosulfonato



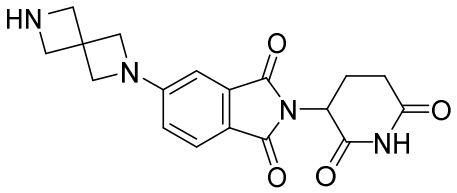
A una mezcla de 5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentan-1-ol (400 mg, 1.09 mmol, 1.00 eq) y trietilamina (552 mg, 5.46 mmol, 5.00 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió trifluorometanosulfonilo cloruro (368 mg, 2.18 mmol, 2.00 eq) a 0 °C bajo nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 1 hora. La mezcla se concentró al vacío a 40 °C. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=5/1) para lograr [5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentil] trifluorometanosulfonato (465 mg, 0.93 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 6: *tert*-butilo 6-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato



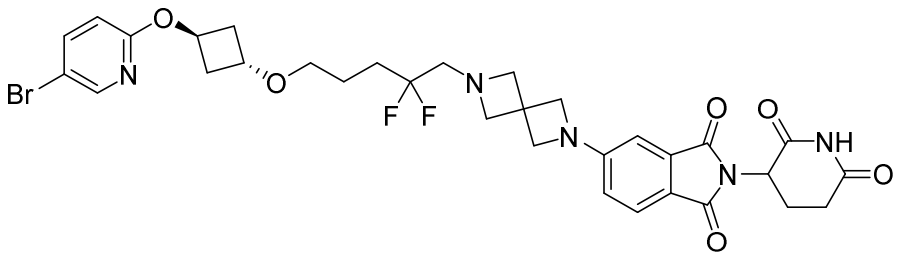
A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (300 mg, 1.09 mmol, 1.00 eq) y tert-butilo 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato; ácido oxálico (317 mg, 0.65 mmol, 0.60 eq) en (metilsulfinil)metano (5 mL) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (561 mg, 4.34 mmol, 4.00 eq) en una porción bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y se agitó por 16 horas. La mezcla se vertió en agua helada (p/p = 1/1) (30 mL) y se agitó por 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró por éter de petróleo: Acetato de etilo (1:1, 50mL) para lograr *tert*-butilo 6-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato (420 mg, 0.92 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 7: 5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona



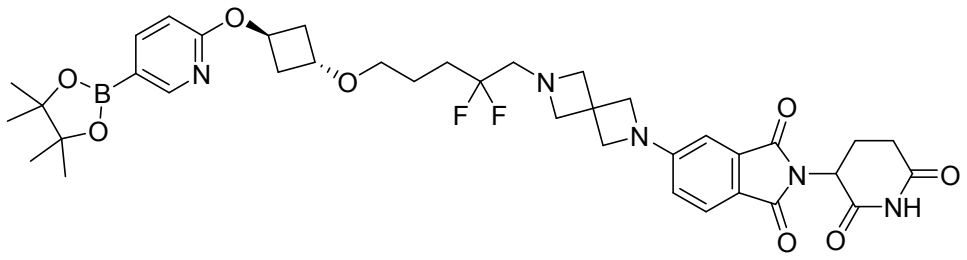
Una mezcla de tert-butilo 6-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato (420 mg, 0.92 mmol, 1.00 eq) en trifluoroacético ácido (1 mL) y diclorometano (10 mL) se agitó a 25 °C por 1 hora bajo nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se concentró en presión reducida a 45 °C. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa semipreparativa (columna: fenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 um;fase móvil: [agua(0.225%FA)-ACN];B%: 5ACN%-30ACN%,15min; 50%min) para lograr 5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona formato (260 mg, 0.64 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 8: 5-[6-[5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona



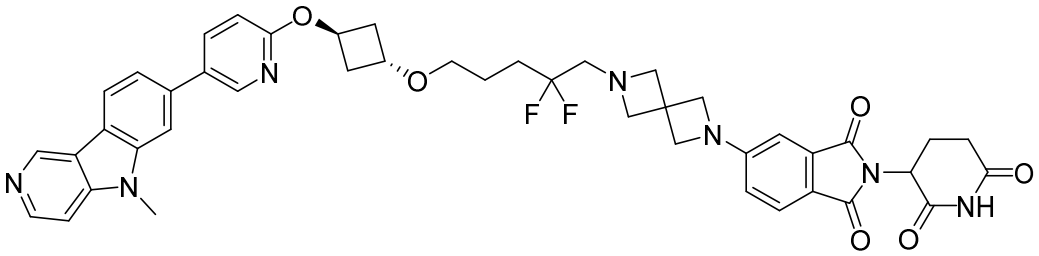
A una mezcla de [5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentil] trifluorometanosulfonato (460 mg, 0.92 mmol, 1.00 eq) y 5-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona formato (443 mg, 1.11 mmol, 1.20 eq) en acetonitrilo (25 mL) y (metilsulfinil)metano (5 mL) se añadió carbonato de potasio (255 mg, 1.85 mmol, 2.00 eq) en una porción a 25 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C por 10 horas. LC-MS mostró [5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentil] trifluorometanosulfonato se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseado. La suspensión se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con salmuera (30 mL × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/1, 1/3) para lograr 5-[6-[5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (320 mg, 0.45 mmol, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 9: 5-[6-[2,2-difluoro-5-[3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]pentil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona



5-[6-[5-[3-[(5-bromo-2-piridil)oxi]ciclobutoxi]-2,2-difluoro-pentil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (200 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (86 mg, 0.34 mmol, 1.20 eq), acetato de potasio (55 mg, 0.56 mmol, 2.00 eq) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii)dicloruro diclorometano (23 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) en dioxano (10 mL) se desgasificó y luego se calentó hasta 90 °C por 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por prep-TLC (diclorometano : metanol = 20:1) para dar 5-[6-[2,2-difluoro-5-[3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]pentil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (200 mg, 0.26 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 10: 5-[6-[2,2-difluoro-5-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]pentil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona

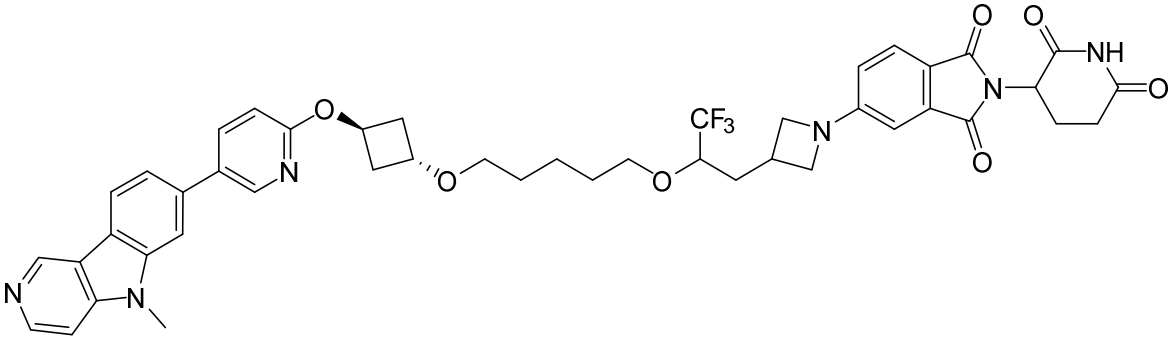


5-[6-[2,2-difluoro-5-[3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]pentil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (200 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), 7-bromo-5-metil-pirido[4,3-b]indol (69 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), carbonato de sodio (56 mg, 0.53 mmol, 2.00 eq) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii)dicloruro diclorometano (21 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) y agua (0.5 mL) se desgasificó y luego se calentó hasta 90 °C por 2 horas bajo nitrógeno. La LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se filtró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera (30 mL × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa semipreparativa (18 - 48% acetonitrilo + 0.225% ácido fórmico en agua, durante 10 min). Luego la fracción recogida se concentró para eliminar la mayoría del acetonitrilo. La solución se liofilizó. 5-[6-[2,2-difluoro-5-[3-[[5-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)-2-piridil]oxi]ciclobutoxi]pentil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona formato (21.6 mg, 0.02 mmol, 9% de rendimiento, 95% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

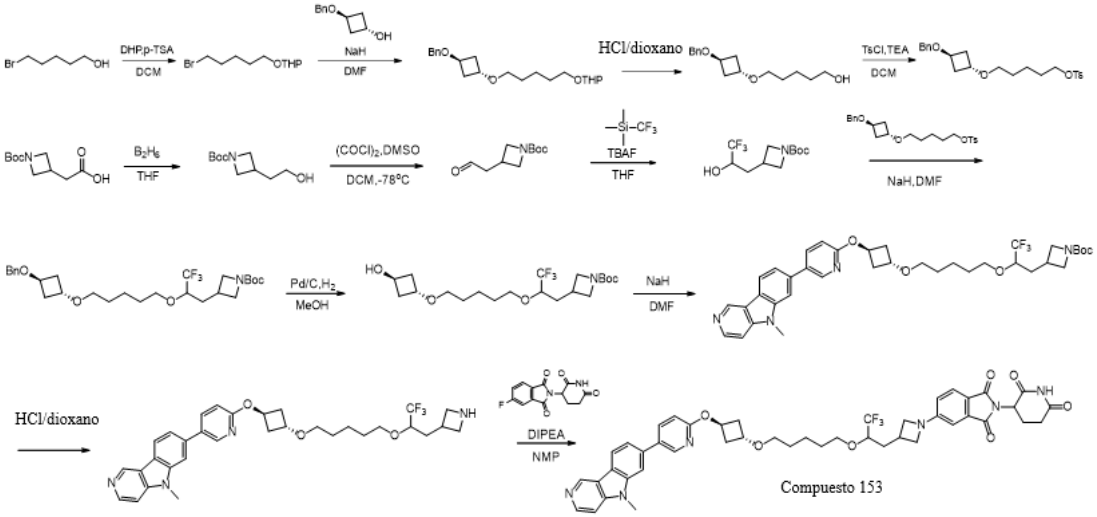
^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.95 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 3H), 6.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.78 (br t, J=6.5 Hz, 4H), 3.54 - 3.31 (m, 3H), 3.03 - 2.83 (m, 8H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.71 (br d, J=10.7 Hz, 2H). $(M+H)^+$ 804.5.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 153

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2-((5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pentil)oxi)propil)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



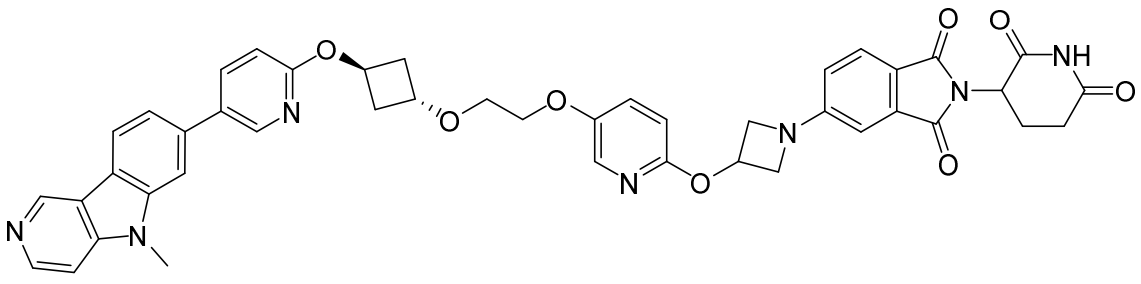
Preparado de conformidad con los esquemas más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



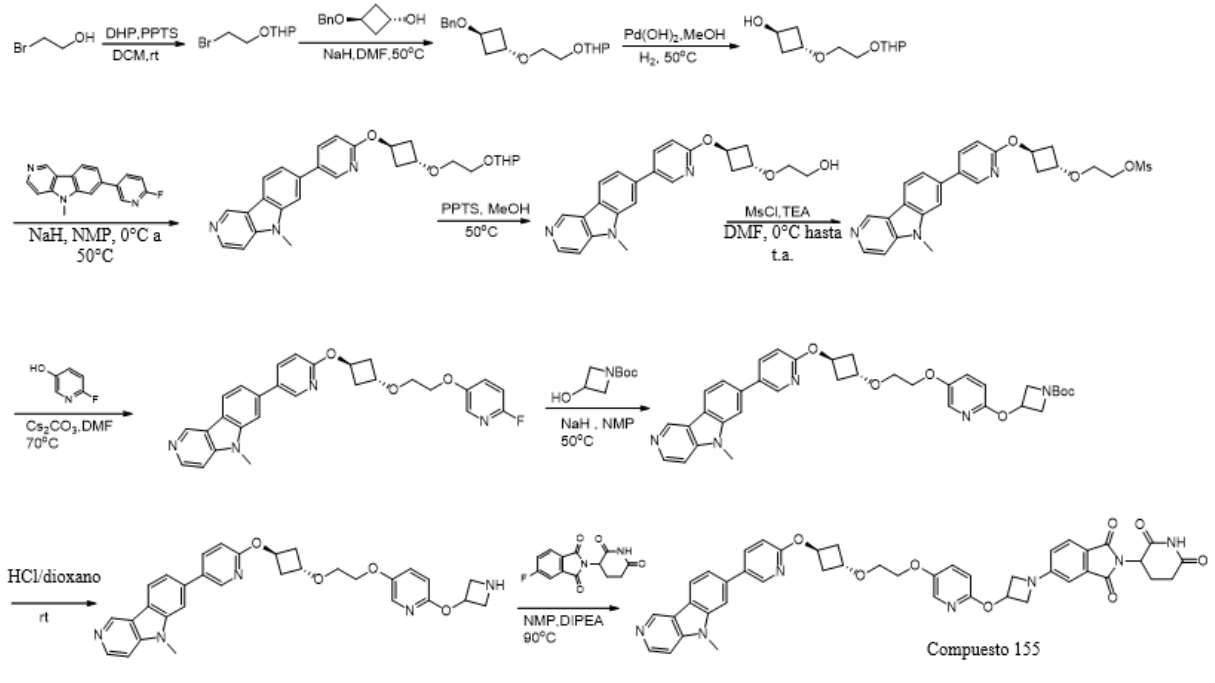
Mediante el uso de los procedimientos del Compuesto 153 se prepararon los siguientes: Compuesto 154.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 155

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((5-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

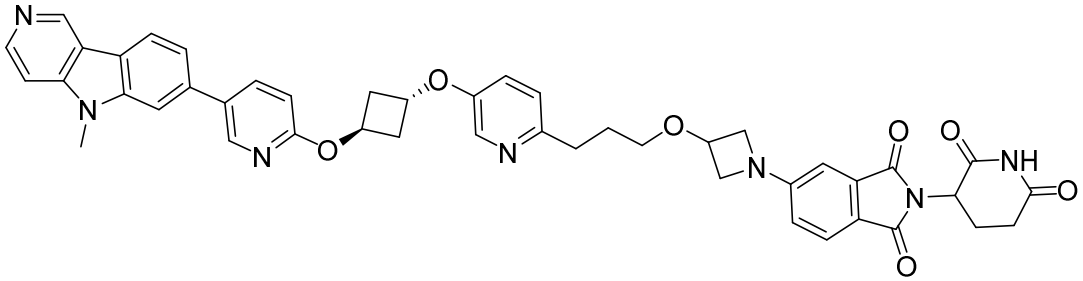


Preparado de conformidad con los esquemas más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

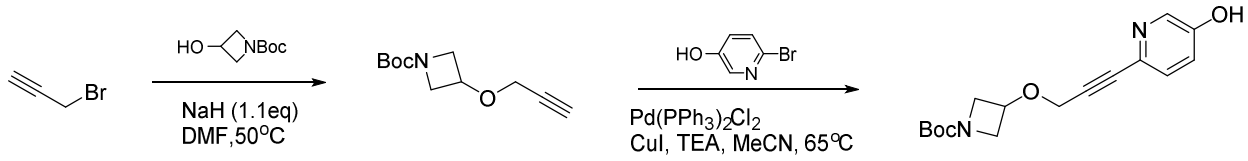


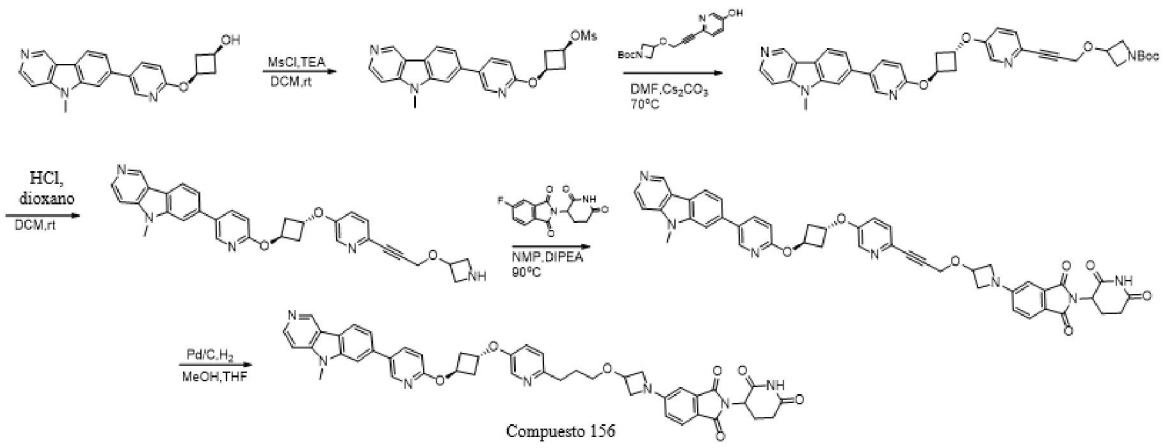
Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 156

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



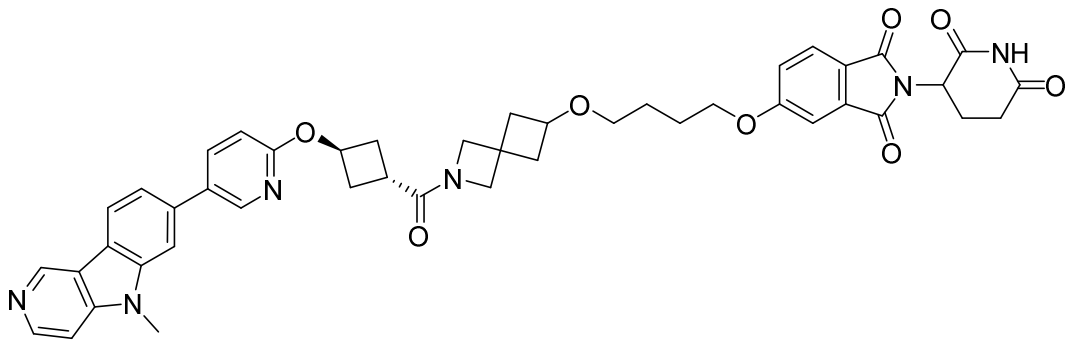
Preparado de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



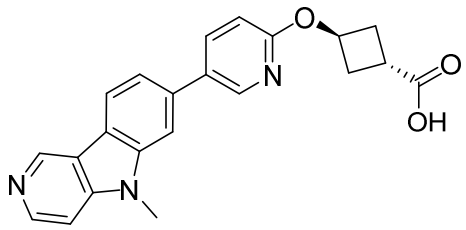


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 157

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona



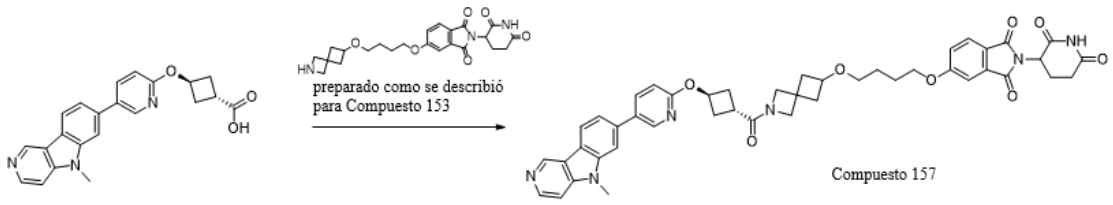
Etapa 1: ácido (1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutanocarboxílico



A una solución de (1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutanocarbaldehído (70 mg, 0.20 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y agua (1 mL) se añadió clorito de sodio (62 mg, 0.63 mmol), sodio dihidrógeno fosfato deshidratado (168 mg, 1.08 mmol) y 2-metilbut-2-eno (233 mg, 3.33 mmol), Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con agua (10 mL x3), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato

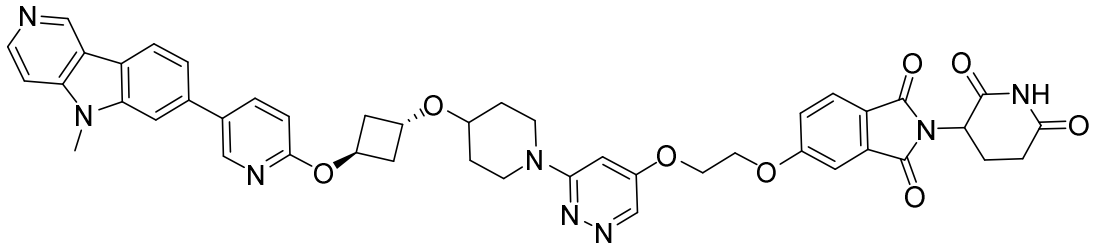
de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar crudo (1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutanocarboxílico ácido como un sólido amarillo.

ácido (1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutanocarboxílico se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso del procedimiento descrito anteriormente para Compuesto 153.

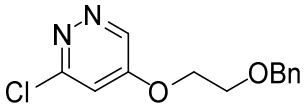


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 158

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)piridazin-4-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona



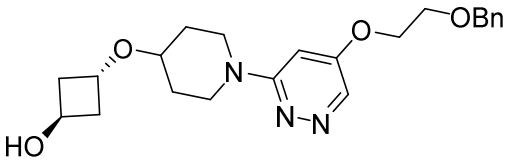
Etapa 1: 5-(2-(benciloxi)etoxi)-3-cloropiridazina



A una solución agitada de 2-(benciloxi)etanol (440 mg, 2.895 mmol) y 3,5-dicloropiridazina (428 mg, 2.895 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite) (347 mg, 8.68 mmol) a 0ºC. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (15 mL) a 0ºC, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 15% acetato de etilo en

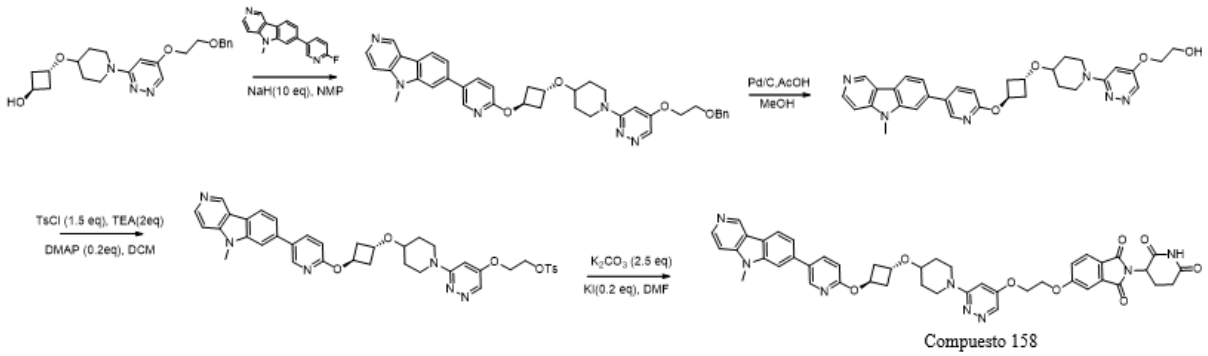
hexano) para dar 5-(2-(benciloxi)etoxi)-3-cloropiridazina (680 mg, 89% de rendimiento) como un aceite marrón claro.

Etapa 2: (1r,3r)-3-((1-(5-(2-(benciloxi)etoxi)piridazin-3-il)piperidin-4-il)oxi)ciclobutanol



A la mezcla de 5-(2-(benciloxi)etoxi)-3-cloropiridazina (240 mg, 0.910 mmol) y (1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutanol (155 mg, 0.910 mmol) [preparado mediante hidrogenación de (1r,3r)-3-((1-bencilpiperidin-4-il)oxi)ciclobutan-1-ol como se describió en la etapa 5 del Compuesto 65 pero sin carbonato de di-tert-butilo presente] en tolueno (5 mL) se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (83 mg, 0.091 mmol), (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (56 mg, 0.091 mmol) y carbonato de cesio (739 mg, 2.27 mmol) bajo nitrógeno. Luego la mezcla se calentó hasta 90°C durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 8% acetato de etilo en hexano) para dar (1r,3r)-3-((1-(5-(2-(benciloxi)etoxi)piridazin-3-il)piperidin-4-il)oxi)ciclobutanol (135 mg, 38% de rendimiento) como un aceite amarillo.

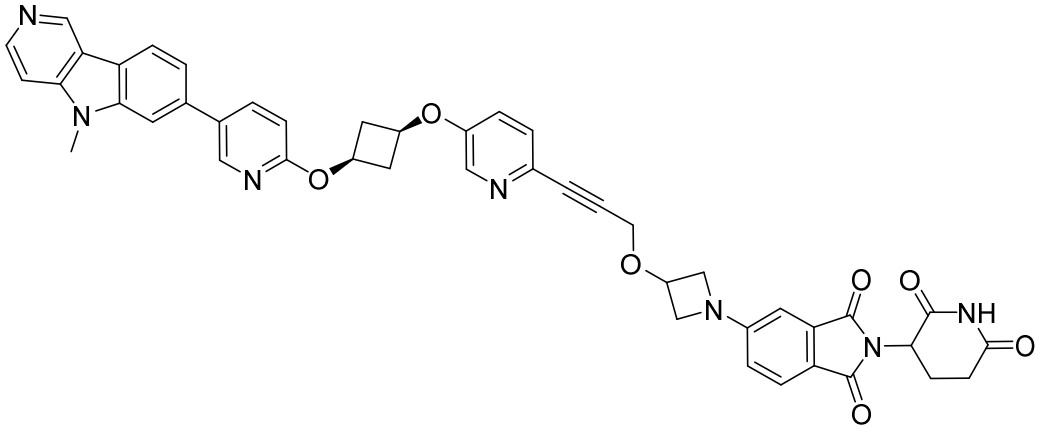
(1r,3r)-3-((1-(5-(2-(benciloxi)etoxi)piridazin-3-il)piperidin-4-il)oxi)ciclobutanol se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-il)piridazin-4-il)oxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



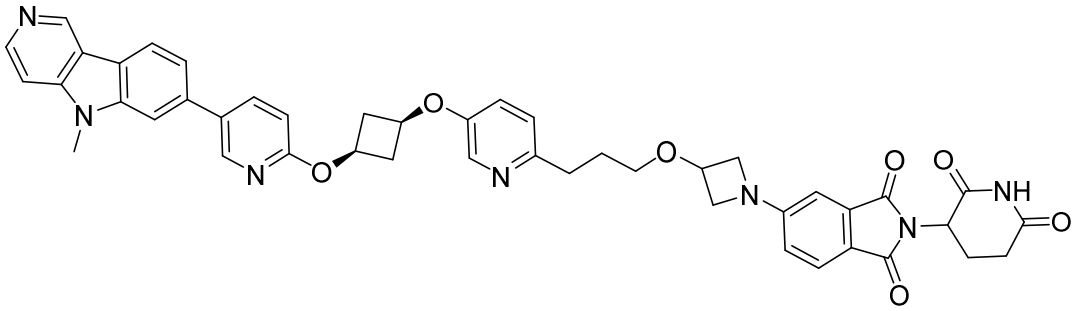
Compuesto 158

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 159 y el Compuesto 160

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



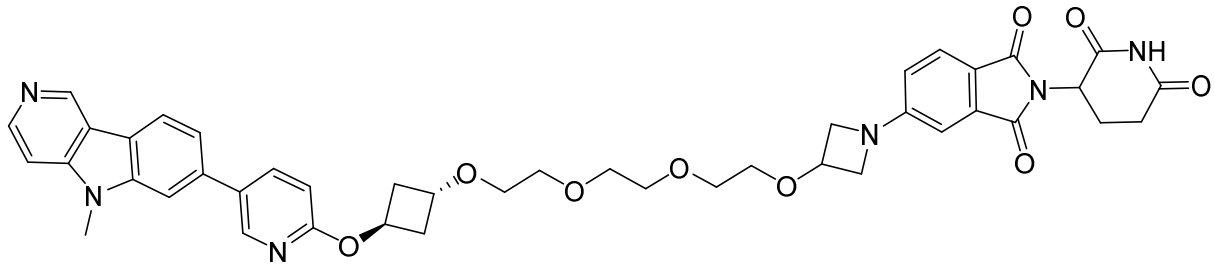
2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



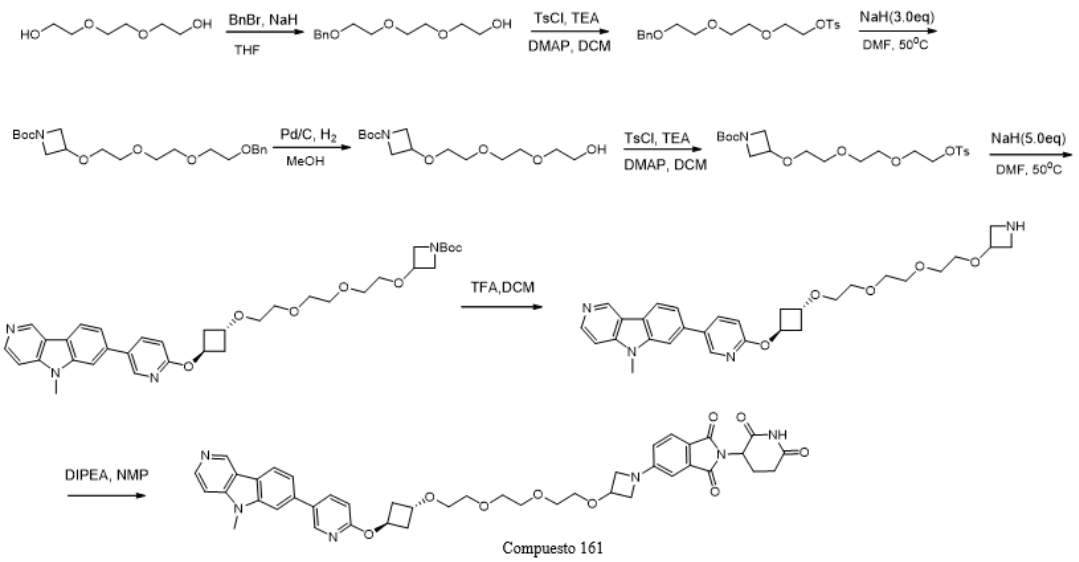
Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 161

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



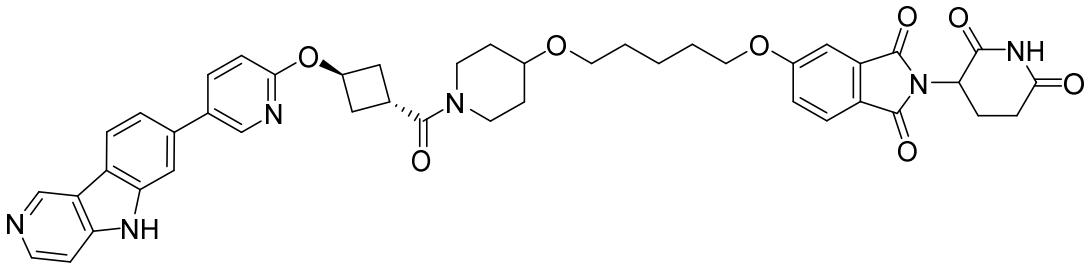
Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



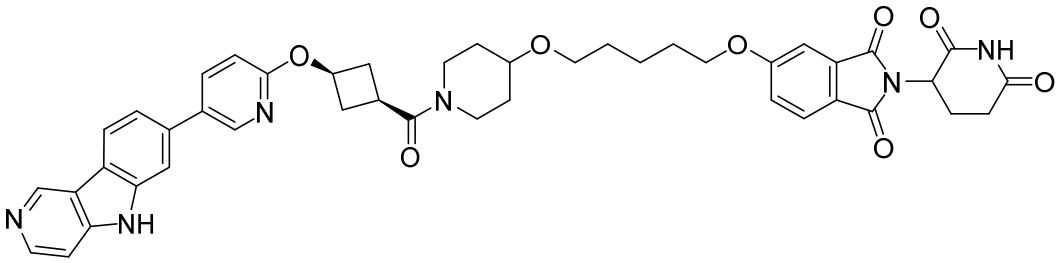
Basado en el enfoque general del Compuesto 163 y mediante el uso de los procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica se prepararon compuestos adicionales: 162, 165, 178, 181, y 182.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativos 165 y 166

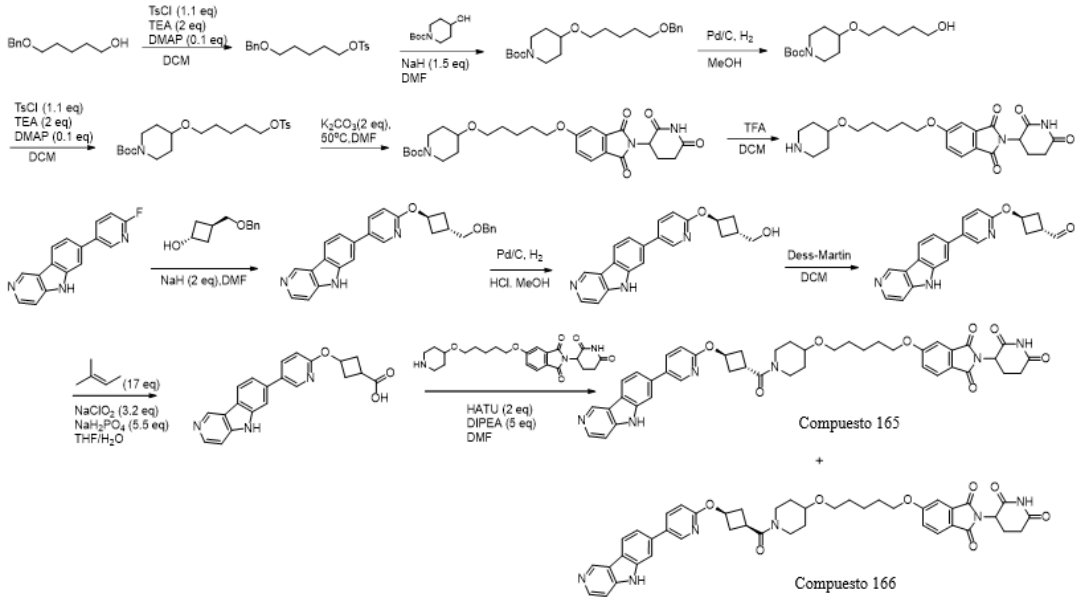
5-((5-((1-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)piperidin-4-il)oxi)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



5-((5-((1-((1s,3s)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutano-1-carbonil)piperidin-4-il)oxi)pentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

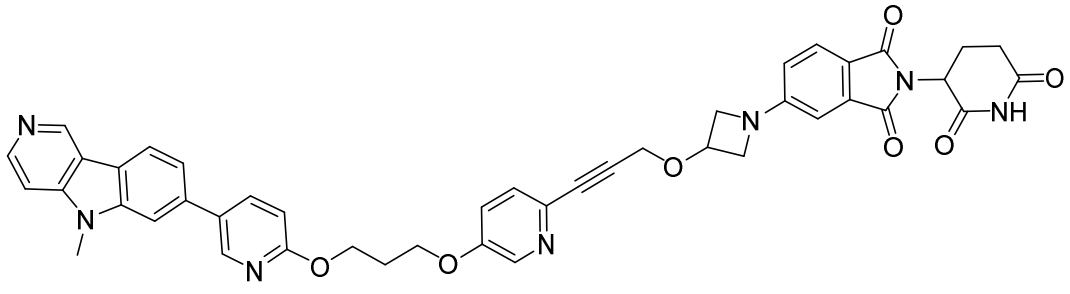


Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

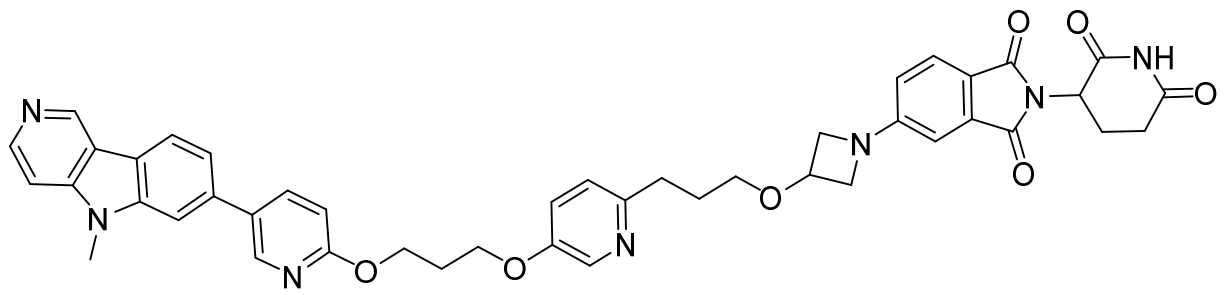


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativos 167 y 168

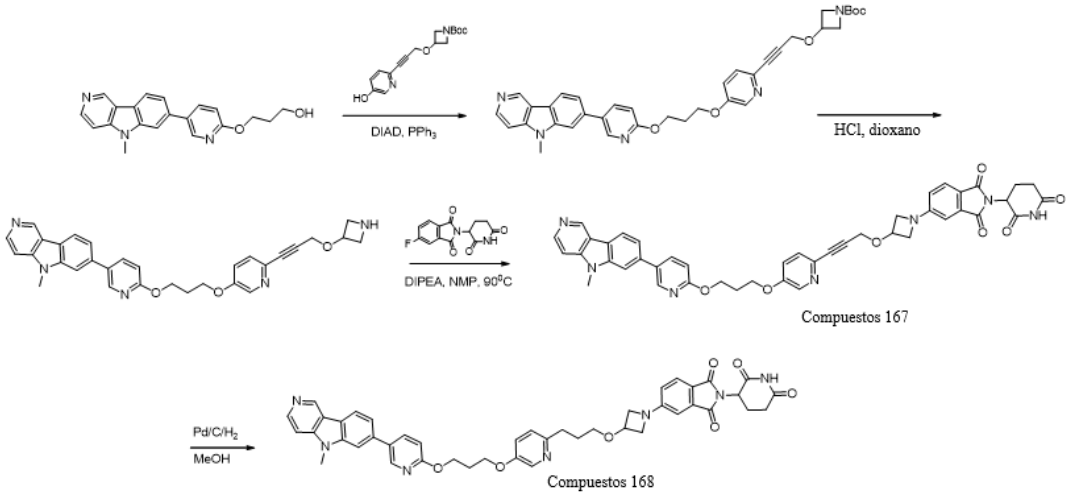
2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-((3-(5-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)propoxi)piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona



2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(5-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)propoxi)piridin-2-il)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

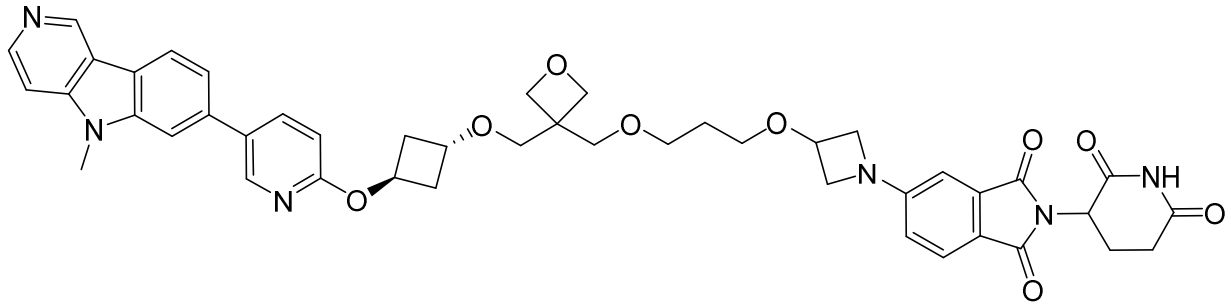


Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

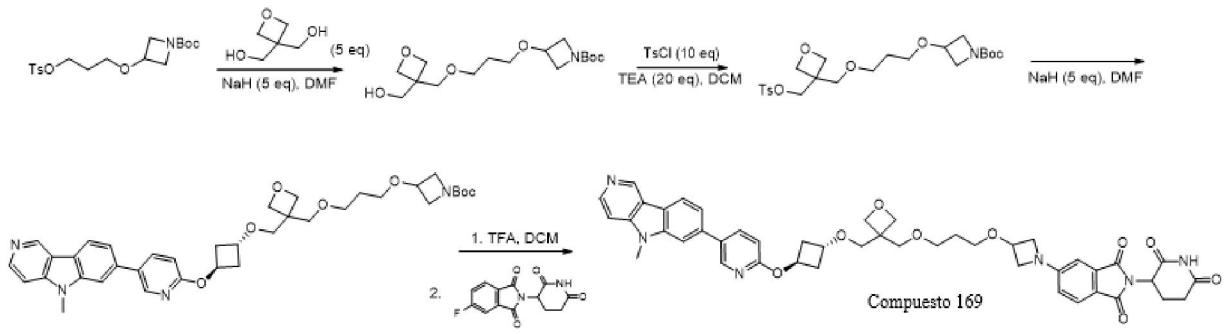


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 169

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)oxetan-3-il)metoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

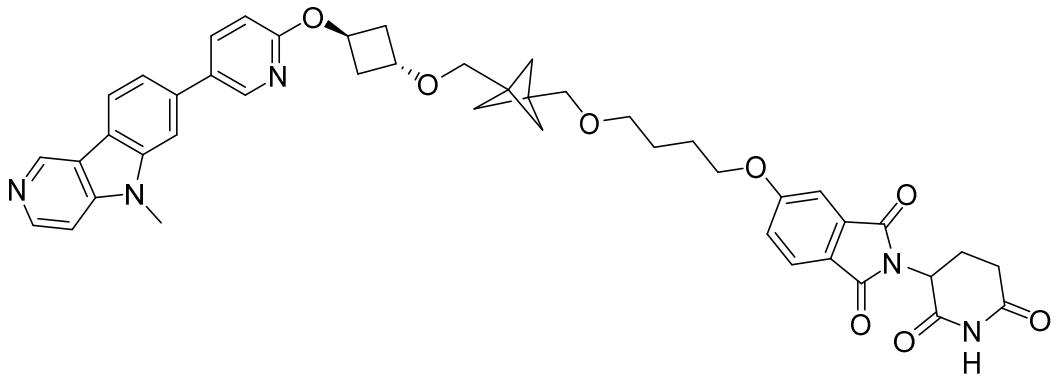


Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 174

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona



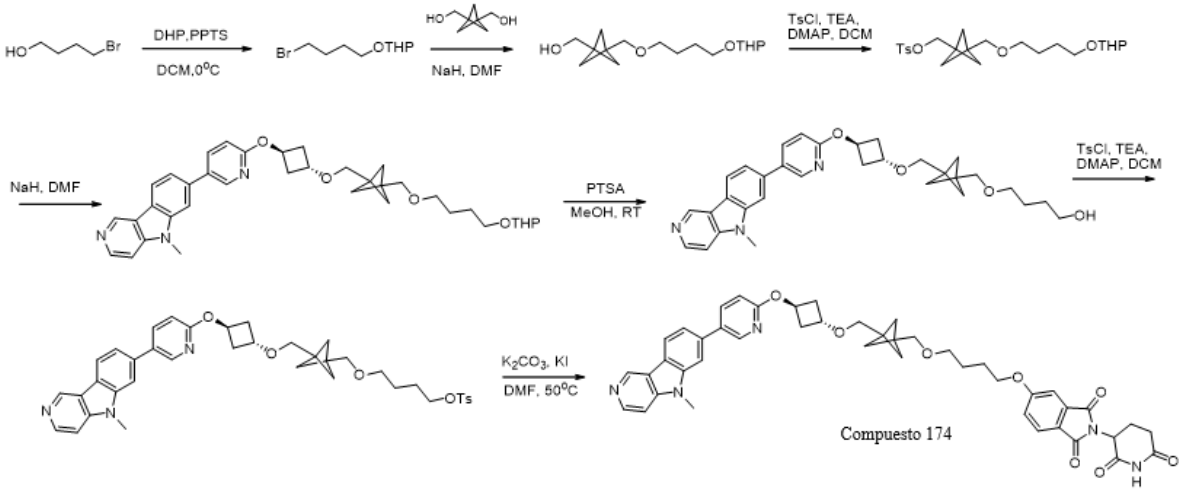
Etapa 1: biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diildimetanol



A una solución de dimetilo biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato (500 mg, 2.72 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió hidruro de litio aluminio(419 mg, 10.87 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 mL), hidróxido de sodio (2 mL, 10% en agua) y agua (1 mL). El sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró bajo presión reducida para lograr para lograr biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diildimetanol (256 mg crudo, rendimiento 70%) como un aceite amarillo.

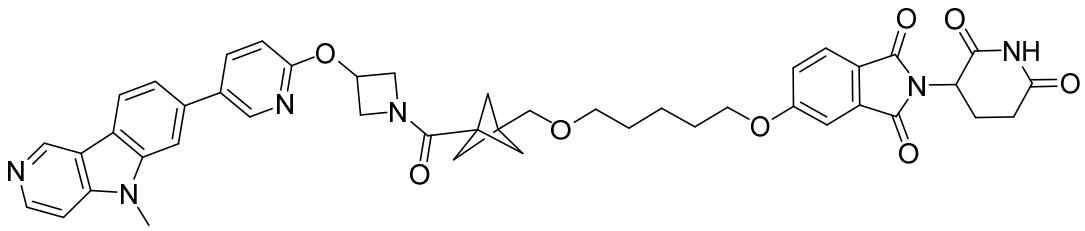
Biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diildimetanol se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)butoxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos

anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

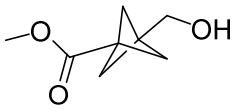


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 175

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-((3-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)azetidina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona

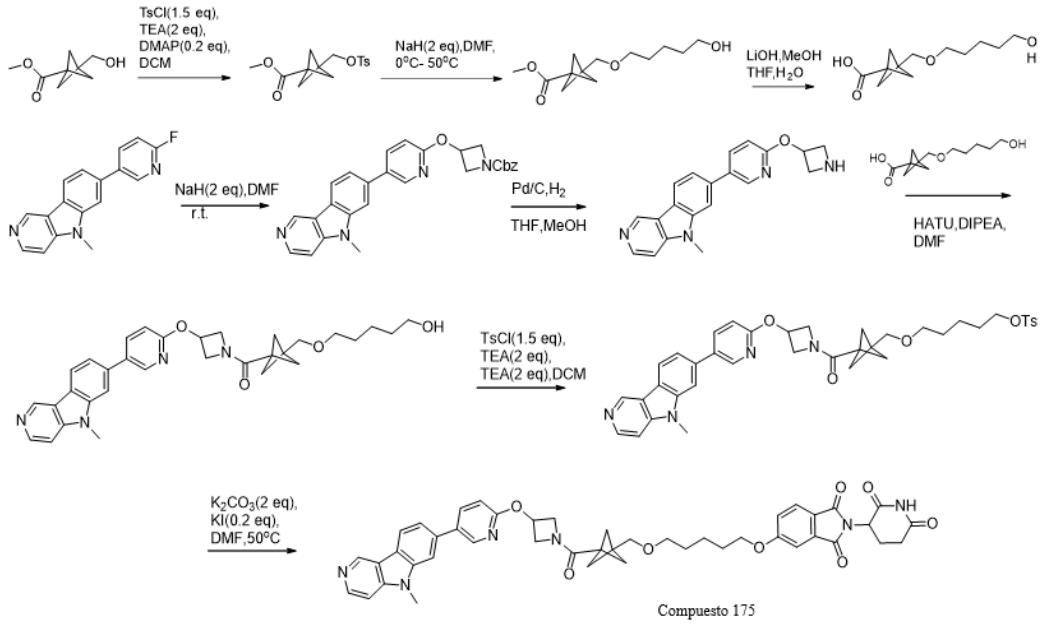


Etapa 1: 3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



A una solución de dimetilo biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato (1 g, 5.43 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió borohidruro de litio (120 mg, 5.43 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla se inactivó con ácido de hidrocloruro acuoso (1N) hasta pH 3-4, y se extrajo con diclorometano (10 mL × 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 20-33% acetato de etilo en hexano) para lograr metilo 3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (400 mg, 47%) como un aceite incoloro.

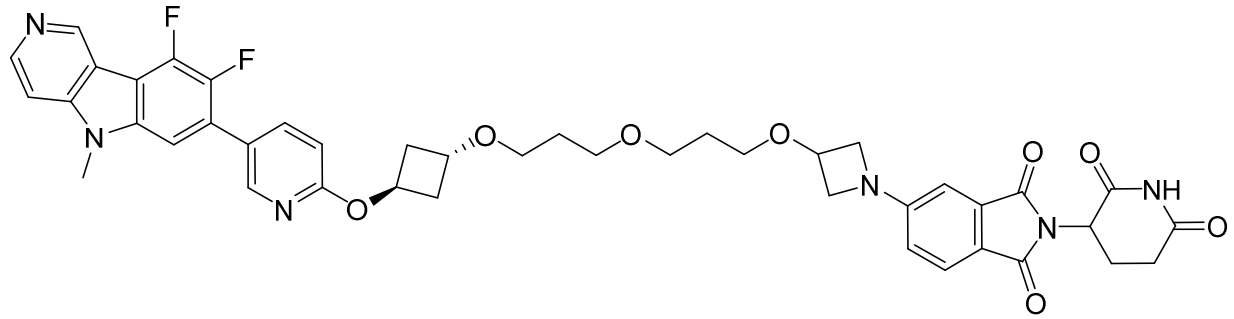
3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((5-((3-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)azetidina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)pentil)oxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



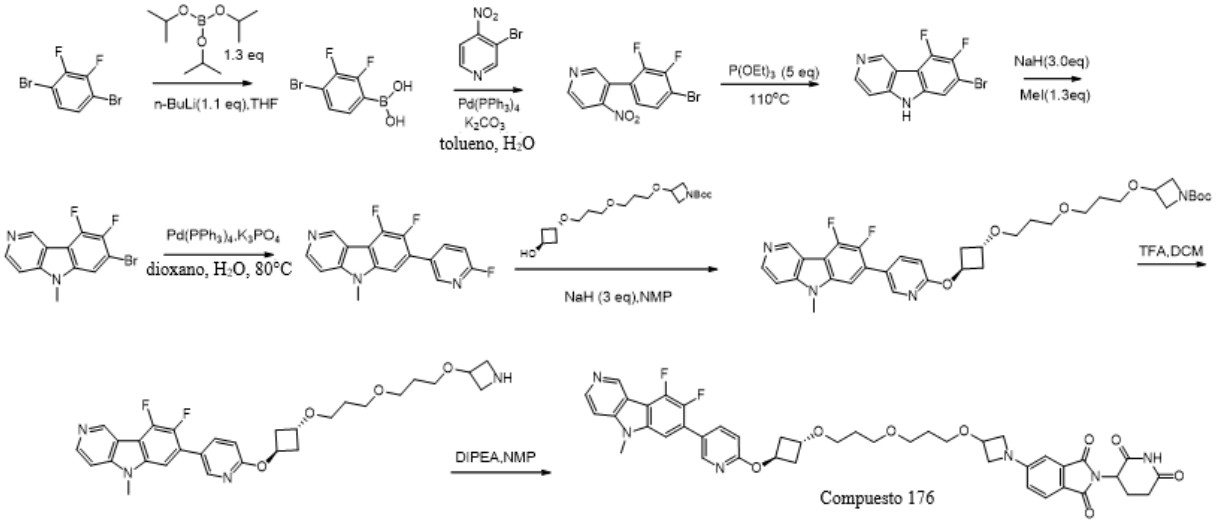
Compuesto 175

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 176

5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(8,9-difluoro-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

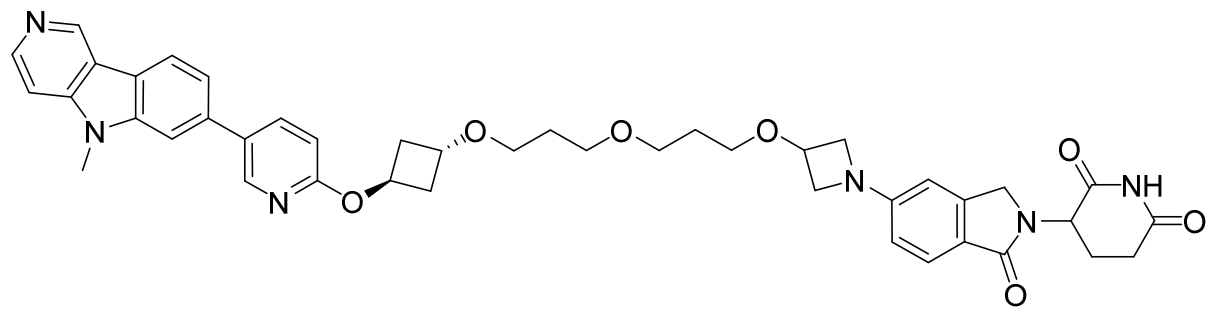


Preparado de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente para el Compuesto 104 (en una secuencia modificada) y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

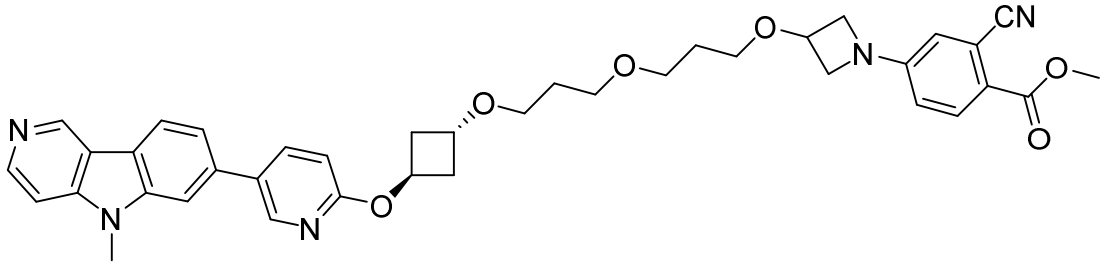


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 177

3-(5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



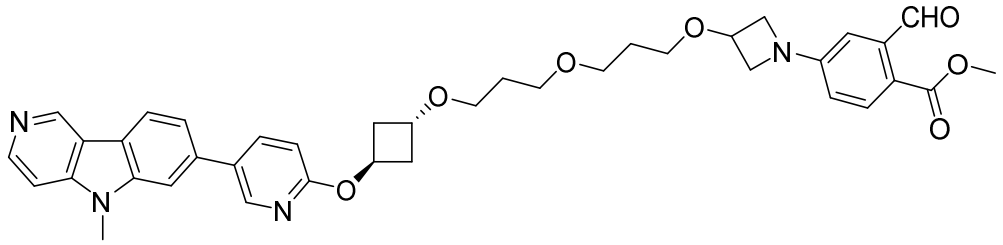
Etapa 1: 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



Una mezcla de 7-(6-((1r,3r)-3-(3-(3-(azetidin-3-iloxi)propoxi)propoxi)ciclobutoxi)piridin-3-il)-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol (crudo, 0.390 mmol) [preparado como se describió para el Compuesto 104], N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (86 mg, 1.17 mmol) y metilo 2-ciano-4-fluorobenzoato (90 mg, 0.468 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 mL) se agitó a 90ºC por 16 hora. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua

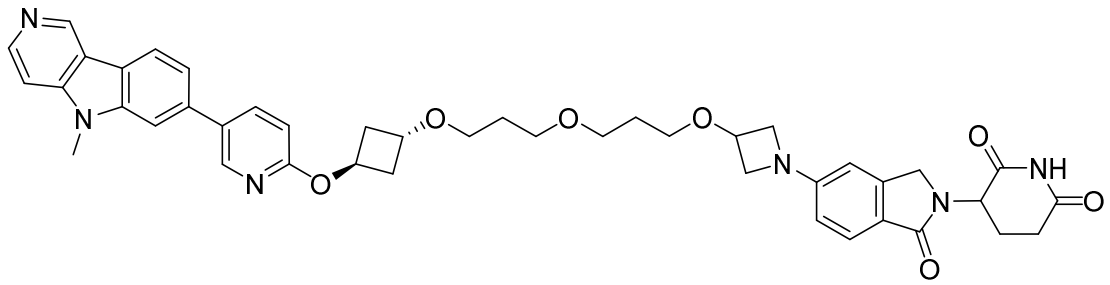
(30 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna rápida de gel de sílice (eluída con 2-4% metanol en diclorometano) para lograr 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (160 mg, rendimiento 61%) como un aceite amarillo.

Etapa 2: Metilo 2-formil-4-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)benzoato



A la mezcla de metilo 2-ciano-4-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)benzoato (160 mg, 0.237 mmol) en piridina (3 mL)-agua (1.5 mL)- ácido acético (1.5 mL) se añadió hipofosfito de sodio (125 mg, 1.179 mmol) y níquel Raney (85% en agua) (300 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C por 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua (30 mL × 2), se diluyó solución de ácido de hidrocloruro (1 N, 30 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 2-5% metanol en diclorometano:) para lograr metilo 2-formil-4-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)benzoato (90 mg, rendimiento 56%) como un aceite marrón.

Etapa 3: 3-(5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

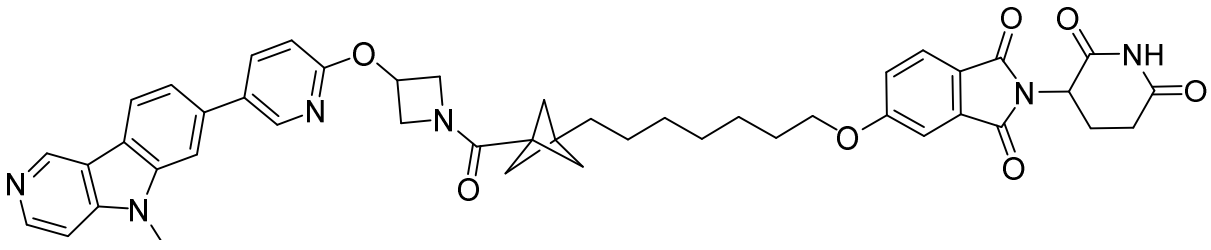


Una mezcla de 3-aminopiperidina-2,6-diona (32 mg, 0.199 mmol) N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (34 mg, 0.199 mmol), ácido acético (0.5 mL) y metilo 2-formil-4-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propoxi)propoxi)azetidin-1-il)benzoato (90 mg, 0.133 mmol) en metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 15 min. luego cianoborohidruro de sodio (16 mg, 0.400 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se particionó entre diclorometano (30 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (10 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por TLC preparativa (8% metanol en acetato de etilo) para lograr el compuesto del título (50 mg, rendimiento 50%) como un sólido blanco.

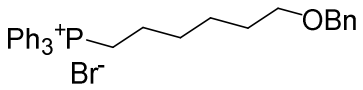
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.71-1.80 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 3H), 2.40-2.44 (m, 2H), 2.56-2.57 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.43-3.48 (m, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 4H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.42-4.44 (m, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.37(s, 1H), 10.92 (s, 1H). $(M+H)^+$ 759.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 184

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((7-(3-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)azetidina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)heptil)oxi)isoindolina-1,3-diona

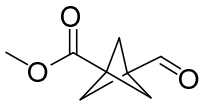


Etapa 1: bromuro (6-(benciloxi)hexil)trifenilfosfonio



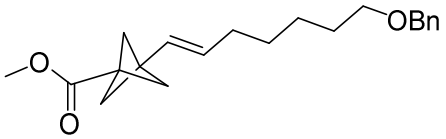
Una mezcla de (((6-bromohexil)oxi)metil)benceno (2.7 g, 10 mmol) y trifenilfosfina (2.6 g, 10 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a reflujo por 40 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para lograr bromuro de (6-(benciloxi)hexil)trifenilfosfonio (5 g, rendimiento: 94%) como un aceite incoloro.

Etapa 2: Metilo 3-formilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



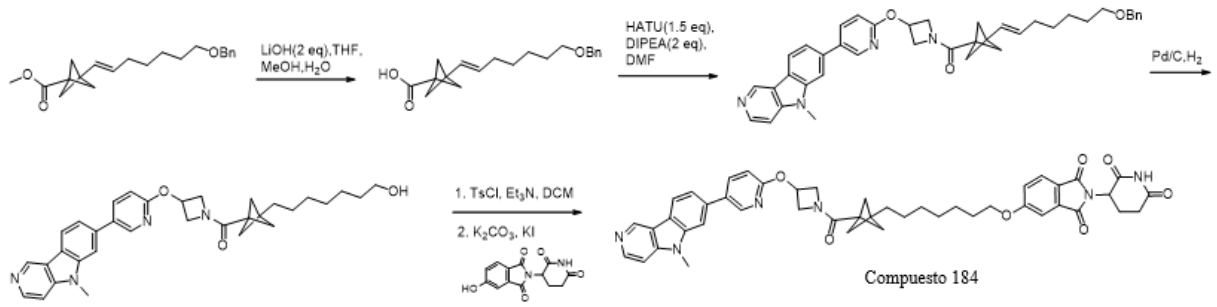
A una solución agitada de metilo 3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (156 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió Dess-Martin periodinano (840 mg, 2.0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura por 1 h adicional. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de sulfito de sodio (10 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x2), se lavó con salmuera (20 mL x2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para lograr un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 20% acetato de etilo en hexano) para lograr metilo 3-formilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (110 mg, rendimiento 70%) como un aceite incoloro.

Etapa 3: Metilo 3-(7-(benciloxi)hept-1-en-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato



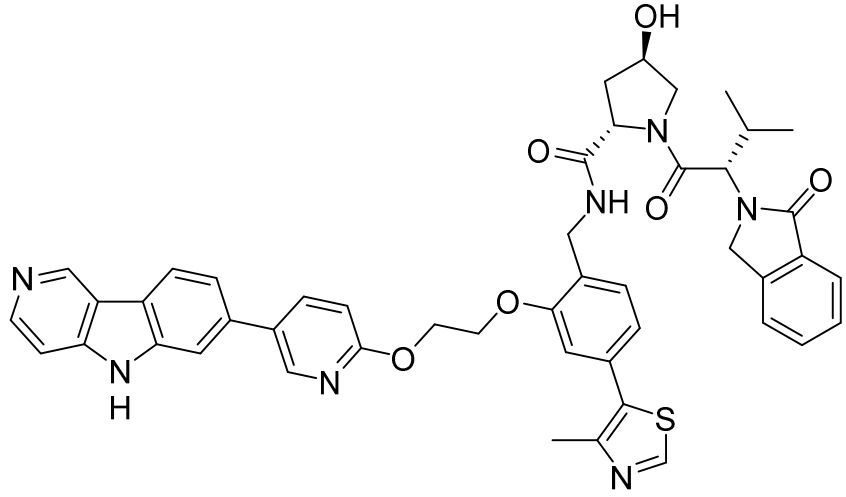
A una solución de bromuro de (6-(benciloxi)hexil)trifenilfosfonio (373 mg, 0.70 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (6 mL) se añadió n-butillitio (2.5 M en hexano) (0.28 mL, 0.7 mmol) en forma de gotas a -20°C y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 30 min. Metilo 3-formilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (90 mg, 0.58 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 mL) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente lentamente y se agitó a la misma temperatura por 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se

concentraron bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 10% acetato de etilo en hexano) para lograr metilo 3-(7-(benciloxi)hept-1-en-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato (56 mg, 29% de rendimiento) como un aceite incoloro. Metilo 3-(7-(benciloxi)hept-1-en-1-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato se convirtió en el compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((7-(3-(3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)azetidina-1-carbonil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)heptil)oxi)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

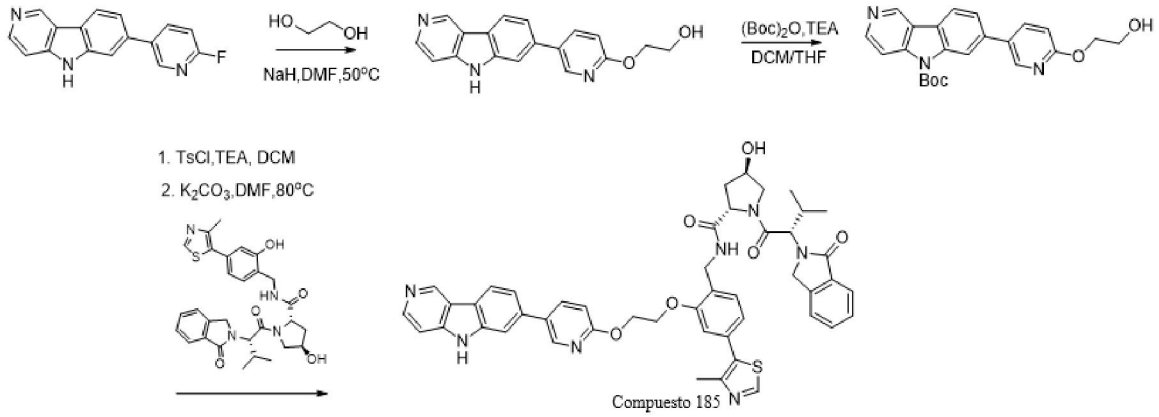


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 185

(2S,4R)-N-(2-(2-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(1-oxoisoindolin-2-il)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida



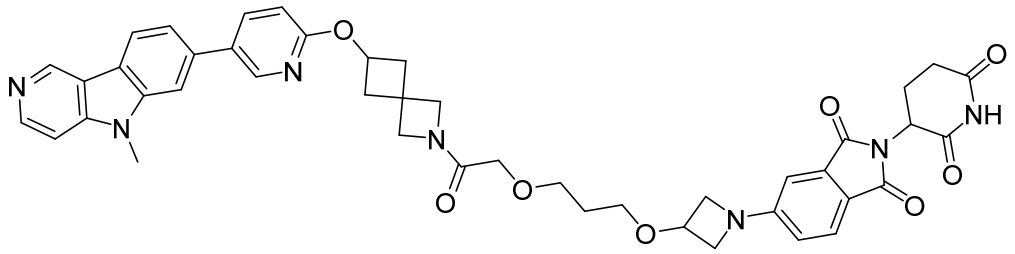
Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



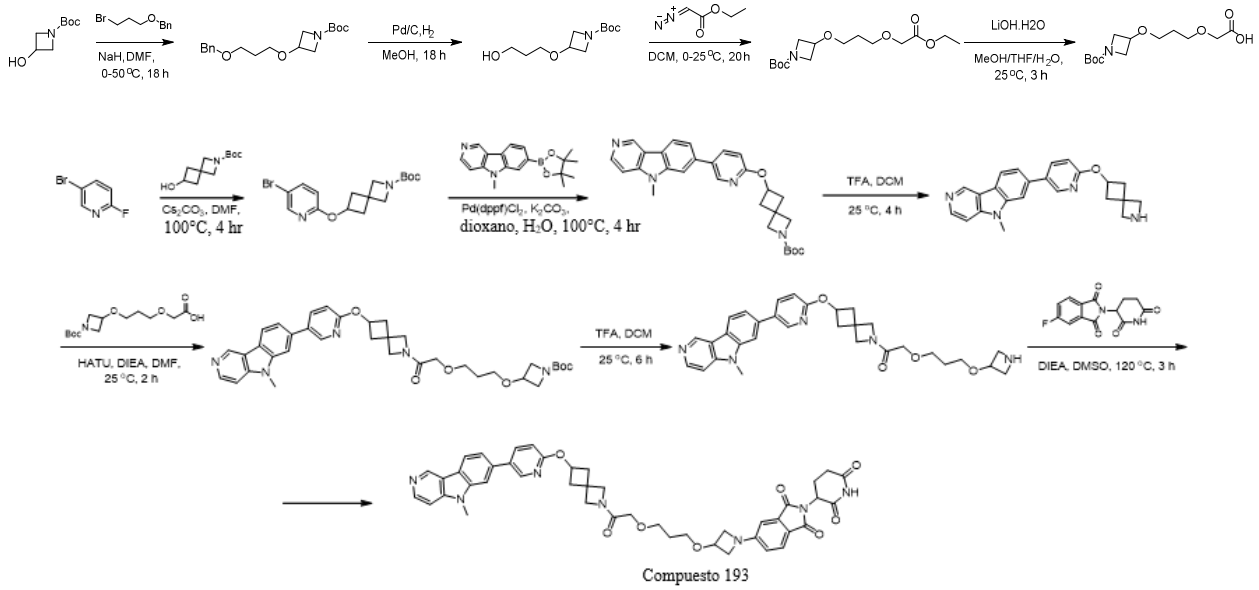
Mediante el uso de procedimientos análogos a los usados para el Compuesto 185 se prepararon los siguientes: Compuestos 186, 187, 196, 201.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 193

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-oxoetoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

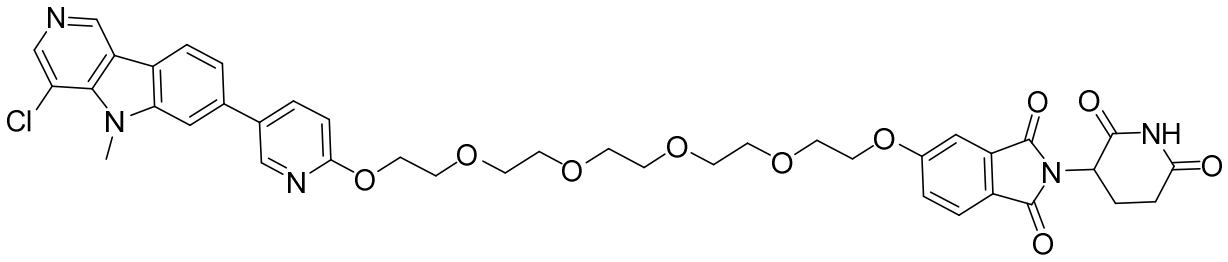


Preparado de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

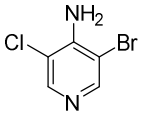


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 195

5-((14-((5-(4-cloro-5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

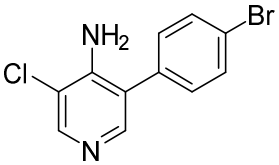


Etapa 1: 3-bromo-5-cloropiridin-4-amina



A una solución de 3-cloropiridin-4-amina (10 g, 77.78 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió N-bromosuccinimida (14.5g, 81.67 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 60°C por durante toda la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 20-50 % acetato de etilo en hexano) para lograr 3-bromo-5-cloropiridin-4-amina (8.8 g, rendimiento 54%) como un sólido blanco.

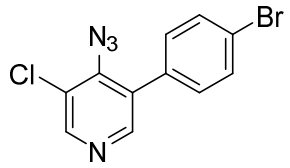
Etapa 2: 3-(4-bromofenil)-5-cloropiridin-4-amina



Una mezcla de 3-bromo-5-cloropiridin-4-amina (5 g, 24.10 mmol), bis(pinacolato)diboron (12 g, 48320 mmol), acetato de potasio (4.7 g, 48.20 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II)dicloruro (3.5 g, 4.82 mmol) en dioxano (100 mL) se agitó a 90°C durante toda la noche bajo nitrógeno. La TLC mostró que la reacción se completó. A esta mezcla solución se añadió 1,4-dibromobenceno (11.4 g, 48.20 mmol), carbonato de potasio (6.7 g, 48.20 mmol) y agua (30 mL). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.4 g, 1.21 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante toda

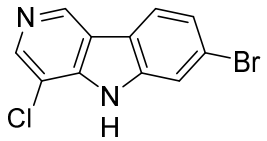
la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se particionó entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL×2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 20-50 % acetato de etilo en hexano) para lograr 3-(4-bromofenil)-5-cloropiridin-4-amina (2.3 g, 34% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 3: 4-azido-3-(4-bromofenil)-5-cloropiridina



A una solución de 3-(4-bromofenil)-5-cloropiridin-4-amina (2.5 g, 8.8 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 mL) se añadió nitrito de sodio (1.5 g, 22.0 mmol) a 0ºC durante 20 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC por 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió acida de sodio (1.43 g, 22.0 mmol) a 0ºC; la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se basificó con carbonato de sodio hasta pH 8, y se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice (eluída con 30% acetato de etilo en hexano) como 4-azido-3-(4-bromofenil)-5-cloropiridina (850 mg, 31% de rendimiento) como un sólido amarillo.

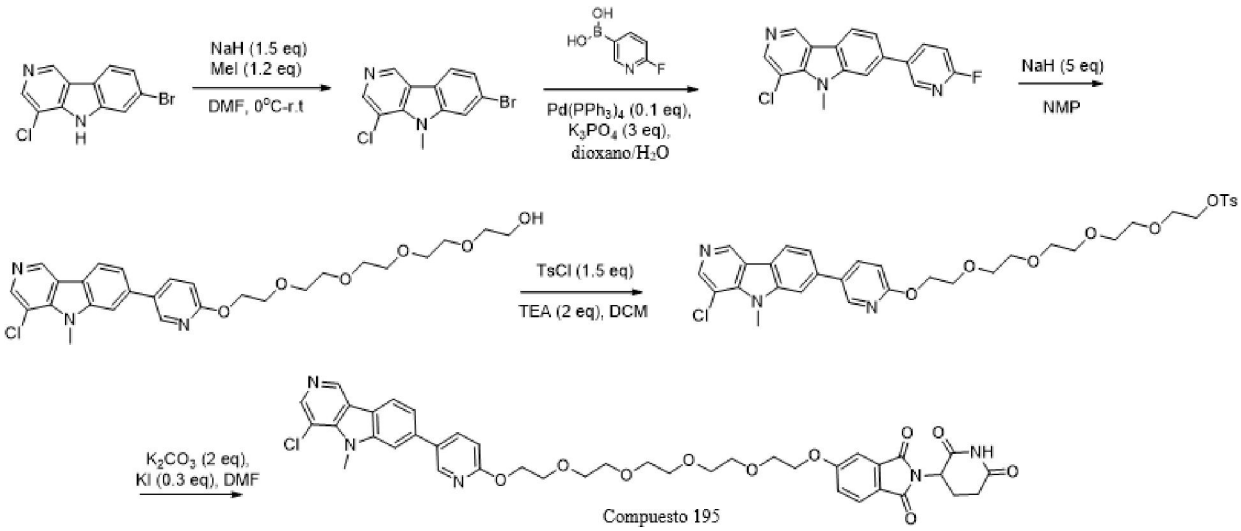
Etapa 4:



Una mezcla de 4-azido-3-(4-bromofenil)-5-cloropiridina (850 mg, 2.75 mmol) en decalin (10 mL) se agitó en un tubo sellado a 150ºC por 10 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trituró con hexano (20 mL). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó bajo vacío para lograr 7-bromo-4-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol (600 mg, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

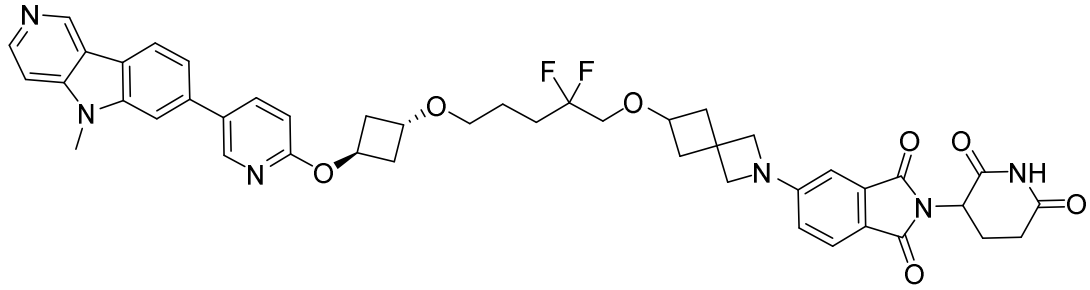
7-bromo-4-cloro-5H-pirido[4,3-b]indol se convirtió en el compuesto final, 5-((14-((5-(4-cloro-5-

metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

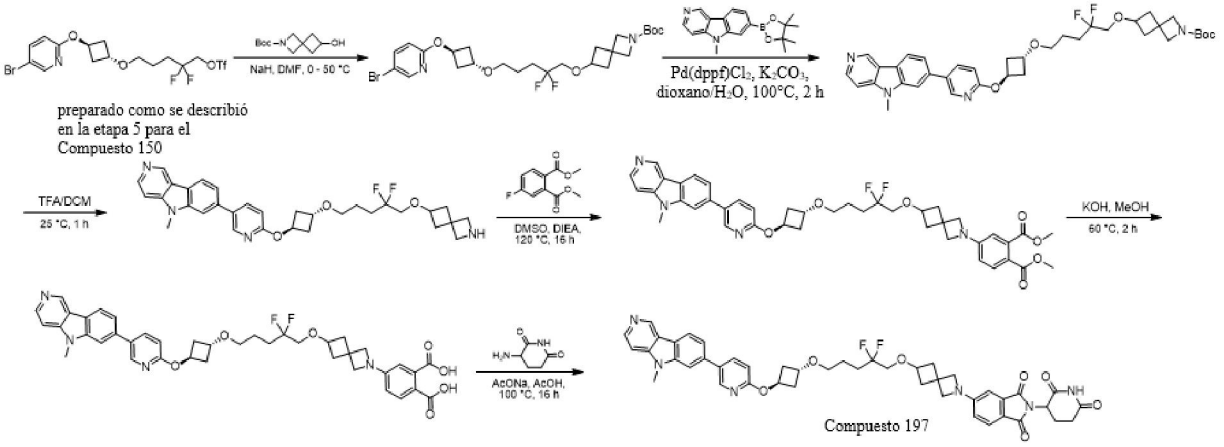


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 197

5-(6-((2,2-difluoro-5-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)pentil)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

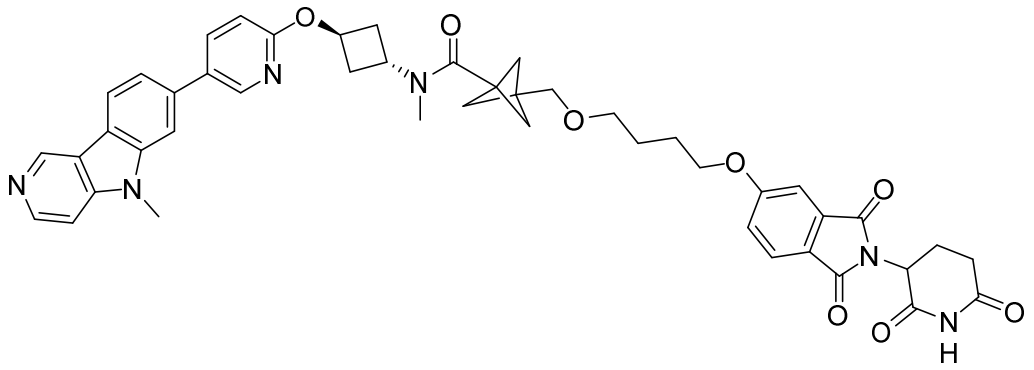


Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

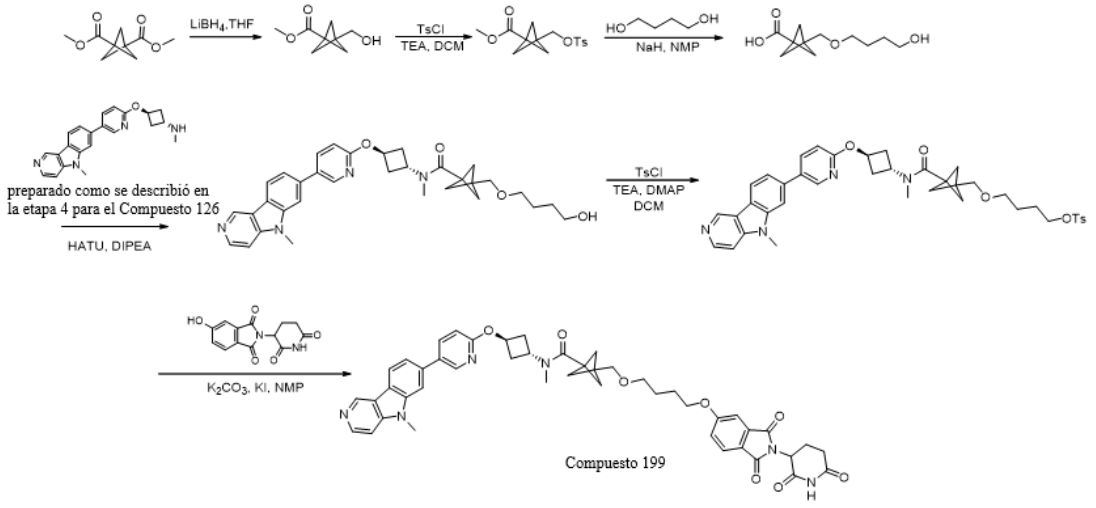


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 199

3-((4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)butoxi)metil)-N-metil-N-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida

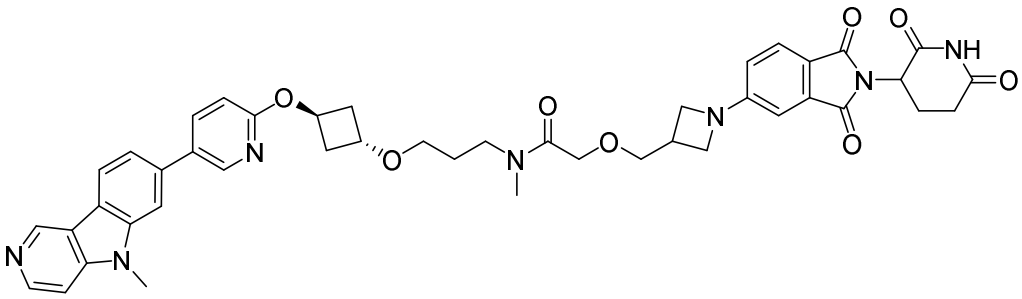


Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

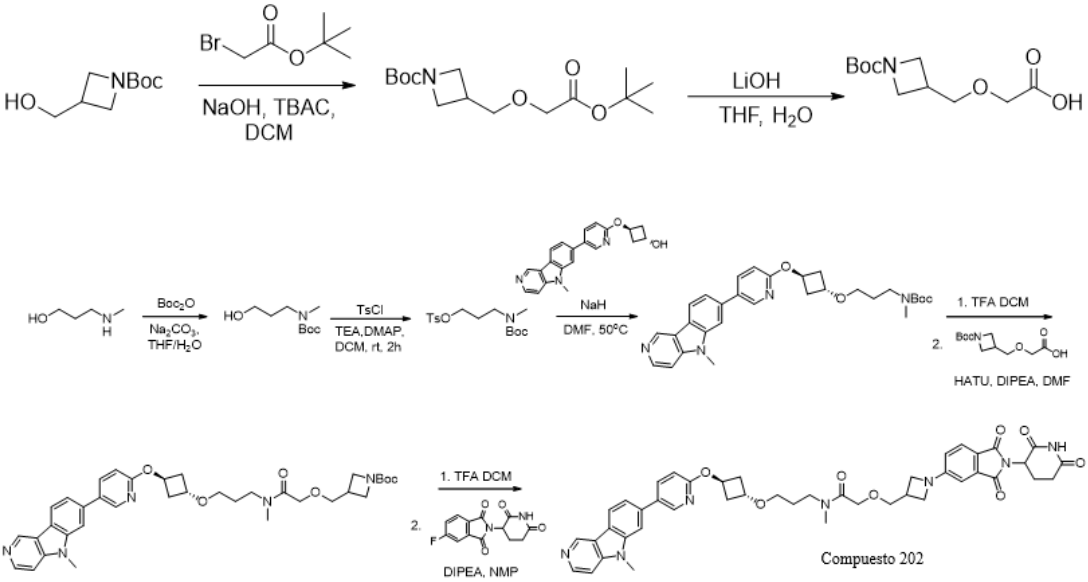


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 202

2-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)azetidin-3-il)metoxi)-N-metil-N-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)propil)acetamida

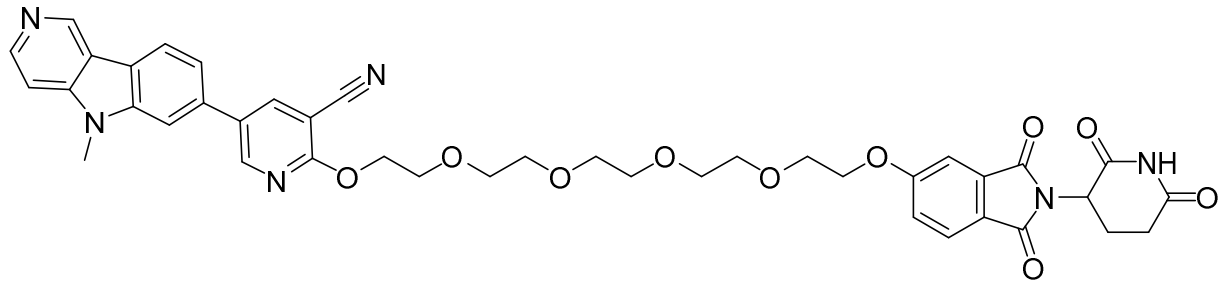


Preparado de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

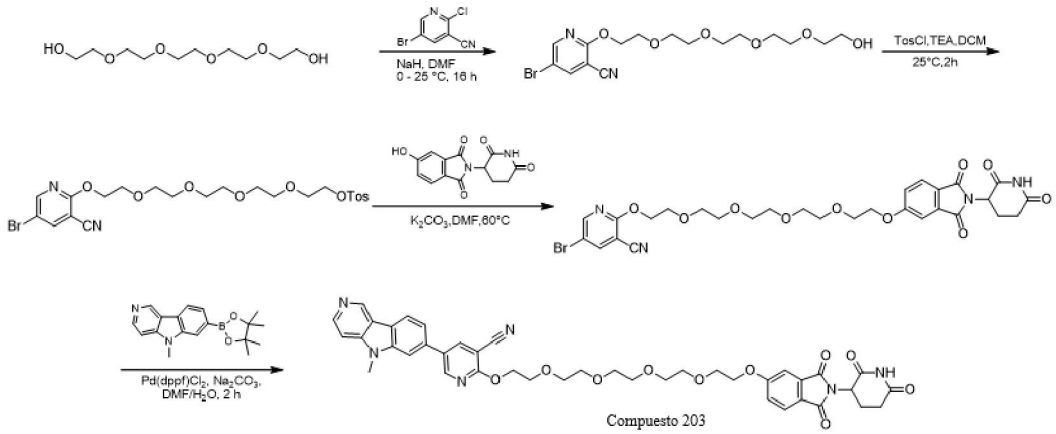


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 203

2-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)nicotinonitrilo

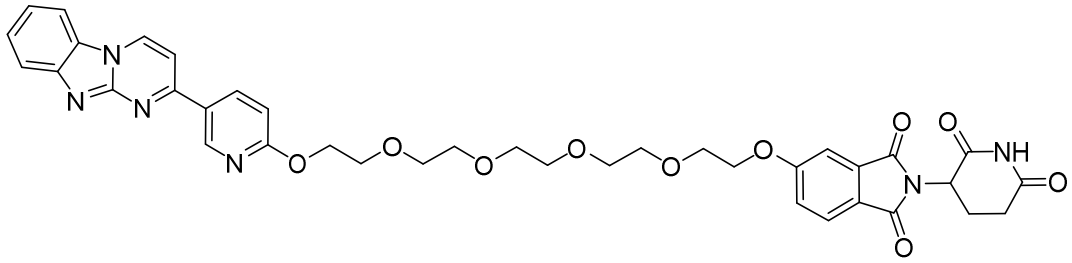


Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

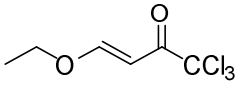


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 207

5-((14-((5-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona

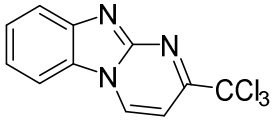


Etapa 1: (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-but-3-en-2-ona



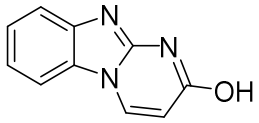
A una solución de 2,2,2-tricloroc loruro de acetilo (31.52 g, 173.36 mmol, 19 mL, 1 eq) se añadió en forma de gotas éter de etilo-vinilo (25 g, 346.71 mmol, 33 mL, 2 eq) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura por 5 h, y luego la mezcla se calentó hasta 25 °C por 16 h. La mezcla se agitó a 130 °C bajo presión reducida para dejar que el gas (cloruro de hidrógeno) se evapore para formar una solución color negro. El proceso requirió 1 h o hasta que no salió más gas. El residuo se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-but-3-en-2-ona (39.3 g, crudo) se obtuvo como un aceite negro.

Etapa 2: 2-(triclorometil)pirimido[1,2-a]benzimidazol



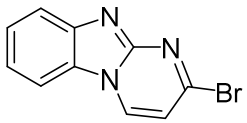
A una mezcla de (E)-1,1,1-tricloro-4-etoxi-but-3-en-2-ona (39.2 g, 180.25 mmol, 1.09 eq) y 1H-benzimidazol-2-amina (22 g, 165.23 mmol, 1 eq) en tolueno (500 mL) se añadió trietilamina (20.06 g, 198.27 mmol, 27 mL, 1.2 eq) en una porción a 25°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C por 4 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró bajo presión reducida a 55 °C. el producto crudo 2-(triclorometil)pirimido[1,2-a]benzimidazol (56.3 g, crudo) se obtuvo como un sólido marrón.

Etapa 3: pirimido[1,2-a]benzimidazol-2-ol



A una mezcla de 2-(triclorometil)pirimido[1,2-a]benzimidazol (55.2 g, 192.64 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (950 mL) se añadió hidróxido de sodio (10.2 g, 255.02 mmol, 1.32 eq) en agua (246 mL) en una porción a 20°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C por 2 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró en presión reducida a 55 °C. Se añadió hielo al residuo resultante, y el pH de la solución se ajustó hasta 8 con ácido hidroclórico (1 N, 130 mL). El sólido se filtró, y se secó bajo alto vacío. El filtrado se enfrió hasta 10 °C, se formó algo de precipitado, la torta se recogió por filtrado y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. Compuesto pirimido[1,2-a]benzimidazol-2-ol (9.3 g, 50.22 mmol, 26% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo, y se obtuvo el producto crudo (aproximadamente 7.3 g).

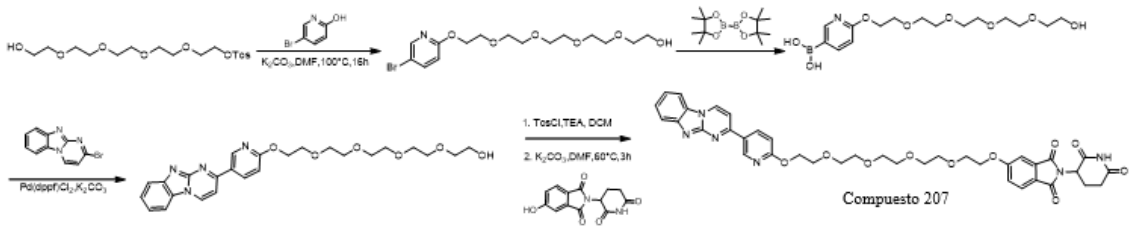
Etapa 4: 2-Bromopirimido[1,2-a]benzimidazol



A una solución de pirimido[1,2-a]benzimidazol-2-ol (0.5 g, 2.70 mmol, 1 *eq*) en 1,1-dicloroetano (18 mL) y *N,N*-dimetilformamida (0.18 mL) se añadió tribromuro de fosforilo (1.55 g, 5.40 mmol, 2 *eq*) en una porción a 20 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C por 6 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró bajo presión reducida a 45 °C. El residuo se vertió en agua helada (p/p = 1/1, 30 mL) y se agitó por 10 min. La fase acuosa se ajustó hasta pH=8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Durante este periodo, se formó algo de precipitado. La torta se recogió por filtración y se secó bajo alto vacío. El producto crudo 2-bromopirimido[1,2-a]benzimidazol (0.65 g, crudo) se obtuvo como un sólido amarillo.

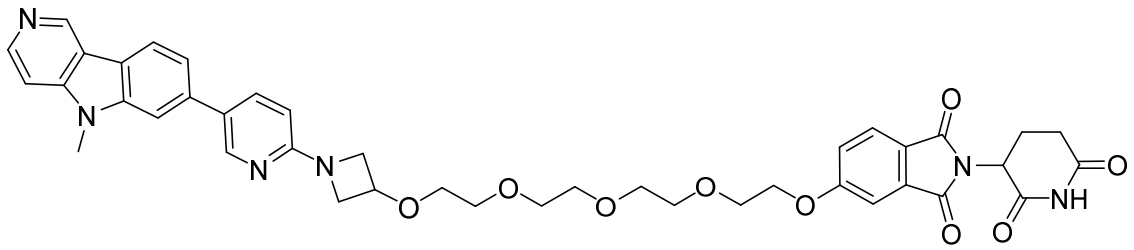
2-Bromopirimido[1,2-a]benzimidazol se convirtió en el compuesto final, 5-((14-((5-

(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona, de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 208

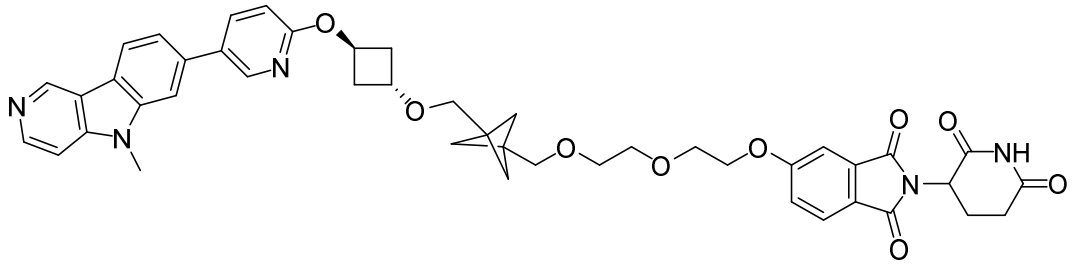
2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(2-((1-(5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)azetidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona



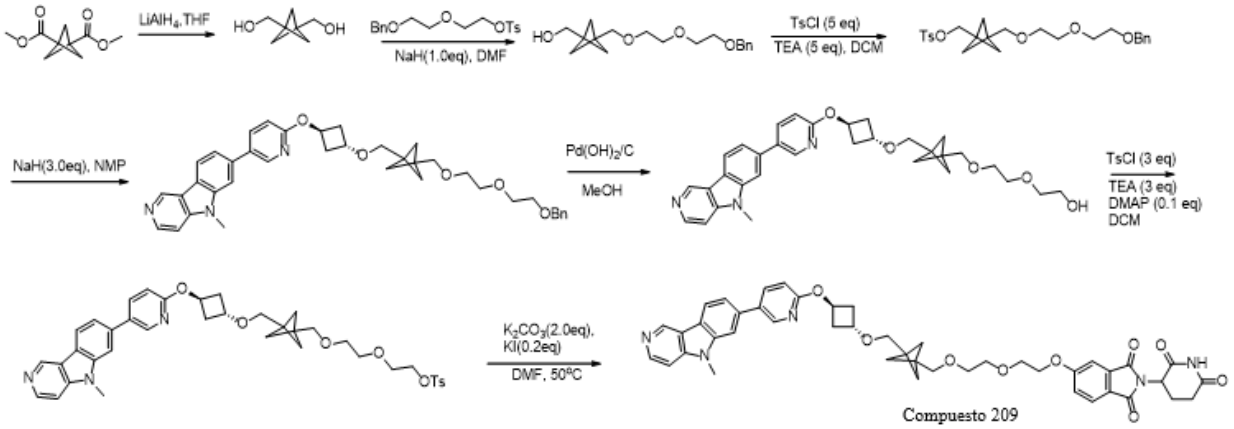
Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 209

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)etoxi)etoxi)isoindolina-1,3-diona

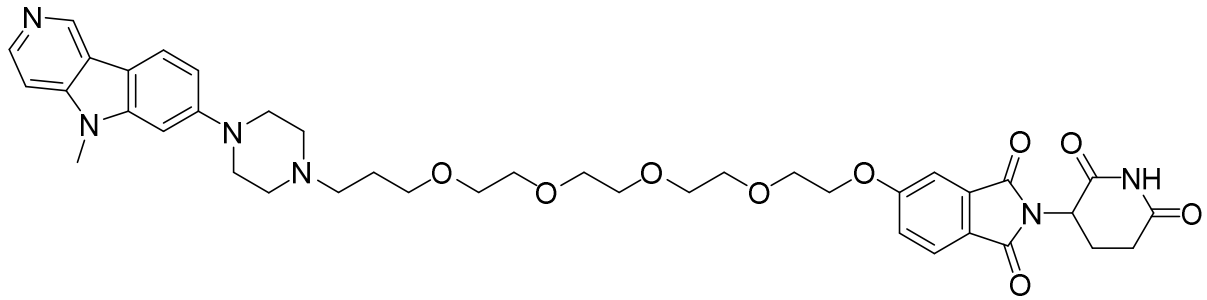


Preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

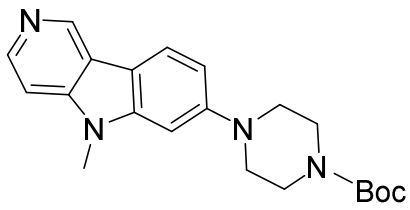


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 210

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(4-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecil)oxi)isoindolina-1,3-diona

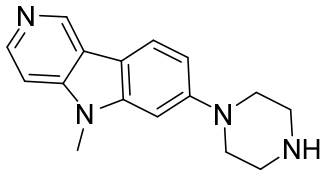


Etapa 1: *tert*-Butilo 4-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)piperazina-1-carboxilato



A una solución de 7-bromo-5-metil-pirido[4,3-b]indol (1 g, 3.83 mmol, 1 eq) y *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato (2.14 g, 11.49 mmol, 3 eq) en dioxano (20 mL) se añadió (±)-2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno (71 mg, 0.11 mmol, 0.03 eq), carbonato de cesio (3.74 g, 11.49 mmol, 3 eq) y acetato de paladio(II) (86 mg, 0.38 mmol, 0.1 eq) bajo nitrógeno, luego se desgasificó bajo vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 100°C por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el solvente y luego se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 30 mL, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 to diclorometano/metanol=10/1) para dar producto crudo, el producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa semipreparativa (columna: fenomenex luna C18 250*50mm*10 um;fase móvil: [agua(0.225%FA)-ACN];B%: 27%-52%,30;79%min). *tert*-Butilo 4-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)piperazina-1-carboxilato (700 mg, 1.91 mmol, 49% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

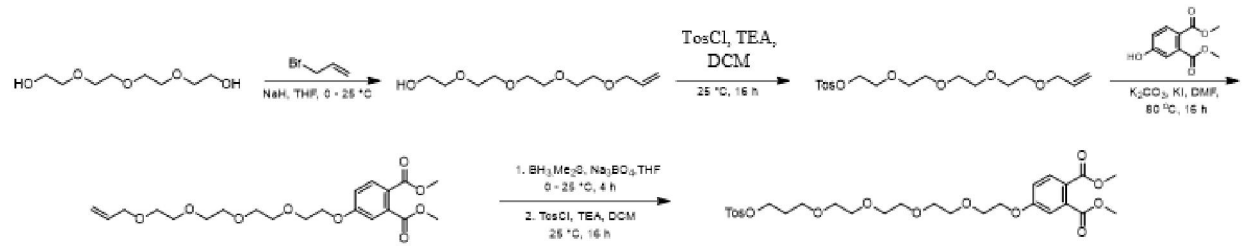
Etapa 2: 5-Metil-7-piperazin-1-il-pirido[4,3-b]indol



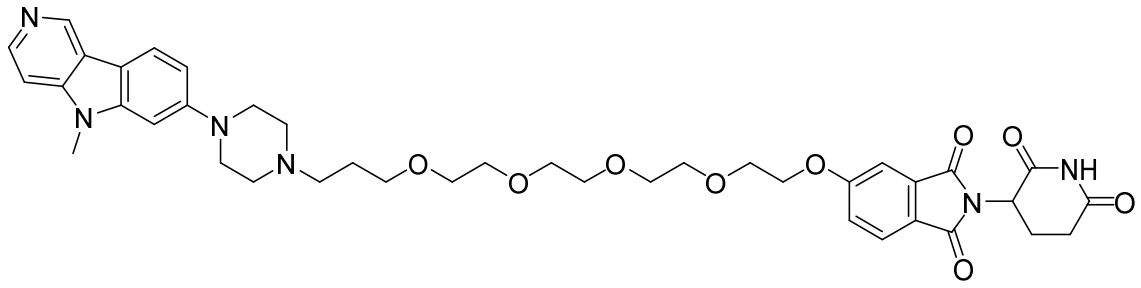
A una solución de *tert*-butilo 4-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)piperazina-1-carboxilato (700 mg, 1.91 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido hidroclórico/dioxano (4 M, 8 mL, 16.75 eq), luego se agitó 25 °C por 1 h. La TLC (diclorometano/metanol=10/1) mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. 5-Metil-7-piperazin-1-il-pirido[4,3-b]indol (580 mg, crudo, HCl) se obtuvo como un sólido blanco sin purificación adicional.

Etapa 3:

A una solución de 5-metil-7-piperazin-1-il-pirido[4,3-b]indol (366 mg, 1.21 mmol, 1 eq, HCl) y dimetilo 4-[2-[2-[2-[2-[3-(p-tolilsulfoniloxi)propoxi]etoxi]etoxi]etoxi] etoxi]benceno-1,2-dicarboxilato (725 mg, 1.21 mmol, 1 eq) [preparado de conformidad con el esquema más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica] en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (626 mg, 4.84 mmol, 0.8 mL, 4 eq), luego se agito a 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa semipreparativa (columna: fenomenex luna C18 250*50mm*10 um;fase móvil: [agua(0.225%FA)-ACN];B%: 10%-40%,30min,40%min). Dimetilo 4-[2-[2-[2-[2-[3-[4-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il) piperazin-1-il]propoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]benceno-1,2-dicarboxilato (131 mg, 0.19 mmol, 15% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un aceite marrón.



Etapa 4: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(4-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecil)oxi)isoindolina-1,3-diona



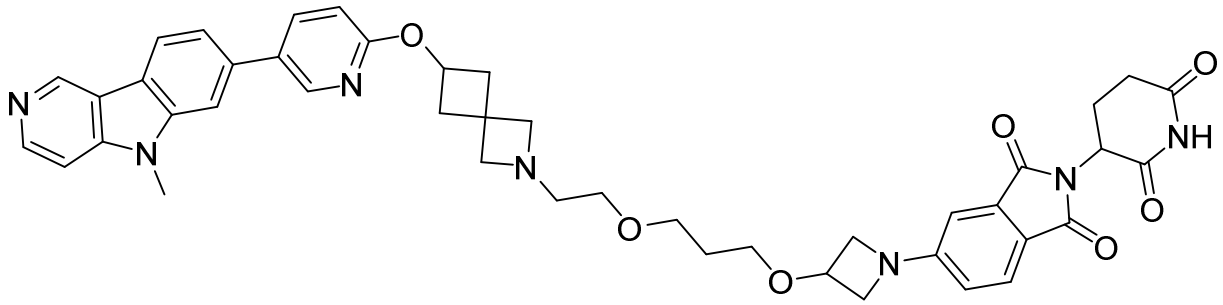
Dimetilo 4-[2-[2-[2-[2-[3-[4-(5-metilpirido[4,3-b]indol-7-il)piperazin-1-il]propoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]benceno-1,2-dicarboxilato (120 mg, 0.17 mmol, 1 eq), 3-aminopiperidina-2,6-diona (142 mg, 0.86 mmol, 5 eq, HCl) y yoduro de litio (347 mg, 2.60 mmol, 15 eq) se llevó a un tubo de microondas en piridina (4 mL). El tubo sellado se calentó a 120 °C por 2 h bajo microondas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa semipreparativa (8-38% acetonitrilo + 0.225% ácido fórmico en agua, más de 10 min), luego la fracción recogida se concentró para eliminar la mayoría del acetonitrilo y luego

se liofilizó para dar producto crudo. Luego el producto crudo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol=10/1), 10 mL agua y 0.2 mL 1M ácido hidroclórico se añadió y luego se liofilizó para dar el producto. 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-((15-(4-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piperazin-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecil)oxi)isoindolina-1,3-diona dihidrocloruro (20 mg, 0.02 mmol, 14% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco.

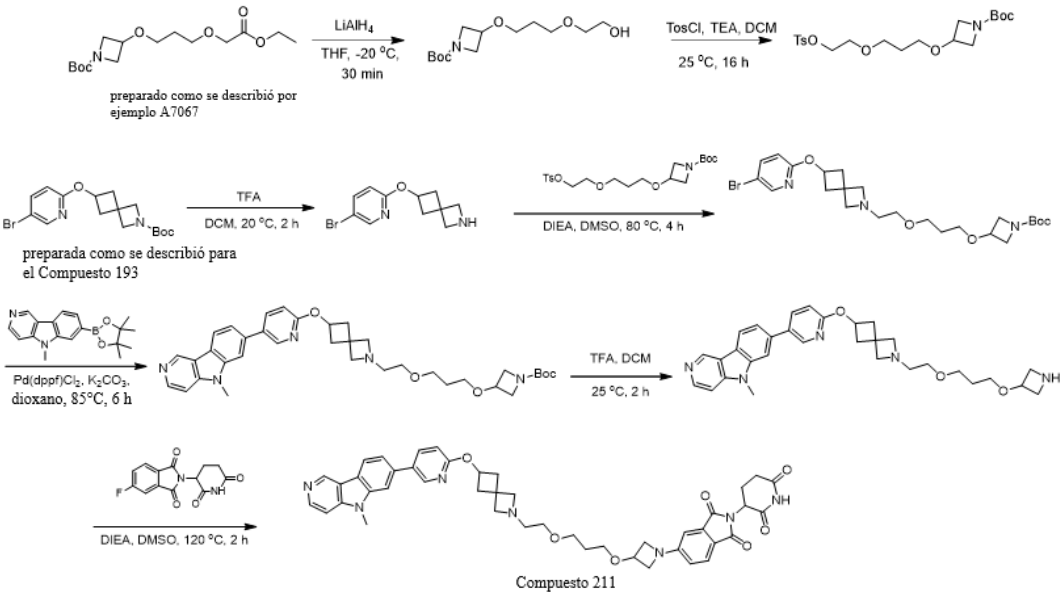
^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 15.03 (br s, 1H), 11.18 - 10.95 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 8.64 (br d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.30 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.09 (br d, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.81 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 4H), 5.11 (br dd, *J*=5.0, 12.7 Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 4.11 (br d, *J*=13.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.70 - 3.48 (m, 18H), 3.19 (br s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 3H), 2.04 (br s, 3H). $(M+H)^+$ 757.6.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 211

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)propoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

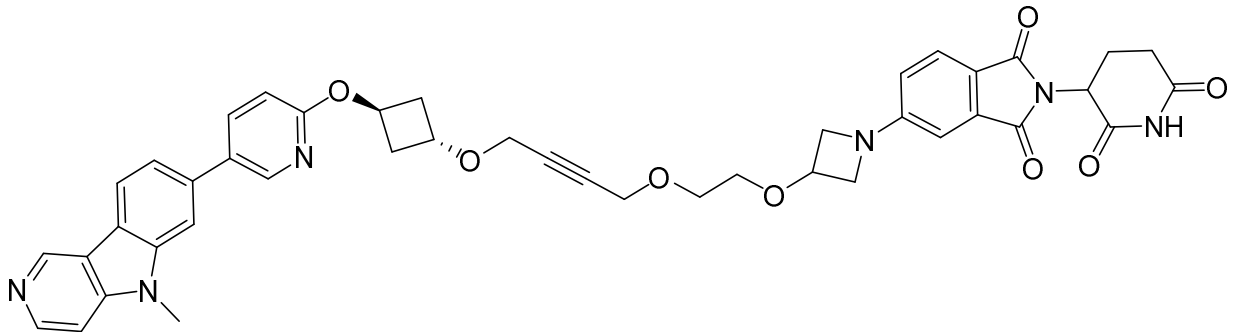


Preparado de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

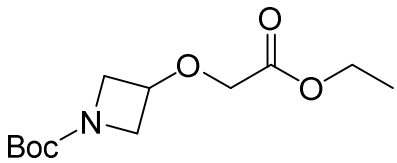


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 212

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)but-2-in-1-il)oxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona

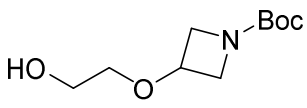


Etapa 1: *tert*-Butilo 3-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)azetidina-1-carboxilato



A una mezcla de *tert*-butilo 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato (3 g, 17.32 mmol, 1 *eq*) y diacetoxirodio (766 mg, 1.73 mmol, 0.1 *eq*) en diclorometano (50 mL) se añadió 2-diazoacetato de etilo (11.86 g, 103.92 mmol, 6 *eq*) en forma de gotas a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 4 horas. La TLC mostró que el material de partida no se consumió. Luego la reacción se agitó a 25 °C por otras 16 horas. A la reacción solución se añadió ácido acético. Luego la reacción se extrajo con diclorometano (30 mL x 3), y se concentró bajo vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 30/1 to 8:1) para obtener el producto. *tert*-Butilo 3-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)azetidina-1-carboxilato (2.24 g, 8.64 mmol, 50% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.

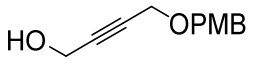
Etapa 2: *tert*-Butilo 3-(2-hidroxietoxi)azetidina-1-carboxilato



A una suspensión de hidruro de litio aluminio (229.51 mg, 6.05 mmol, 0.7 *eq*) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió una solución de *tert*-butilo 3-(2-etoxi-2-oxo-etoxi) azetidina-1-carboxilato (2.24 g, 8.64 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (10 mL) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 0.5 hora. La reacción solución se añadió en agua (20 mL), la capa orgánica se extrajo con acetato de

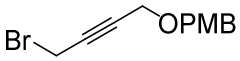
etilo (40 mL x 3). Luego la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=200/1 to 1:1) para obtener el producto. *tert*-Butilo 3-(2-hidroxietoxi)azetidina-1-carboxilato (828 mg, 3.81 mmol, 44% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.

Etapa 3: 4-[(4-metoxifenil)metoxi]but-2-in-1-ol



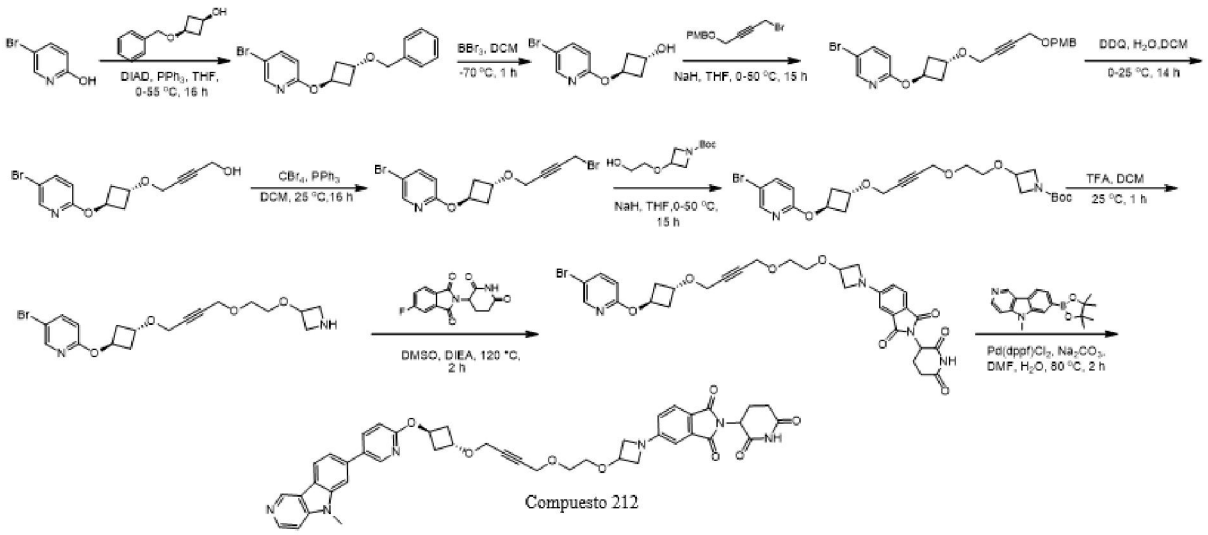
A una solución de but-2-ine-1,4-diol (5 g, 58.08 mmol, 1 *eq*) *N,N*-in dimetilo formamida (50 mL) se añadió hidruro de sodio (2.32 g, 58.08 mmol, 60% en aceite mineral, 1 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 0.5 hora. Luego metoxibencilcloruro (9.55 g, 60.98 mmol, 8.3 mL, 1.05 *eq*) se añadió en la mezcla a 0 °C lentamente, la mezcla se agitó a 25 °C por 4 horas. La reacción se añadió agua (40 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Luego la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 30/1 to 3:1) para obtener el producto. 4-[(4-metoxifenil)metoxi]but-2-in-1-ol (2.64 g, 12.80 mmol, 22% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.

Etapa 4: 1-(4-bromobut-2-inoximetil)-4-metoxibenceno



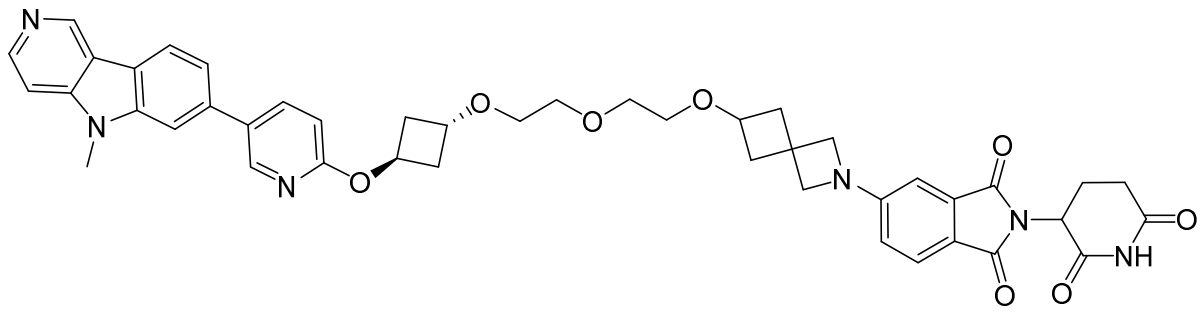
A una solución de 4-[(4-metoxifenil)metoxi]but-2-in-1-ol (1 g, 4.85 mmol, 1 *eq*) y perbromometano (1.61 g, 4.85 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (10 mL) se añadió trifenilfosfina (1.40 g, 5.33 mmol, 1.1 *eq*) a 0°C. La solución se agitó a 25 °C por 16 horas. La TLC mostró el material de partida se consumió completamente. La reacción solución se concentró bajo vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 1/0 a 80:1) para obtener el producto. 1-(4-bromobut-2-inoximetil)-4-metoxi-benceno (1 g, 3.72 mmol, 77% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.

El compuesto final, 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-(2-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)but-2-in-1-il)oxi)etoxi)azetidin-1-il)isoindolina-1,3-diona, se preparó de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

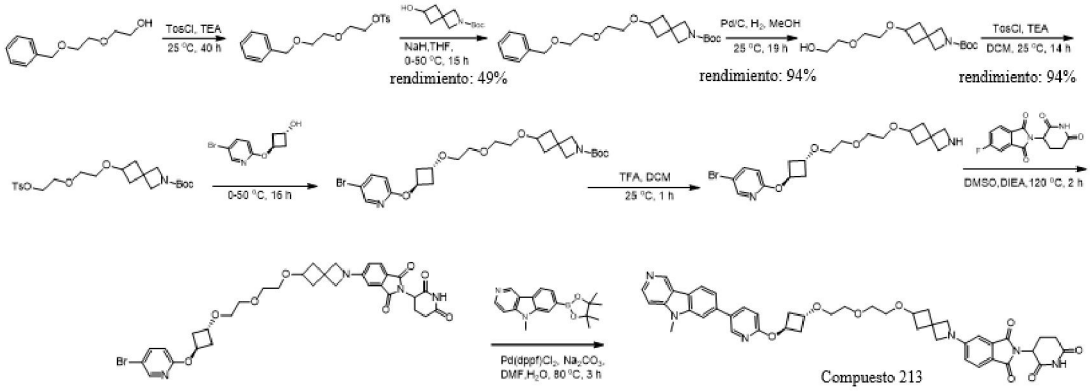


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 213

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(6-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-metil-5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)ciclobutoxi)etoxi)etoxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

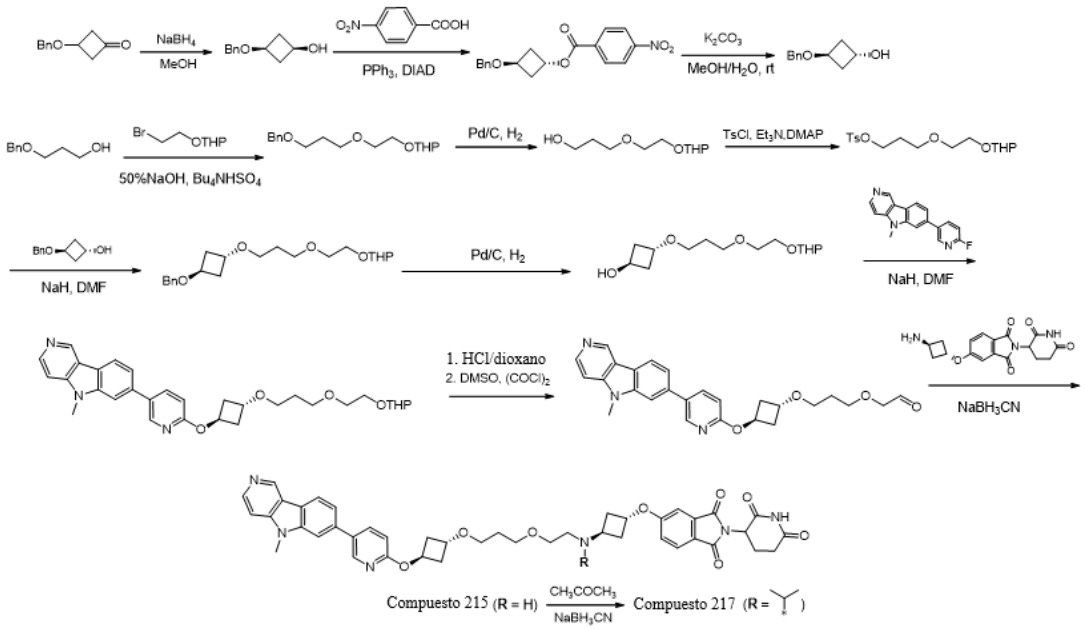


Los ejemplos adicionales se contemplan en el contexto de la presente invención y se detallan más abajo. Pueden prepararse como se describe en los esquemas acompañantes, o mediante el uso de los

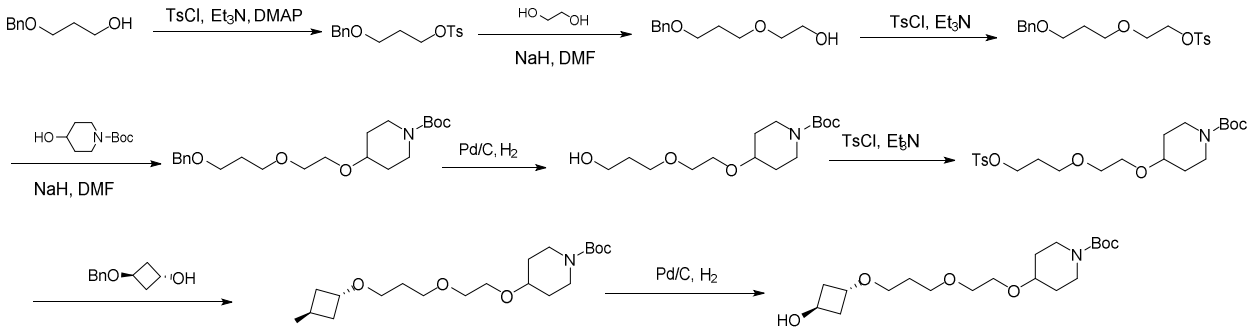
procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente (como se indicó).

Esquema sintético para los Compuestos ilustrativos 215 y 217

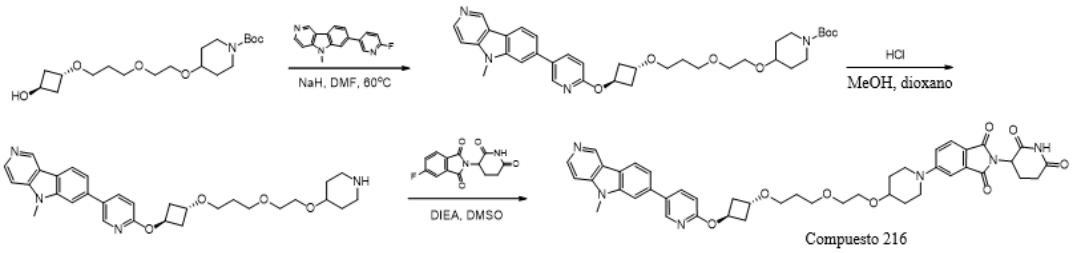
Pueden prepararse de acuerdo con los esquemas más abajo y mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y los procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



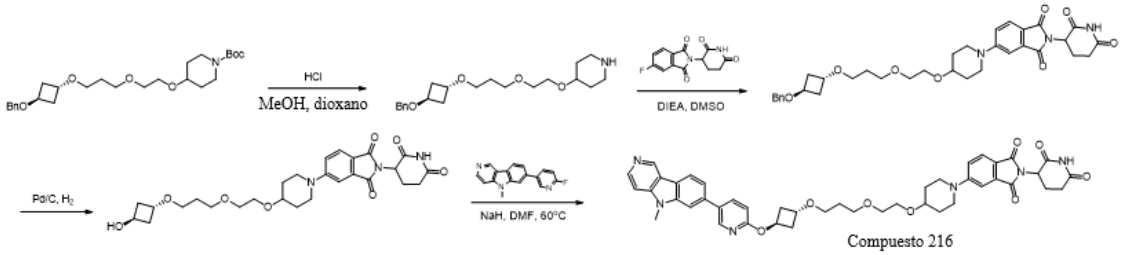
Alternativamente, un experto en la técnica reconocerá que, en el ensamblaje de los enlazadores de los ejemplos descritos más abajo, pueden usarse diferentes secuencias de las etapas y/o los diferentes grupos protectores. Además, para diferentes ejemplos pueden usarse diferentes secuencias de unión del enlazador a la PTM y a ULM, y algunas veces diferentes secuencias del ensamblaje del enlazador y la unión a PTM/ULM pueden usarse indistintamente para un ejemplo dado (es decir, primero se une PTM, después ULM, o primero se une ULM, después PTM). Por ejemplo, el enlazador para el Compuesto 216 puede ensamblarse como se muestra en el esquema más abajo.



Después el Compuesto 216 puede sintetizarse de acuerdo con el esquema más abajo.

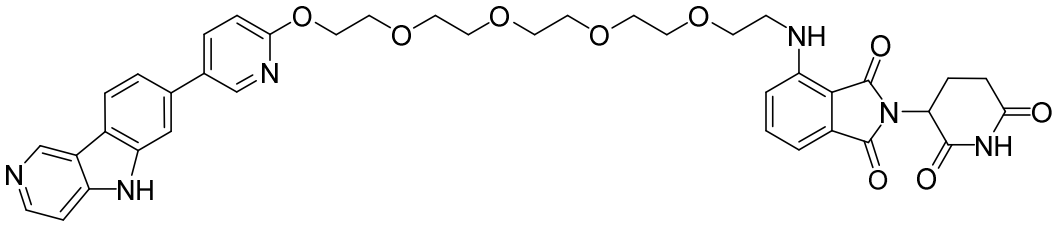


Alternativamente, el Compuesto 216 puede sintetizarse mediante el uso de una secuencia diferente de unión de PTM y ULM de acuerdo con el esquema más abajo.

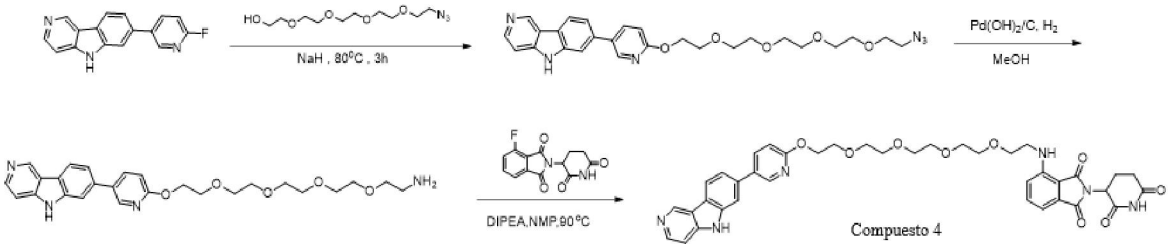


Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 4

4-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona



Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



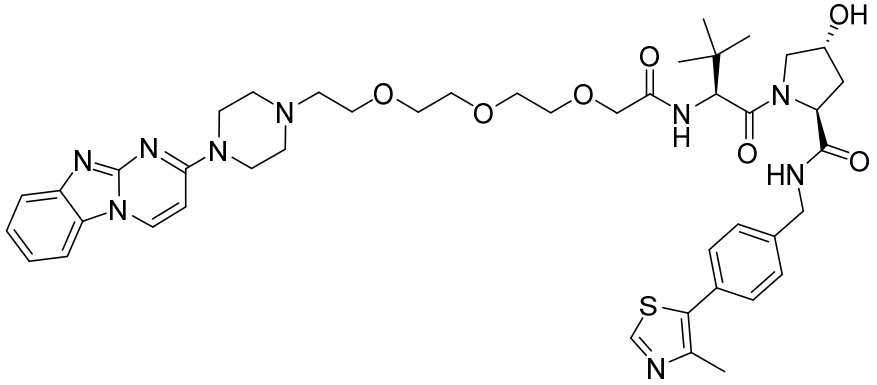
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.30 (s, 1H), 8.90(br, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz,1H), 8.42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8.14(d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 7.49 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26-7,46 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.35-6.46 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.8

Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.61-3-74 (m, 15H), 3.37-3.81 (m, 2H), 2.65-2.92(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H).

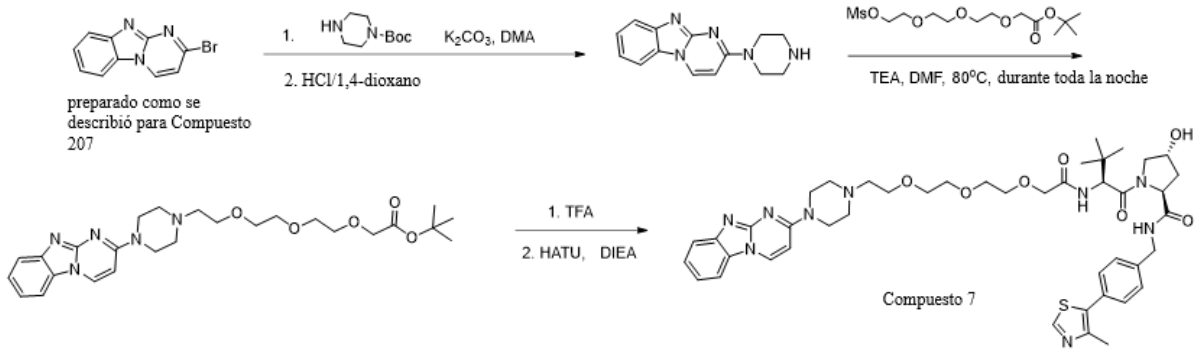
Mediante el uso de los procedimientos descritos para Compuesto 4 se prepararon los siguientes: Compuesto 2, Compuesto 3, y Compuesto 48.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 7

(2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida



Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

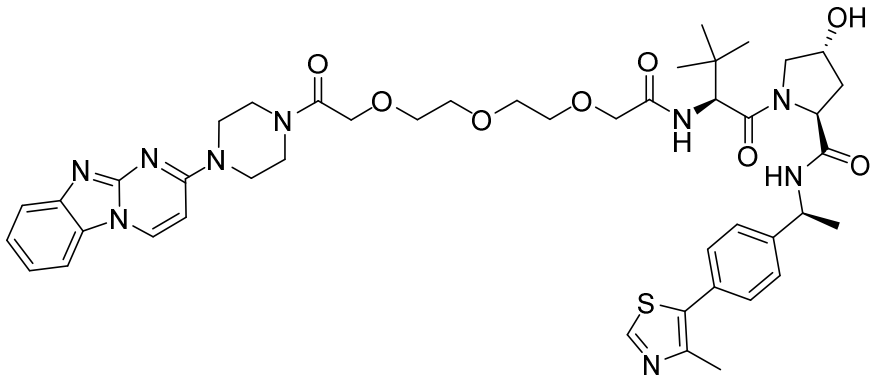


^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 7.22-7.23 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.47-4.57 (m, 4H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.56-4.87 (m, 23H), 2.64(s, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (br, 1H), 2.04 (br, 1H), 1.03 (s, 9H).

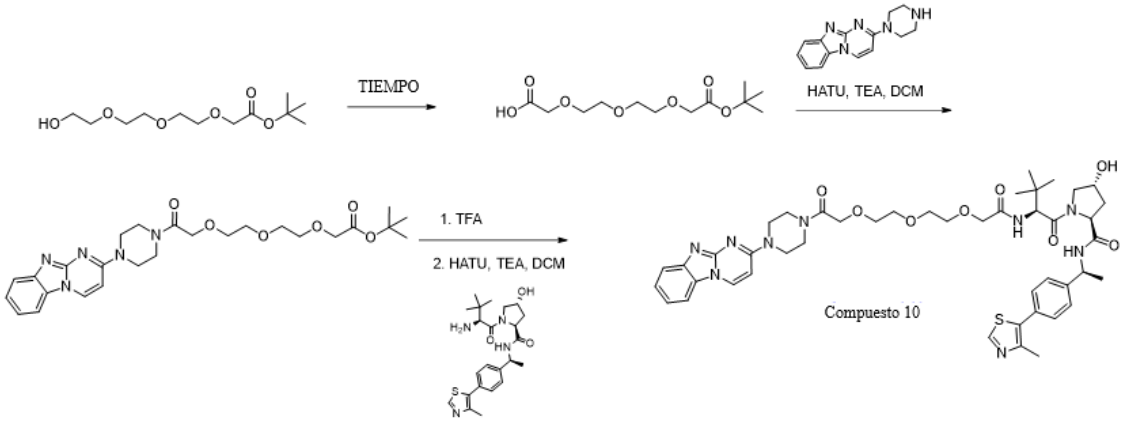
Mediante el uso de los procedimientos descritos para Compuesto 7 se prepararon los siguientes: Compuesto 11, Compuesto 12, Compuesto 15, Compuesto 16, Compuesto 19, Compuesto 20, Compuesto 23, Compuesto 25, Compuesto 26.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 10

(2S,4R)-1-((S)-14-(4-(benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2-(tert-butil)-4,14-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida



Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

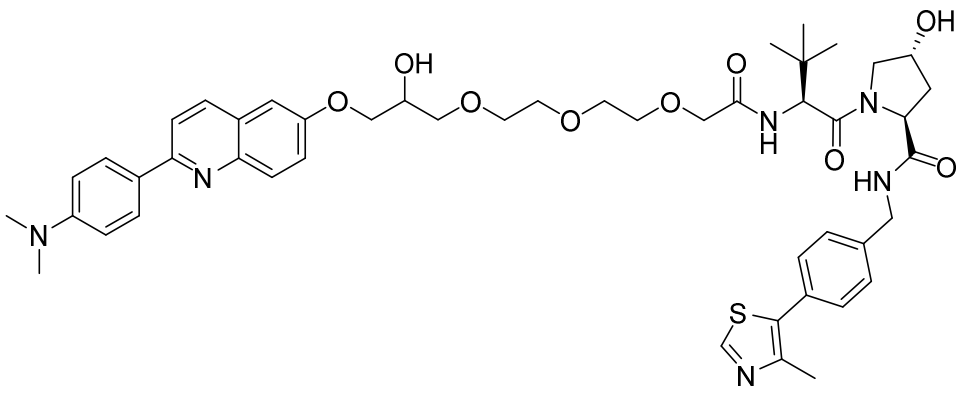


^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35–7.40 (m, 6H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98–5.00 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.57 (m, 1H), 4.34–4.43 (m, 3H), 3.83–4.03 (m, 7H), 3.72–3.74 (m, 16H), 2.46 (s, 3H), 2.17–2.21 (m, 1H), 1.95–2.10 (m, 1H), 1.31 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).

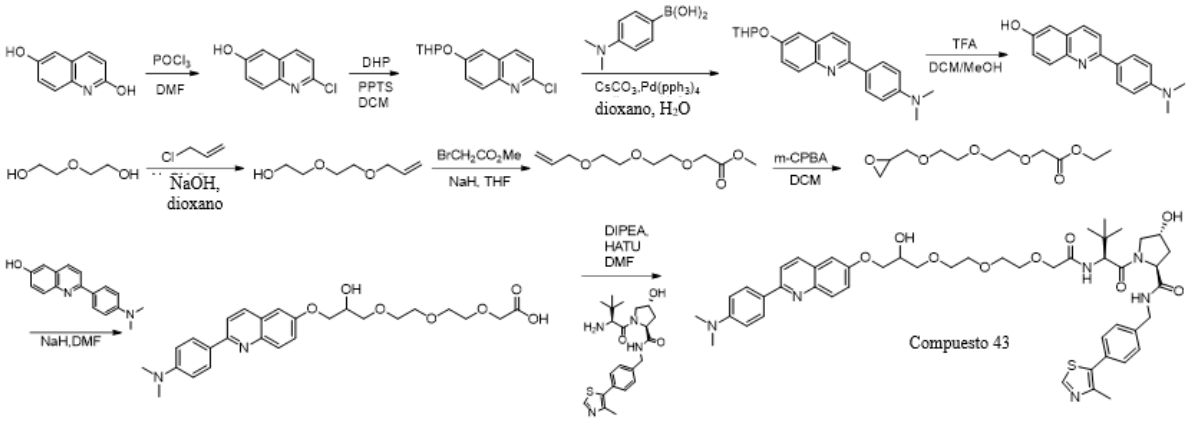
Mediante el uso de los procedimientos descritos para Compuesto 10 se prepararon compuestos adicionales: 13, 14, 17, 18, 21, 22, 24, 41, 42.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 43

(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-butil)-15-((2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-il)oxi)-14-hidroxi-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azapentadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida



Preparado de conformidad con los esquemas más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

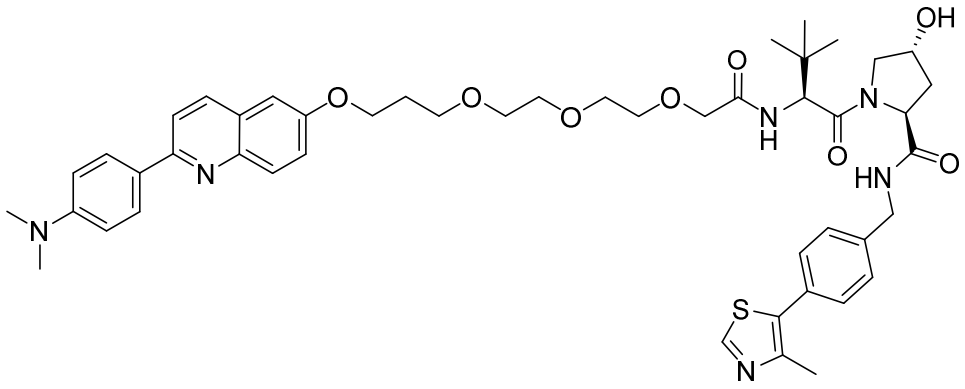


^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.65-3.74 (m, 10H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 3H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 5H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 3H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

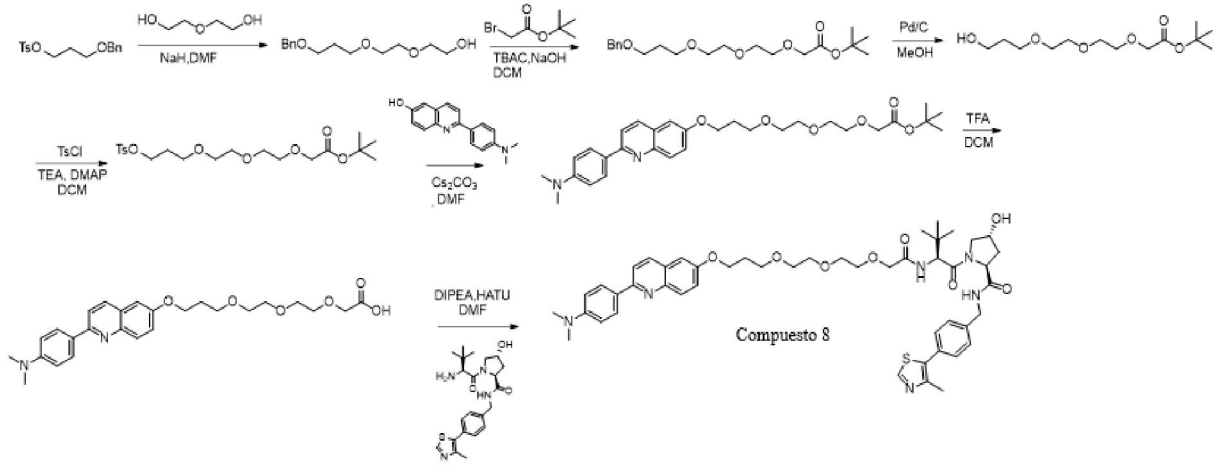
Mediante el uso de los procedimientos descritos para Compuesto 43 se prepararon los siguientes: Compuesto 45, Compuesto 46, Compuesto 47.

Esquema sintético para el Compuesto ilustrativo 8

(2S,4R)-1-((S)-2-(tert-butil)-15-((2-(4-(dimetilamino)fenil)quinolin-6-il)oxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azapentadecanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida



Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

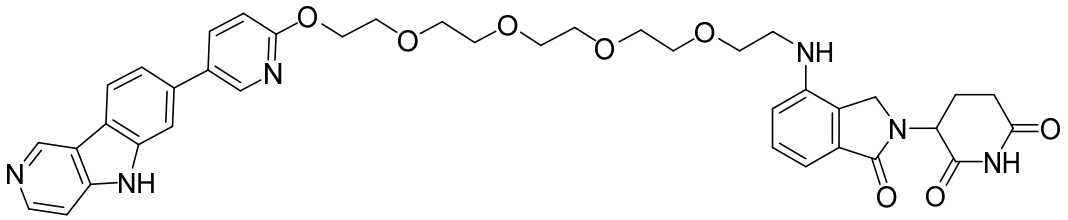


^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.01, 1.03 (dos singletes, 9H), 2.07-2.25 (m, 4H), 2.45, 2.47 (dos singletes, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.65-3.71 (m, 10H), 3.78-3.86 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 3H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.85, 8.86 (dos singletes, 1H).

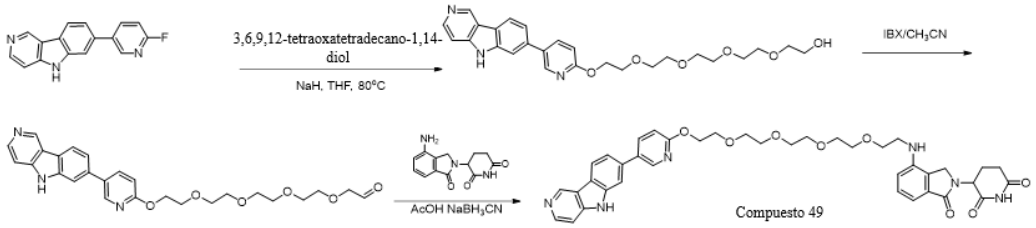
Mediante el uso de los procedimientos descritos para Compuesto 8 se prepararon los siguientes: Compuesto 9, Compuesto 27, Compuesto 28, Compuesto 29, Compuesto 30, Compuesto 31, Compuesto 32, Compuesto 33, Compuesto 34, Compuesto 35, Compuesto 36, Compuesto 37, Compuesto 38, Compuesto 39, Compuesto 40, Compuesto 44.

Esquema sintético del Compuesto ilustrativo 49

3-(4-((14-((5-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona



Preparado de conformidad con el esquema más abajo mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente y procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.36 (s, 1H), 8.39-8.45 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.62-3.68 (m, 14H), 3.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.35-2.47 (m,1H), 2.10-2.21 (m, 1H).

Compuesto 218 puede prepararse mediante el uso de procedimientos análogos a los del Compuesto 195.

Compuesto 219 puede prepararse mediante el uso de procedimientos análogos a los de los Compuestos 73/ 180/112.

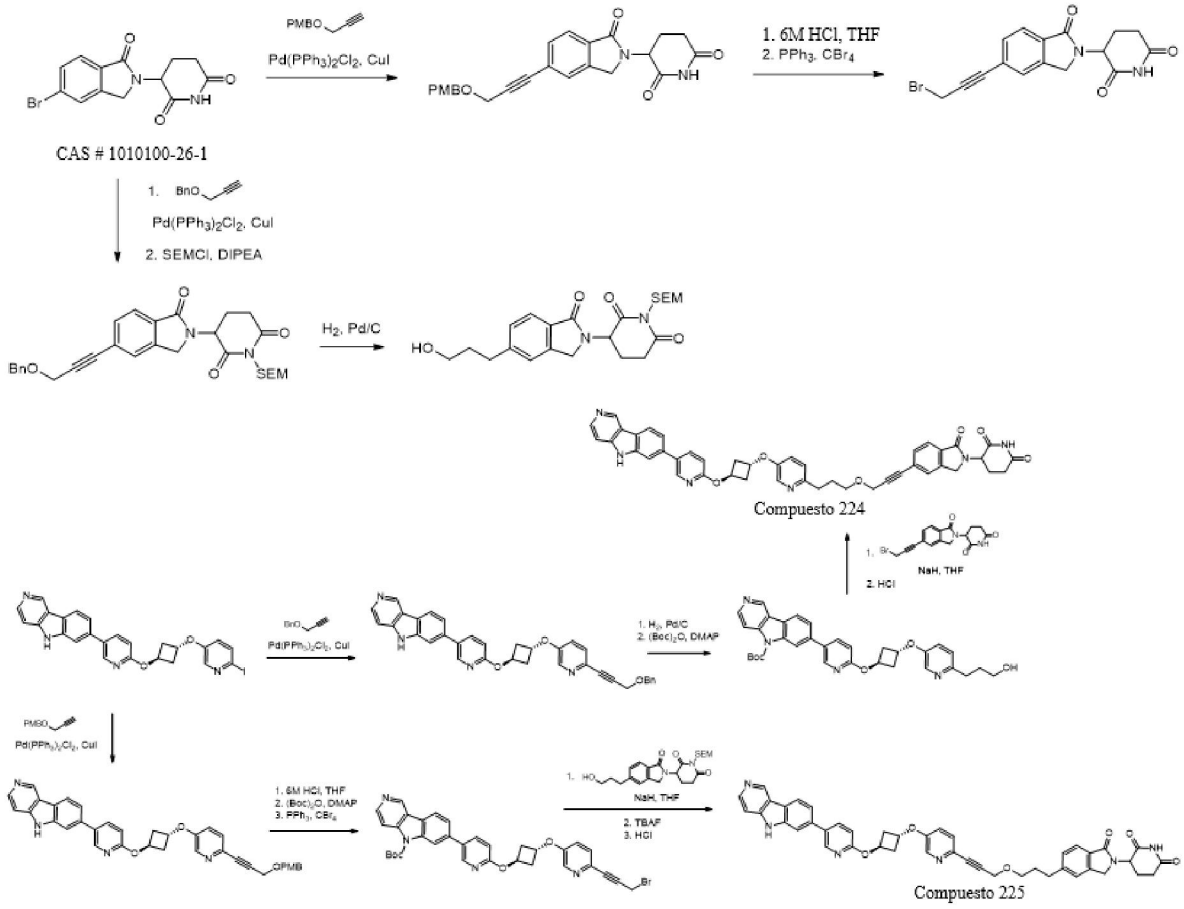
Compuesto 220 puede prepararse mediante el uso de procedimientos análogos a los de los Compuestos 73/ 173.

Compuesto 221 puede prepararse mediante el uso de procedimientos análogos a los de los Compuestos 111/ 127.

Compuesto 222 puede prepararse mediante el uso de procedimientos análogos a los de los Compuestos 141/ 180.

Compuesto 223 puede prepararse mediante el uso de procedimientos análogos a los de los Compuestos 102/ 180.

Compuestos 224 y 225 pueden prepararse de conformidad con los esquemas siguientes.



Mediante el uso de los enfoques descritos anteriormente (que incluyen los enfoques generales para los Compuestos 73, 173 y 180), del Compuesto 226 hasta el 234 pueden prepararse de manera análoga mediante el uso de procedimientos comunes conocidos por los expertos en la técnica.

Adicionalmente, mediante la combinación de estos enfoques con los procedimientos descritos anteriormente para los Compuestos 138, 139, 140 y 203, pueden prepararse del Compuesto 235 hasta el 240.

Los Compuestos 241 hasta el 247 pueden prepararse mediante el uso de los procedimientos análogos a los de los Compuestos 82/ 198 y 180.

Los Compuestos 248 hasta el 251 pueden prepararse basado en el Compuesto 82 seguido de una elaboración adicional del enlazador, de manera análoga a los enfoques descritos anteriormente y conocidos por los expertos en la técnica.

Los Compuestos 252 hasta el 256 pueden prepararse basado en los enfoques para los Compuestos 104, 99 y 198, y sus combinaciones.

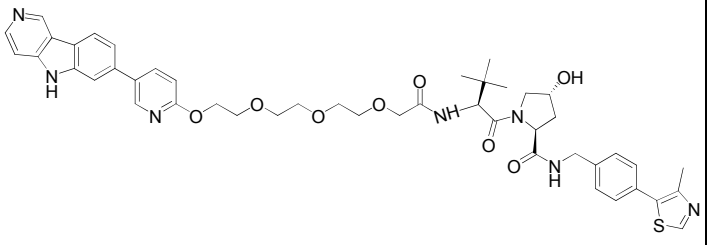
Ejemplos adicionales, los Compuestos 257 hasta el 330, pueden prepararse basado en los enfoques

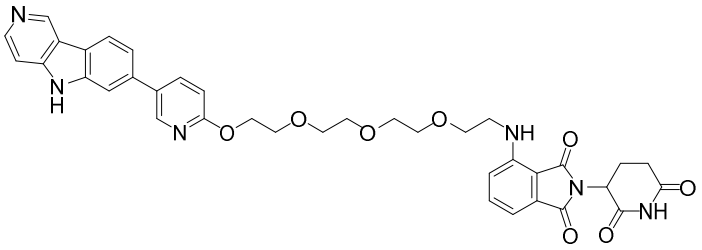
fundamentales de PTM, ULM y enlazador descritos anteriormente y combinados con la elaboración de grupos funcionales y de protección conocidos por los expertos en la técnica.

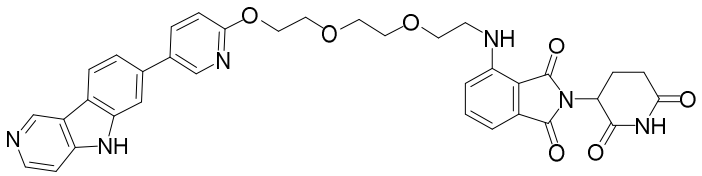
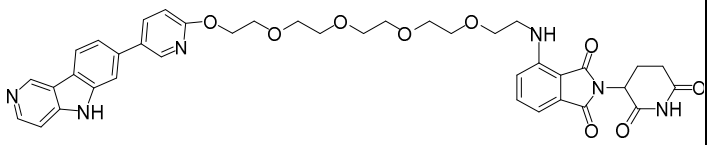
Los PROTAC ilustrativos de la presente descripción pueden prepararse a partir de las modalidades de PTM de la presente descripción mediante el uso de los métodos de unión del enlazador y la porción de unión a la ligasa E3 descritos previamente.

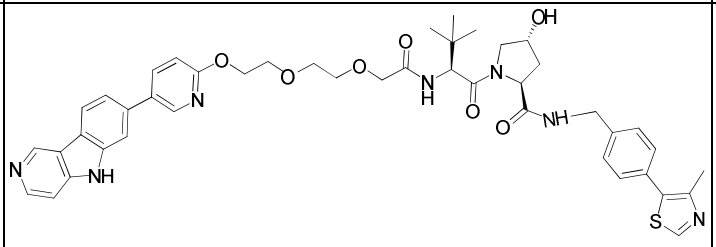
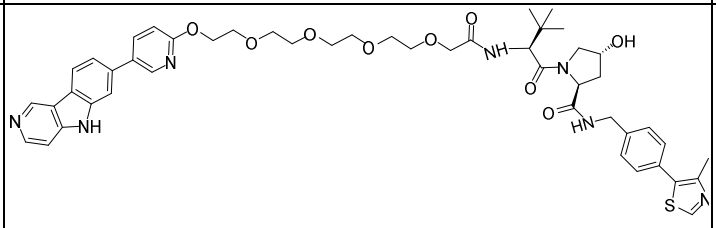
Los PROTAC ilustrativos de la presente descripción se representan por las estructuras en las Tablas 1 y 2, mientras que los datos asociados con los PROTAC ilustrativos se muestran en las Tablas 2 y 3.

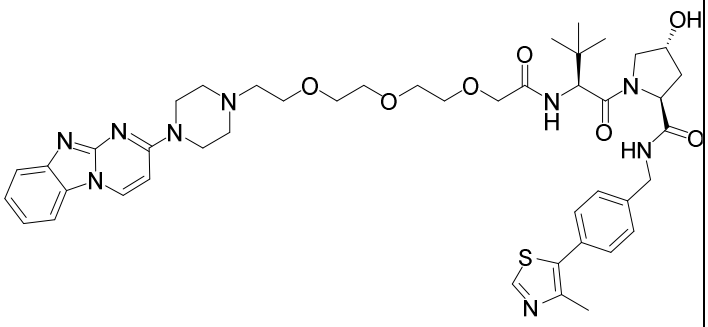
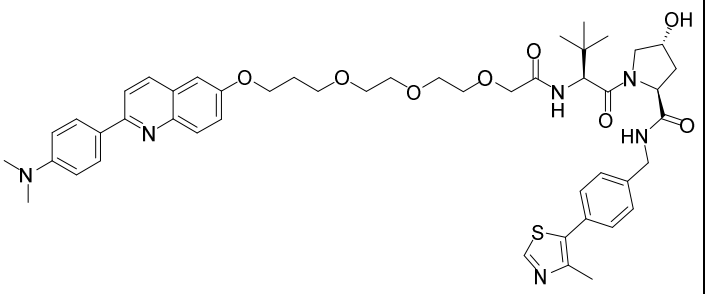
Tabla 1. PROTAC ilustrativo de la presente descripción.

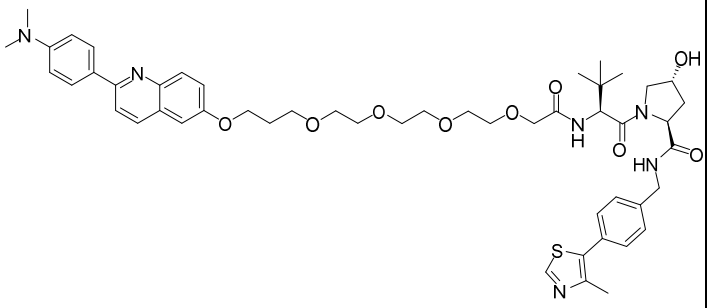
Ex. #	Estructura	$(M+H)^+$	Datos de NMR	Actividad*
1		864.3	^{1}HNMR (400 MHz, MeOD) : δ 9.39 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.4 Hz,1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz,1H), 4.78 (s, 1H), 4.69-4.50 (m, 5H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.87-	C

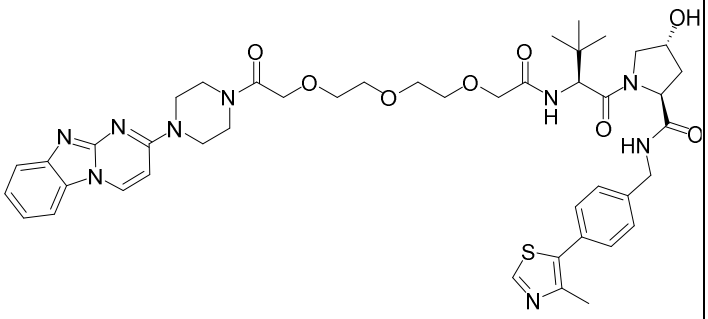
			3.85 (m, 3H), 3.73-3.64(m, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).	
2		693.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.29 (s, 2H), 8.52-8.51(m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11(d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.96(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.93-4.91(m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.72-3.3.60 (m,10H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.15-2.10(m, 1H).	A

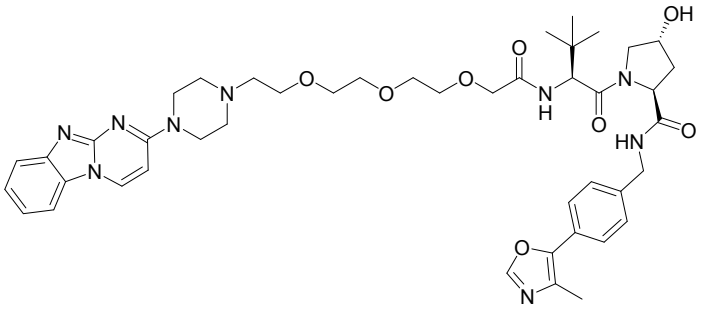
3		649.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.32 (s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.46-8.54 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.85-6.99 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.56-4.58 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.41-3.77 (m, 9H), 2.71-2.85 (m, 3H), 2.02 (s, 1H).	A
4		737.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.30 (s, 1H), 8.90(br, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz,1H), 8.42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8.14(d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 7.49 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s,	A

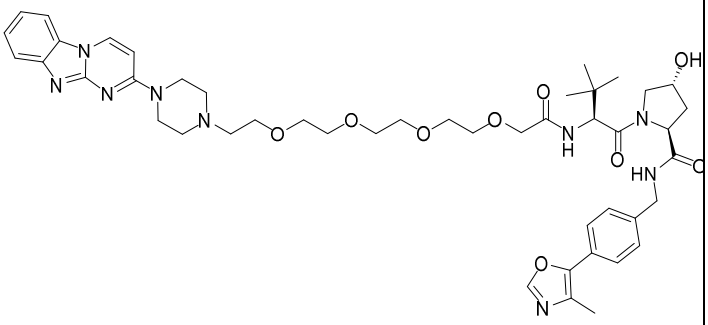
			1H), 7.26-7,46 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.35-6.46 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.61-3-74 (m, 15H), 3.37-3.81 (m, 2H), 2.65-2.92(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H).	
5		820.4		C
6		908.4		C

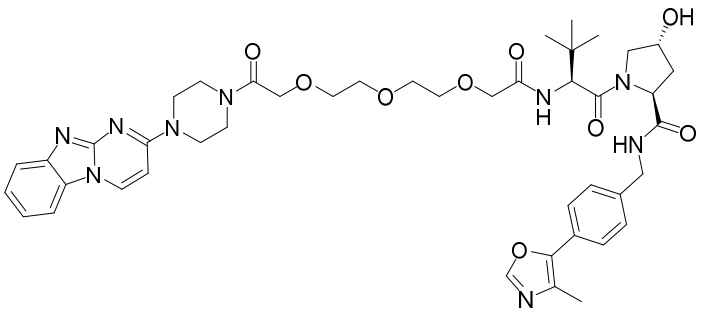
7		856.5	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 7.22-7.23 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.47-4.57 (m, 4H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.56-4.87 (m, 23H), 2.64(s, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (br, 1H), 2.04 (br, 1H), 1.03 (s, 9H).	C
8		881.6	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.02 (s, 9H), 2.07-2.25 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.65-3.71 (m, 10H), 3.78-	C

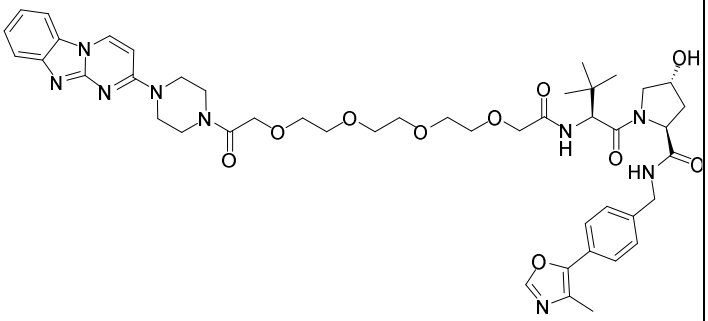
			3.86 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 3H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 3H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).	
9		925.6	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 2.08-2.12 (m, 3H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.62-3.71 (m, 14H), 3.78-3.89 (m, 2H), 4.01-4.19 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 4.33-4.37 (m, 1H),	C

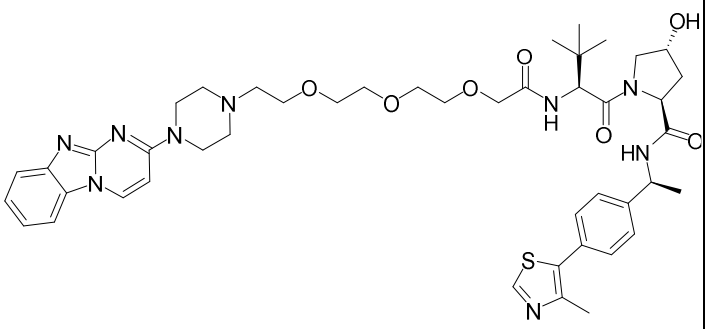
			4.51-4.58 (m, 3H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (br, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 3H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).	
10		870.5	1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 5H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.49-4.60 (m, 3H), 4.24-4.36 (m, 3H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.91-3.98	C

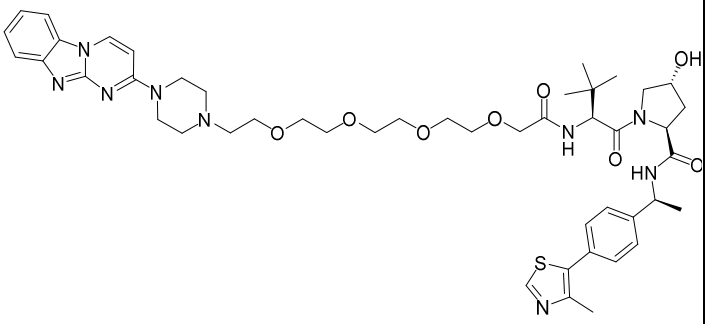
			(m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H),3.65-3.80 (m, 14H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H),2.04-2.11 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).	
11		840.6	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53–7.55 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.53–4.60 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.31–4.35 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.77–3.80 (m 5H), 3.65–3.70 (m, 10H), 2.64–2.66 (m,	C

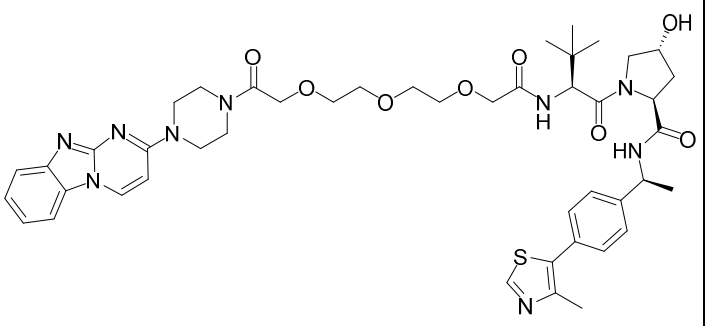
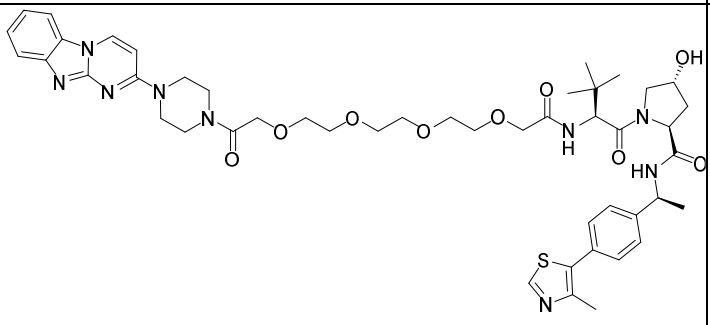
			6H), 2.36 (s, 3H), 2.11–2.20 (m, 1H), 2.04–2.10 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).	
12		884.4	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.71 (br, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80–7.82 (m, 1H), 7.43–7.56 (m, 3H), 7.35–7.39 (m, 3H), 7.24–7.25 (m, 1H), 6.76–6.78 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.54–4.58 (m, 3H), 4.32–4.36 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.81–3.92 (m, 5H), 3.61–3.69 (m, 12H), 3.35 (s 1H), 2.66–2.75 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20–2.22(m, 1H), 2.07–2.15 (m,	C

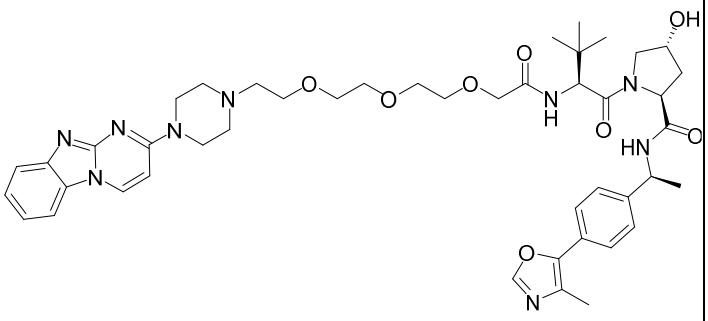
			1H), 1.04 (s, 9H).	
13		854.5	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54–7.58 (m, 3H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.61 (m, 1H), 4.44 (br, 1H), 4.29–4.35 (m, 5H), 3.80–4.03 (m, 8H), 3.71–3.82 (m, 13H), 3.37 (s, 3H), 2.20–2.22 (s, 1H), 2.08–2.10 (m,	C

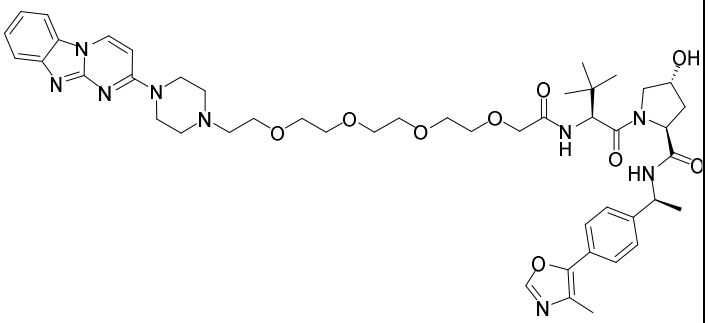
			1H), 1.04 (s, 9H).	
14		898.6	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35–7.63 (m, 6H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.50–4.61 (m, 3H), 4.28–4.39 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.86–3.97 (m, 3H), 3.78–3.81 (m, 1H), 3.55–3.76 (m, 16H), 3.18–3.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21–2.26 (m, 1H), 2.04–2.10 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).	C

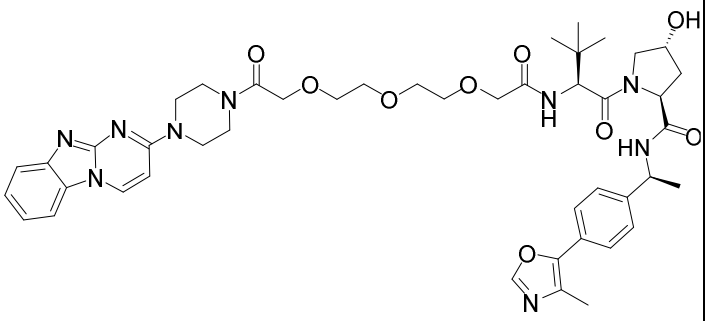
15		870.6	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37–7.40 (m, 6H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.99–5.01 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.05 (br, 2H), 3.83–3.91 (m, 5H), 3.68–3.76 (m, 12H), 2.70 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.17–2.20 (m, 1H), 1.96–2.05 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).	C

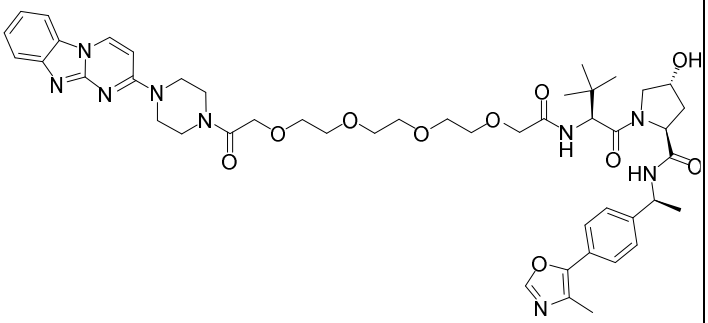
16		914.6	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.80–8.85 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.46 (m, 7H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.99–5.01 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.55–4.57 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.80–3.94 (m, 4H), 3.83–3.85 (m, 15H), 2.72–2.74 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.12–2.13 (m, 1H), 1.97–1.99 (m, 1H), 1.96–2.05 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).	C

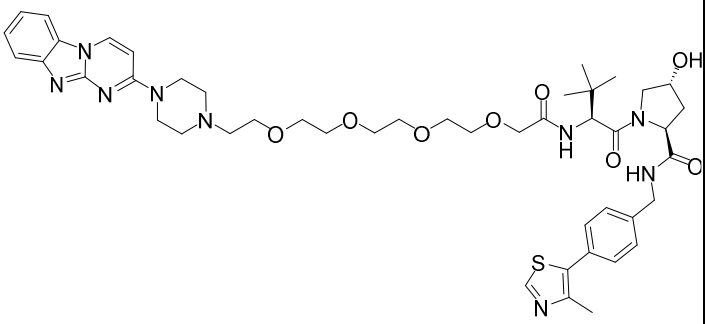
17		884.5	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35–7.40 (m, 6H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98–5.00 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.57 (m, 1H), 4.34–4.43 (m, 3H), 3.83–4.03 (m, 7H), 3.72–3.74 (m, 16H), 2.46 (s, 3H), 2.17–2.21 (m, 1H), 1.95–2.10 (m, 1H), 1.31 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).	C
18		928.7	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.75–8.86 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34–7.42	C

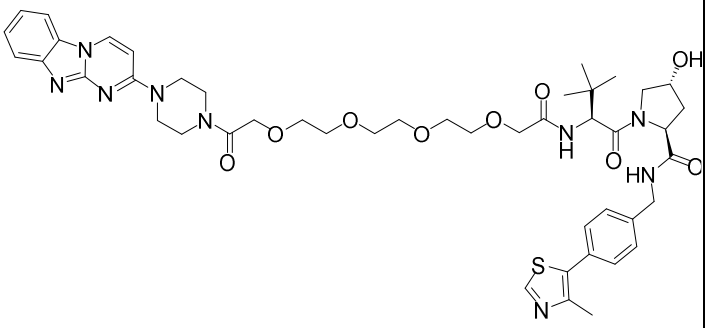
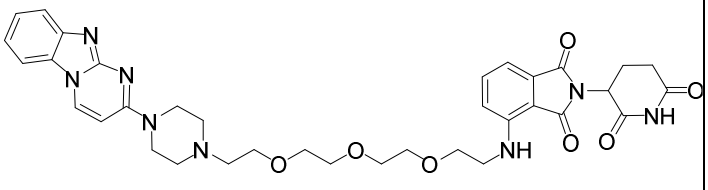
			(m, 5H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79–6.85 (m, 1H), 4.94–5.04 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.61 (m, 1H), 4.44 (br, 1H), 4.29–4.35 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.83–3.96 (m, 4H), 3.61–3.79 (m, 16H), 3.18–3.23 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.18–2.23 (m, 1H), 1.92–1.99 (m, 1H), 1.48–1.57 (m, 3H), 1.03 (s, 9H).	
19		854.6	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (m, J =	C

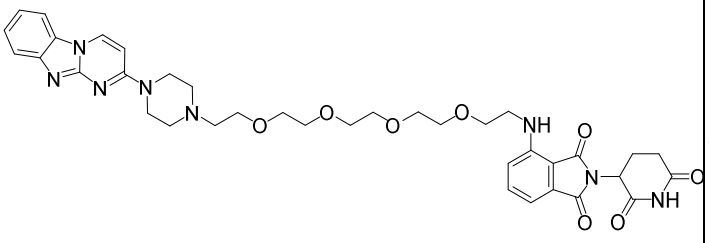
			7.6 Hz, 1H), 4.98–4.50 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.83–3.91 (m, 5H), 3.67–3.76 (m, 12H), 2.70–2.71 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.17–2.19 (m, 1H), 1.95–2.10 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).	
20		898.6	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54–7. 56 (m, 3H), 7.35–7.41 (m，3H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.96–4.50 (m, 1H), 4.68 (s,	C

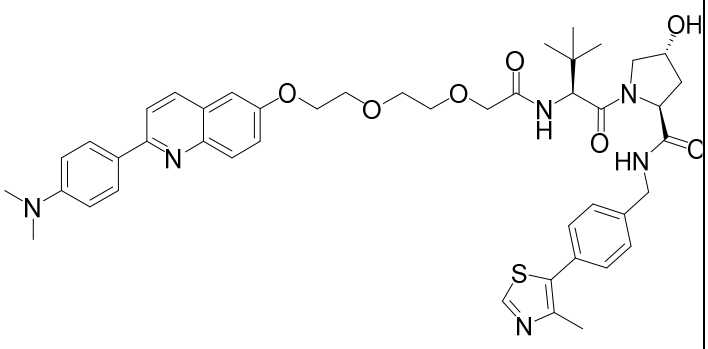
			1H), 4.55–4.59 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.74–3.89 (m, 5H), 3.68–3.70 (m, 18H), 2.68–2.72 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.17–2.19 (m, 1H), 1.95–2.10 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H).	
21		868.3	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.58 (m, 3H), 7.35–7.41 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98–4.99 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.59 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.33–4.35	C

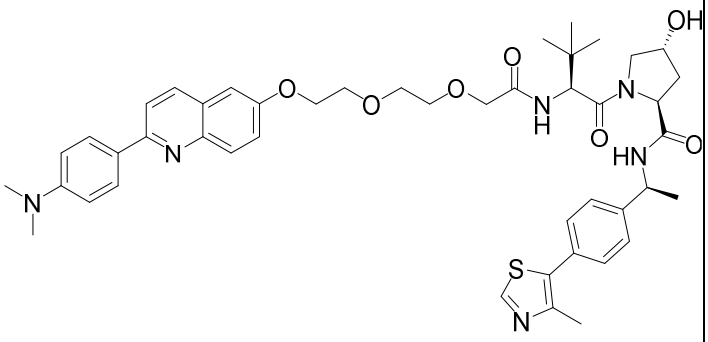
			(m, 2H), 3.86–4.01 (m, 7H), 3.72–3.74 (m, 14H), 2.38 (s, 3H), 2.17–2.19 (m, 1H), 1.95–2.05 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).	
22		912.6	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.75–8.81 (m, 1H), 8.06–8.10 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55–7.61 (m, 3H), 7.35–7.43 (m, 3H), 7.25–7.31 (m, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 4.94–5.04 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.60 (m, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.91–3.97 (m, 3H), 3.82–3.85 (m, 1H), 3.61–3.79 (m,	C

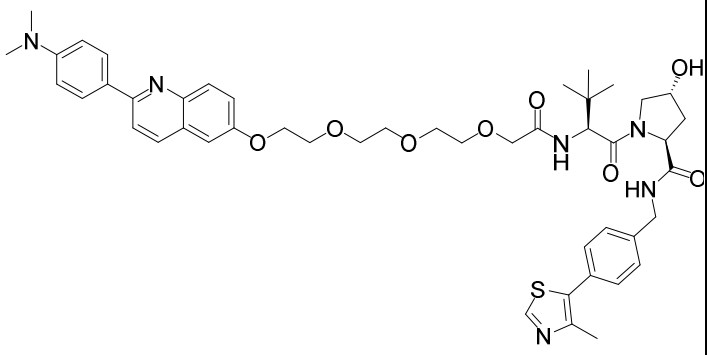
			16H), 3.18–3.23 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18–2.23 (m, 1H), 1.92–1.99 (m, 1H), 1.48–1.56 (m, 3H), 1.04 (s, 9H).	
23		900.6	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.57 (m, 3H), 4.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.60-3.69 (m, 15H), 2.66 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.08-2.45 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).	C

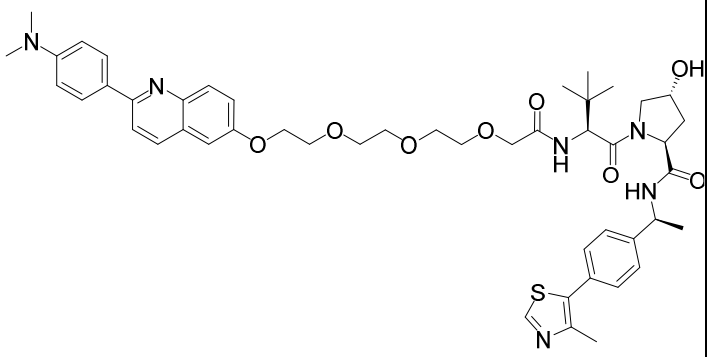
24		914.6	1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.84 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 5H), 7.24-7.28 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.50-4.63 (m, 3H), 4.26-4.36 (m, 3H), 3.91-4.03 (m, 4H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.74-3.81(m, 2H), 3.60-3.72(m, 16H), 2.45 (s, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).	C
25		685.4	1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* =	C

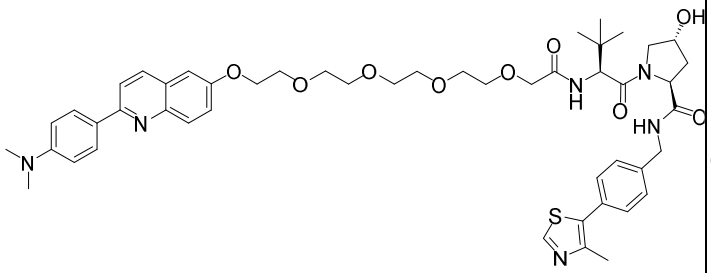
			7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.24 (m, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.63- 3.73 (m, 14H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 6.8 Hz, 2H).	
26		729.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.4 3 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03	C

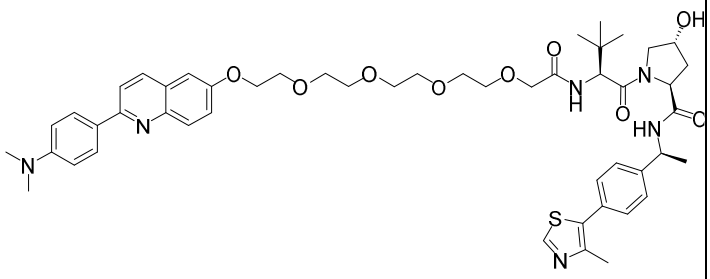
			(dd, J =4.2, 12.4 Hz, 1H), 4.58 (br, 4H), 3.70 (br, 4H), 3.60-3.70 (m, 18H), 3.45-3.46 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 1H).	
27		823.7	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.02-1.05 (m, 9H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.76-3.83 (m, 5H), 3.88-3.99 (m, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 3H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.71-4.73 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.24-7.29 (m,	C

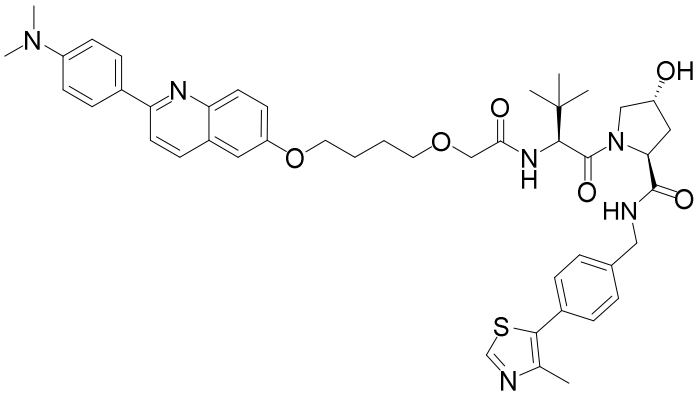
			1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 3H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.84 (s, 1H).	
28		837.7	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.42-1.58 (m, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.75-3.85 (m, 6H), 3.97-3.98 (m, 2H), 4.08-4.09 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 4.45 (br, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.68-7.71 (m, 1H),	C

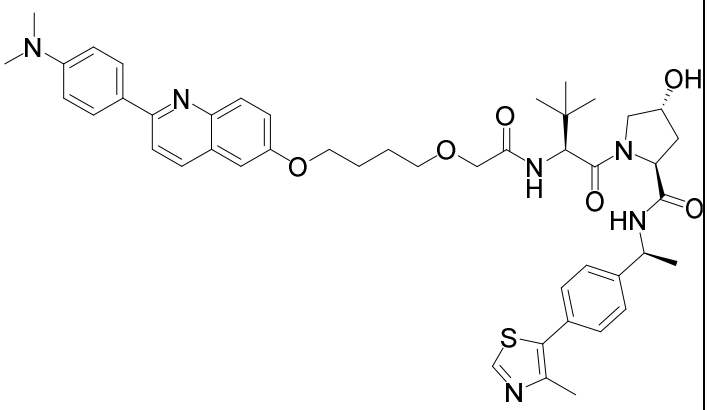
			7.84-7.86 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 3H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 8.86 (s, 1H).	
29		867.7	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.02 (s, 9H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.72-3.77 (m, 9H), 3.87-3.92 (m, 3H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.26-4.58 (m, 2H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 2H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 5H), 7.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.85	C

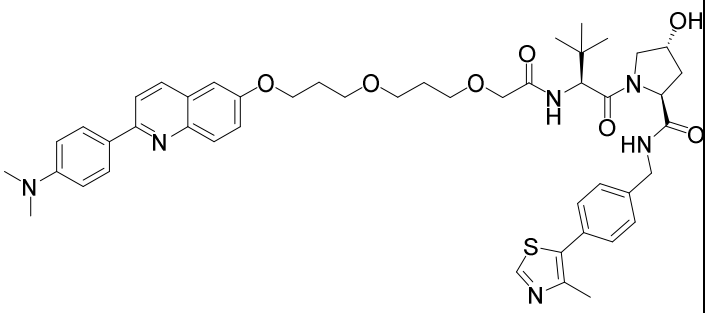
			(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 3H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).	
30		881.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.46-1.53 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.73-3.81 (m, 9H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 2H), 4.04-4.06 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.96-5.00 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 5H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94-	C

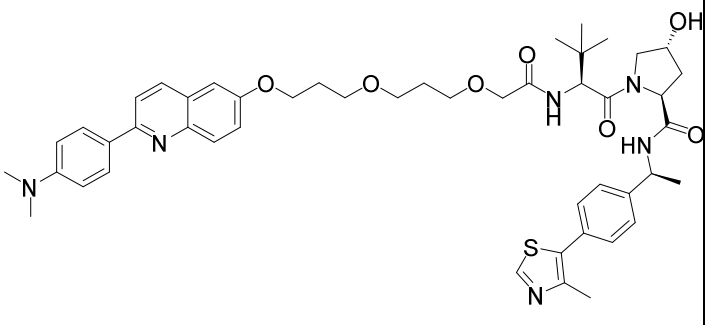
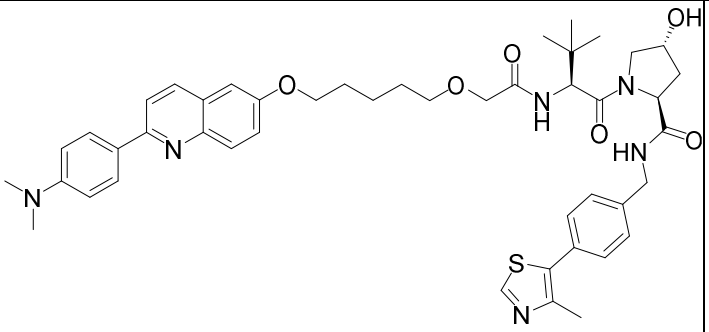
			7.98 (m, 3H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).	
31		911.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.61-3.75 (s, 12H), 3.82-3.83 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 2H), 4.28-4.40 (m, 3H), 4.49-4.69 (m, 5H), 6.87-6.97 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 6H), 7.62-7.67 (br, 1H), 7.83-7.98 (m, 4H), 8.17-8.23 (m, 1H), 8.88 (s, 1H).	C

32		925.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.06 (s, 9H), 1.50-1.58 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.70-3.77 (m, 12H), 3.85-3.89 (s, 1H), 3.90-4.05 (m, 4H), 4.29-4.35 (m, 2H), 4.43-4.49 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 4.99-5.02 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.87-7.99 (m, 4H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.87 (s, 1H).	C

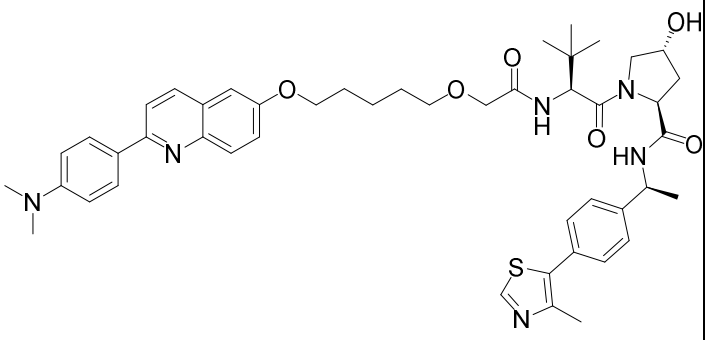
33		807.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.05 (s, 9H), 1.89-2.03 (m, 4H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.81-3.91 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.91-7.97 (m,3H), 8.15-8.17 (m, 1H), 8.83 (s, 1H).	C

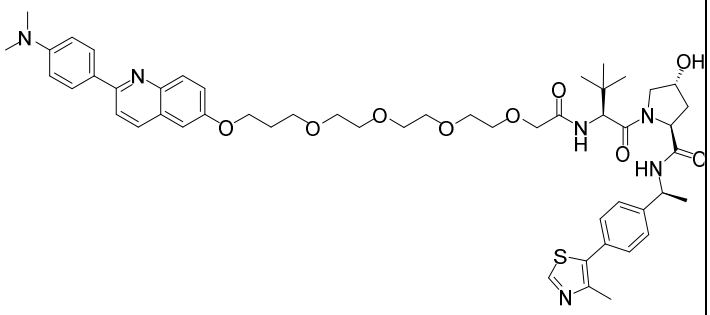
34		821.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.49-1.60 (m, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 3H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 2H), 4.46 (br, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.98-5.05 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 3H), 8.76-	C

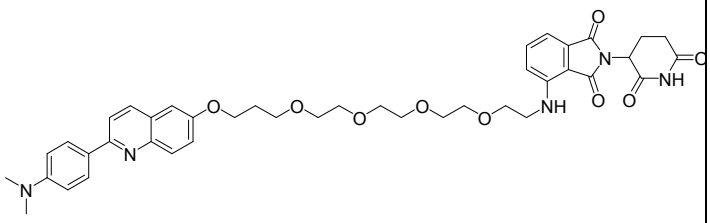
			8.22 (m, 1H), 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).	
35		851.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.03 (s, 9H), 1.91-1.92 (m, 2H), 2.05-2.26 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.62-3.68 (m, 6H), 3.79-4.00 (m, 4H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 3H), 4.69-4.71 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.96 (m, 4H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.84, 8.86 (s, 1H).	C

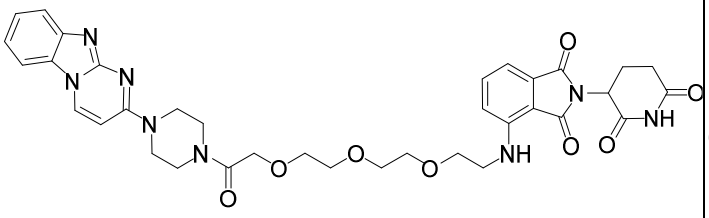
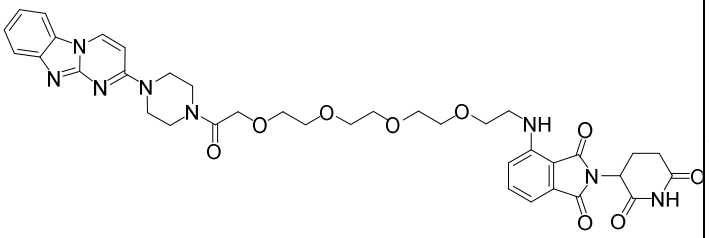
36		865.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.46-1.58 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 3H), 2.12-2.21 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.62-3.97 (m, 10H), 4.23 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.57-4.70 (m, 2H), 4.98-5.01 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.56 (m, 7H), 7.79-8.02 (m, 4H), 8.17-8.23 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).	C
37		821.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.03, 1.05 (dos singletes, 9H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.88-	C

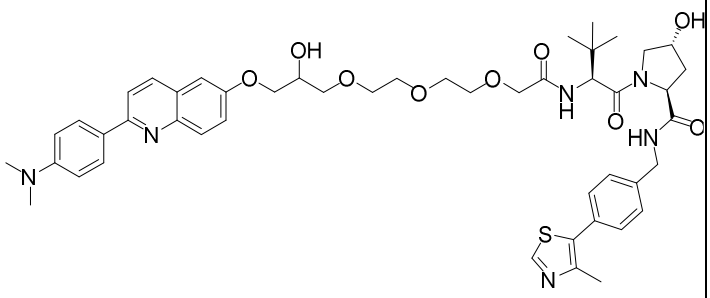
			1.95 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.43, 2.46 (dos singletes, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.32-4.34 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.33-7.46 (m, 5H), 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.93 (t, J = 10.0 Hz, 3H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).	

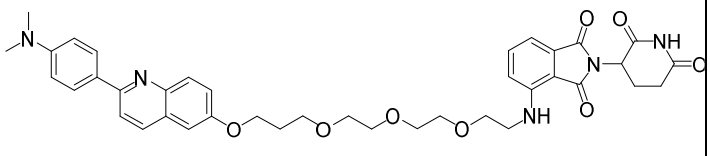
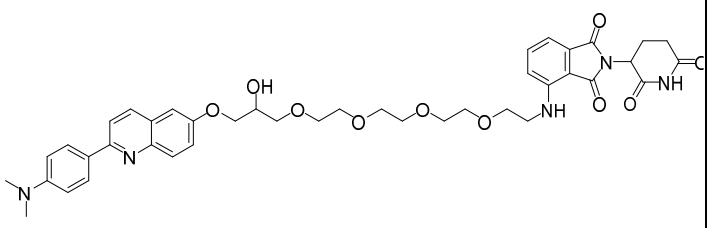
38		835.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.44-1.58 (m, 3H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 3H), 2.14-2.31 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 4.94-5.04 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 8.00-7.91 (m,	C

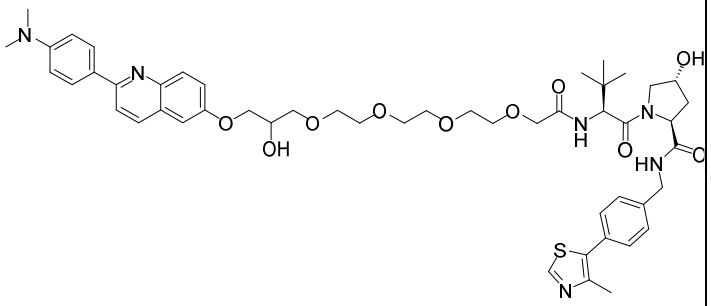
			3H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).	
39		939.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.95-2.22 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.60-3.66 (m, 12H), 3.70-3.86 (m, 4H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.44 (br, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 5H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.84 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 3H), 7.81-7.82	C

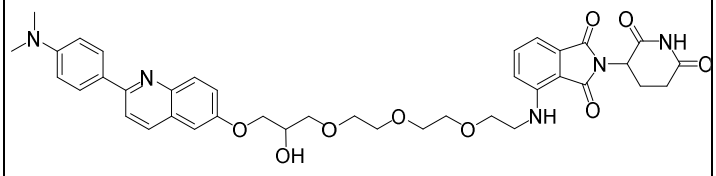
			(m, 1H), 8.86(s, 1H).	
40		754.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.92-2.00 (m, 2H), 2.55-2.74 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 3.28-3.37 (m, 4H), 3.46-3.53 (m, 12H), 3.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.89-4.93 (m, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 3H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).	C

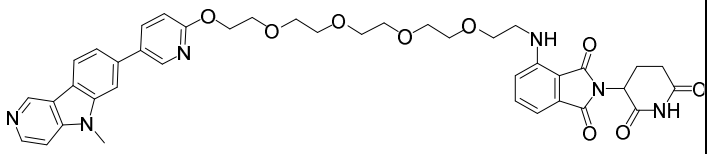
41		699.4	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.57-6.71 (m, 3H), 4.89-4.96 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.46-3.70 (m, 16H), 3.30 (s, 2H), 2.58-2.76 (m, 3H), 1.99-2.07 (m, 3H).	C
42		743.7	1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 6.84-7.90 (m, 2H), 6.76 (d, *J* =	C

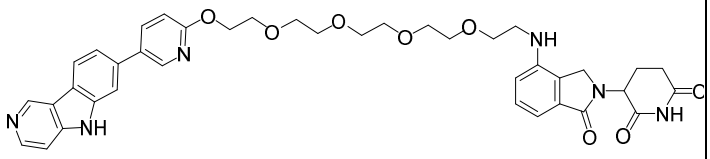
			8,0 Hz, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.85-3.95 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 18H), 3.38 (s, 2H), 2.61-2.90 (m, 3H), 2.02-2.21 (m, 1H).	
43		897.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (s, 9H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.65-3.74 (m, 10H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 3H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 5H), 7.83 (d,	C

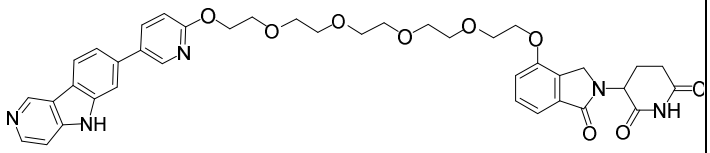
			J = 8.8 Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 3H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).	
44		710.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.07-2.13 (m, 4H), 2.68-2.88 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 11H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.86-4.90 (m, 1H), 6.42-6.44 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 3H), 7.06-7.07 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.98-8.07 (m, 5H).	C
45		770.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.07-2.11 (m, 1H), 2.62-2.87 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 3.40-3.43	C

			(m, 2H), 3.65-3.78 (m, 16H), 4.13 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.87-4.91 (m, 1H), 6.45-6.47 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 3H), 7.06, 7.07 (dos singletes, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 4H), 8.56 (br. s, 1H).	
46		941.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.02, 1.04 (dos singletes, 9H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.46, 2.47 (dos singletes, 3H), 3.07 (s, 6H), 3.63-3.70 (m, 14H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.98-	C

			4.07 (m, 2H), 4.13-4.24 (m, 3H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 3H), 4.69-4.71 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33-7.48 (m, 6H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 3H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.87, 8.88 (dos singletes, 1H).	
47		726.3	1H NMR (400 Hz, $CDCl_3$): δ 2.01-2.24 (m, 2H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.24 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.69 (s, 10 H),4.15-4.24 (m, 3H),4.83-4.96 (m, 1H), 5.27-5.42 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.77-6.83 (m, 3H), 7.07 (s,	C

			2H),7.34-7.44 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 4H), 8.27 (s, 1H).	
48		751.2	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.24 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06–8.09 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92–6.94 (m, 2H), 4.95–5.09 (m, 1H),4.49–4.53 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.63–3.70 (m, 14H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64–2.82 (m, 3H).	A

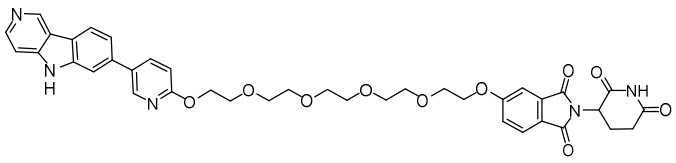
49		723.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.36 (s, 1H), 8.39-8.45 (m, 3H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.62-3.68 (m, 14H), 3.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.35-2.47 (m,1H), 2.10-2.21 (m, 1H).	A

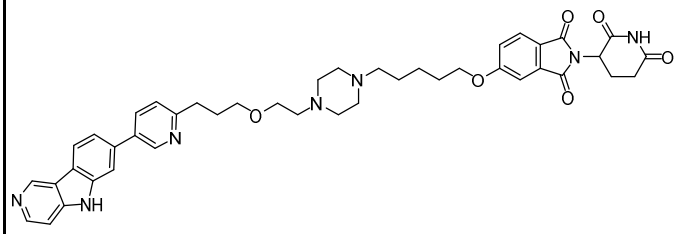
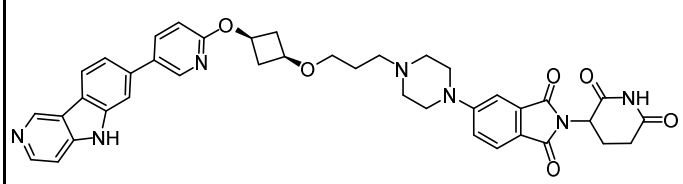
50		724.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.29 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.16-5.21 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.82-3.89 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 14H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H).	A

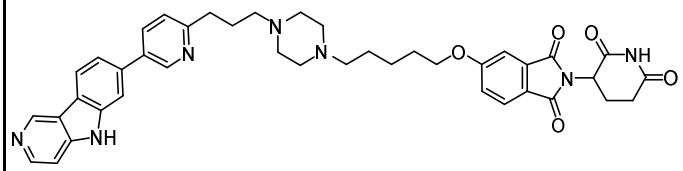
*Cada compuesto se evaluó a 1000 nM, 300 nM y 100 nM como se describe en el párrafo [1162]. La mayor cantidad de degradación observada en cualquier dosificación para cada compuesto se captura en la Tabla 1 de la siguiente manera: A: ≤50% de la proteína tau permanece después de 72 horas de incubación con el compuesto de prueba; B: ≤80% y >50% de la proteína tau permanece

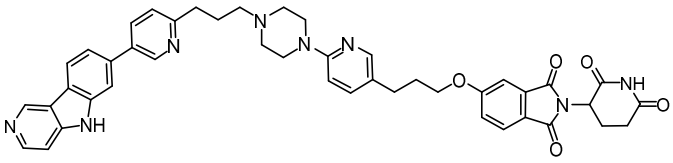
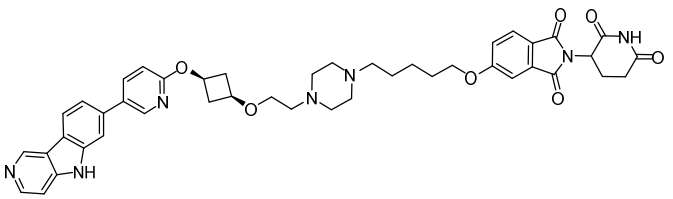
después de 72 horas de incubación con el compuesto de prueba; C: >80% de la proteína tau permanece después de 72 horas de incubación con el compuesto de prueba.

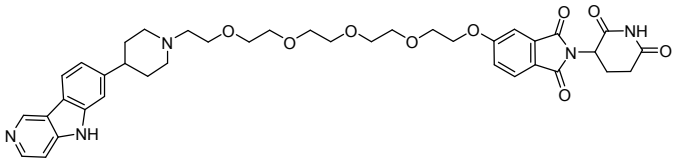
Tabla 2. PROTAC ilustrativo de la presente descripción.

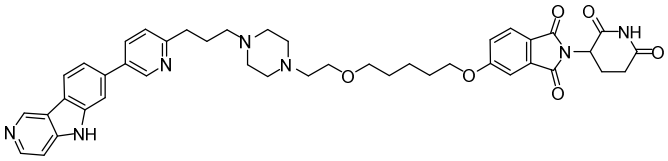
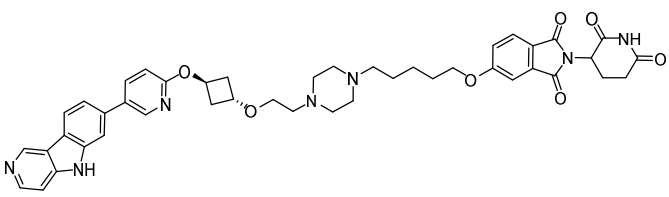
Ex. #	Estructura	Actividad de degrada-ción*	MH+ (1) [MH+ (2), si isotopo]	transcripto de NMR
51		A	738.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.34 – 12.48 (m, 1H), 9.19 – 9.29 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 – 8.42 (m, 1H), 8.02 – 8.14 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 – 7.81 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 24.1 Hz, 3H), 3.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 3.69 (d, *J* = 10.0 Hz, 6H), 2.80 (m, 4H), 1.99 – 2.29 (m, 4H).

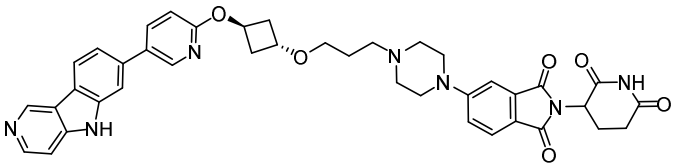
52		C	758.3	^{1}HNMR (400 MHz, MeOD): δ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37-8.39 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8.28-8.30 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8.11-8.13 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49-7.51 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.43-7.45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 2H), 2.91-2.93 (m, 1H), 2.59-2.75 (m, 12H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.04-2.06 (m, 3H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 5H).
53		C	714.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.34 (s, 1H), 8.55 (d, *J = 5.6* Hz, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.92

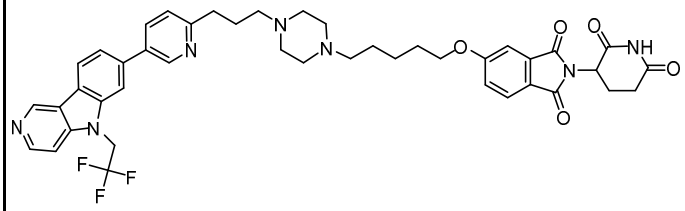
				(m, 3H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.93-4.94 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 6H), 2.72-2.98 (m, 5H), 2.61 (s, 4H), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 1.81 (t, *J* = 6.8 5Hz, 2H).
54		C	714.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 16.5, 6.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.06 – 5.13 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.83 (m, 18H), 2.04

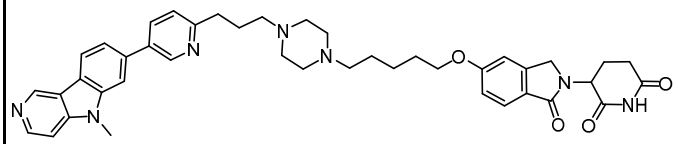
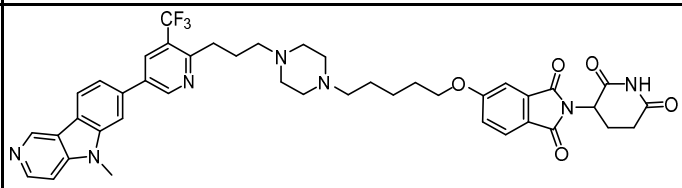
				(s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.55 (s, 2H).
55		C	763.3	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.62 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31-8.40 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87-7.99 (m, 2H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 5H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 3H).
56		C	786.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* =

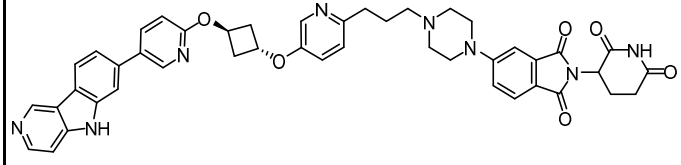
				6.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.04 – 2.49 (m, 10H), 2.20 (m, 4H), 2.01 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.75 – 1.55 (m, 3H), 1.52 (s, 2H).
57		C	728.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.30 (s, 1H), 8.42-8.60 (m, 2H), 8.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.66-3.86 (m, 18H), 3.37 (s, 2H), 3.15-3.20 (m,

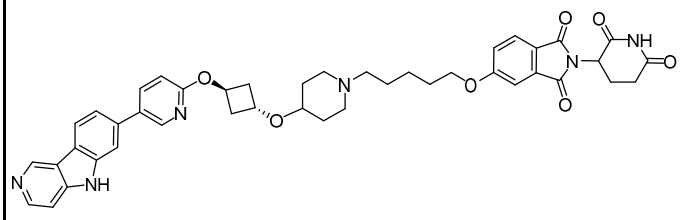
				3H), 2.71-2.76 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 5H).
58		C	758.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J =5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J =6.0 Hz, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47-2.88 (m, 16H), 1.98-2.1 (m, 4H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 5H).
59		C	786.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29

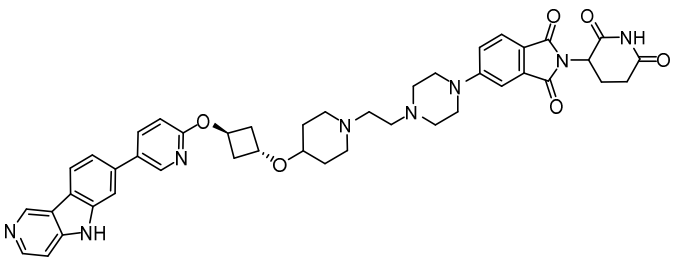
				(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.42 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.96 – 2.78 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 34.5, 18.5 Hz, 2H), 2.37 (dd, J = 44.1, 5.8 Hz, 13H), 2.01 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.41 (dd, J = 43.8, 29.4 Hz, 4H), 1.23 (s, 2H).
60		C	714.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4

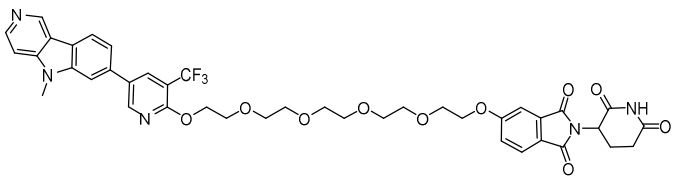
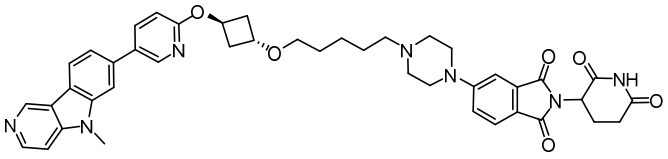
				Hz, 1H), 8.80-8.02 (m, 2H), 7.77 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.24 (br, 3H), 3.62 (br, 9H), 3.55 (s, 3H), 3.17-.3.25 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.38-2.62 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 1H).
61		C	796.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.22 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.08 – 5.16 (m, 1H), 4.95 (s, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.91

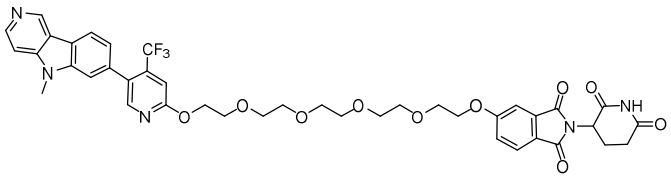
				– 3.00 (m, 2H), 2.58 – 2.91 (m, 9H), 2.12 – 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.57 (s, 2H).
62		C	714.3	^{1}HNMR(400 MHz, MeOD): δ 9.27 (s, 1H), 8.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.47 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 5.06-5.12 (m, 1H), 4.42 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.07 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 3H), 2.51-2.75 (m, 13H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 3H), 1.82-1.84 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 6H).
63		C	796.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (s, 1H), 8.45 (s, 1H),

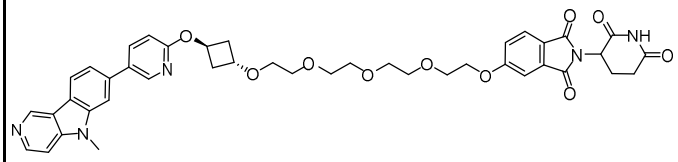
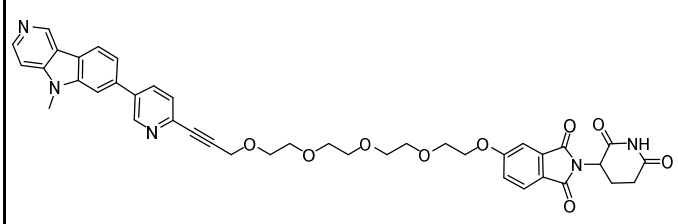
				8.23(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.06–5.08 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11–4.15 (m, 2H), 3.90–3.94 (m, 4H), 3.70–3.74 (m, 2H), 3.03–3.06 (m, 2H), 2.82–2.88 (m, 4H), 2.71–2.75 (m, 6H), 2.51–2.55 (m, 3H), 2.05–2.25 (m, 2H), 1.82–1.86 (m, 2H), 1.61–1.63 (m, 2H), 1.51–1.52 (m, 2H).
64		C	791.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71–7.78 (m, 2H), 7.68

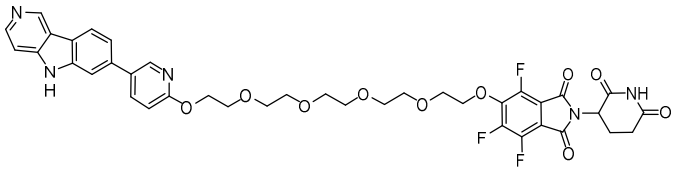
				(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.06–5.14 (m, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.58–3.03 (m, 15H), 2.04 (m, 3H).
65		C	757.5	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ :* 11.80 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 3H), 8.11 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.35 (t,

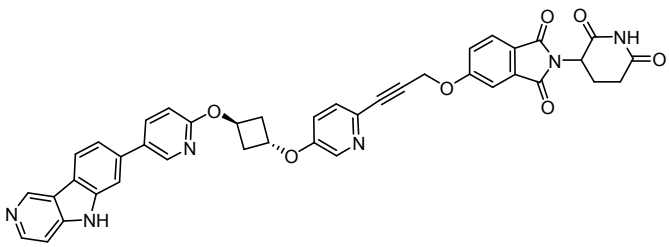
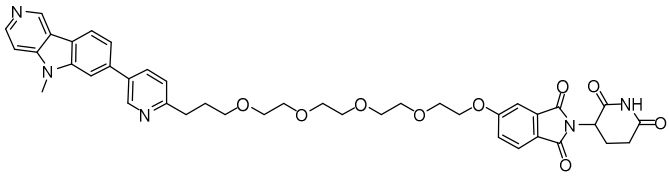
				J=6.4 Hz, 1H), 4.17 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.37 (d, *J*=6.0 Hz, 4H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.53 - 1.38 (m, 6H).
66		C	783.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13.21 (s, 1H), 11.08 (s, 2H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.95 – 2.83 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 15.7 Hz, 4H), 2.44 (s, 2H), 2.01 (s, 5H), 1.77 (d,

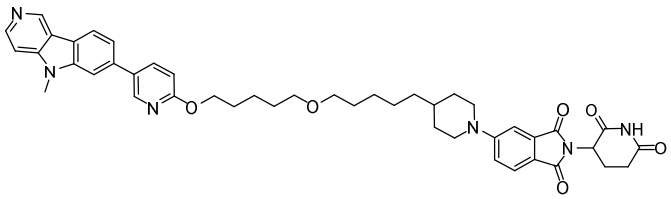
				J = 14.7 Hz, 2H).
67		A	820.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37–8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28–8.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63–7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54–7.56 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18–7.20 (m, 1H), 5.02–5.05 (m, 1H), 4.62–4.64 (m, 2H), 4.17–4.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88–3.90 (m, 2H), 3.82–3.84 (m, 2H), 3.61–3.71 (m, 13H), 2.55–2.81 (m, 3H), 2.95–2.99 (m, 1H).
68		C	756.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.12 (s,1H), 9.37(s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.0 Hz,1H), 8.33 (d, J =12.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68–7.60 (m, 3H), 7.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.0 Hz,

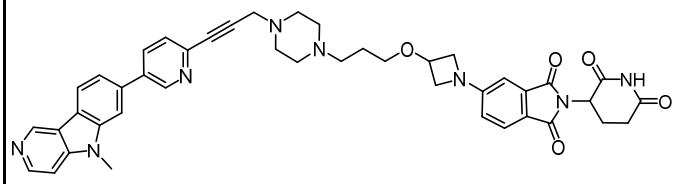
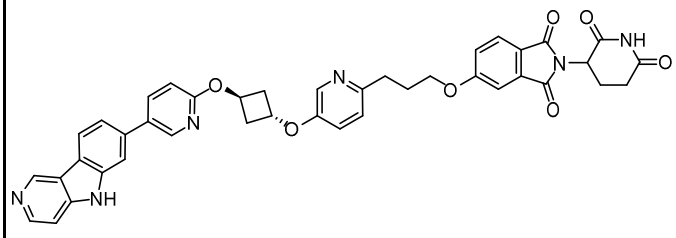
				4.0Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.0 Hz, 8.0Hz, 1H), 4.20–4.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.46 (s, 6H), 2.88–2.84 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 7H), 2.43–2.32 (m, 6H), 2.02–1.98 (m, 1H), 1.57–1.49 (m, 4H), 1.38–1.34 (m, 2H).
69		A	820.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46–7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15–7.19 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.95–4.99 (m, 1H), 4.45–4.47 (m, 2H), 4.15–4.18 (m, 2H), 3.77–3.82 (m, 7H), 3.54–3.62 (m, 9H), 2.45–2.77 (m, 3H), 1.91–1.95 (m, 1H), 1.12–1.16 (m, 1H).

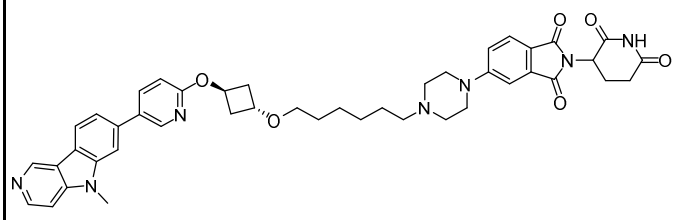
70		A	778.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.10 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.64–3.48 (m, 10H), 3.45 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.45–2.40 (m, 2H), 2.37–2.30 (m, 2H), 2.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H).
71		A	746.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H),

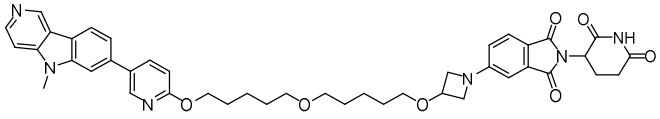
				8.11 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 5.08–5.12 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.31 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.53–3.79 (m, 12H), 1.95–2.08 (m, 2H).
72		C	792.5	^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 13.19 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.62–8.68 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01–8.02 (m, 2H), 7.80–7.81 (m, 1H), 7.15–7.28 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15–5.23 (m, 1H), 4.43–4.45 (m, 2H), 3.77–3.89 (m, 4H), 3.49–3.60 (m, 12H), 2.86–3.05 (m, 3H), 1.99–2.01 (m, 1H).

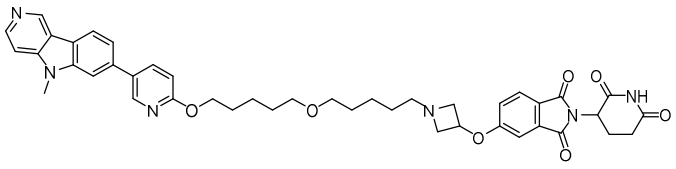
73		A	719.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 2.04-2.07 (m, 1H), 2.57-2.77 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.39-5.48 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz ,1H), 8.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz ,1H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).
74		A	750.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 9.65 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.67–8.73 (m, 2H), 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1 H), 7.83 (s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.59–7.71 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H),

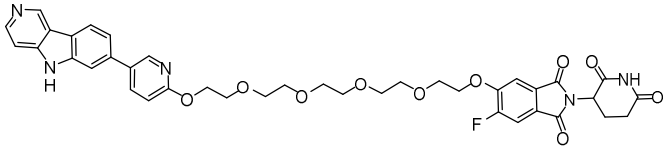
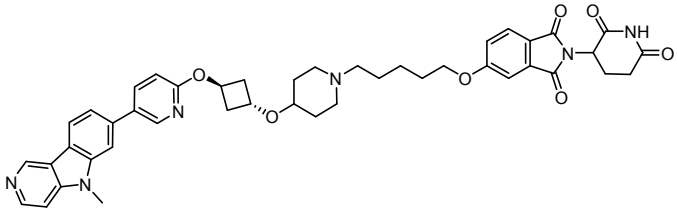
				4.93–4.96 (m, 1H), 4.10 (s, 5H), 3.87 (s, 1H), 3.55–3.76 (m, 18H), 3.26 (s, 2H), 2.12–2.16 (m, 2H).
75		C	771.6	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.07 (s, 1H), 9.38 - 9.32 (m, 1H), 8.66 - 8.63 (d, *J* = 12 Hz 1H), 8.50 - 8.48 (m, *J* = 8 Hz 1H), 8.36 (s, 2H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.95 (s, 5H), 3.34 (s, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.99 - 2.78 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 5H), 1.28 (s, 4H), 1.22 - 1.05

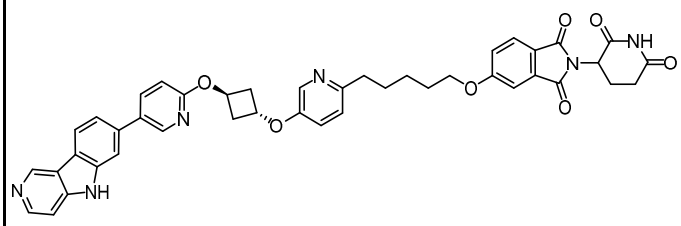
				(m, 4H).
76		C	751.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45-8.52 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27-8.31(m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61-7.98 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.57(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.41(m, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 2.66-2.86 (m, 11H), 2.02-2.03 (m, 3H).
77		C	723.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): *δ* 9.56 (s,1H), 8.54–8.56 (m, 2H), 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* =

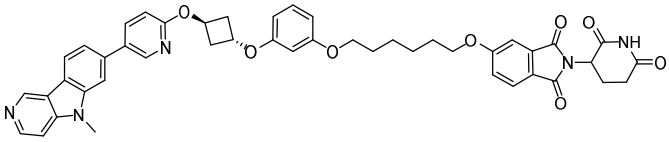
				8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76–7.78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.48–5.52 (m, 1H), 5.32–5.34 (m, 1H), 5.18–5.22 (m, 1H), 5.06–5.10 (m, 1H), 4.25–4.28 (m, 2H), 3.21–3.23 (m, 3H), 2.78–2.81 (m, 5H), 2.67–2.70 (m, 2H), 2.30–2.33 (m, 2H), 2.17–2.19 (m, 1H), 1.97–2.07 (m, 3H).
78		C	770.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.08 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.64 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68–7.48 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.07

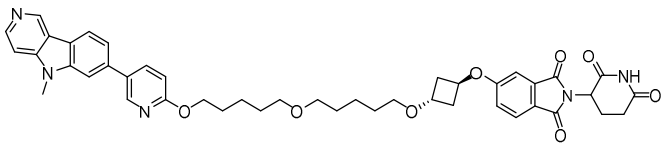
				(dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 3H), 3.36–3.23 (m, 5H), 2.95–2.83 (m, 1H), 2.43–2.28 (m, 6H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.79–1.73 (m, 1H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 7H).
79		A	759.6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.16–4.26 (m, 2H), 3.83–3.98 (m,

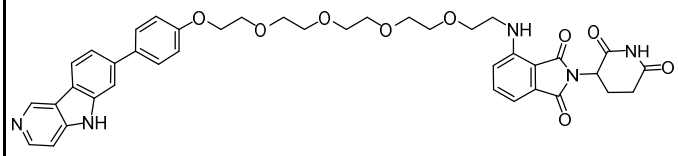
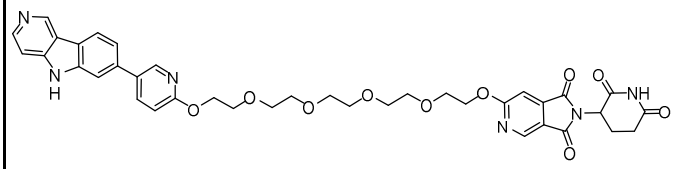
				4H), 3.44 (m, 4H), 2.63–2.92 (m, 3H), 2.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.79–1.89 (m, 3H), 1.44–1.70 (m, 10H).
80		A	759.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.86 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.64 (br, 1H), 2.55 (br, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.06–1.96 (m, 3H), 1.81–1.70 (m, 3H),

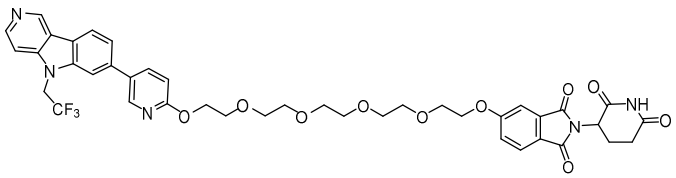
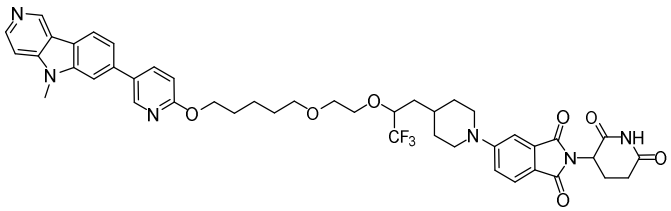
				1.60–1.40 (m, 8H).
81		A	756.5	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82–7.83 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37–7.45 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92–4.95 (m, 1H), 4.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.89–3.91 (m, 4H), 3.67–3.75 (m, 12H), 2.74–2.92 (m, 3H), 2.12–2.16 (m, 1H).
82		C	771.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d,

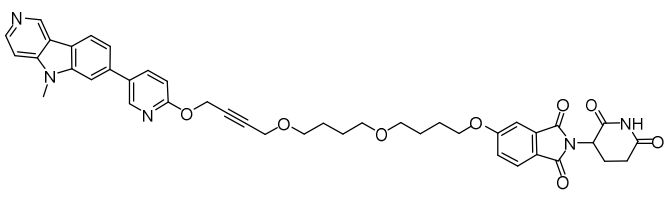
				J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.36 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 4H), 1.60 – 1.34 (m, 6H).
83		C	751.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.58 (s,1H), 8.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.54–8.55 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12–8.17 (m, 2H), 7.97–8.01 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79–7.83 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.50–5.53 (m, 1H), 5.22–5.24 (m, 1H), 5.12–5.14

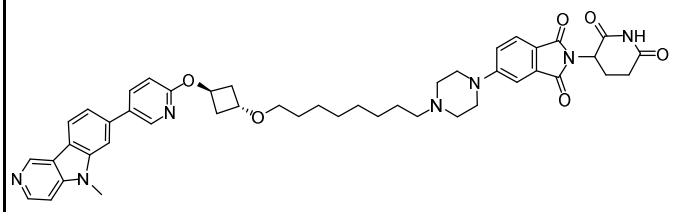
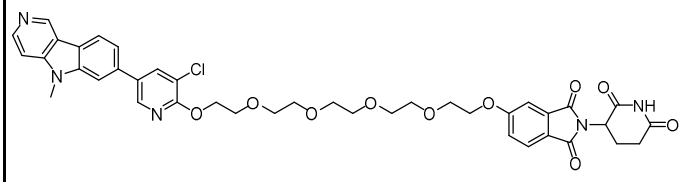
				(m, 1H), 4.18–4.21 (m, 2H), 3.04–3.07 (m, 2H), 2.74–2.84 (m, 7H), 2.18–2.20 (m, 1H), 2.09–2.13 (m, 1H), 2.02–2.06 (m, 1H), 1.85–1.95 (m, 4H), 1.55–1.65 (m, 4H).
84		C	794.5	1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.34 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.21-8.48 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.39-6.51 (m, 3H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.94-4.96 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 5H), 3.22-3.24 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 7H), 2.14-2.16 (m, 1H), 1.82-1.86 (m,

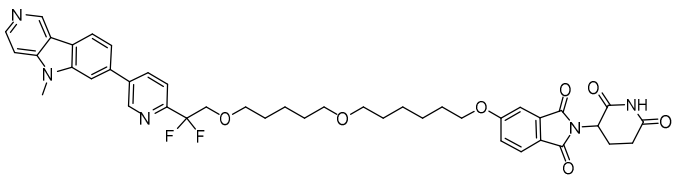
				4H), 1.54-1.57 (m, 4H).
85		A	774.6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.32 (s, 1H), 8.58–8.59 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16–8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89–7.91(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74–7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47–7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06–7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84–6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.35–4.38 (m, 2H), 4.21 (s,1H), 3.90 (s, 3H), 3.35–3.49 (m, 7H), 2.68–2.95 (m,3H), 2.44–2.51 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.56–1.68 (m, 9H), 1.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

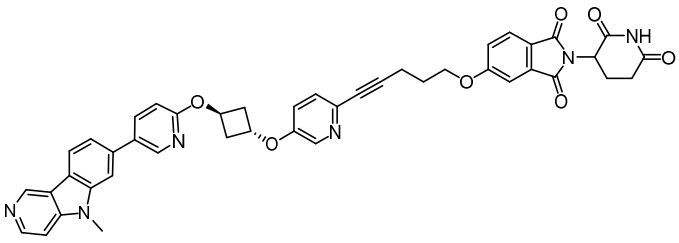
86		C	736.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.28 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35－7.57 (m, 6H), 6.94－6.96 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.88－4.90 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60－3.86 (m, 17H), 3.31－3.34 (m, 2H), 2.66－2.86 (m, 3H), 2.03－2.05 (m, 1H).
87		C	739.5	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 9.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37–8.39 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40–7.45 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.94–4.99 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.86–3.91 (m, 4H), 3.66–3.75 (m, 12H), 2.73–2.92 (m, 3H), 2.20–2.22 (m, 1H).

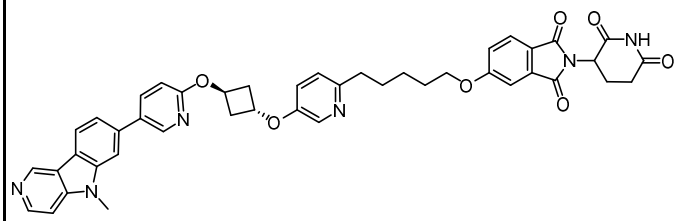
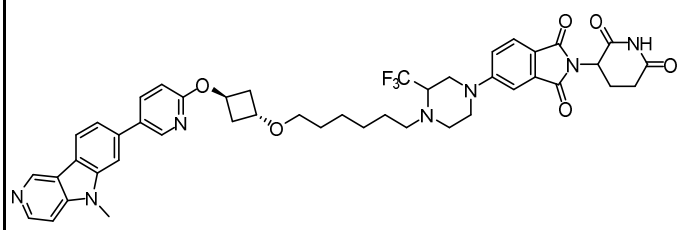
88		A	820.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87–7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87–4.92 (m, 3H), 4.55 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 3.66–3.73 (m, 12 H), 2.76–2.87 (m, 3H), 2.09–2.16 (m, 1H).
89		C	841.6	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s,

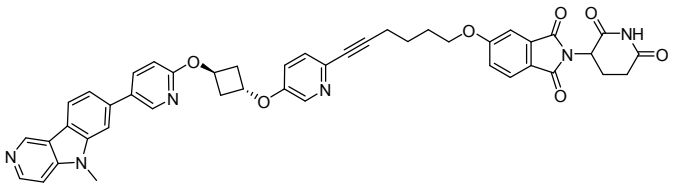
				1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J*=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.14 (br s, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J*=5.6, 10.8 Hz, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.63 - 1.15 (m, 9H).
90		A	744.5	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.98-5.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H),

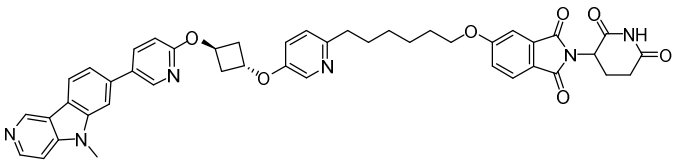
				4.07-4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.44-3.54 (m, 7H), 2.76-2.87 (m, 3H), 2.18-2.23 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.72-1.75 (m, 4H).
91		C	798.6	1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 2H), 8.33-8.34 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 13H), 2.69-2.71 (m, 6H), 2.50-2.52 (m, 4H), 2.03-2.18 (m, 5H), 1.59-1.60 (m, 6H).
92		A	786.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.32 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4

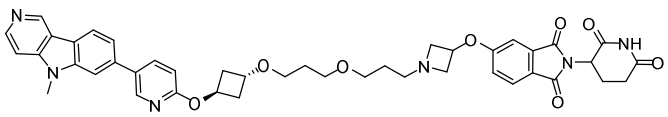
				Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27－7.34 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.92－4.96 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.89－3.94 (m, 8H), 3.68 － 3.78 (m, 11H), 2.72 － 2.90 (m, 3H), 2.01－2.12 (m, 1H).
93		C	782.5	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.35 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01-8.09(m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31(d, *J* =5.2 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.09(dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.85-4.90 (m, 1H), 4.10(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.87(s,

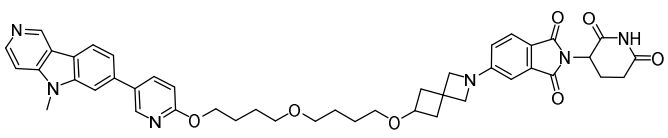
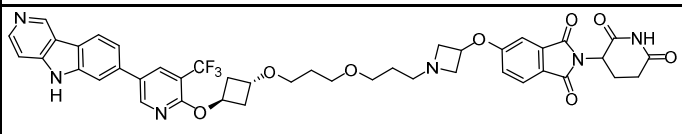
				3H), 3.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.27-3.32 (m, 4H), 2.65-2.85(m, 3H), 2.04-2.08 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 4H), 1.45-1.52 (m, 8H), 0.75-0.85(m, 4H).
94		C	761.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11.04(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.58(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.16(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.78(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.33(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.22(m, 1H), 6.92(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 5.01-5.37(m, 2H), 4.25(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 2.43-2.65(m, 9H), 1.98(t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

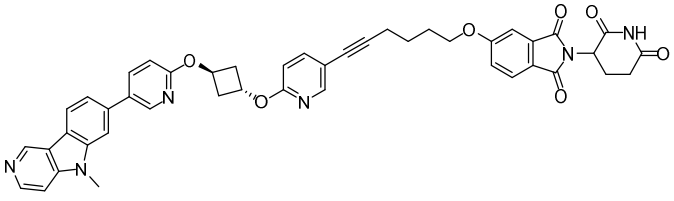
95		C	765.5	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 9.32(s, 1H), 8.59(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.20(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.94(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56(s,1H), 7.49(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32(s, 2H), 7.17(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.87(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 4.94-4.97(m, 2H), 4.08(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.73-2.92(m, 8H), 2.13-2.15(m, 2H), 1.86-1.88(m, 2H), 1.78-1.80(m, 2H), 1.46-1.54(m, 2H).
96		B	838.6	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d6 *δ :* 11.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.19

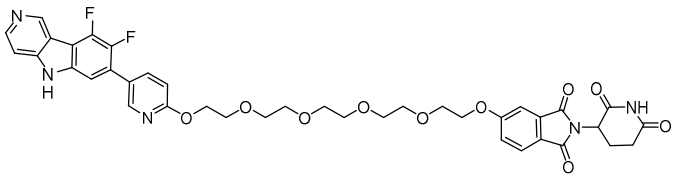
				(dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.21 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.72 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.53 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.07 - 2.75 (m, 4H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.50 (td, J=7.0, 13.8 Hz, 4H), 1.33 (s, 4H).
97		B	775.5	1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.42-8.48 (m, 2H), 8.17-8.23 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.34

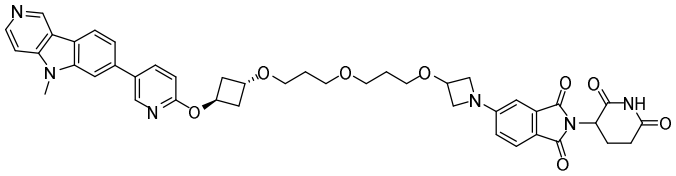
				(s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.05-7.17 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.96-4.98 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.73-2.88 (m, 8H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 3H), 1.81-1.85 (m, 2H).
98		B	779.5	1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.53-5.55 (m, 1H), 4.97-5.01 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.71-2.88 (m, 8H), 2.51-2.53 (m, 1H), 2.02-2.21

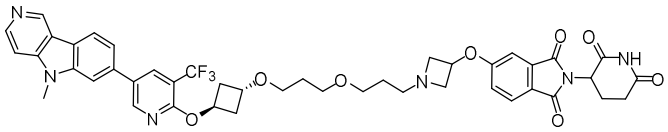
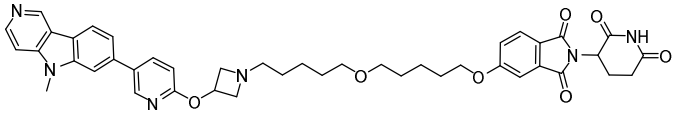
				(m, 4H), 1.62-1.85 (m, 4H), 1.51-1.56(m, 4H), 0.82-0.92(m, 2H).
99		A	773.5	1H NMR (400 Hz, DMSO-d6): δ 1.40-1.56 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.83-2.09 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 3H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H),3.37-3.52 (m, 8H), 3.77 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.29-5.37 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).

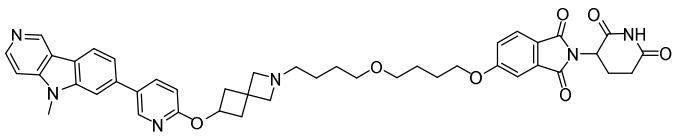
100		C	771.6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65-1.67 (m, 6H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.68-2.90 (m, 3H), 3.37-3.53 (m, 5H), 3.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 4.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.90-4.94 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.85(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).
101		A	827.5	1H NMR (400 Hz, D6-DMSO): δ 1.56-

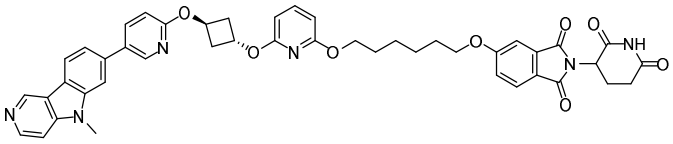
				1.59 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 3H), 2.50-2.67 (m, 3H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 9H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.05-5.13 (m, 2H), 5.46-5.49 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.86 (s, 1H).
102		C	775.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 8H), 2.83-2.94 (m,

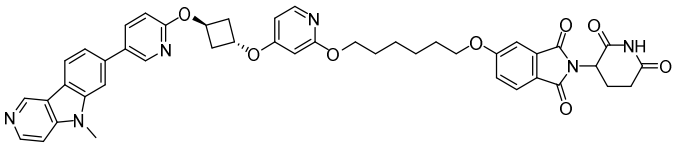
				1H), 3.96 (s, 3H), 4.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.12 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 5.31-5.52 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.75-7.58 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10-8.28 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H),11.11 (s, 1H).
103		ND	774.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.46 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.54 –

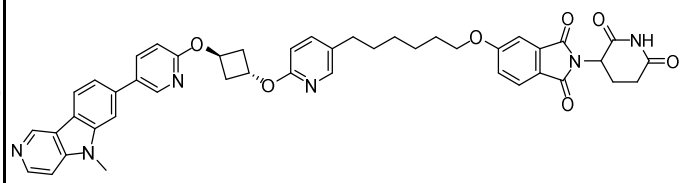
				4.45 (m, 2H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 370-3.65 (m, 12H), 2.86 – 2.62 (m, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H).
104		A	773.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.73-1.79 (m, 4H), 1.97-1.99 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 3.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.43-3.49 (m, 6H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.62-6.64 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59-6.72 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.4 Hz,

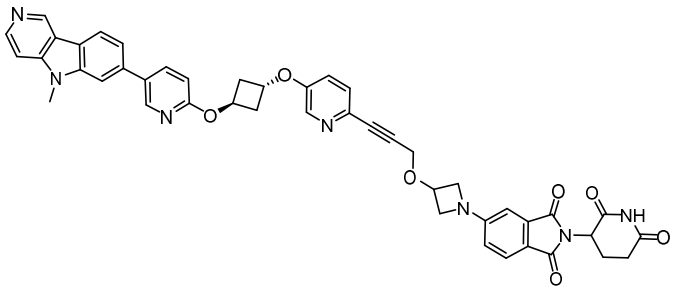
				1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).
105		A	841.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.56-1.60 (m, 2H), 1.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.55-2.66 (m, 3H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 6H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.17-4.20 (m, 1H), 5.06-5.12 (m, 2H), 5.47-5.49 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.50-8.53 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).
106		B	759.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.54-1.68 (m, 10H), 1.84-

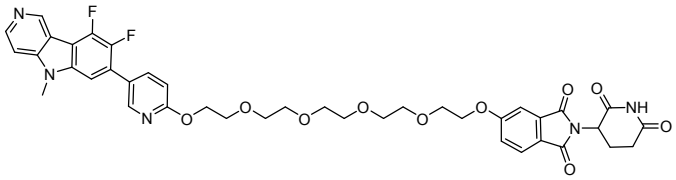
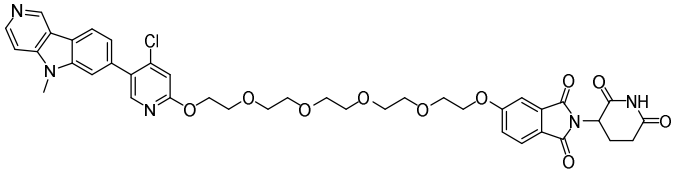
				1.88 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.77-2.93 (m, 5H), 3.40-3.45 (m, 4H), 3.64-3.75 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 5.41-5.50 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H).
107		C	771.6	1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.61-1.65 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.78-3.01 (m, 6H), 3.44-3.49

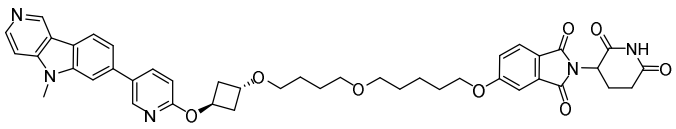
				(m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.34(s, 1H).
108		C	795.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 1.43-1.44 (m, 4H), 1.70-1.74 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H),

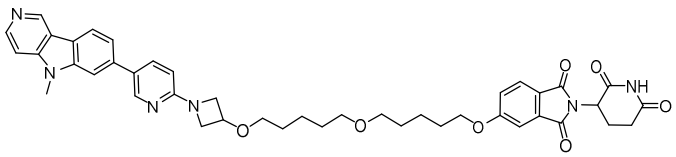
				5.30-5.35 (m, 1H), 5.39-5.45 (m ,1H), 6.34-6.37 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz ,1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).
109		C	795.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 1.47 (s, 4H), 1.72-1.78 (m, 4H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.88-2.89 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.96 (s ,2H), 4.18-4.23 (m ,3H), 5.04-5.12 (m, 2H), 5.42 (br,1H), 6.19 (s ,1H), 6.55-6.56 (m,1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz ,1H), 7.34(d,

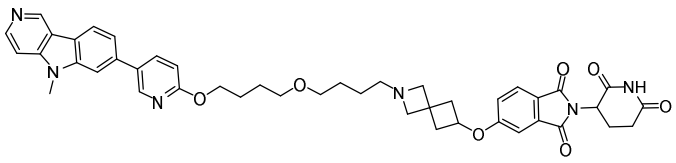
				J = 7.2 Hz,1H), 7.41 (s, 1H), 6.63(s, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
110		C	779.5	^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6): δ 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.52-1.61 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 3H), 2.54-2.70 (m, 6H), 2.89 (t, J = 16.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 5.36-5.43 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H),7.60-7.64 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97

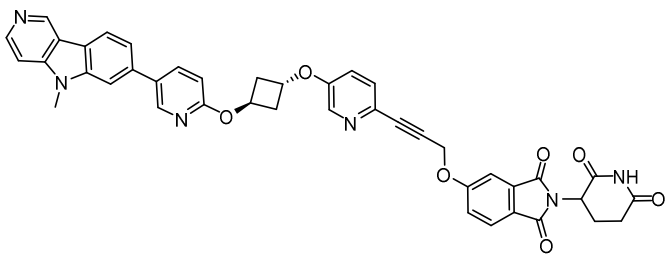
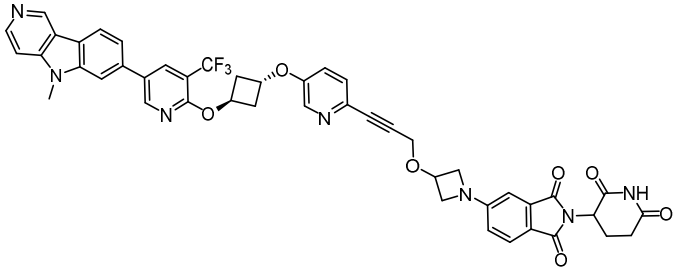
				(dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
111		C	788.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.98-2.02 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 6H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 5H), 4.31-4.34 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.04-5.13 (m, 2H), 5.42-5.48 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.69-7.01 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

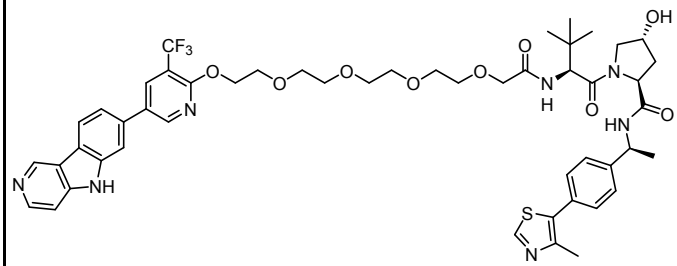
112		A	788.5	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 11.09(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.07(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.73(m, 2H), 7.75(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.34(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.08-5.13(m, 1H), 4.46(d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.30-4.34(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.79(s, 4H), 3.60(s, 4H), 3.56(s, 4H), 3.53(s, 4H), 2.85-2.88(m, 1H), 2.61(s, 2H).
113		C	786.5 [788.5]	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34

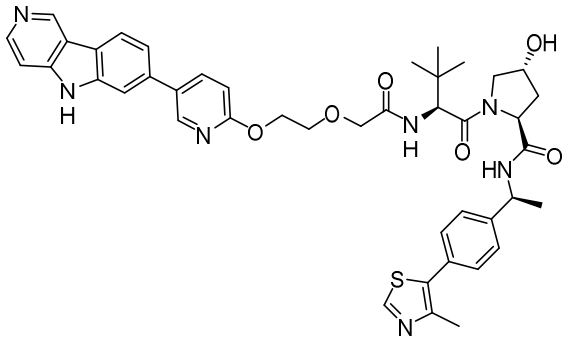
				(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.23-4.21 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.54-3.46 (m, 12 H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 3H).
114		C	760.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.52-1.59 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 5H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 4H), 2.71-2.92 (m, 4H), 3.39-3.49 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.94 (dd, *J* = 5.2,12.0Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 2.0, 8.0Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4

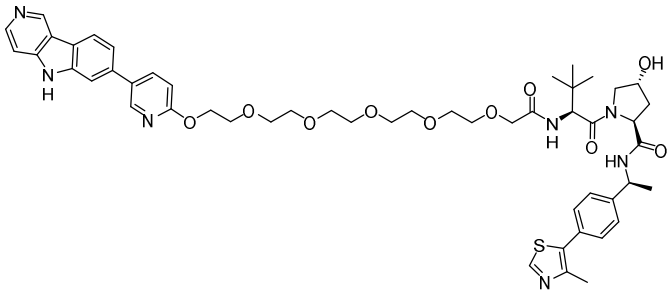
				Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).
115		C	759.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.34-1.38 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 8H), 1.74-1.77 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 7H), 3.77-3.81 (m ,2H), 3.96 (s ,3H), 4.15 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.8Hz, 1H), 6.52(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.0Hz ,1H),7.39 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.0 Hz,1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz,1H), 7.91(s, 1H), 8.01

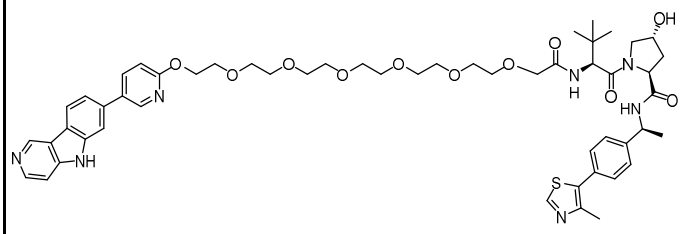
				(dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).
116		C	771.6	1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.39-1.42 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 3H), 2.75-2.90 (m, 5H), 3.42-3.45 (m, 3H), 3.61-3.71 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.35 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.78-4.82 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.65(s, 1H),

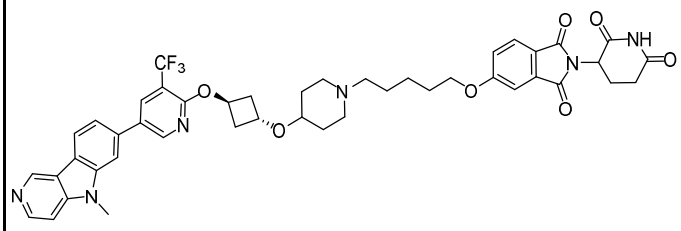
				9.34(s, 1H), 11.11(s, 1H).
117		C	733.4	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD):δ 1.92-1.94 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.97-5.02 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.37 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H).
118		C	856.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.98-2.03 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.70-2.87 (m, 5H), 4.01-4.04 (m, 4H), 4.29-

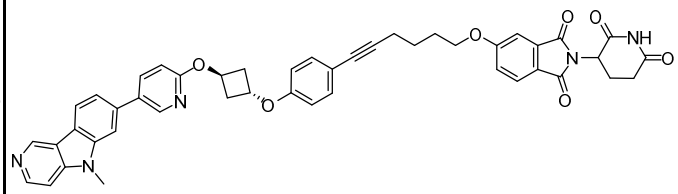
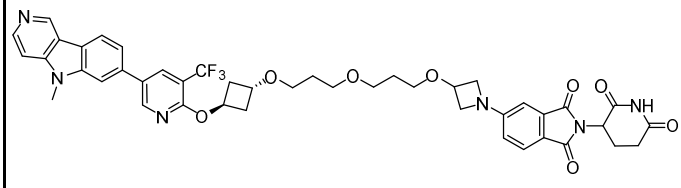
				4.34 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 2H), 5.65-5.70 (m, 1H), 6.53-6.55 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 8.19-8.30 (m, 3H), 8.60-8.64 (m, 2H), 9.38 (s, 1H).
119		C	990.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93 (s, 9H), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.77-1.78 (s, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 14H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.58-4.63 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 5H),

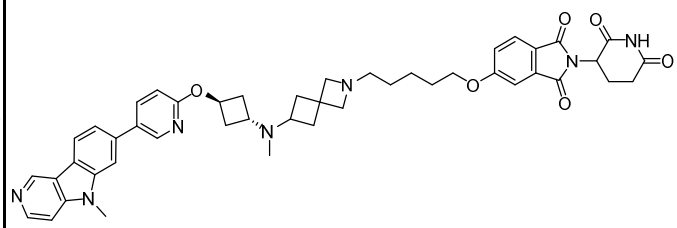
				7.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42-8.45 (m, 3H), 8.85 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.92 (s, 1H).
120		C	790.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.95 (s, 9H), 1.37-1.47 (m, 3H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.16-3.17 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 3H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 5.10-5.17 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H),

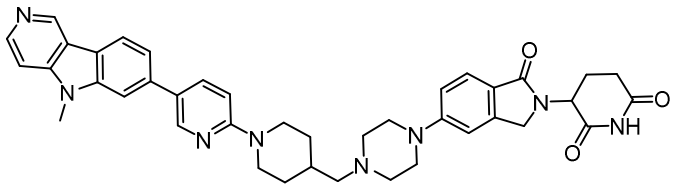
				8.32 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.90-11.98 (m, 1H).
121		B	966.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 0.93 (s, 9H), 1.36-1.47 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 3.23-3.60 (m, 16H), 3.79 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.42-4.46 (m, 3H), 4.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.37-8.43 (m, 2H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.28 (s, 1H).

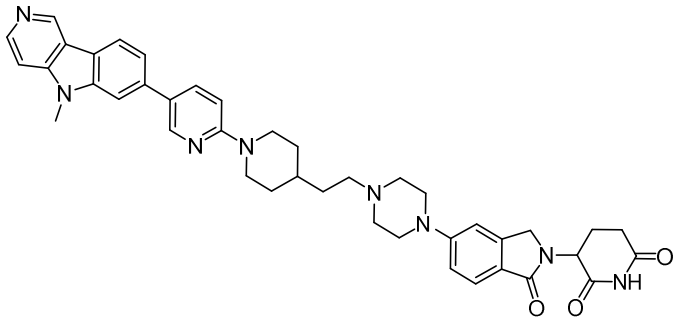
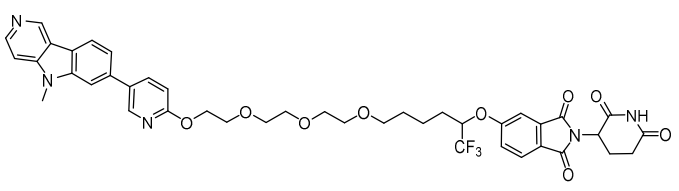
122		C	1010.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 0.93 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.73-1.80 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 3.51-3.60 (m, 20H), 3.78 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.42-4.46 (m, 3H), 4.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.79 (s, 1H).

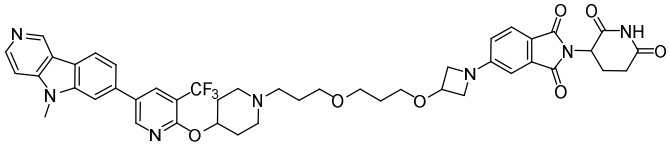
123		C	839.6	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11.11(s, 1H), 9.39(s,1H), 8.91(s,1H), 8.51(s,1H), 8.36(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.10(s,1H), 7.83(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.34(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42-5.47(m, 1H), 5.09-5.14(m, 1H), 4.36(s, 1H), 4.18(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.24(t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.80-2.91(m, 1H), 2.74-2.76(m, 2H), 2.40-2.46(m, 4H), 2.32(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05-2.07(m, 4H), 1.76-1.82(m, 4H), 1.44-1.48(m, 4H).

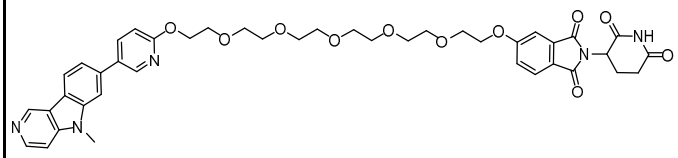
124		C	774.5	1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (m, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.97-4.94 (m, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.88-2.69 (m, 8H), 2.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H).
125		C	841.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.85-1.90 (m, 4H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.44-2.57 (m, 4H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.53-

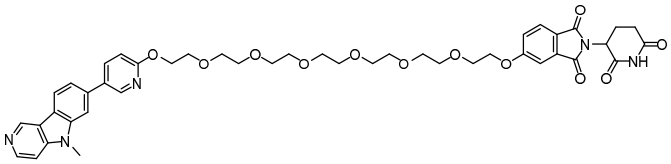
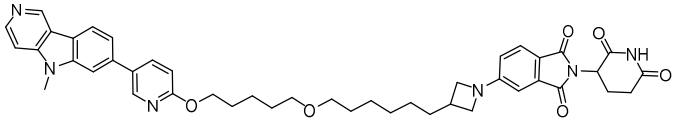
				3.56 (m, 6H), 3.88-3.91 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 3H), 4.47-4.48 (m, 1H), 4.90-4.94 (m,1H), 5.53-5.55 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.47 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.23-8.28 (m, 2H), 8.60 (s, 2H), 9.41 (s, 1H).
126		B	796.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.42-1.51 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 5H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 3H), 3.98-4.11 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 4.17-4.23 (m, 3H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.84-7.89

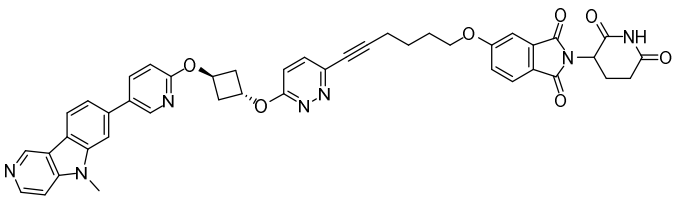
				(m, 1H), 8.22-8.32 (m, 3H), 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.05 (brs, 1H), 10.51 (brs, 1H), 11.11 (s, 1H).
127		C	683.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11-1.23 (m, 4H), 1.82-1.99 (m, 4H), 2.30-2.39 (m, 3H), 2.60 (br, 4H), 2.86-2.94 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (br, 1H), 4.21 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.32-4.41(m, 3H), 5.05 (dd, *J* = 13.2 Hz ,1H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz ,1H), 706-7.08 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.0 Hz,1H),7.95 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.64

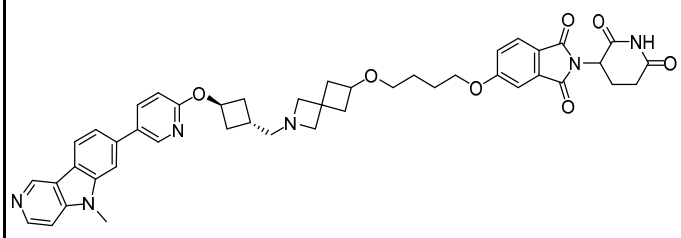
				(s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).
128		C	697.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.16-1.23 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.61 (br, 1H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.38-2.41 (s, 3H), 2.51-2.56 (m, 4H), 2.82-2.90 (m, 3H), 3.29-3.33 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 3H), 5.02-5.08 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05-7.06 (m, 2H), 7.50-7.69 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).
129		C	818.5	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d,

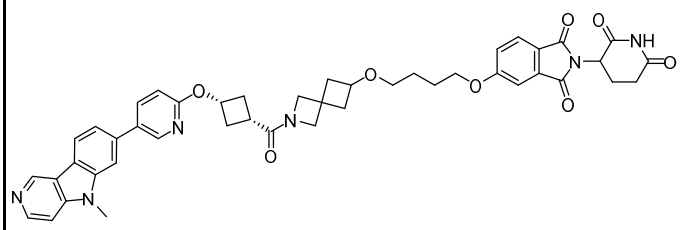
				J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 5H), 3.55-3.80 (m, 9H), 3.39-3.50 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 6H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H).
130		B	854.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.74-1.80 (m, 4H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.67-2.91 (m, 4H), 3.41-3.50 (m, 8H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz,

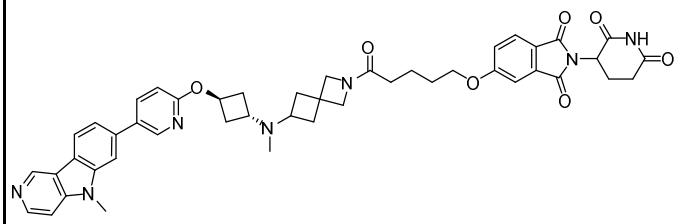
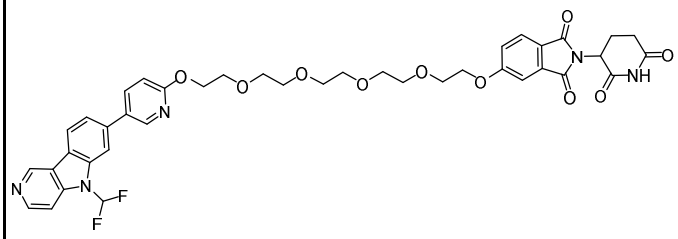
				1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 3 H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).
131		A	796.5	1H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 1.99-2.05 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 16H), 3.77 (d, J = 3.6 Hz ,4H), 4.02 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 4.45 (t, J = 3.6 Hz ,2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz ,1H), 7.32-7.35 (m ,1H), 7.41 (d, J = 0.8 Hz ,1H), 7.70(d, J = 8.0 Hz,1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.20-8.23 (m ,1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J =

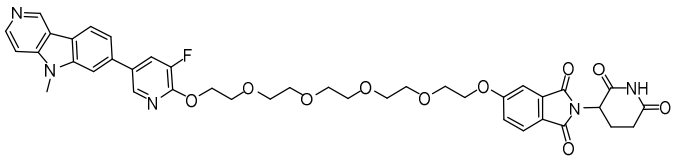
				6.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
132		A	840.6	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.01-2.05 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 20H), 3.75-3.79 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.27-4.29 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
133		A	757.6	1H NMR (400 Hz, D6-DMSO): δ 1.24-1.35 (m, 7H),1.46-1.57 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.98-

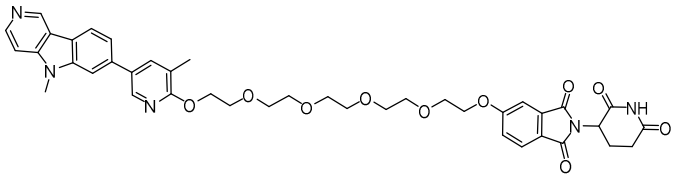
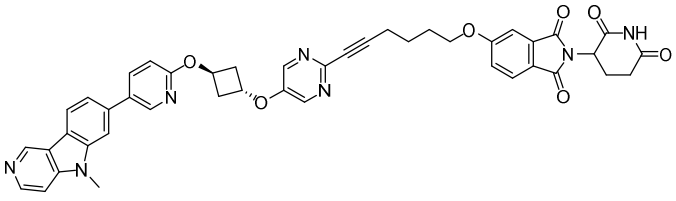
				2.01 (m, 3H), 2.57-2.74 (m, 3H), 2.81-2.99 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.03-5.06 (m, 1H), 6.54-6.66 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.57-7.71 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).
134		B	776.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.74-1.78 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 4H),2.68-2.71 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.23-4.27 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 5.45-5.48 (m, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24-

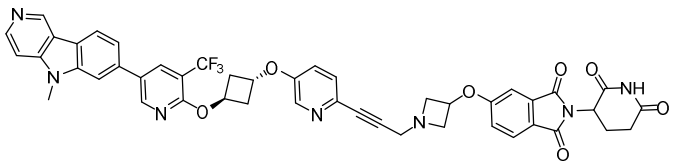
				7.26 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s,1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.49-8.51(m, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.37(s, 1H), 11.12 (s, 1H).
135		B	783.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): 1.60-1.80 (m, 6H), 1.92-2.07 (m, 5H), 2.16-2.26 (m, 3H), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.05-5.27 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0

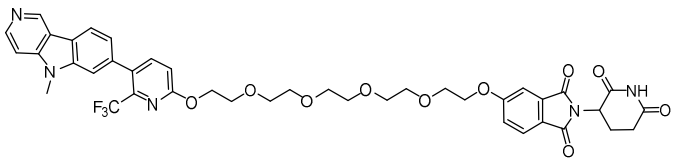
				Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
136		C	797.5	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.65 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 4H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.44-2.46 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 4H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 5.10-5.14 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

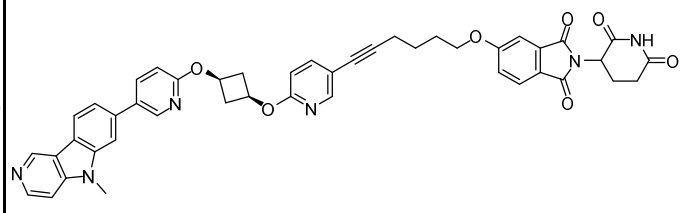
137		C	810.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.58-1.63 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 3H), 2.33-2.47 (m, 8H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 3H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 4.13-4.18 (m, 3H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.25-5.28 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.57-8.67 (m, 2H), 9.49 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
138		B	788.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.01-2.04 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 12H), 3.78

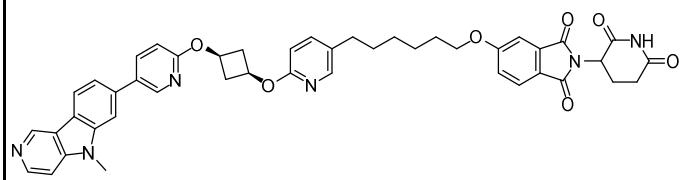
				(s, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz ,1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz ,1H), 7.43 (s, 1H), 7.76-7.83(m, 3H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.36-8.50 (m, 2H), 8.61-8.65(m, 2H), 9.49 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
139		B	770.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-6): δ 2.00-2.03 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.52-3.60 (m, 12H), 3.80 (d, *J* = 19.2 Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 4.0 Hz ,1H), 8.13 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (d,

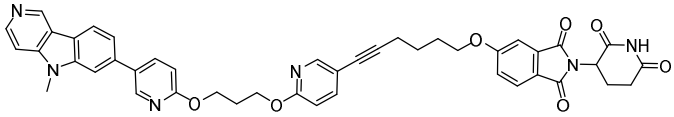
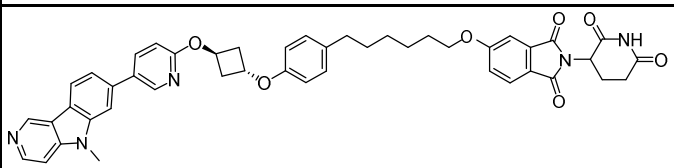
				J = 4.8 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
140		A	766.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.99-2.05 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 3.48-3.65 (m, 12H), 3.74-3.83 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.44-4.50 (m, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
141		C	776.5	1H NMR (400 Hz, DMSO-d6): δ 1.72-1.78 (m, 2H), 1.91-2.10 (m, 4H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.67-

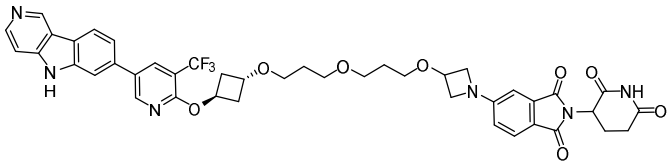
				2.72 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.11-5.18 (m, 2H), 5.41-5.48 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H),8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
142		C	856.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.90-1.94 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.89 (m, 2H), 4.95-5.01 (m,

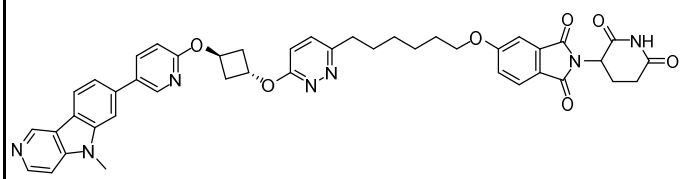
				2H), 5.24 (t, *J* = 4.6Hz, 1H), 5.53-5.59 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.28-8.30 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H).
143		B	820.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.01-2.06 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 6H), 3.47-3.51 (m, 4H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.70 (br, 2H), 3.78-3.81 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.21 (br, 2H), 4.52 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz ,1H), 7.34 (s,1H), 7.64 (t, *J* = 6.8 Hz ,2H), 7.69

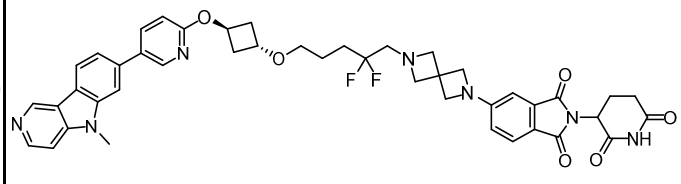
				(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
144		C	775.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.68-1.75 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.94-5.05 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.70 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.19-8.21 (m,

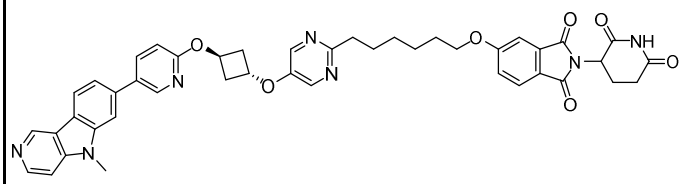
				2H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.38 (m, 1H),11.12 (s, 1H).
145		C	779.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.32-1.38 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 4H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 5H), 4.91-5.06 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20-8.28 (m, 3H), 8.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.71-8.76

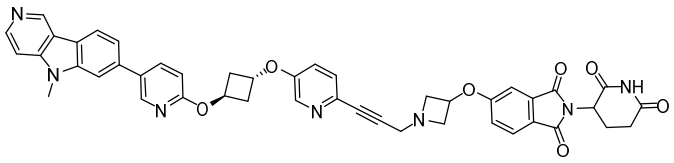
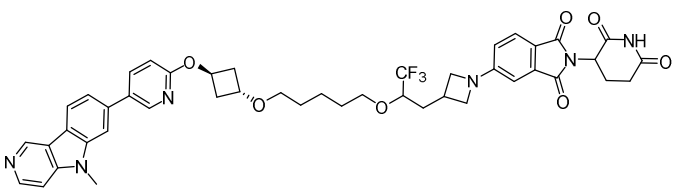
				(m, 2H), 9.80 (s, 1H),11.12 (s, 1H).
146		C	763.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.67-1.75 (m, 2H), 1.87-197 (m, 2H), 2.03-2.07(m, 1H), 2.20-2.23(m, 2H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42-4.49 (m, 4H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.69 (m, 3H), 7.82 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
147		C	778.5	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 9.32(s, 1H), 8.58(d, *J* = 5.6

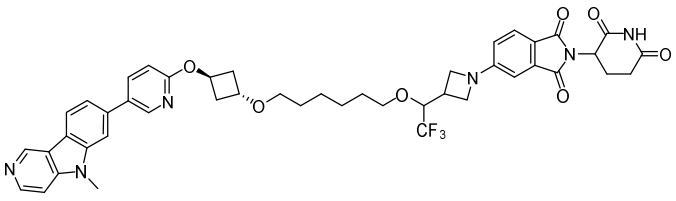
				Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.21(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.92(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32(s, 2H), 7.17(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 4.94(s, 2H), 4.07(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.68-2.88(m, 8H), 2.57(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01(s, 2H), 1.83(t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.62-1.65(m, 2H).
148		B	827.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.73-1.79 (m, 4H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.44-2.46 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.37-

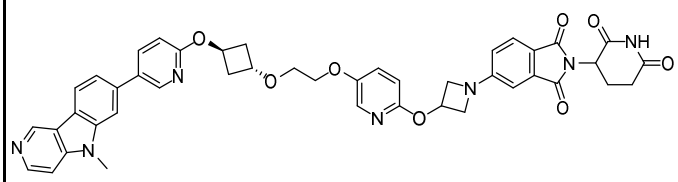
				3.49 (m, 8H), 3.81-3.84 (m, 2H), 4.17-4.25(m, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.471-8.43 (m, 2H), 8.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* =4.8 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 12.44 (s, 1H).
149		B	780.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ1.36-1.49 (m, 4H), 1.66-1.77 (m, 4H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 6H), 2.81-2.94 (m, 3H), 3.16-3.17 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.15-4.18 (m, 2H), 5.09-5.14(m, 1H), 5.44-5.53(m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H),

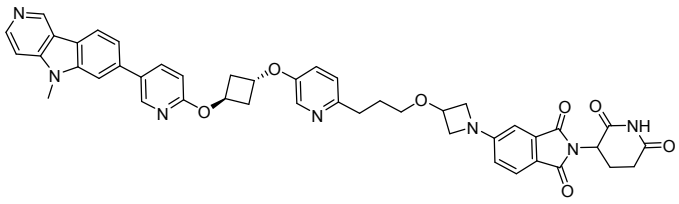
				7.33-7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.81-7.83 (d, *J* = 8.0 Hz,1H), 8.03 (s,1H), 8.22-8.24(m, 1H), 8.35-8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52-8.57(m, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.42(s, 1H), 11.11 (s, 1H).
150		B	804.5	^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ: *δ:* 10.95 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 3H), 6.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.78 (br t, *J*=6.5 Hz, 4H), 3.54 - 3.31 (m,

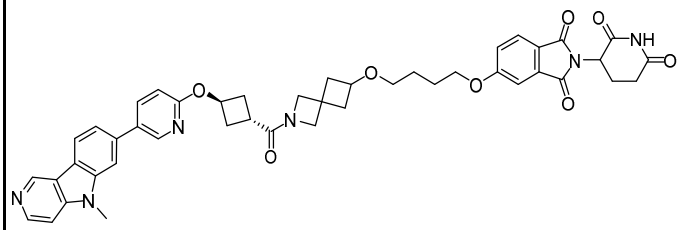
				3H), 3.03 - 2.83 (m, 8H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.71 (br d, *J*=10.7 Hz, 2H).
151		B	780.5	1H NMR (400 Hz, DMSO-d6): δ1.21-1.26 (m, 1H), 1.33-1.48 (m, 4H), 1.69-1.73 (m, 4H), 1.01-2.07 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 5H), 2.79-2.93 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.09-5.13 (m, 2H), 5.41-5.48 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.37-8.45 (m, 3H), 8.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.49 (s, 1H),

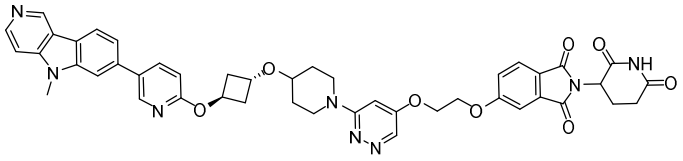
				11.11 (s, 1H),.
152		A	788.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.01-2.06 (m, 1H), 2.53-2.73 (m, 6H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.07-5.14 (m, 3H), 5.42-5.47 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.38 (m, 1H), 11.11 (s, 1H).
153		B	839.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.38-1.41 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 4H), 1.92-1.96 (m, 3H), 2.23-2.45 (m, 5H), 2.82-3.02 (m, 2H), 3.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H),

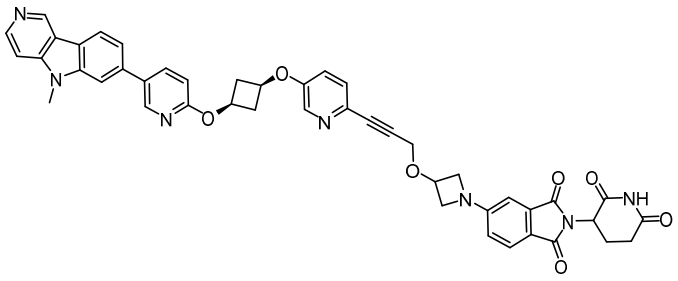
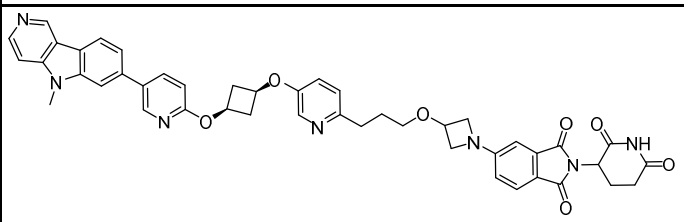
				3.56-3.62 (m, 1H), 3.67-3.79 (m, 3H), 4.04-4.05 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 6H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21-8.25 (m, 3H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
154		C	839.6	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.26 (s, 4H), 1.36-1.37 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98-4.02 (m,

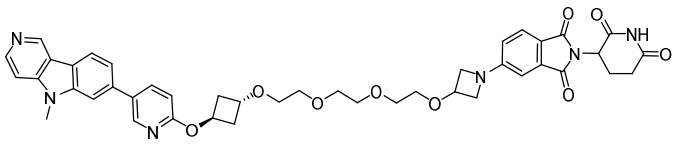
				1H), 4.11-4.22 (m, 3H), 4.33-4.36 (m, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
155		C	794.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.33-2.50 (m,6H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.28-4.33(m, 1H), 4.45-4.49 (m,2H), 4.04 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.2 Hz,1H), 5.31-5.36 (m ,1H), 5.43-5.48 (m,1H), 6.71(dd, J = 2.0

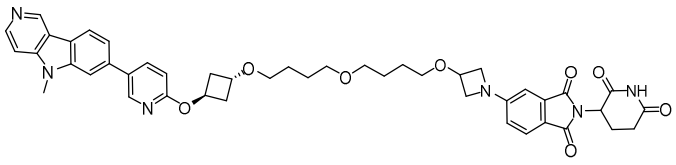
				Hz,1H),6.88 (t, J = 9.2 Hz,2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz,1H), 7.99 (s,1H), 8.18-8.20 (m ,1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz ,1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz,1H), 9.37 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).
156		C	792.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.93-2.01 (m, 3H), 2.54-2.70 (m, 6H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.79-3.81 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 1H), 5.03-5.10 (m, 3H), 5.43-5.46 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.65(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J =

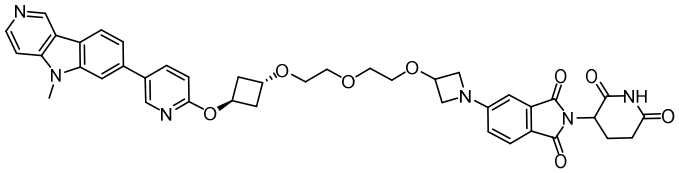
				8.4 Hz, 1H), 8.21-8.30 (m, 4H), 8.55 (d, J = 8 Hz,1H), 8.71-8.79 (m, 2H), 9.77 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
157		C	797.5	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.61-1.66 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 4H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.43-2.45 (m, 3H), 2.55-2.61(m, 3H), 2.56-2.93 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.80-3.88 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.00-4.06 (m, 2H), 4.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz,

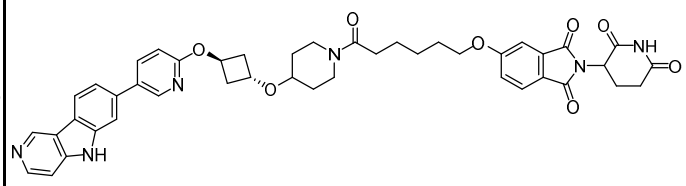
				1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.12 (s, 1H)
158		C	823.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.45-1.47 (m , 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 3H), 2.40-2.44 (m, 4H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.10-4.13 (m, 2H),4.42-4.45 (m, 1H), 4.51-4.58 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H),6.78 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.54 (s,

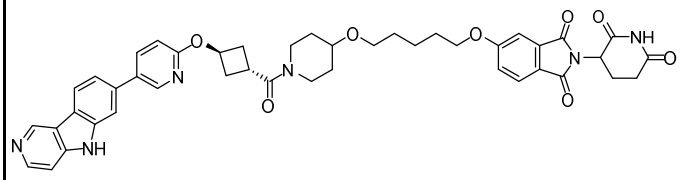
				1H), 11.12 (s, 1H).
159		C	788.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.99-2.03 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 4H), 3.30-3.34 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.66-4.72 (m, 2H), 5.01-5.08 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.99 (s, 1H),8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz,1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
160		B	792.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.88-1.95 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.16-

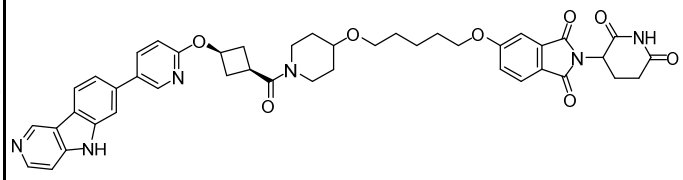
				2.23 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.27 (m, 2H), 4.43-4.48 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.00-5.08 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
161		C	789.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.30-2.36 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 3H), 2.54-

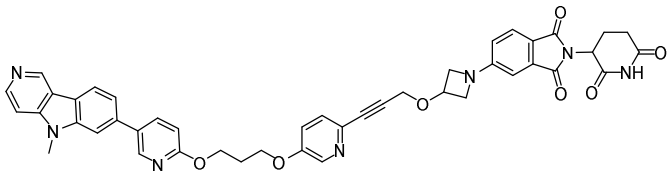
				2.58 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 10H), 3.85 (d, J = 9.2Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.20-4.25 (m, 3H), 4.48-4.50 (m, 1H), 5.04 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz,1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
162		A	801.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.56 (s, 8H), 1.98-2.01 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 6H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 6H), 3.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.18-4.25 (m,

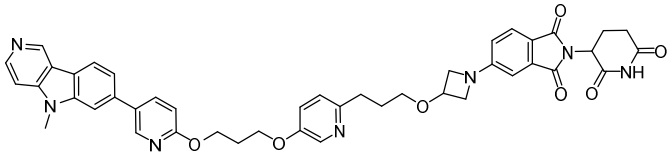
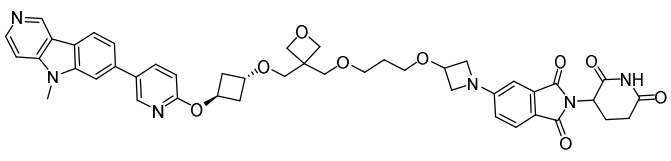
				3H), 4.44 (s, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 5.29-5.33 (m, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
163		C	745.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.94-2.00 (m, 1H), 2.31-2.48 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 6H), 3.84-3.89 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.29-5.35 (s, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m,

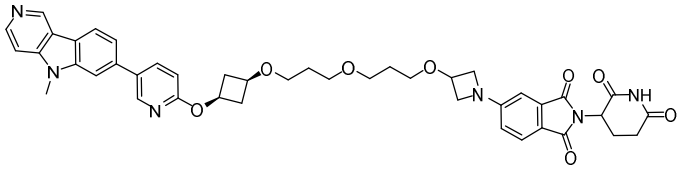
				2H), 7.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
164		C	785.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.52-1.57 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.54-3.72 (m, 3H), 4.00-4.10 (m, 3H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.95 (dd, *J* = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 5.31-5.42 (m, 4H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, *J* =

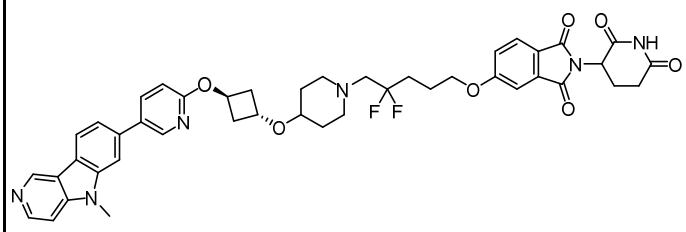
				8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.41-8.45 (m, 2H), 9.23 (s, 1H).
165		C	785.5	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.35-1.38 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 4H), 1.74-1.81 (m, 4H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 3H), 3.41-3.51 (m, 4H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 8.29 (d, J =

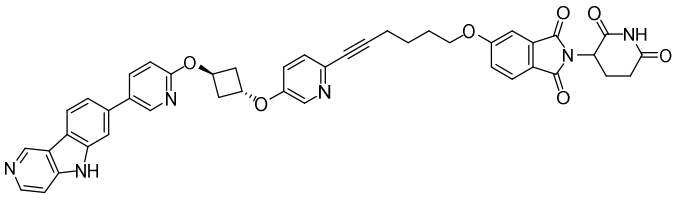
				8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.81 (s, 1H).
166		C	785.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.31-1.37 (m, 2H), 1.48-1.50 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 4H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 3H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 3H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 5.11-5.15 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 1H), 8.29 (d, J =

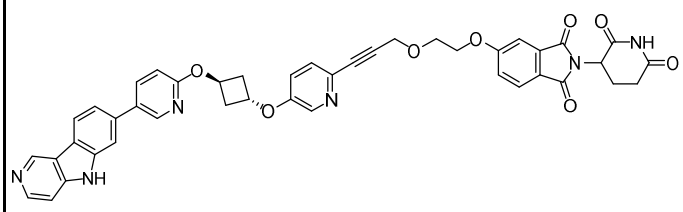
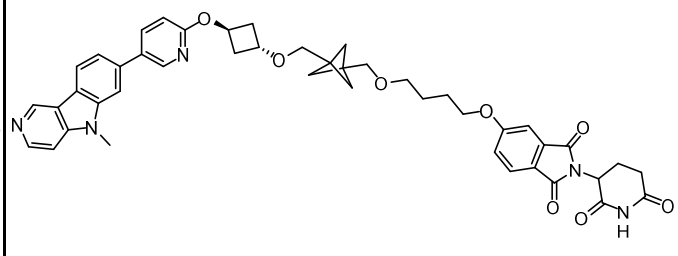
				8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 11.86 (s, 1H).
167		C	776.5	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.99-2.03 m, 2H 2.23-2.27 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 4H), 4.48-4.52 (m, 4H), 4.65-4.72 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.97 (s, 3H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.49-8.50 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

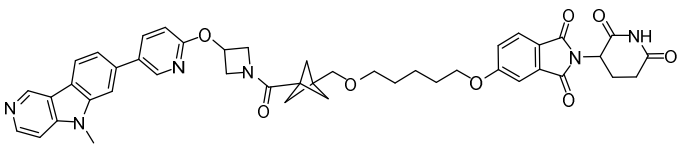
168		B	780.5	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ1.86-1.93 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.14-4.28 (m, 4H), 4.41-4.54 (m, 3H), 5.02-5.10 (m, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.16-8.21 (m, 2H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.49-8.50 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
169		A	815.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.79-1.84 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.37-2.40 (m 2H), 2.43-2.49 (m, 4H), 2.52-

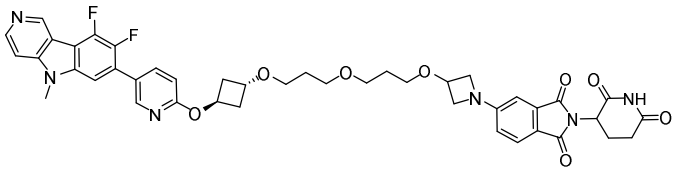
				2.62 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 6H), 3.60 (s, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.17-4.30 (m, 3H), 4.35 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H), 5.00-5.09 (m, 1H), 5.31-5.39 (m, 1H), 6.56-6.66 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.67 (m, 2H), 7.67-7.85 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.13-8.52 (m, 3H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.28-9.62 (m, 1H), 11.07 (s, 1H).
170		A	773.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.71-1.77 (m, 4H), 1.94-1.97 (m, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.86-2.88 (m, 3H), 3.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.38-3.46 (m, 8H), 3.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.84 (m, 2H), 4.03 (s, 3H),

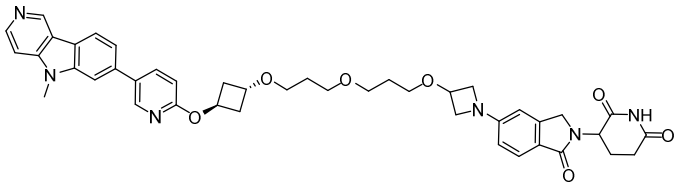
				4.19-4.23 (m, 2H), 4.41-4.42 (m, 1H), 4.83-4.90 (m, 1H), 5.01-5.06(m, 1H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).
171		C	807.5	^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 11.11 (s, 1H), δ = 9.35 (s, 1H) δ = 8.64 (s, 1H),8.49 – 8.48 (d, *J* = 4 Hz 1H), 8.33 - 8.31 (d, *J* = 8 Hz 1H), δ = 8.17 (s, 1H), δ = 7.97 (s, 1H) 7.85 – 7.83 (d, *J* = 8 Hz 1H), 7.62 – 7.61 (d, *J* = 4 Hz 2H), 7.43 (s, 1H),

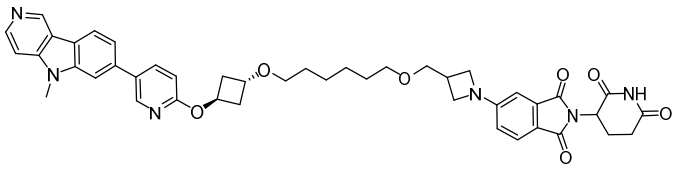
				6.94 – 6.92 (d, *J* = 8 Hz 1H), 5.31 - 5.29 (m, 1H), 5.12 – 5.10 (m, 1H), 4.34 (s, 5H), 4.25-4.23 (d, *J* = 8 Hz 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.39-2.38 (m, 4H), 1.91 - 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.41 (m, 2H).
172		C	761.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.68-1.77 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.53-2.69 (m, 8H), 2.85-2.94 (m, 1H), 4.25 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.05-5.14 (m, 2H), 5.41-5.47 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.45 (m, 4H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.51-8.68 (m, 3H), 9.77 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 13.17

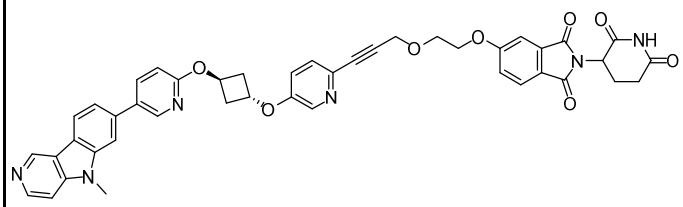
				(s, 1H).
173		A	763.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 2.02-2.08 (m, 1H), 2.52-2.76 (m, 6H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 5.40-5.47 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.49 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 12.14-12.28 (m, 1H).
174		ND	784.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.60 (s, 6H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H), 2.01-2.06

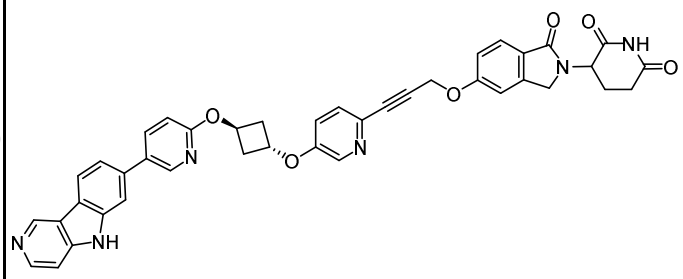
				(m, 1H), 2.30-2.44 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.31 (br, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz ,3H), 5.11 (dd, J = 12.8 Hz ,1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz ,1H), 7.35 (dd, J = 8.4 Hz ,1H), 7.42(s, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4Hz ,1H), 7.99 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4 Hz ,1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz ,1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz ,1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz ,1H), 9.37 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
175		C	797.5	1H NMR (400 Hz, D6-DMSO): δ1.44-1.58 (m, 5H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.83-2.94

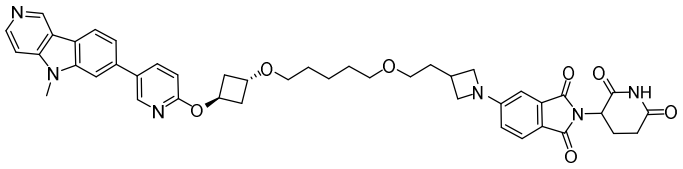
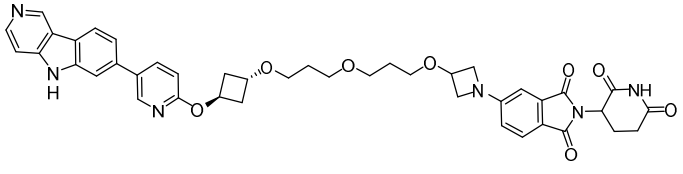
				(m, 1H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H),4.22-4.25 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 5.41-5.43 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz 1H), 9.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).
176		C	809.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.71-1.81 (m, 4H), 1.97-2.01 (m, 1H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.38

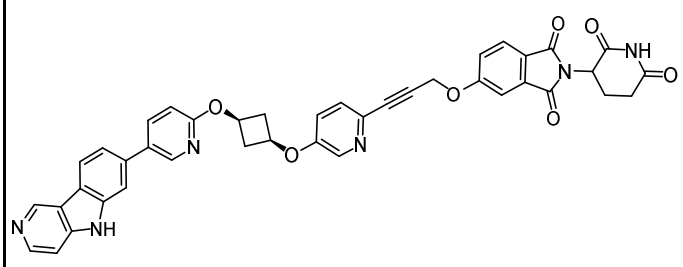
				(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43-3.49 (m, 6H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.16-4.25 (m, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).
177		A	759.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.71-1.80 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 3H), 2.40-2.44 (m, 2H), 2.56-2.57 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43-3.48 (m, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 4H), 4.23-

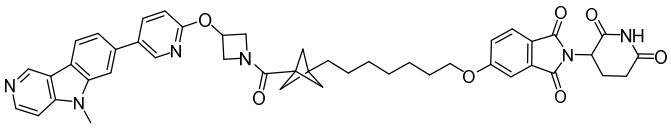
				4.27 (m, 1H), 4.42-4.44 (m, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.37(s, 1H), 10.92 (s, 1H).
178		A	771.6	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.32 (s, 4H), 1.50-1.52 (m, 4H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.31-2.44 (m, 5H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 2H), 4.06-4.10 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 4H), 5.02-5.07 (m, 1H), 5.32-5.34

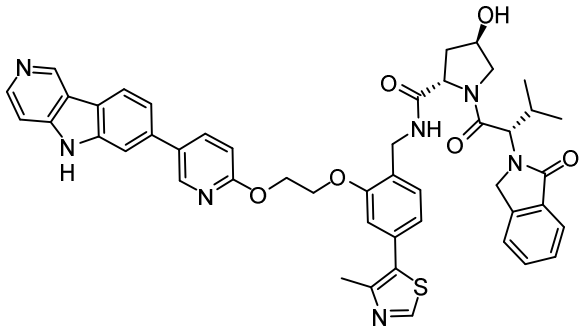
				(m, 1H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 8.20-8.26 (m, 3H), 8.52-8.55 (m, 1H), 8.70 (br, 1H), 8.76-8.78 (m, 1H), 9.77 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).
179		A	777.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 2.02-2.08 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 6H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.36-4.42 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.05-5.15 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* =

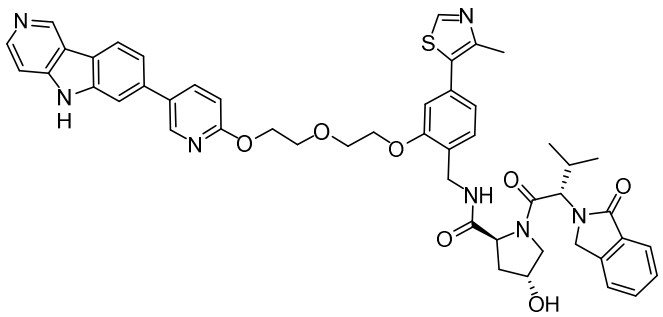
				6.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
180		A	705.4	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.97-2.00 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 2.86-2.96 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 16.8Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.42-5.45 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.53-8.59 (m, 2H), 9.56 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.54 (br, 1H).

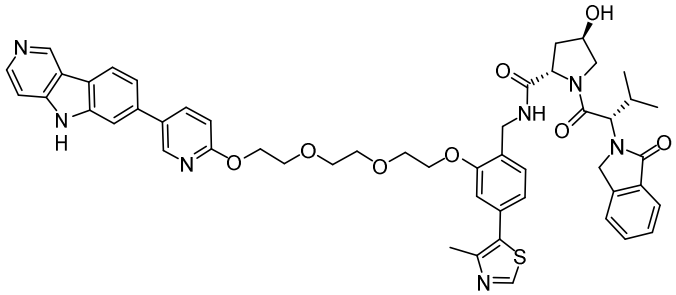
181		B	771.6	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.34-1.41 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 4H),1.84-1.89 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 5H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 3H),5.01-5.05 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.30-8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61-8.62 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).
182		A	759.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.73-1.79 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 5H), 2.54-

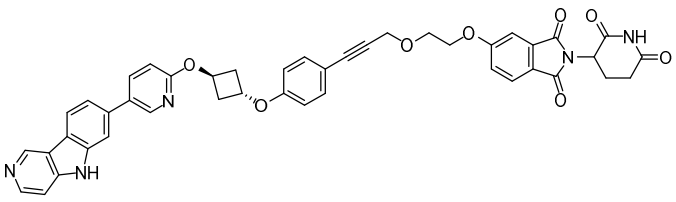
				2.58 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43-3.49 (m, 6H), 3.81-3.84 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57(d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 12.42 (s, 1H).
183		A	719.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.03-2.07 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 3H), 4.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H),

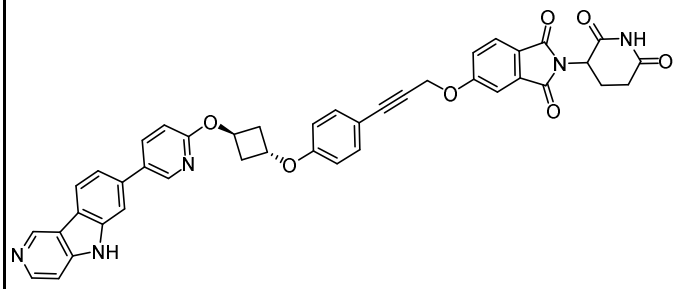
				5.01 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.97(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H),7.89 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54-8.55 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).
184		A	795.6	1H NMR (400 Hz, D6-DMSO): δ1.30-1.50 (m, 8H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.13-4.18 (m, 3H),4.21-4.24 (m, 1H), 4.29-4.33 (m,

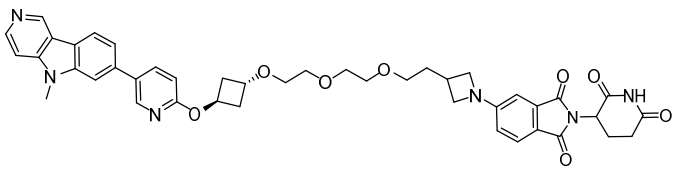
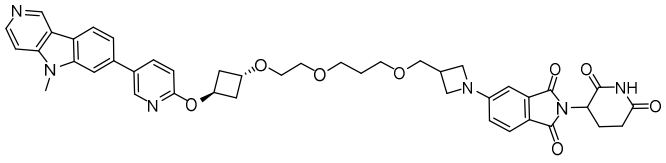
				1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 5.41-5.45 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 11.11 (s, 1H),.
185		C	836.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.88 (m, 3H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.66-3.72 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.34-4.42 (m, 4H), 4.49-4.51 (m, 2H), 4.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4.8 Hz,

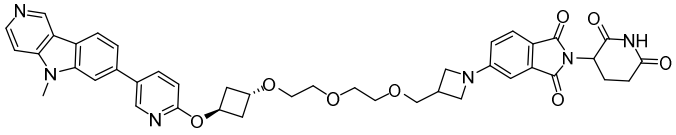
				1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 4H), 7.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.48 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).
186		B	880.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 4H), 4.20-4.39 (m, 5H), 4.40-4.58 (m, 5H), 4.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d,

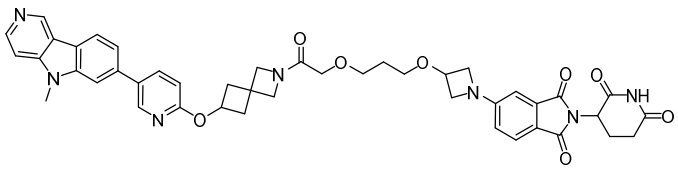
				J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 4H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.36-8.40 (m, 2H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.16-12.29 (m, 1H).
187		C	924.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89-2.07 (m, 3H), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 5H), 3.75-3.83 (m, 5H), 4.18-4.23 (m, 2H), 4.27-4.36 (m, 3H), 4.39-4.46 (m, 4H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.69-4.72(m, 1H), 5.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.01 (d, J =

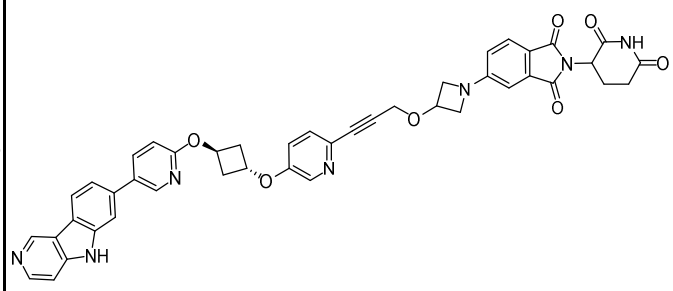
				8.0 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).
188		B	762.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 2.02-2.08 (m, 1H), 2.51-2.78 (m, 6H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.38-4.40 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.98-5.03 (m, 1H), 5.09-5.15 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 2H), 8.14-8.17 (m,

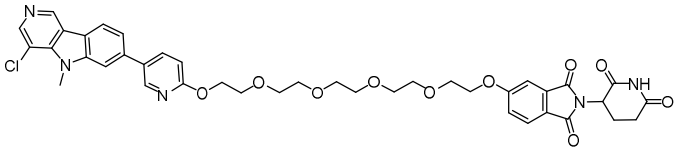
				1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.22 (br, 1H).
189		B	718.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 2.03-2.08 (m, 1H), 2.54-2.70 (m, 6H), 2.84 - 2.92 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.39-5.45 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.86-7.91 (m, 2H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

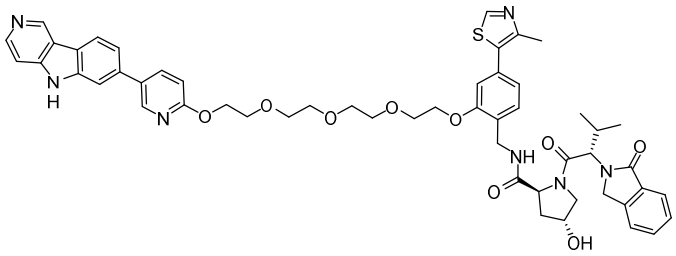
190		C	773.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.84-1.89 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 3H), 2.31-2.39 (m, 4H), 2.81-2.88 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 12H), 3.68 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.56-7.57 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 8.11-8.23 (m, 3H), 8.48-8.51 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 9.69 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).
191		A	773.5	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.72-1.78 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.31-2.46 (m,4H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 8H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.97

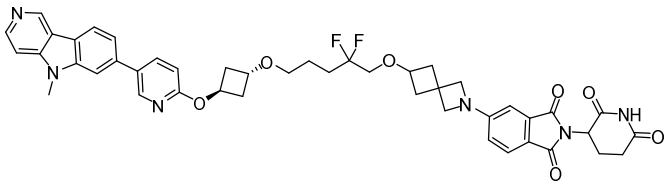
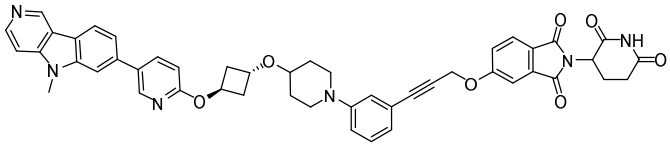
				(s, 3H), 4.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.25 (m, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 6.59-6.61 (m, 1H), 6.74-6.75 (m, 1H), 6.93-6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
192		C	759.5	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.95-1.99 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 6H), 3.64-3.66 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.21-4.23

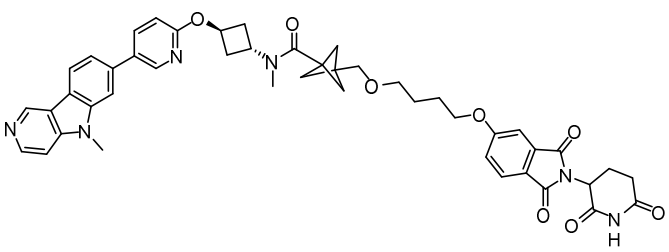
				(m, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.97 (s, 2H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.06 (s, 1H);
193		B	798.5	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.07 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 1H), 8.49 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.18 (dd, J=2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.81 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.47

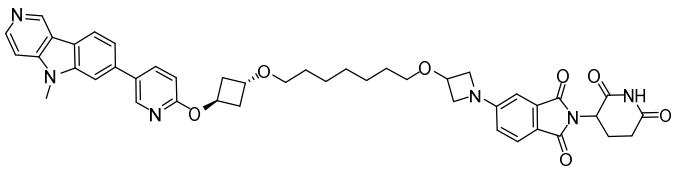
				(br s, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 4H), 3.86 (br s, 3H), 3.49 - 3.48 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 2.58 (br s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 1.98 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H).
194		C	774.5	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.93-2.11 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 5H), 2.54-2.93 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 4.31-4.34 (m, 2H), 4.49 (s, 3H), 4.67-4.73 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 2H), 5.41-5.47 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.82-6.83 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.88

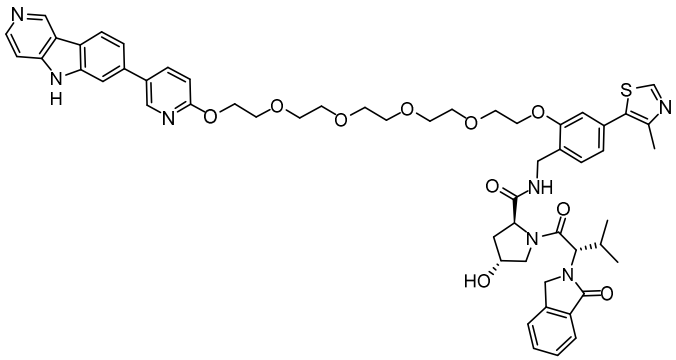
				(s, 3H), 8.15-8.18 (m, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
195		A	786.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 2.01-2.04 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 12H), 3.77-3.79 (m, 4H), 4.27-4.28 (m, 5H), 4.43-4.46 (m, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).

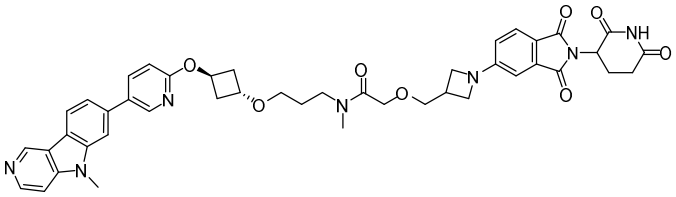
196		C	968.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89-2.07 (m, 3H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.57-3.58 (m, 5H), 3.63-3.68 (m, 4H), 3.76-3.81 (m, 5H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 3H), 4.39-4.46 (m, 4H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H),7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.34-8.38 (m, 2H), 8.49 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

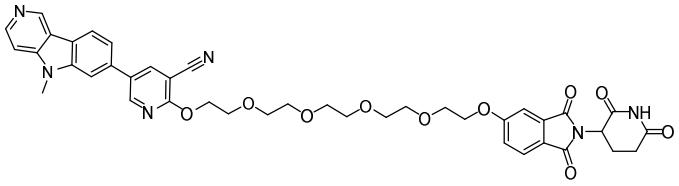
197		C	819.5	1H NMR: (400 MHz, CDCl3) δ: 9.37 (s, 1H), 8.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.4 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.48 (m, 1H), 5.44 - 5.41 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 3H), 2.65 - 2.48(m, 6H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.19 - 1.99 (m, 4H), 1.86 - 1.79 (m, 1H).
198		A	815.5	1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 1.46-1.55 (m, 2H), 1.84-

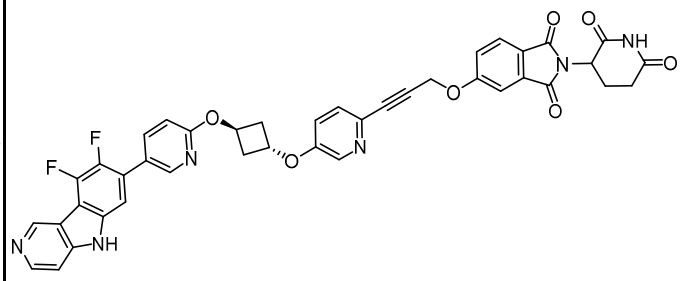
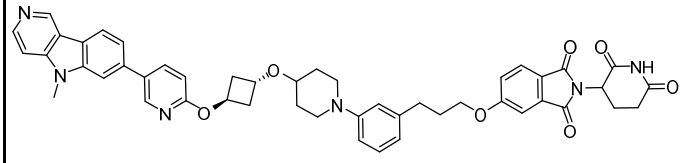
				1.94 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 4H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 3H), 3.50-3.56 (m, 3H), 3.99 (m, 3H), 4.38-4.44 (m, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 3H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H),7.89-7.91 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.36-8.66 (m, 3H), 9.42 (br, 1H), 11.12 (s, 1H).
199		C	811.6	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 1.71-1.98 (m, 6H), 2.06-2.15 (m, 8H), 2.46-2.57 (m, 2H), 2.57-2.88 (m, 4H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.43-3.56 (m, 3H), 3.94 (s,

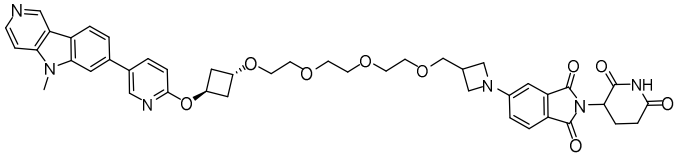
				3H), 4.05-4.20 (m, 2H), 4.91-5.01 (m, 1H), 5.05-5.26 (m, 1H), 5.31-5.42 (m, 1H), 6.82-6.94 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 1H), 8.19-8.28 (m, 1H), 8.38-8.67 (m, 3H), 9.32-9.42 (m, 1H).
200		A	711.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.23 (s, 4H), 1.50-1.54 (m, 4H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.31 (t, J =6.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82-3.85 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.16-4.26 (m, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 6.63-

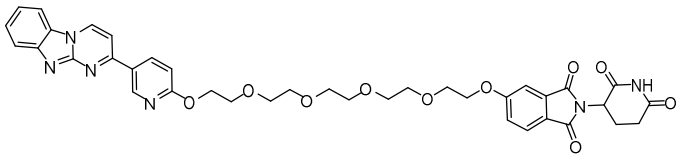
				6.66 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20-8.26 (m, 3H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).
201		C	1012.7	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.89-1.95 (m, 1H),2.03-2.08 (m, 1H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 10H), 3.62-3.70 (m, 4H), 3.77-3.78 (m, 5H), 4.14-4.21 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 3H), 4.39-4.47 (m, 4H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.70-4.72(m, 1H), 5.09-5.10 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m,

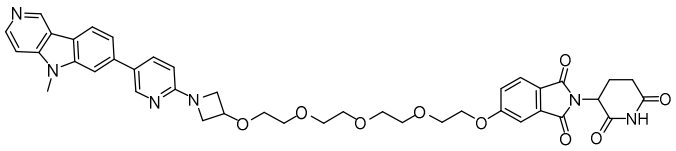
				1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.36-8.40 (m, 2H), 8.53 (d, J = 6.4Hz, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).
202		B	800.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.66-1.82 (m, 3H), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.28-2.47 (m, 6H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 4H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.07-4.11 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 3H), 5.00-5.07 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 8.29-8.35

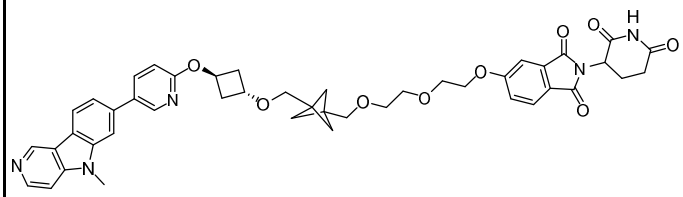
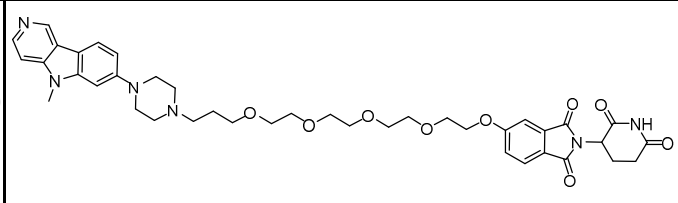
				(m, 1H), 8.48-8.54 (m, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).
203		A	777.5	1H NMR: (400MHz, DMS0-d6): δ: 11.13 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 3.9, 5.4 Hz, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 12H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m,

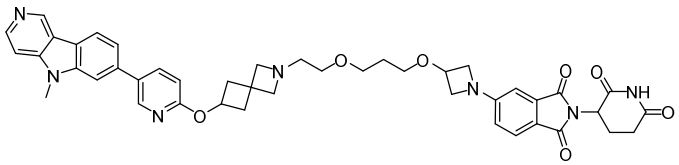
				1H)
204		C	755.4	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 1.98-2.03 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 4H), 5.33-5.36 (m, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.4, 8.4Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.0, 8.4Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H).
205		A	819.6	1HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 1.44-1.58 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 3H), 2.34-2.44 (m, 4H), 2.62-2.93 (m, 7H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 4.14-4.17

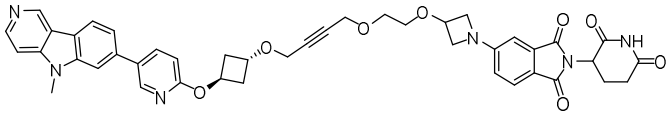
				(m, 2H), 4.39-4.42 (m, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.32-5.34 (m, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.83-7.85 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).
206		B	803.6	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.97-2.00 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.42-2.46 (m,2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 10H), 3.62-3.64 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-

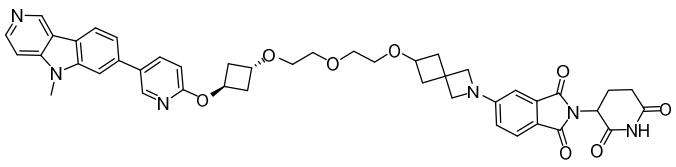
				4.24 (m, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.29-5.34 (m, 1H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 11.07(s, 1H).
207		B	739.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 11.13 (s, 1H), 9.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 3H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.3, 12.8 Hz, 1H),

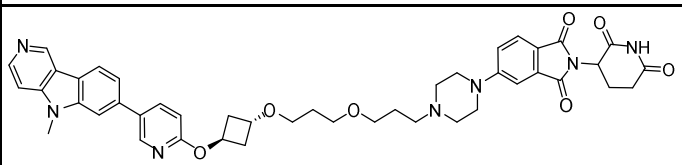
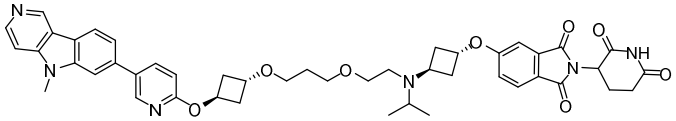
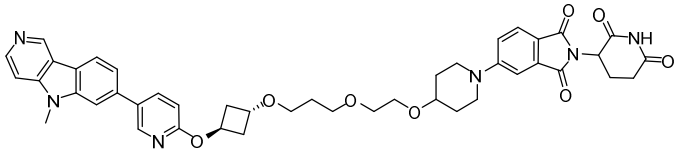
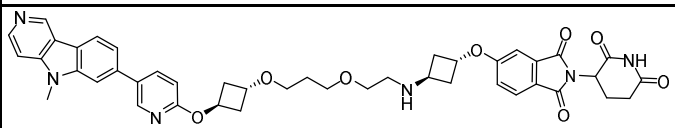
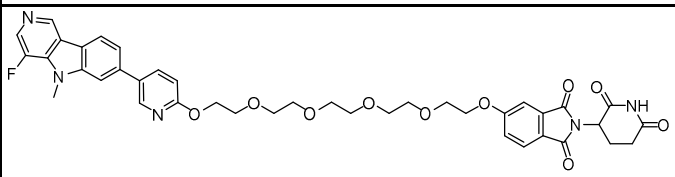
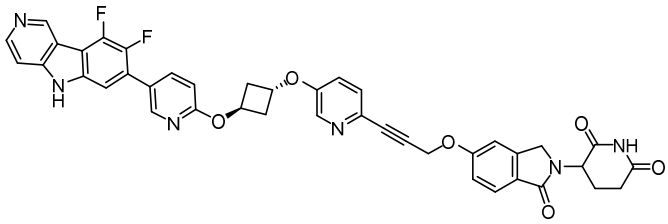
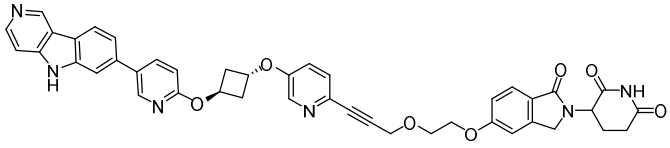
				4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.62 - 3.58 (m, 4H), 3.55 (dd, J = 2.8, 5.5 Hz, 4H), 3.52 (s, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H).
208		A	763.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.99-2.06 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 12H), 3.76-3.84 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 2H), 4.45- .50 (m, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.4

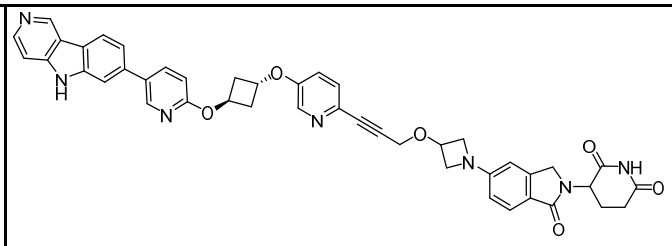
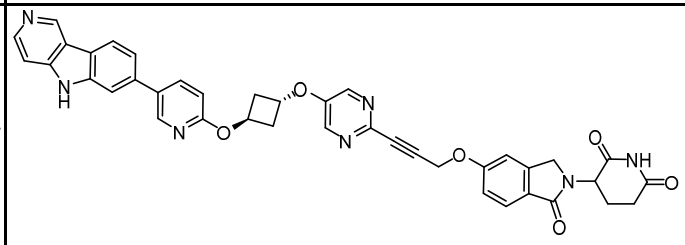
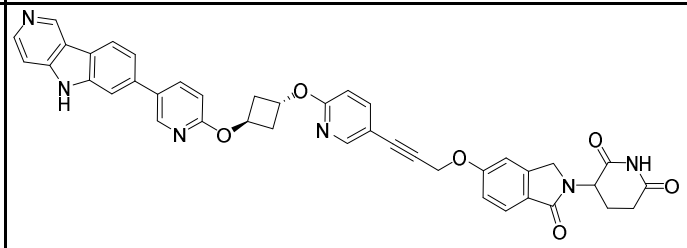
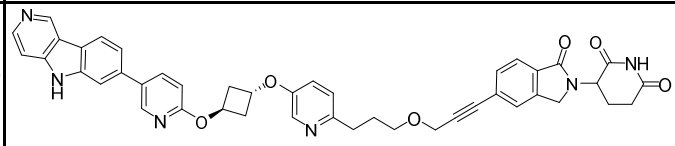
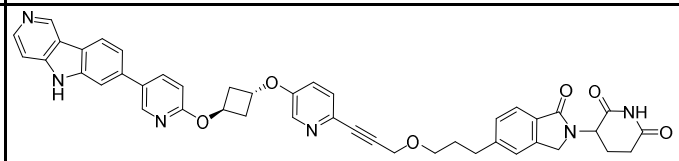
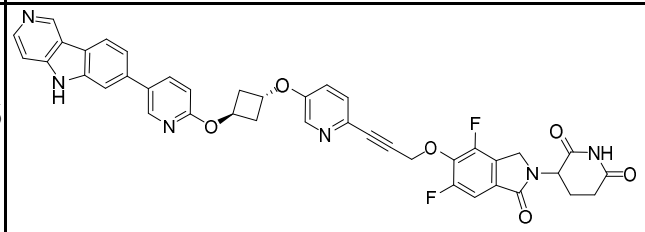
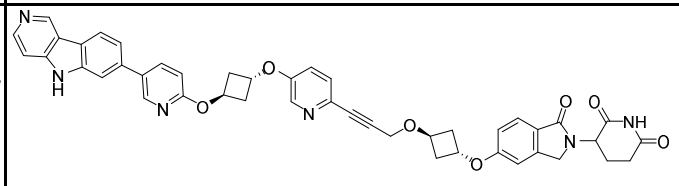
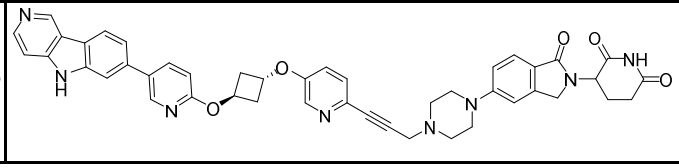
				Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
209		A	800.5	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 1.70 (s, 6H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.67-3.69 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.28-4.36 (m, 4H), 4.93-4.99 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.82 (m, 4H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.40 (d, J = 8. Hz, 1H), 8.70-8.72 (m, 2H), 9.61 (s, 1H).
210		C	757.6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 15.03 (br s, 1H), 11.18 - 10.95 (m, 2H), 9.55

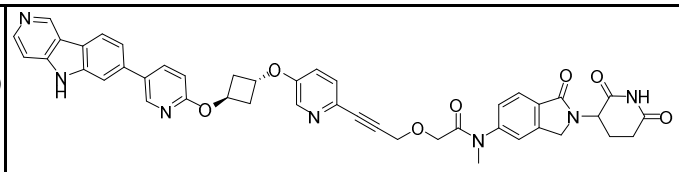
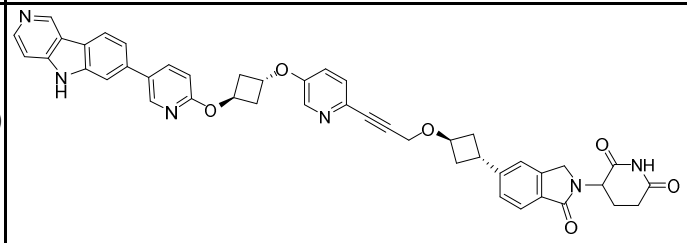
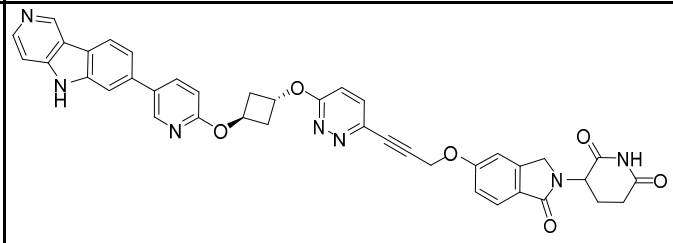
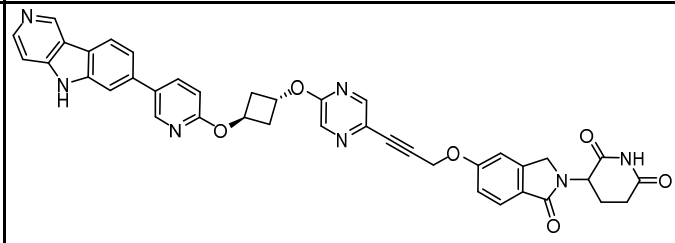
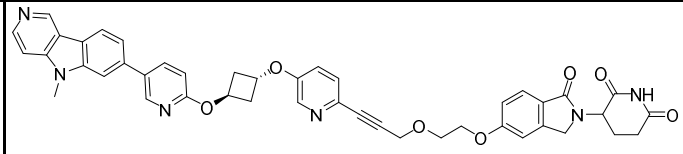
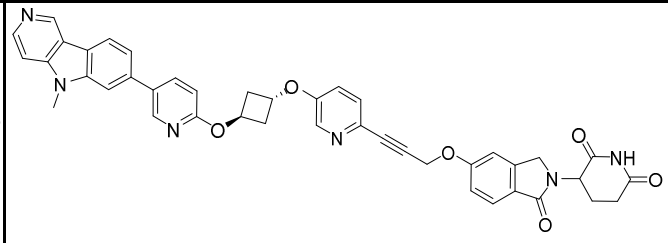
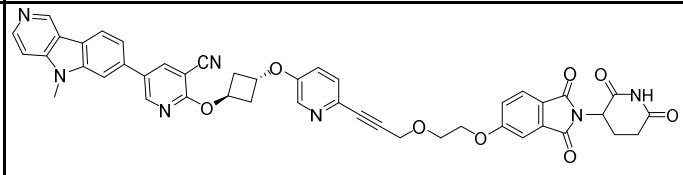
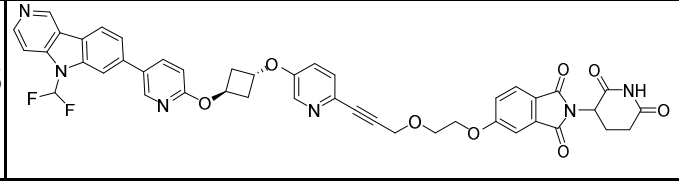
				(s, 1H), 8.64 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 8.30 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.09 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 4H), 5.11 (br dd, J=5.0, 12.7 Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 4.11 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.70 - 3.48 (m, 18H), 3.19 (br s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 3H), 2.04 (br s, 3H).
211		C	784.6	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ: 9.33 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (br d, J = 6.8 Hz,

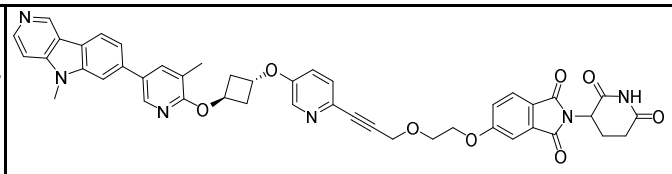
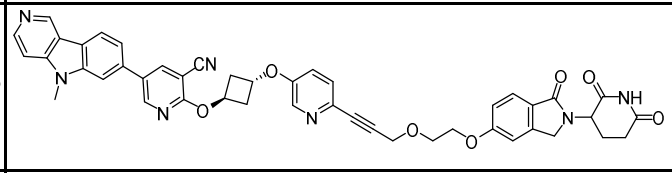
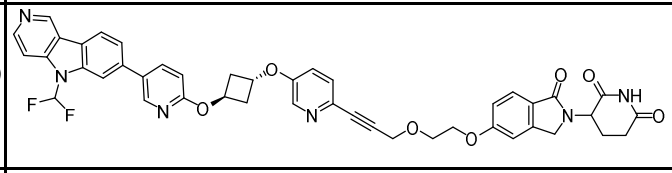
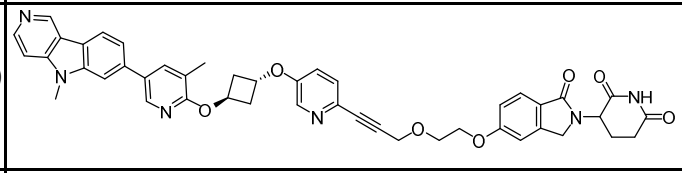
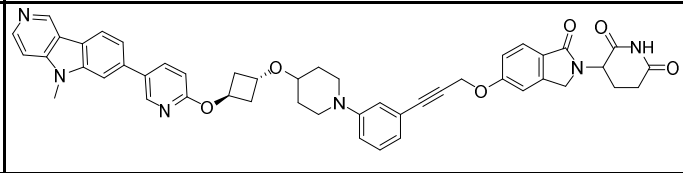
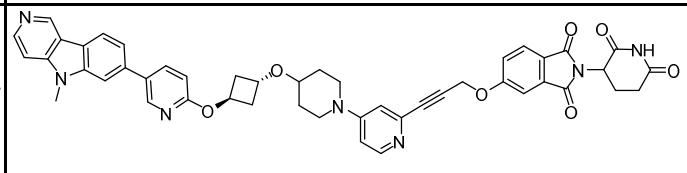
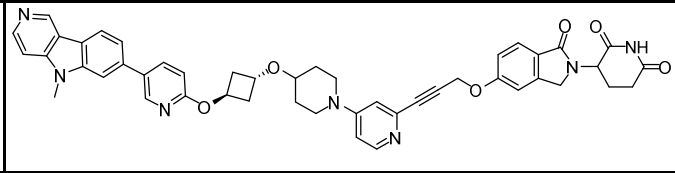
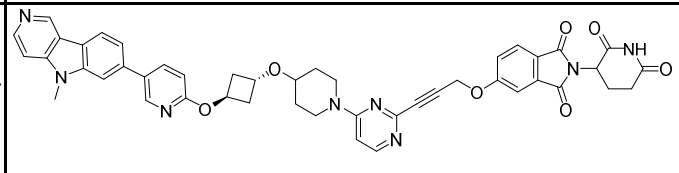
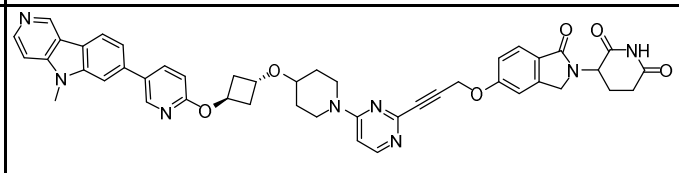
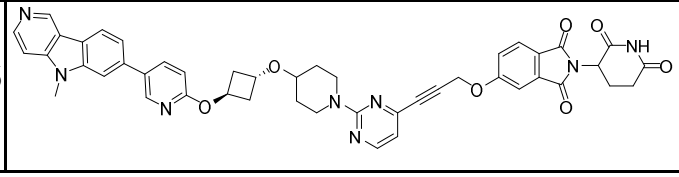
				1H), 5.17 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 5.1, 12.0 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.25 (br t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 5H), 3.57 - 3.35 (m, 10H), 2.93 - 2.66 (m, 7H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H).
212		A	769.5	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ: 9.39 (s, 1H), 8.61 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 8.32 - 8.04 (m, 2H), 7.93 (dd, J=2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (dd, J=1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 4.93 (dd, J=5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.43 (m,

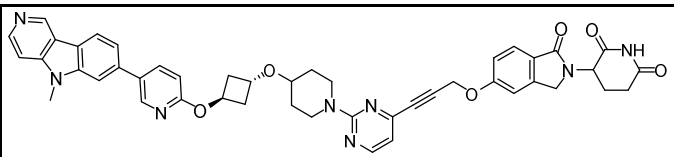
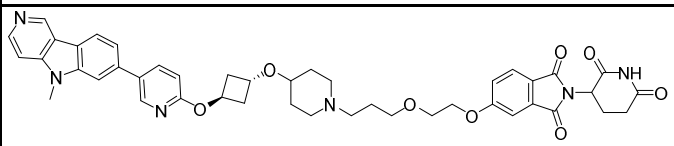
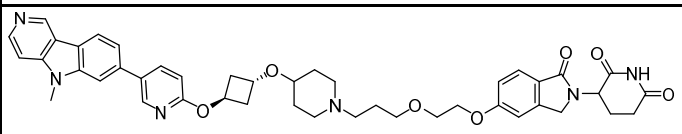
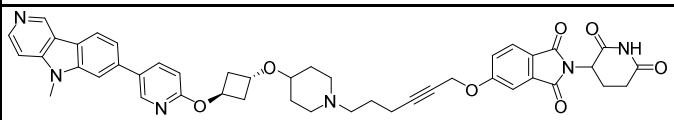
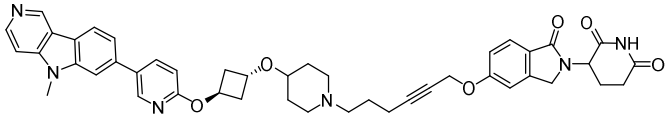
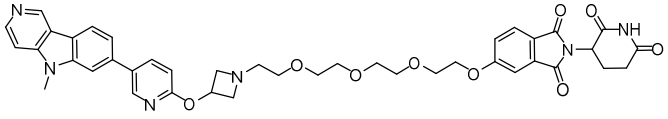
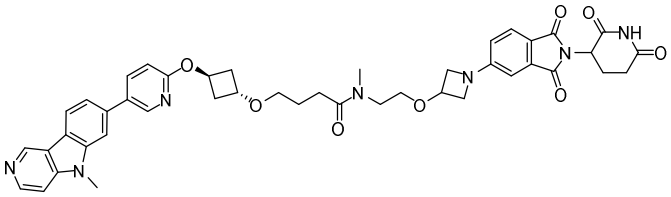
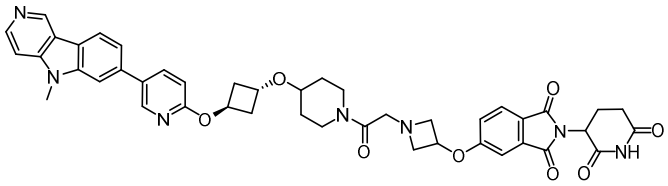
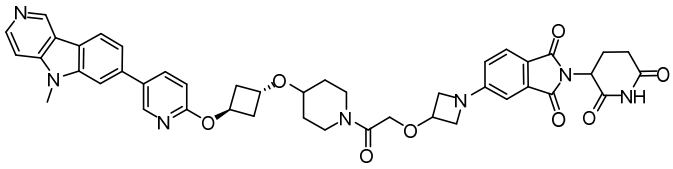
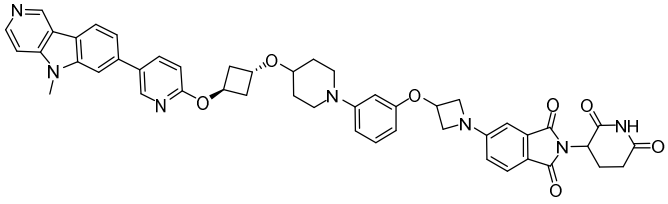
				2H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 5H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 2.92 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.51 (td, J=3.5, 7.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H).
213		C	785.5	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ: 9.38 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 5.3, 12.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 3.72 -

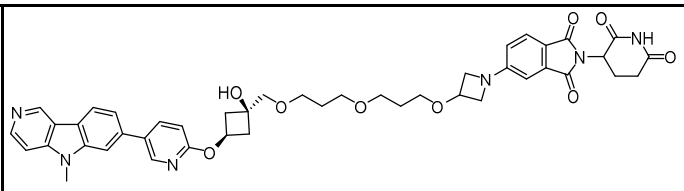
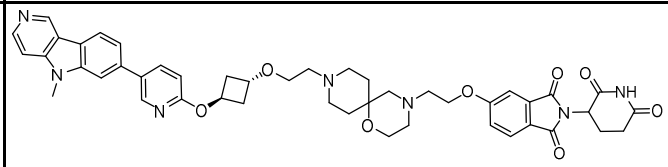
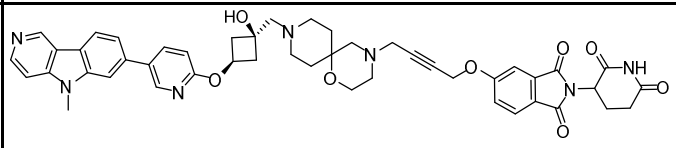
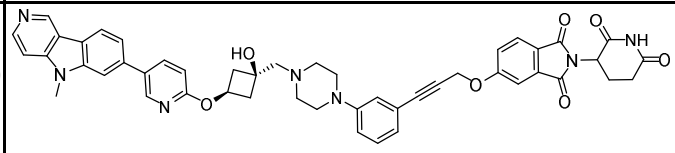
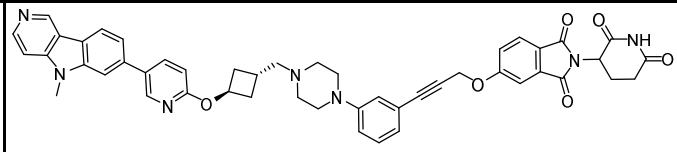
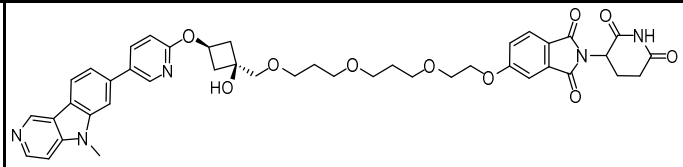
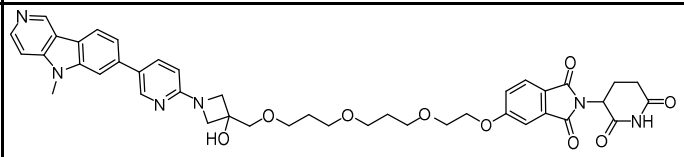
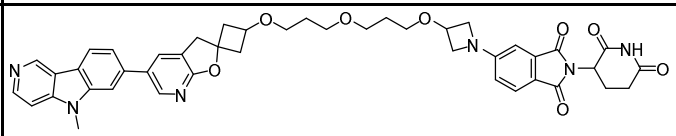
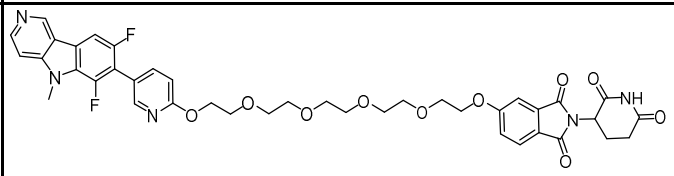
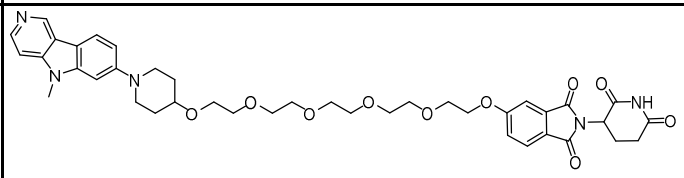
				3.64 (m, 4H), 3.57 (ddd, J = 3.7, 5.8, 11.9 Hz, 4H), 2.91 - 2.76 (m, 3H), 2.59 (ddd, J = 4.0, 6.9, 13.4 Hz, 4H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H).
214			786.6	
215				
216				
217				
218				
219				
220				

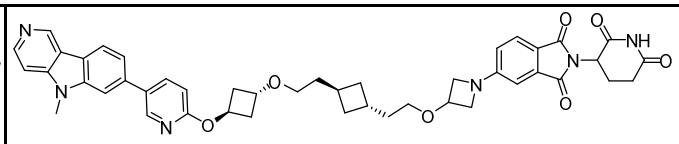
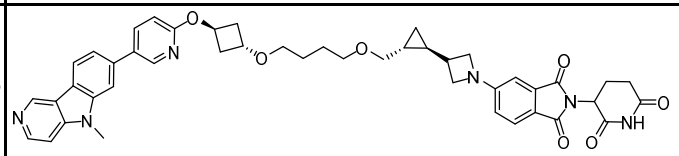
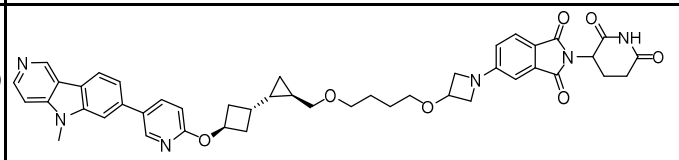
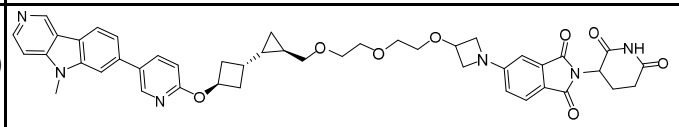
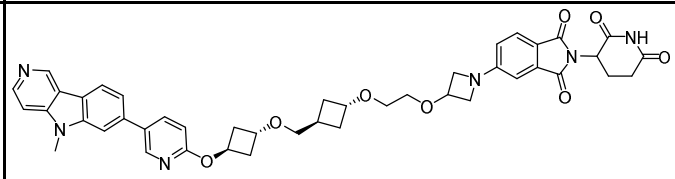
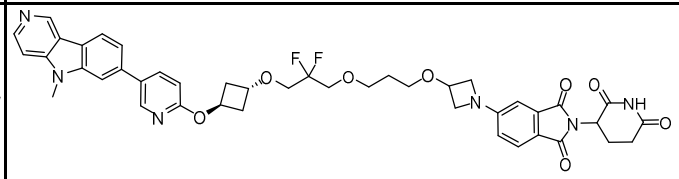
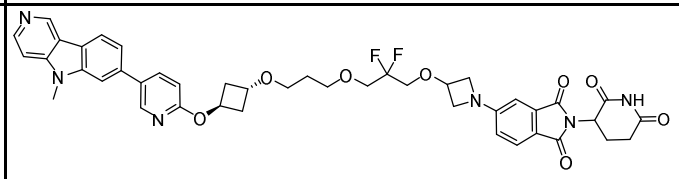
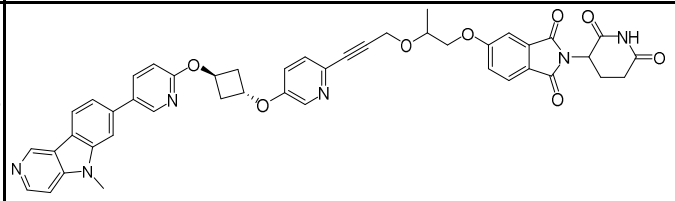
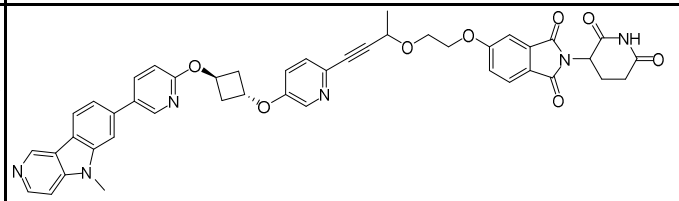
221				
222				
223				
224				
225				
226				
227				
228				

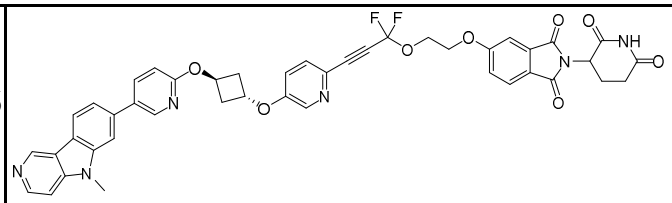
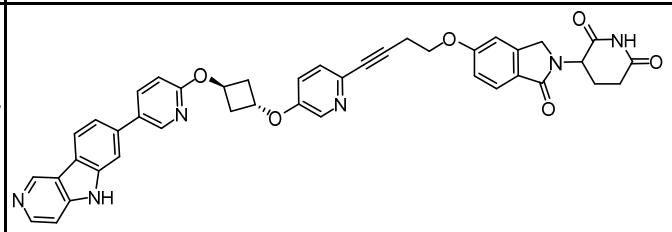
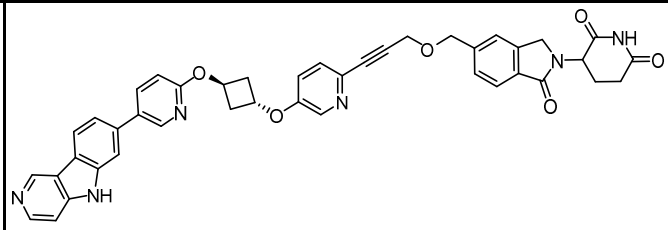
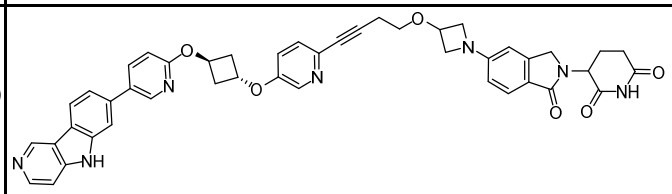
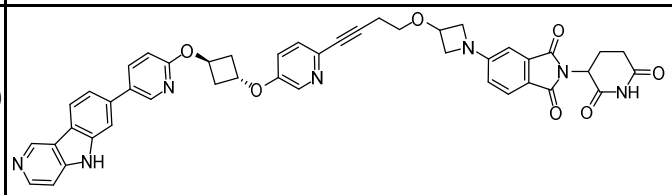
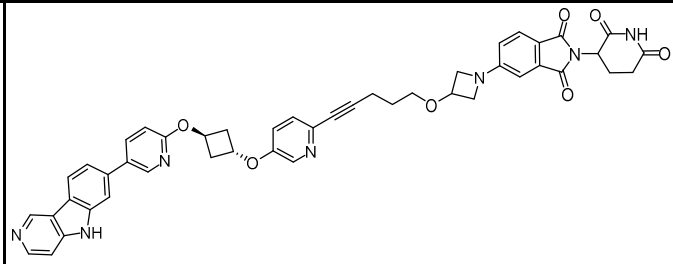
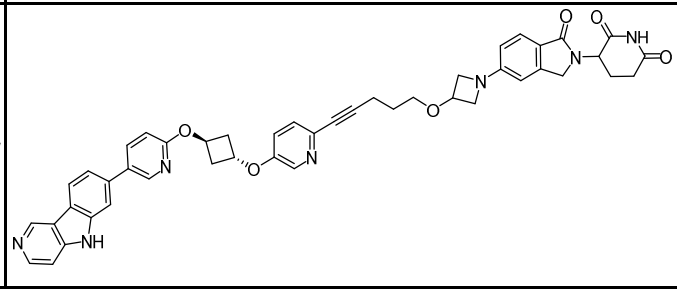
229				
230				
231				
232				
233				
234				
235				
236				

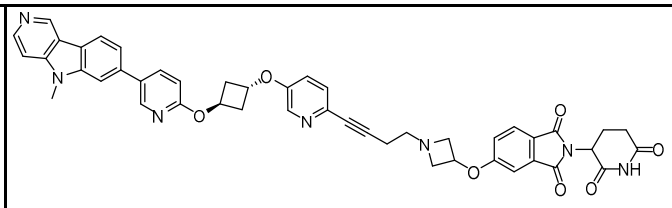
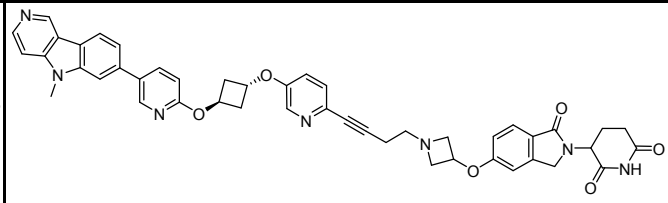
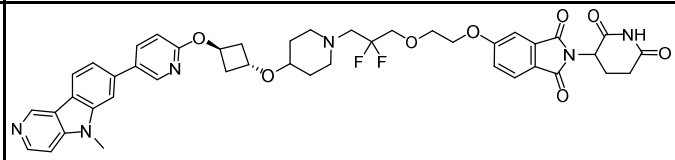
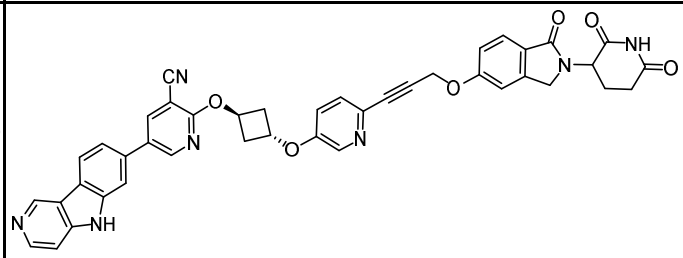
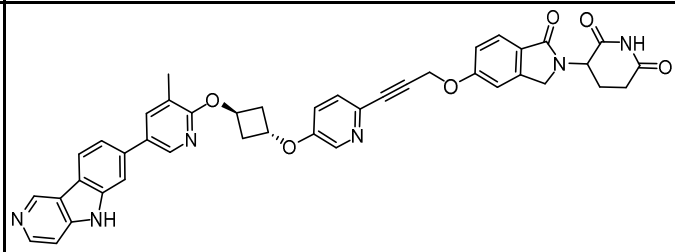
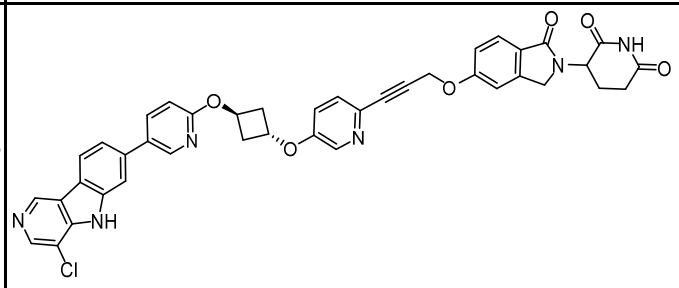
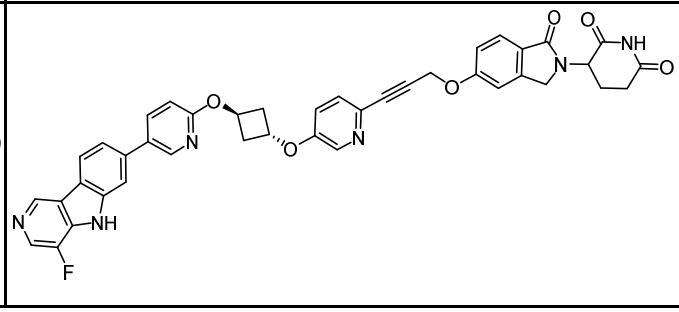
237				
238				
239				
240				
241				
242				
243				
244				
245				
246				

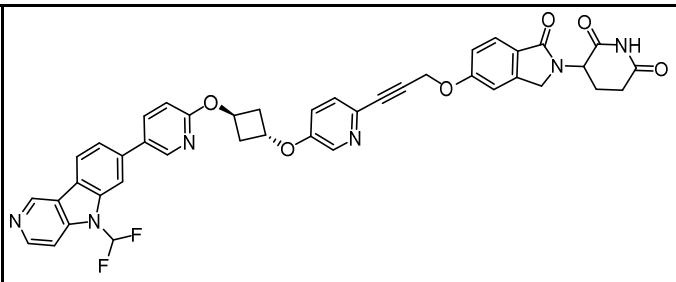
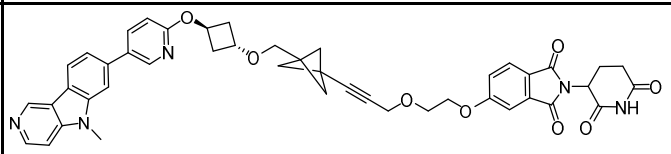
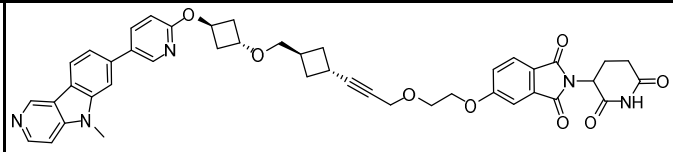
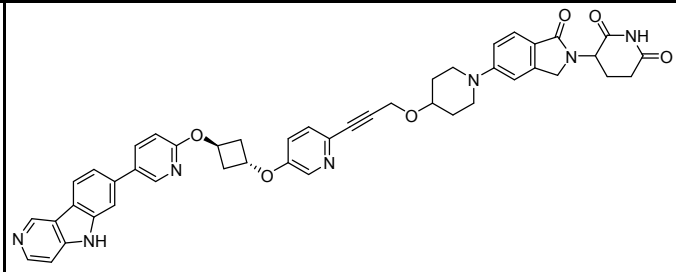
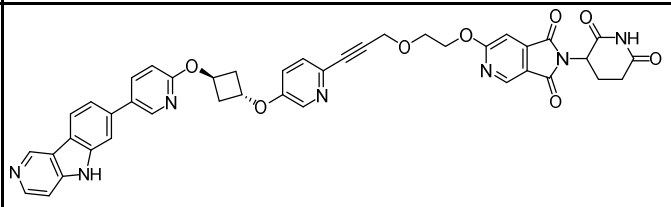
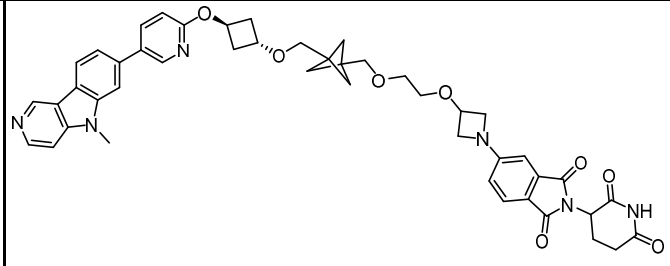
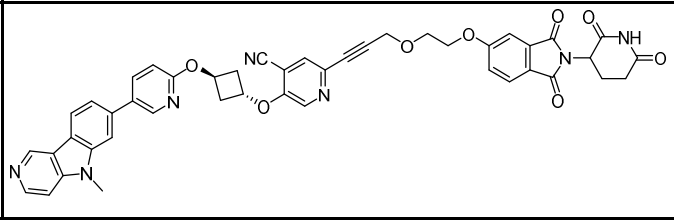
247				
248				
249				
250				
251				
252				
253				
254				
255				
256				

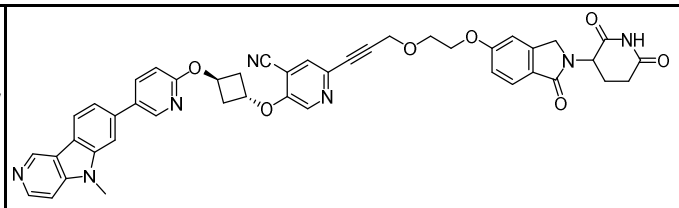
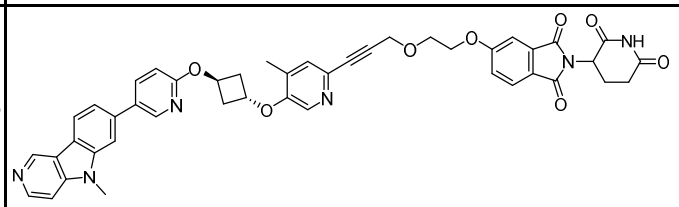
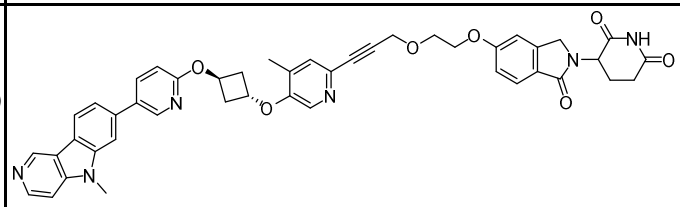
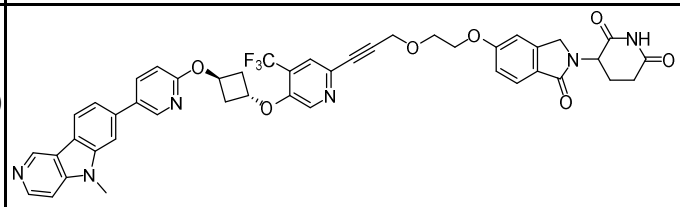
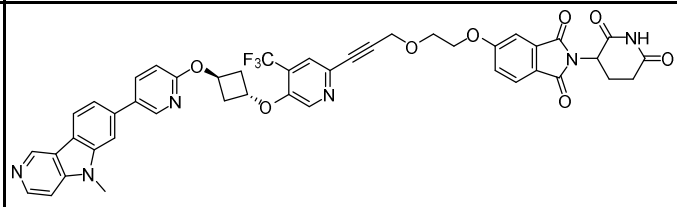
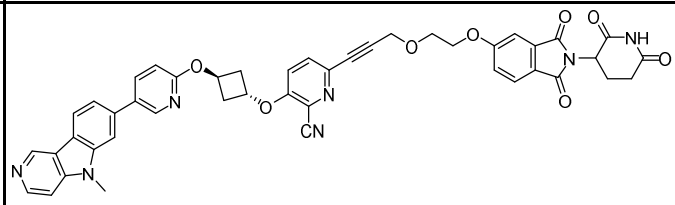
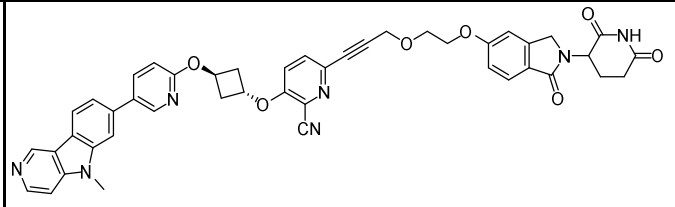
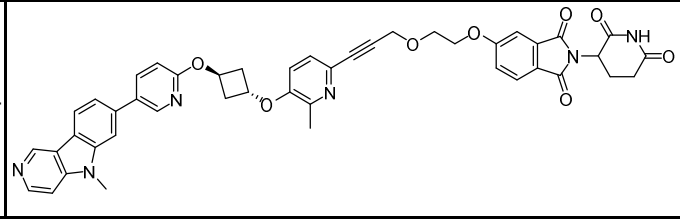
257				
258				
259				
260				
261				
262				
263				
264				
265				
266				

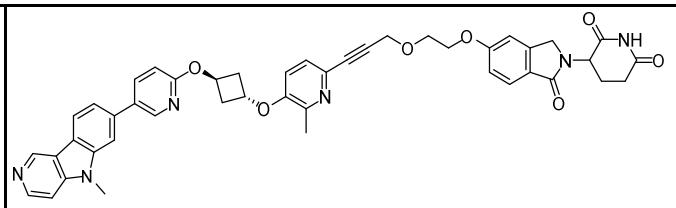
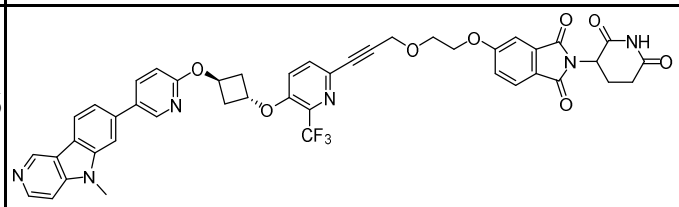
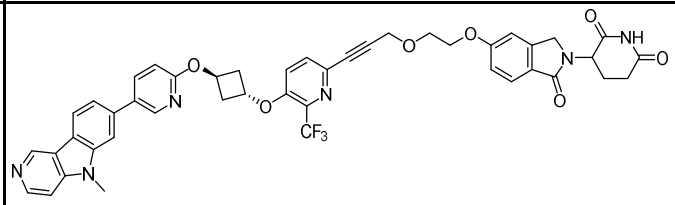
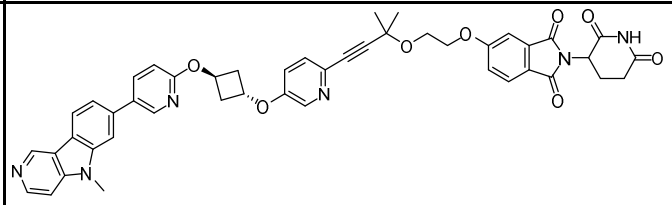
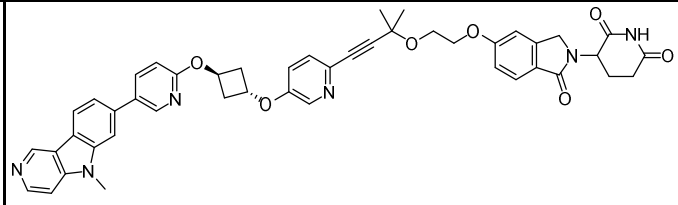
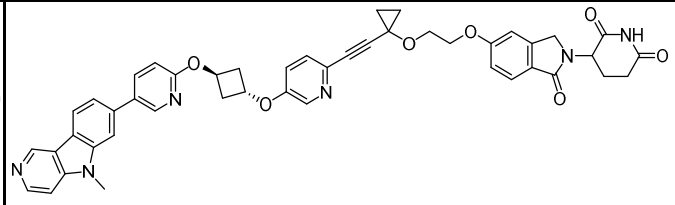
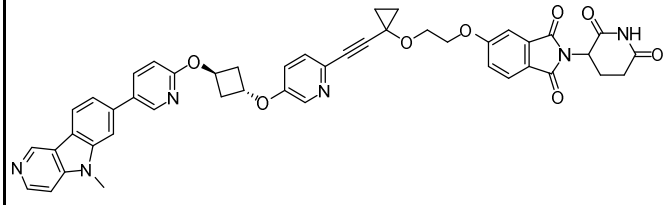
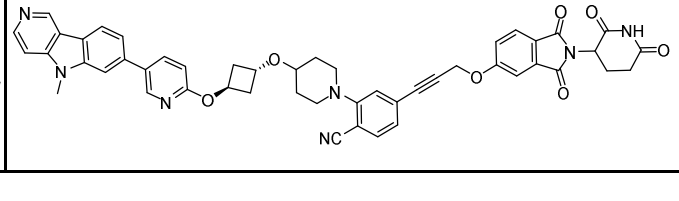
267				
268				
269				
270				
271				
272				
273				
274				
275				

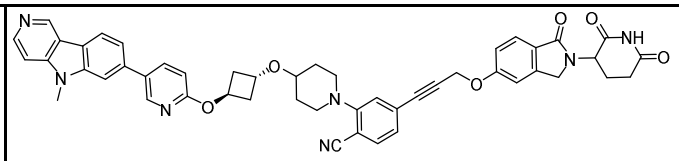
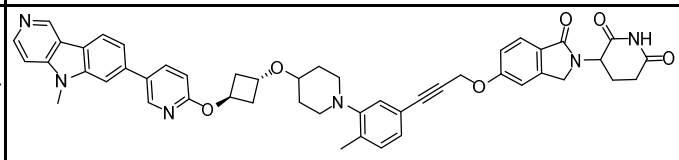
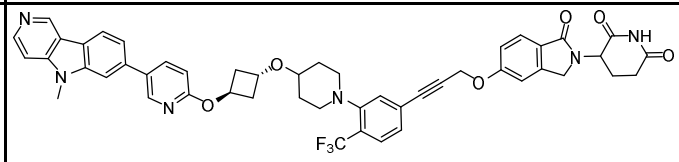
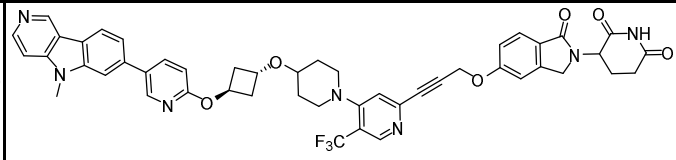
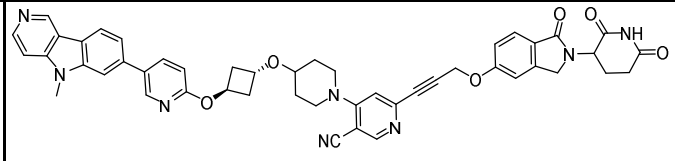
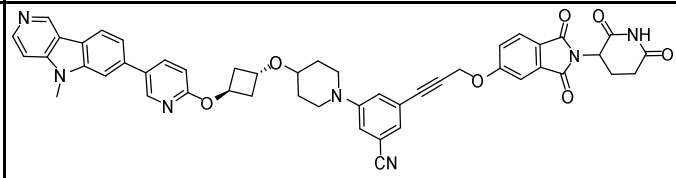
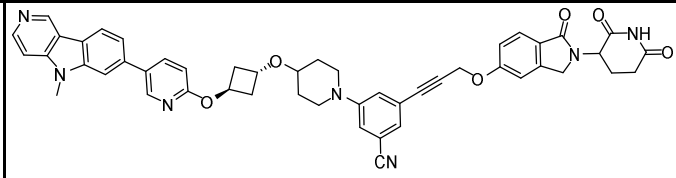
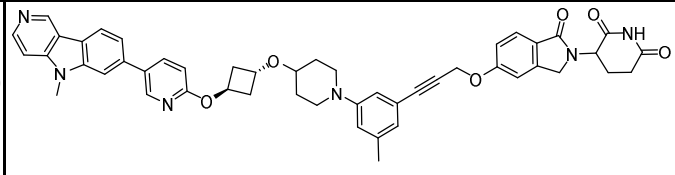
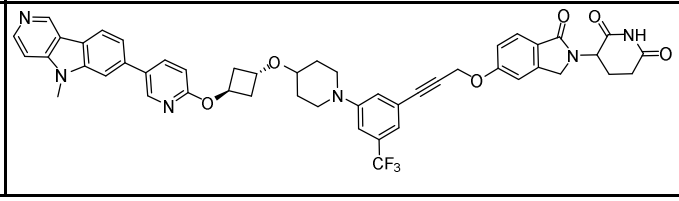
276				
277				
278				
279				
280				
281				
282				

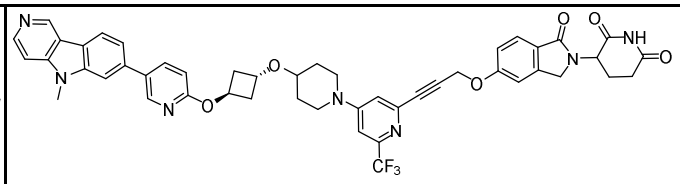
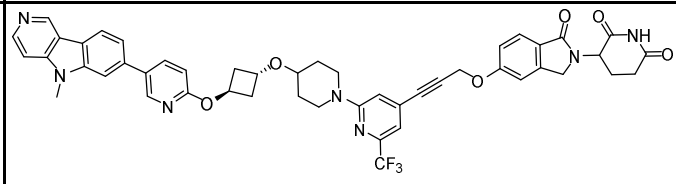
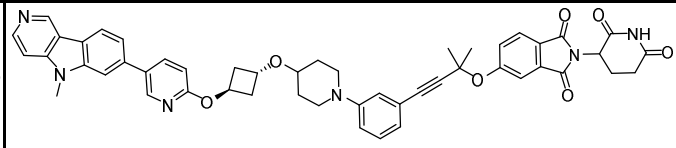
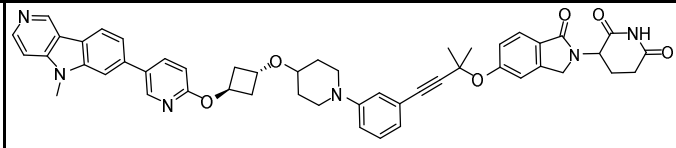
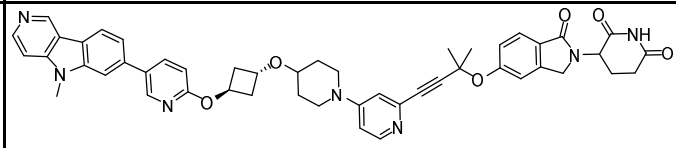
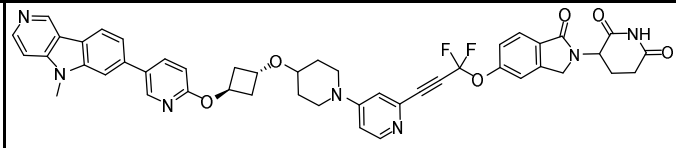
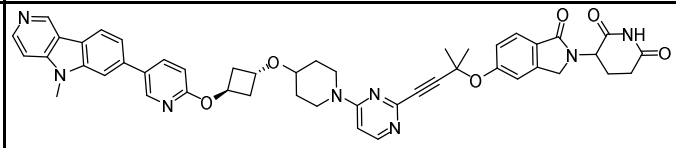
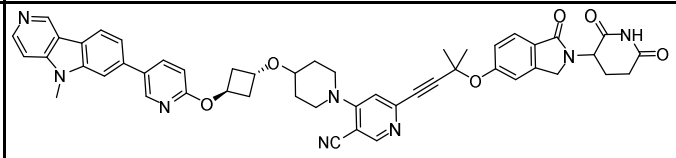
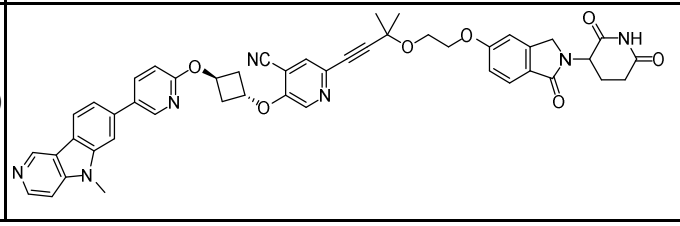
283				
284				
285				
286				
287				
288				
289				

290				
291				
292				
293				
294				
295				
296				

297				
298				
299				
300				
301				
302				
303				
304				

305				
306				
307				
308				
309				
310				
311				
312				

313				
314				
315				
316				
317				
318				
319				
320				
321				

322				
323				
324				
325				
326				
327				
328				
329				
330				

*Cada compuesto se evaluó a 300 nM, 100 nM, 33 nM y 11 nM como se describe en el párrafo [1162]. La mayor cantidad de degradación observada en cualquier dosificación para cada compuesto se captura en la Tabla 2 de la siguiente manera: A: ≤50% de la proteína tau permanece después de

72 horas de incubación con el compuesto de prueba; B: ≤80% y >50% de la proteína tau permanece después de 72 horas de incubación con el compuesto de prueba; C: >80% de la proteína tau permanece después de 72 horas de incubación con el compuesto de prueba.

Ensayo de Degradación de la Proteína Tau *In Vitro*

Para determinar el efecto de los PROTAC sobre la degradación de la proteína tau, se sembraron células SK-N-SH en una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos, tratadas durante al menos 18 horas antes de la adición del compuesto. Los Tau PROTAC se evaluaron para la degradación de tau mediante la lisis de las células en tampón de lisis con inhibidores de proteasas después de una incubación de 72 horas con los tau PROTAC a 1000 nM, 300 nM y 100 nM para la Tablas 1 y 300 nM, 100 nM, 33 nM y 11 nM para la Tabla 2. Los lisados de células se corrieron en geles SDS-PAGE estándar, y los niveles de tau se detectaron por transferencia Western mediante el uso del anticuerpo anti-Tau-13 de Abcam (Cambridge, UK) que se une a todas las formas de tau humana. La cantidad de degradación más alta que se observó en cualquier dosificación para cada compuesto se muestra en las Tablas 1 y 2 anteriormente.

Degradación de la Proteína Tau In Vivo

En el estudio 21 ratones BI6 de tipo silvestre, machos, divididos en siete grupos de tres ratones, se trataron una única vez mediante una inyección en el interior del hipocampo bilateral con vehículo ECP-1 ([5 % EtOH y 5 % Cremóforo RH40 en tampón fosfato pH 7.4]; grupo A; ver Figura 1) o Compuesto 4 tau PROTAC ([3 µL de la solución de 1 mg/mL en ECP-1]; grupos B a G; ver Figura 1). Todos los animales se sacrificaron en determinados puntos de tiempo después de la inyección del vehículo o del ítem de prueba como se muestra en la Figura 1, y se recolectaron las muestras de los cerebros. Los hipocampos se extrajeron, y se midieron los niveles totales de tau con el kit de ensayo Meso Scale Discovery. Los resultados se presentan en la Figura 1.

Modalidades Específicas

Un aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:

ULM—L—PTM,

una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos, polimorfos o profármacos aceptables farmacéuticamente,

en donde:

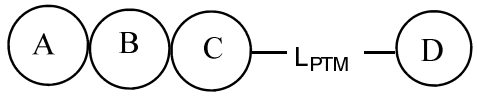
la ULM es una molécula pequeña de la porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 que une una ligasa de ubiquitina E3;

la PTM es una porción de direccionamiento a la proteína Tau; y

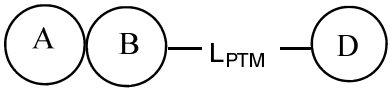
el L es un enlace o una porción de unión química que conecta ULM y PTM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 que une una ligasa de ubiquitina E3 se selecciona del grupo que consiste en Von Hippel-Lindau (VLM) y cereblon (CLM).

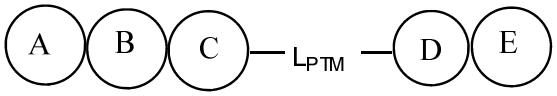
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM se representa mediante las Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, o XI:



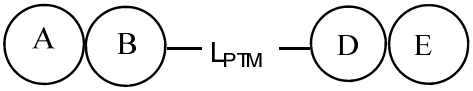
I



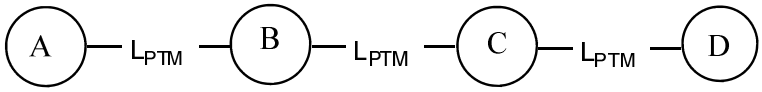
II



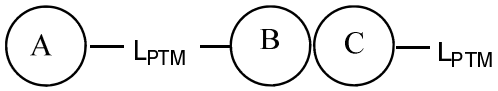
III



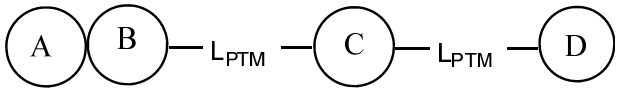
IV



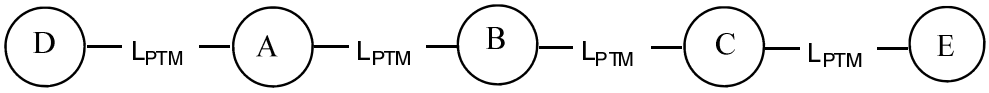
V



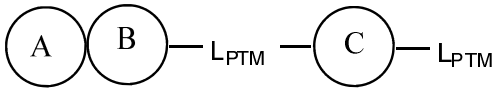
VI



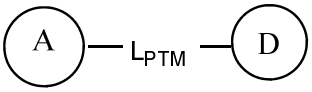
VII



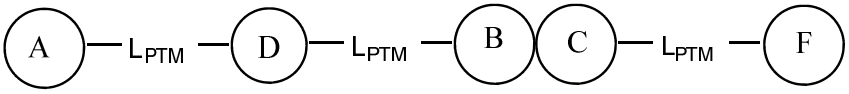
VIII



IX



X



XI

en donde:

A, B, C, D, E, y F se seleccionan independientemente de un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, donde el contacto entre los círculos indica la fusión del anillo; y

L_{PTM} se selecciona de un enlace, un alquilo, un alquenilo o un alquinilo, opcionalmente interrumpidos por uno o más anillos (es decir, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo), o uno o más grupos funcionales seleccionados de los grupos -O-, -S-, -NR^1_{PTM}- (donde R^1_{PTM} se selecciona de H o alquilo), -N=N-, -S(O)-, -SO_2-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -$NHSO_2$-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, o -OC(O)NH-, en donde el dicho grupo funcional se localiza opcionalmente en cada extremo del enlazador.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, al menos uno de A, B, C, F, o una de sus combinaciones se selecciona de anillos arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, los anillos (por ejemplo, anillos de arilo y heteroarilo) de A, B, C, D y E de PTM se sustituyen opcionalmente con 1–8 sustituyentes cada uno se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo y ciano, en donde el dicho grupo alquilo y alquenilo son, además, opcionalmente sustituidos.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM es la Fórmula I y:

los anillos A, B y C son independientemente anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;

L_{PTM} se selecciona de un enlace o un alquilo; y

D se selecciona de un arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 6 miembros,

en donde A, B, C y D se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo o ciano.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM es la Fórmula I y:

A y C son un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros;

B es un anillo heteroarilo de 5 miembros;

L_{PTM} es un enlace; y

D es un anillo heteroarilo de 6 miembros o un heterocicloalquilo de 6 miembros,

en donde cada uno de A, B, C y D se sustituye opcionalmente independientemente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano, y en donde un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono, al que se une directamente otro heteroátomo.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM es la Fórmula III o IV y:

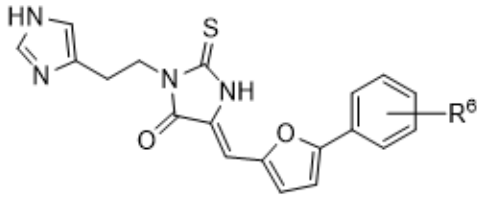
A, B y C son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;

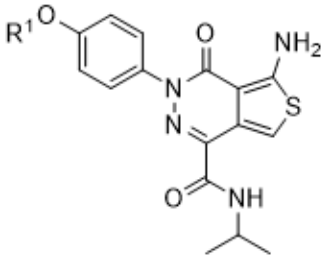
L_{PTM} se selecciona de un enlace o un alquilo; y

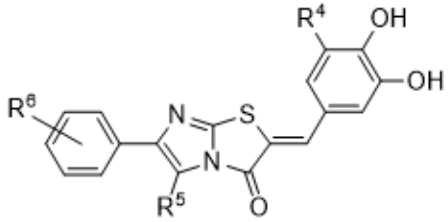
D y E son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;

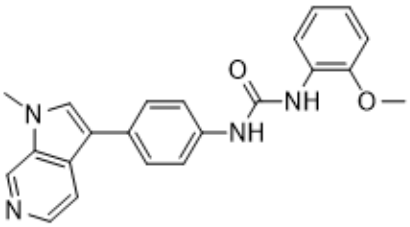
en donde A, B, C, D y E se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano.

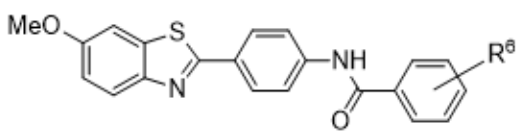
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:

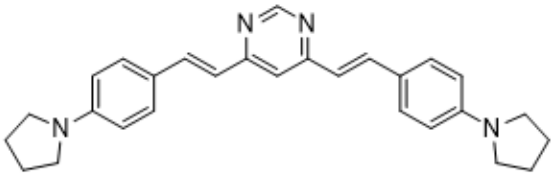


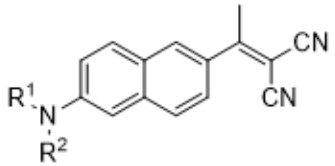


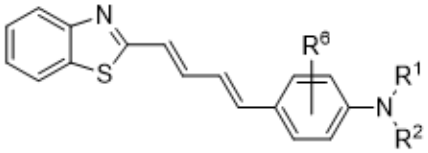


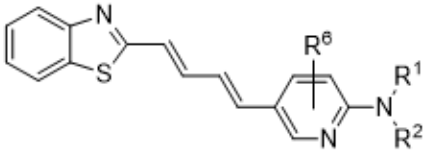


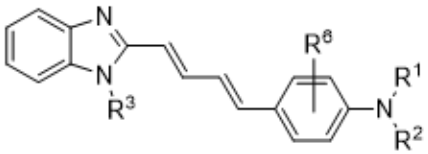


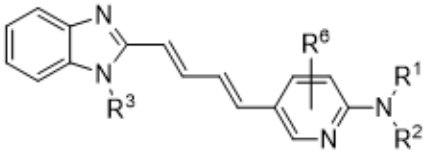


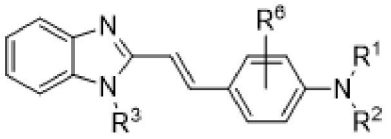
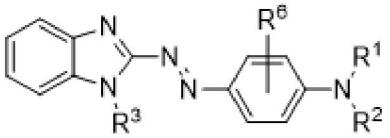
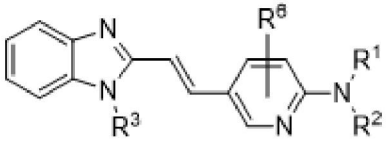
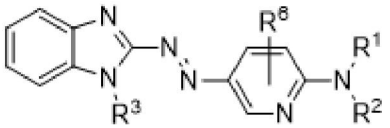
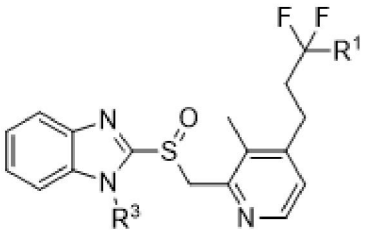
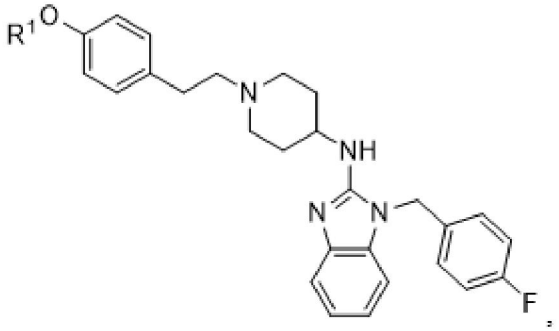










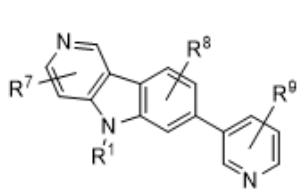
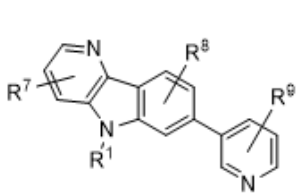
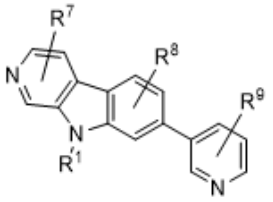
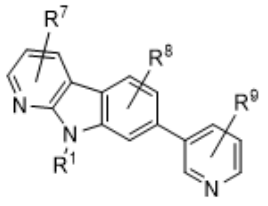
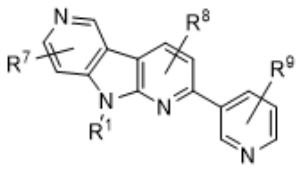
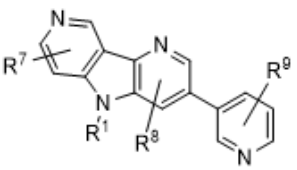
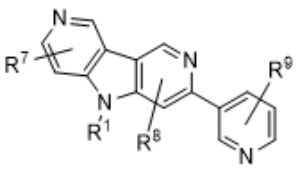
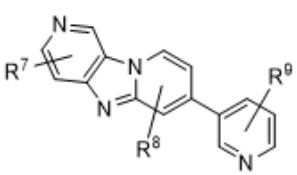
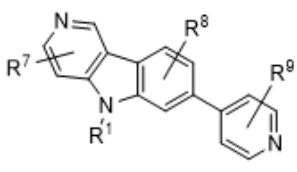
en donde:

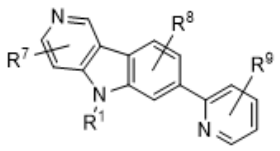
R^1, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo;

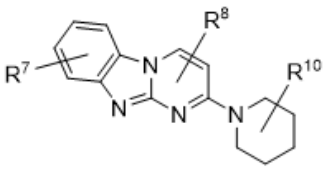
R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo y halógeno; y

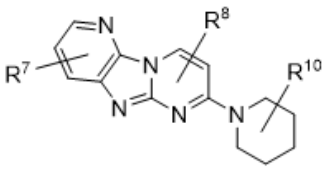
R^6 es 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, metilo, etilo y halógeno.

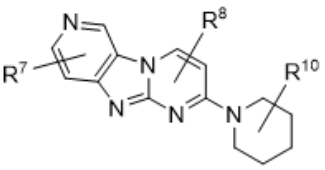
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:

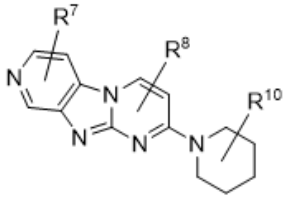










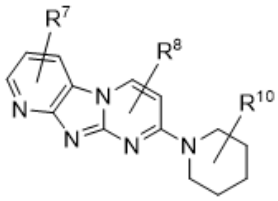


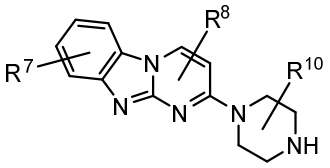


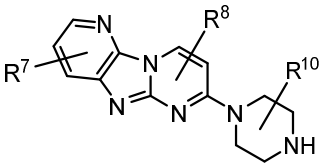


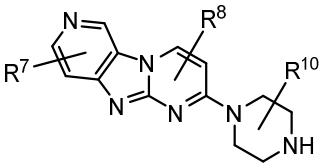


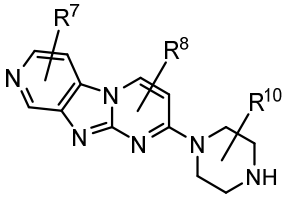


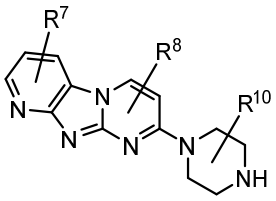


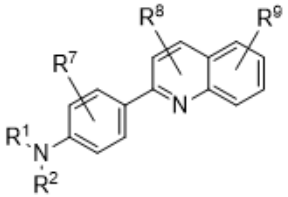


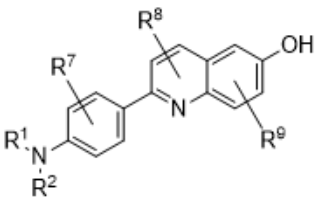


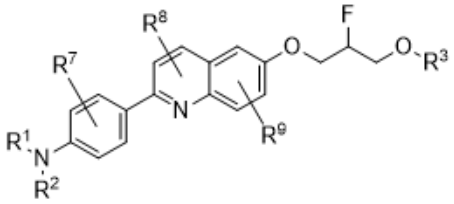


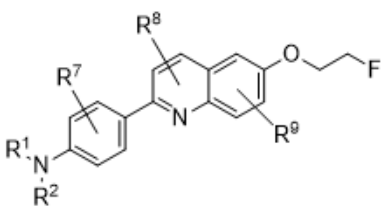


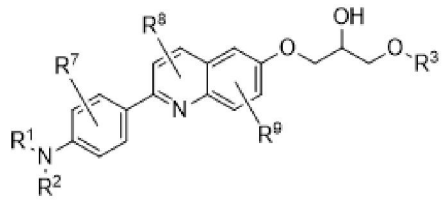
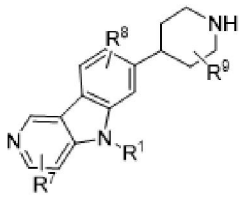
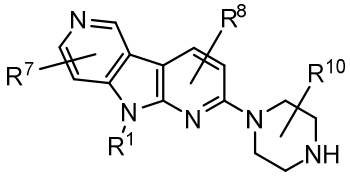
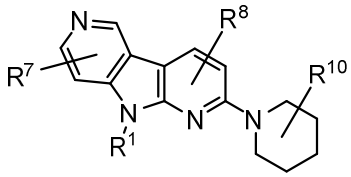
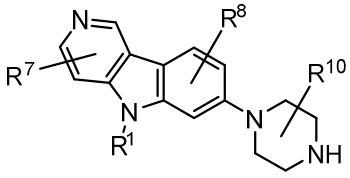
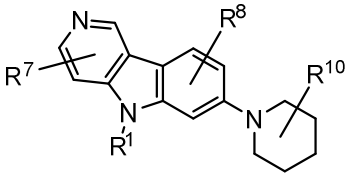


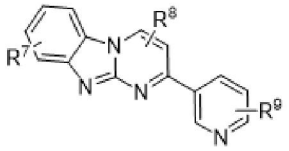
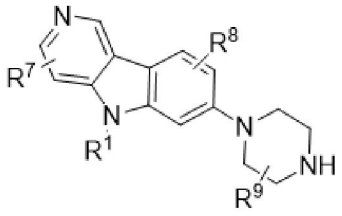
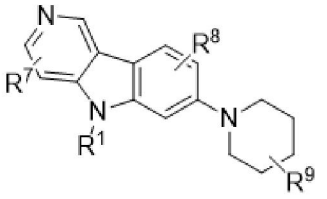








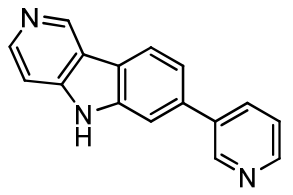
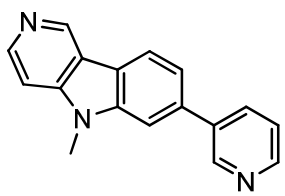
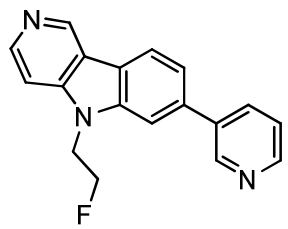
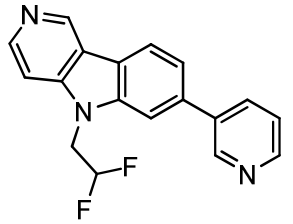
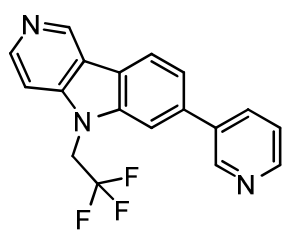
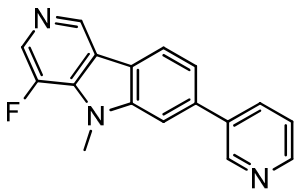
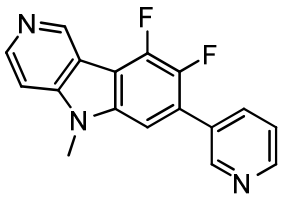
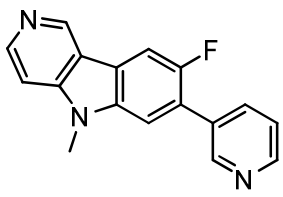
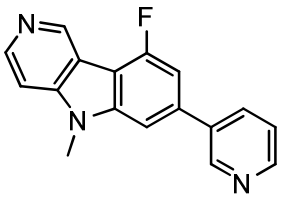
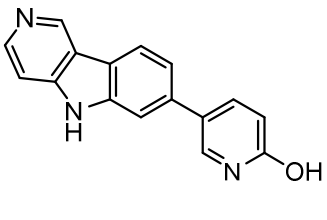
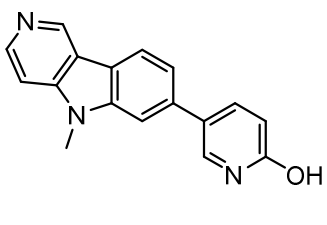
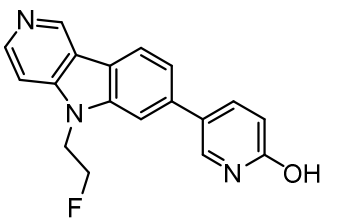
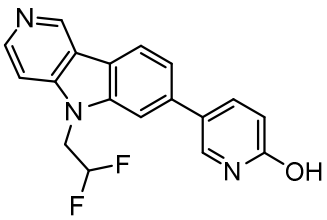
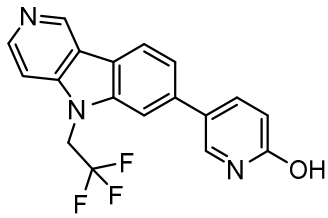
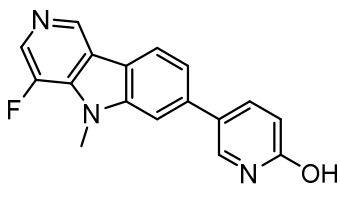
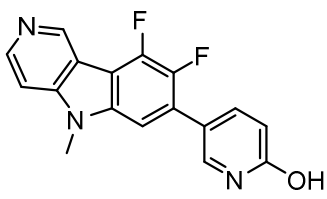
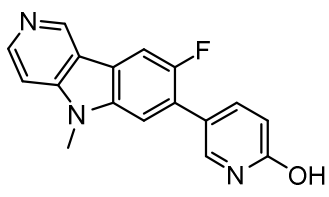
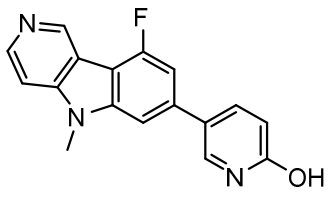




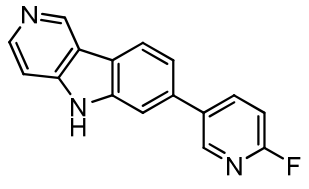
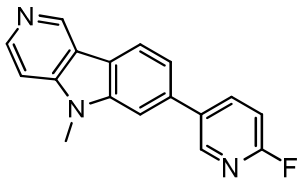
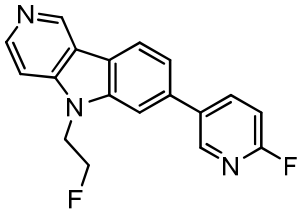
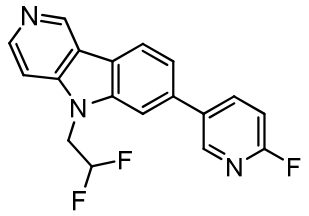
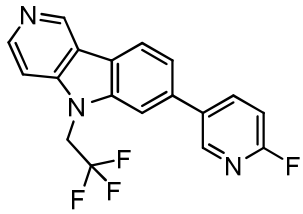
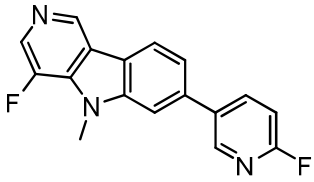
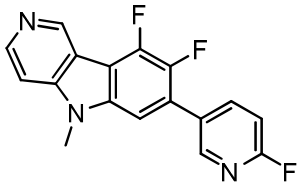
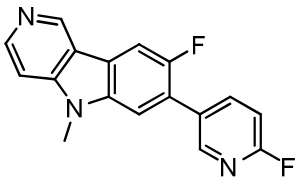
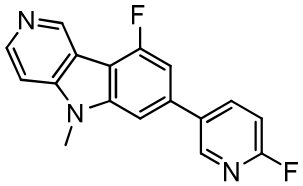
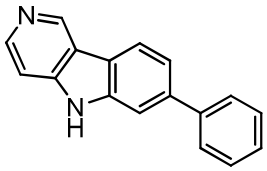
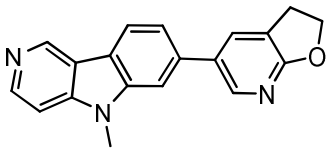
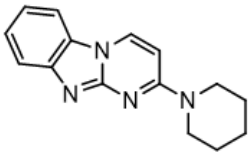
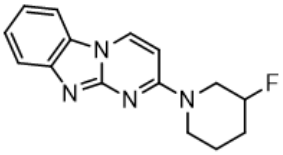
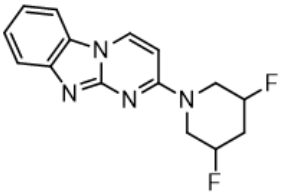
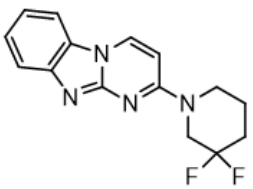
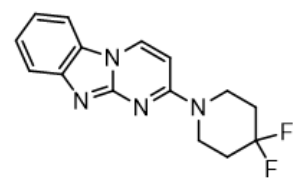
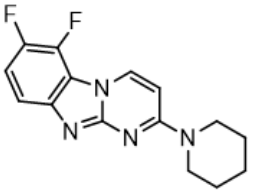
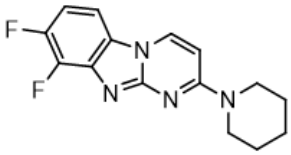
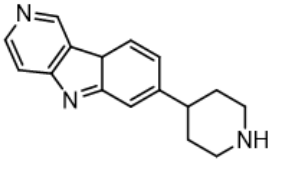
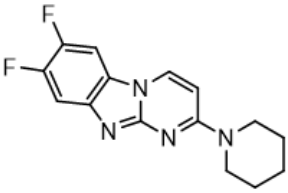
en donde:

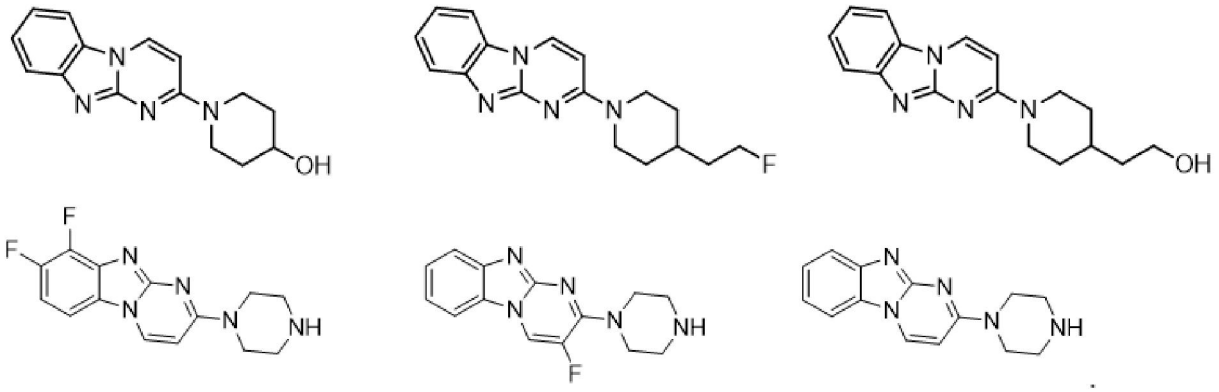
R^1, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; y

R^7, R^8, R^9 y R^{10} son 1 a 8 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, o ciano.

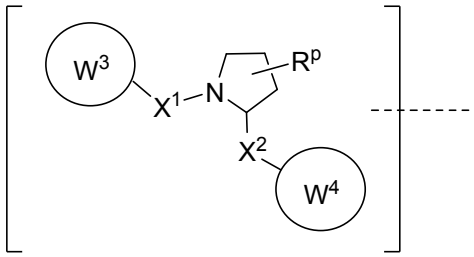
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:



En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la ULM es una porción de unión a la ligasa (VLM) Von Hippel-Lindau (VHL) representada por la estructura:



en donde:

X^1, X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, y SO_2;

R^{Y3}, R^{Y4} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6} alcoxil);

R^P es 1, 2, o 3 grupos, seleccionado cada uno independientemente del grupo H, halo, -OH, alquilo de C_{1-3} ;

W^3 se selecciona del grupo de un –T-$N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, un –T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, –T-Arilo, un –T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –T-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-T-Heterociclo opcionalmente sustituido;

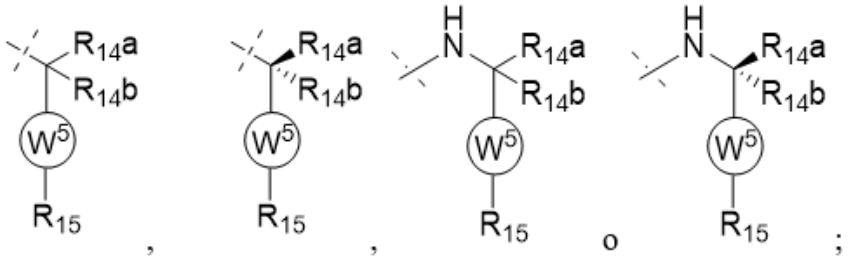
X^3 es C=O, R^1, R^{1a} , R^{1b};

R^1 , R^{1a} , R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, grupo alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halo o grupos -OH, $R^{Y3}C$=O, $R^{Y3}C$=S, $R^{Y3}SO$, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C$=O, $N(R^{Y3}R^{Y4})C$=S, $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$, y $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

T se selecciona del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo $–(CH_2)_n-$, en donde cada uno de los grupos metilenos se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halógeno u -OH o una cadena lateral de aminoácido opcionalmente sustituido;

n es 0 a 6;

W^4 es



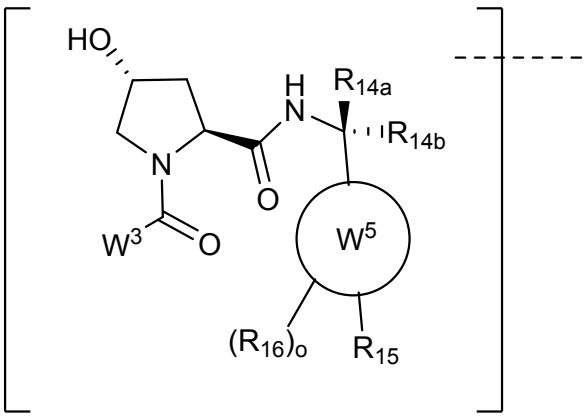
R_{14a}, R_{14b}, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona del grupo que consiste en un fenilo o un heteroarilo de 5-10 miembros; y

R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo,

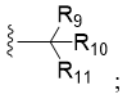
en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la ULM es una porción de unión a la ligasa (VLM) Von Hippel-Lindau (VHL) representada por la estructura:



en donde:

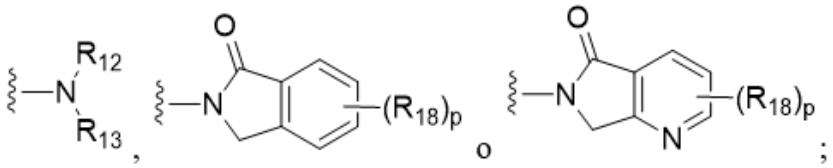
W^3 se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o



;

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo, o R_9, R_{10}, y el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se selecciona del grupo que consiste en un heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,



;

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido;

$R_{14a,}$ $R_{14b,}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona del grupo que consiste en un fenilo o un heteroarilo de 5-10 miembros;

R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo (cada uno opcionalmente sustituido independientemente);

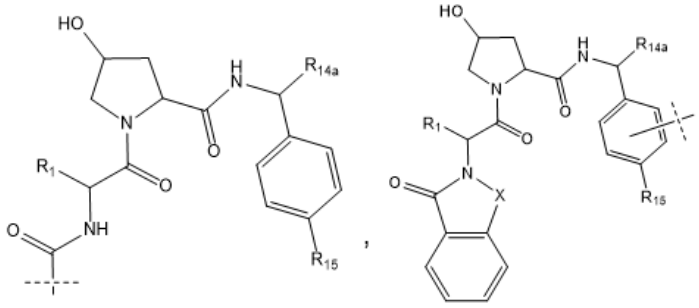
R_{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxi, o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

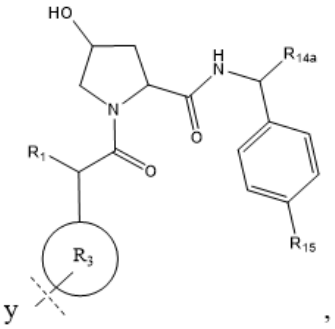
o es 0, 1, 2, 3, o 4;

R_{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y

p es 0, 1, 2, 3, o 4, y en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la ULM tiene una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:


,


y ,

en donde:

R_1 es H, etilo, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo;

R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo;

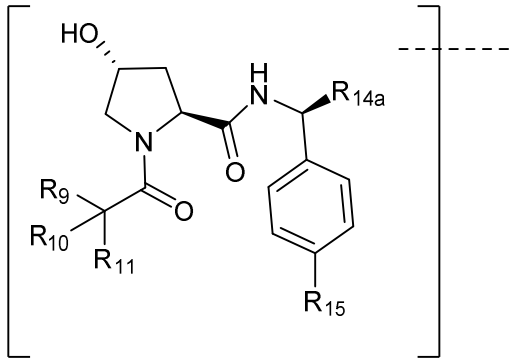
R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo;

X es C, CH_2, o C=O; y

R_3 es un enlace o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,

en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la ULM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



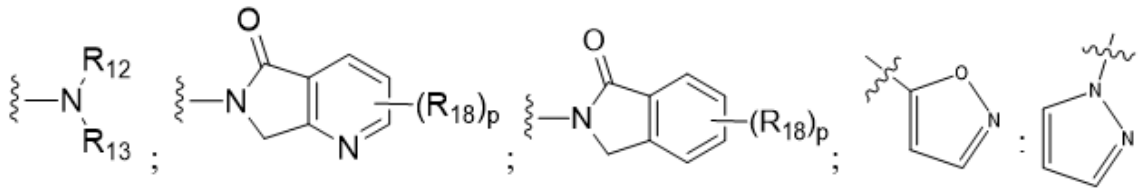
en donde:

R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo;

R_9 es H;

R_{10} es H, etilo, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R_{11} es



o heteroarilo opcionalmente sustituido;

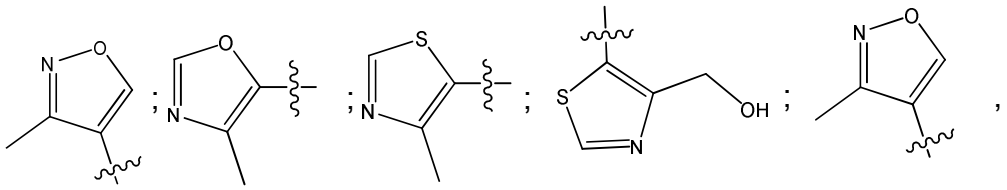
p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R_{18} es independientemente halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador;

R_{12} es H, C=O;

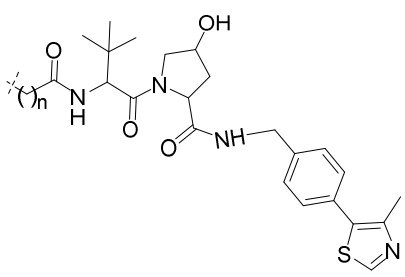
R_{13} es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido; y

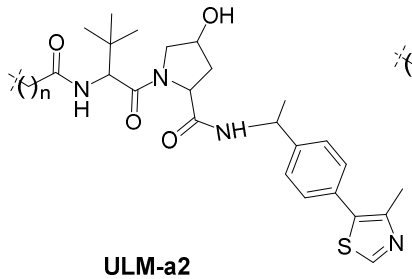
R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, Cl, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido;



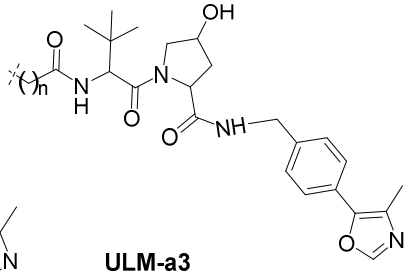
en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la ULM comprende un grupo seleccionado de la estructura que consiste en:

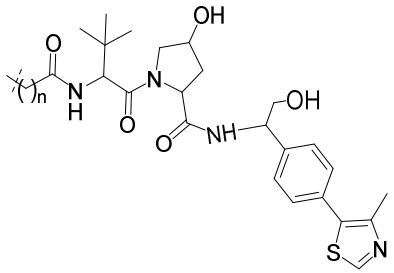




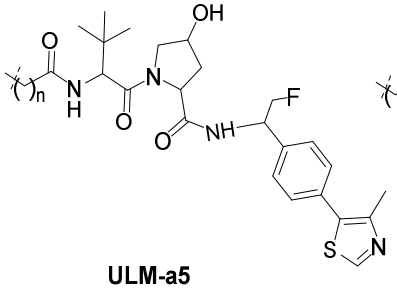
ULM-a2



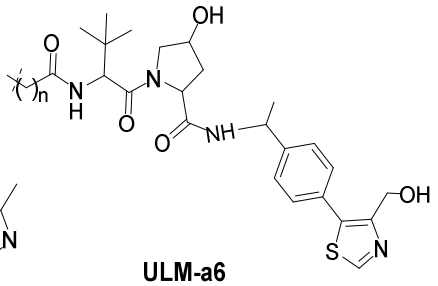
ULM-a3



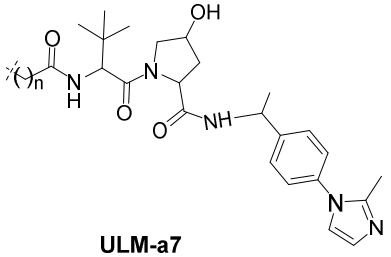
ULM-a4



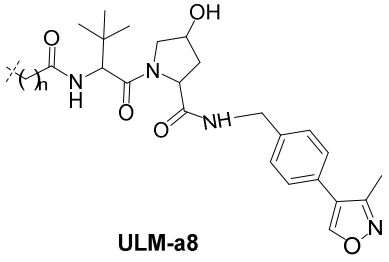
ULM-a5



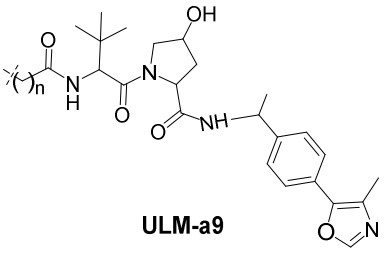
ULM-a6



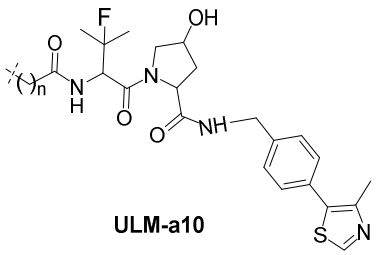
ULM-a7



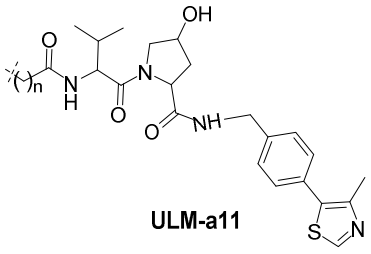
ULM-a8



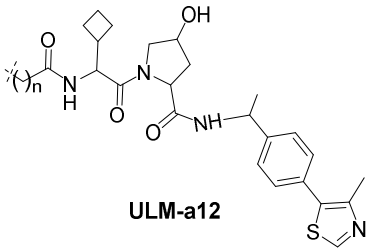
ULM-a9



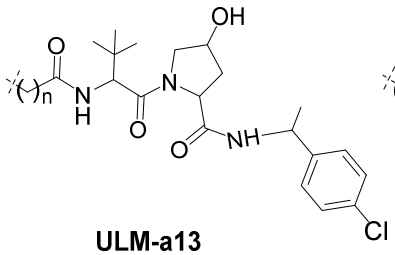
ULM-a10



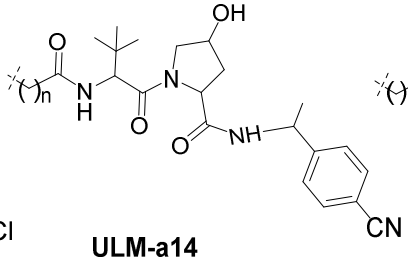
ULM-a11



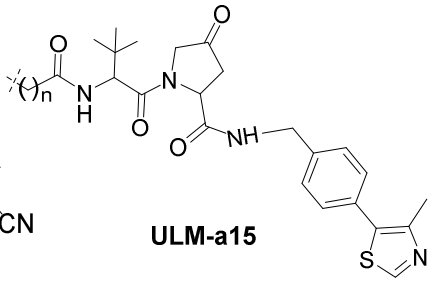
ULM-a12



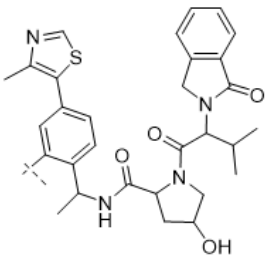
ULM-a13



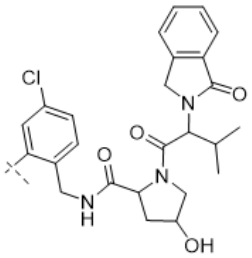
ULM-a14



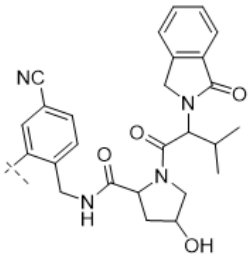
ULM-a15



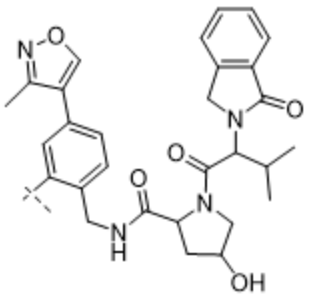
ULM-b7



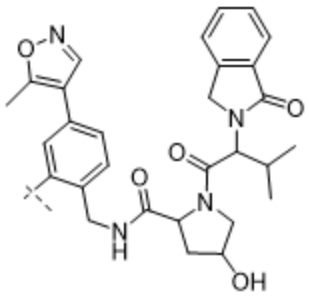
ULM-b8



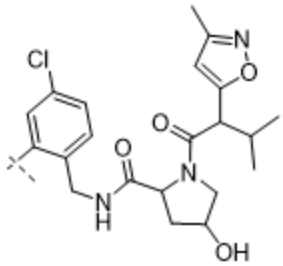
ULM-b9



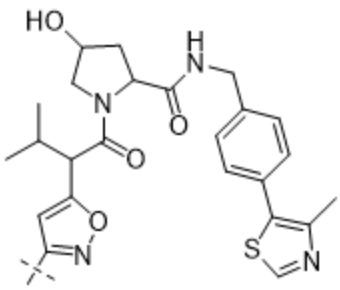
ULM-b10



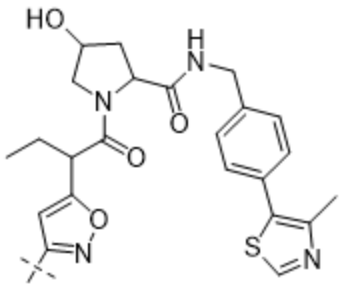
ULM-b11



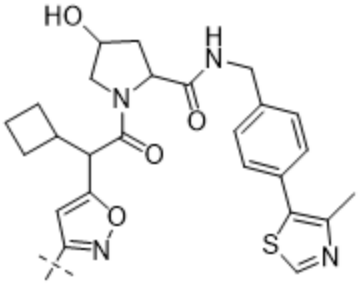
ULM-b12



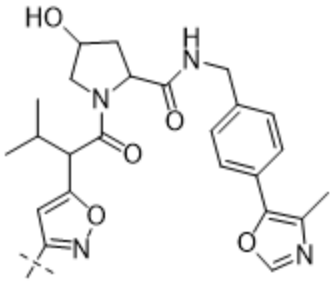
ULM-c1



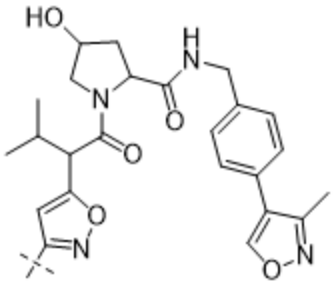
ULM-c2



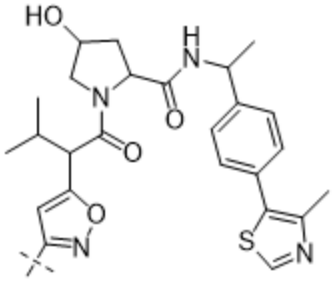
ULM-c3



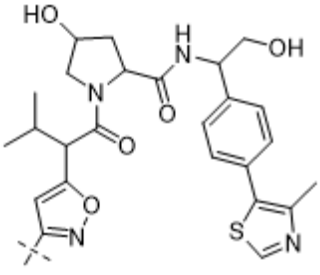
ULM-c4



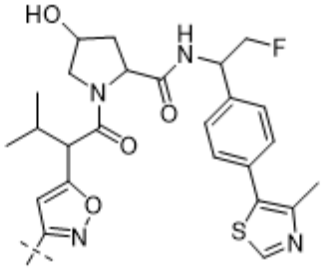
ULM-c5



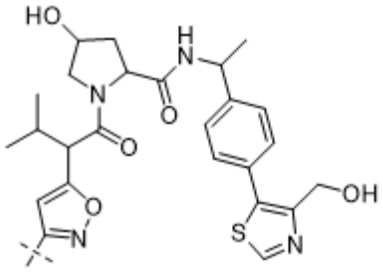
ULM-c6



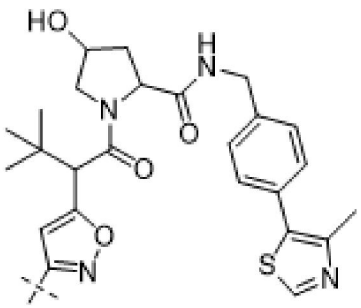
ULM-c7



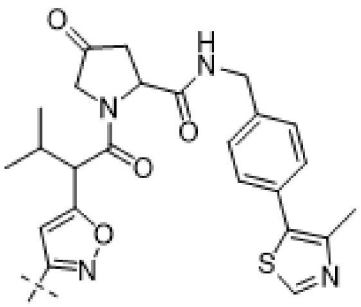
ULM-c8



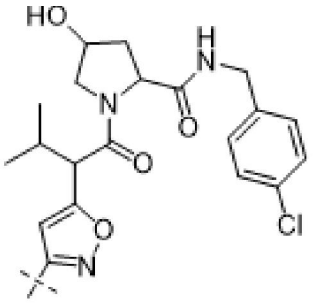
ULM-c9



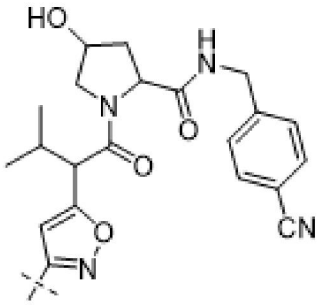
ULM-c10



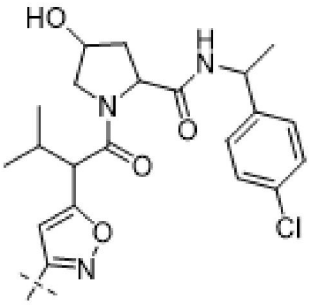
ULM-c11



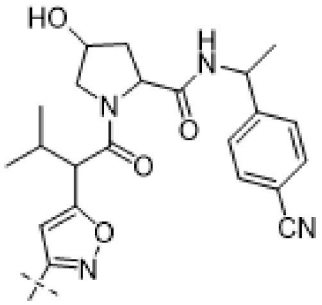
ULM-c12



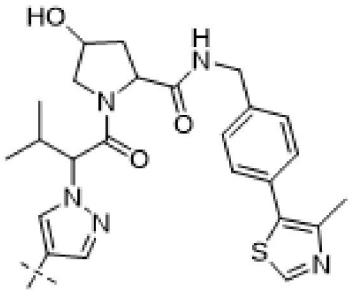
ULM-c13



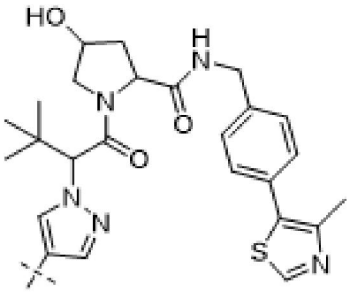
ULM-c14



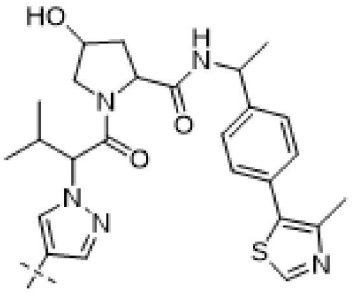
ULM-c15



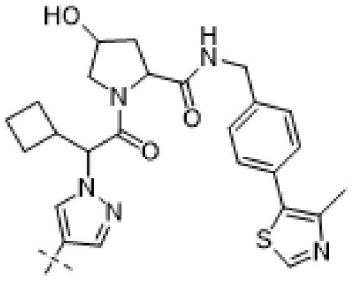
ULM-d1



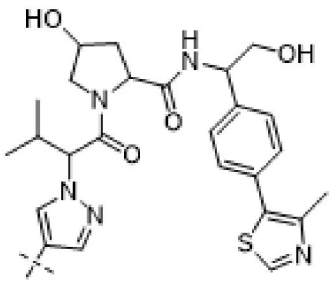
ULM-d2



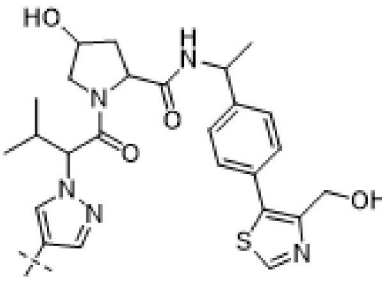
ULM-d3



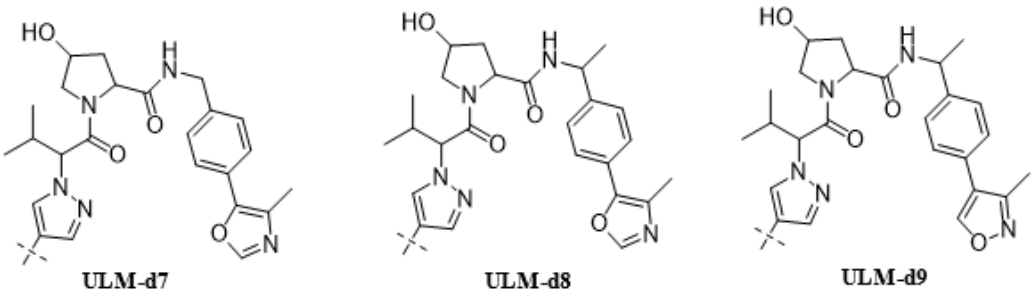
ULM-d4



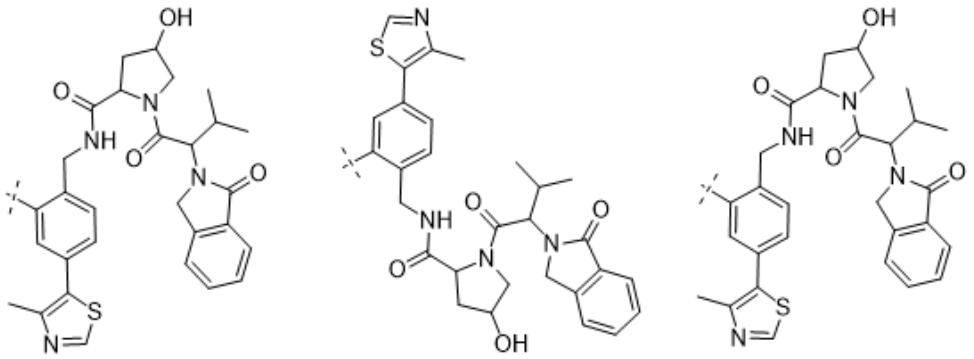
ULM-d5

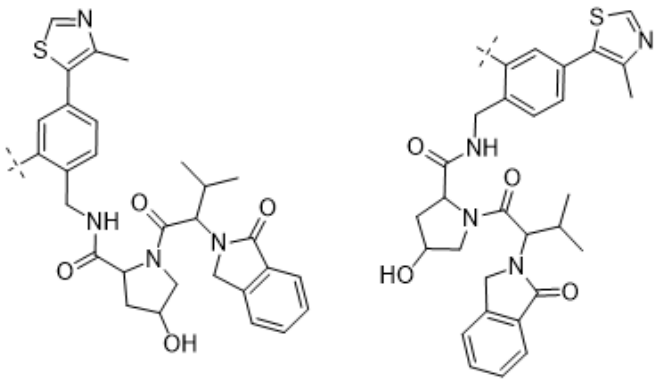


ULM-d6



ULM-d7 ULM-d8 ULM-d9

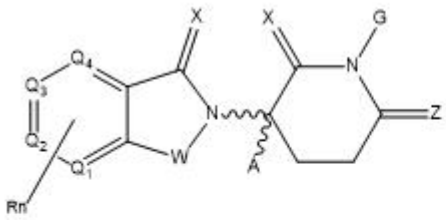




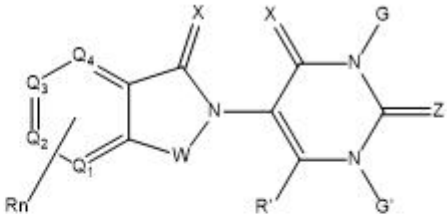
en donde el anillo fenilo en la ULM-a1 hasta la ULM -a15, ULM -b1 hasta la ULM-b12, ULM-c1 hasta la ULM-c15 y ULM-d1 hasta la ULM-d9 se sustituye opcionalmente con grupos fluor, alquilo inferior y alcoxi, y en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM-a.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la ULM es una porción de unión a la ligasa cereblon (CLM) que es una talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estas, isoésteres de estas, o derivados de estas.

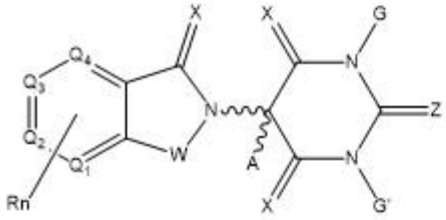
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM tiene una estructura química representada por:



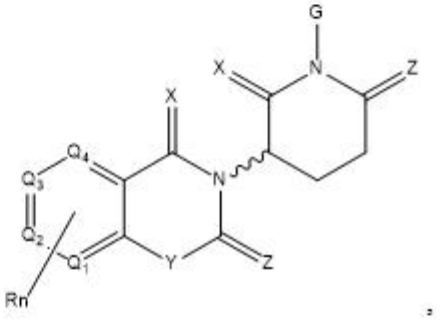
(a),



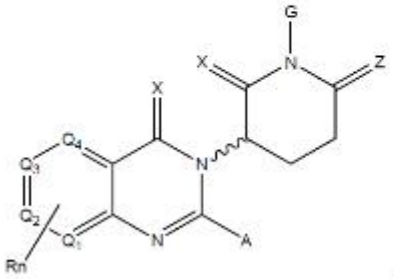
(b),



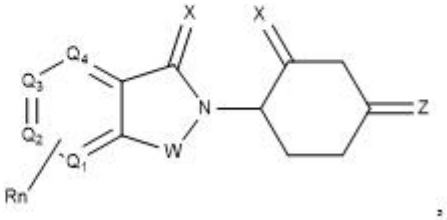
(c),



(d),



(e) o



(f),

en donde:

W se selecciona del grupo que consiste en CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, y N-alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, y H_2;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z se selecciona del grupo que consiste en O, S, y H_2;

G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con R'), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q_1, Q_2, Q_3, y Q_4 representan un carbono C sustituido con un grupo independientemente seleccionado de R', N o N-óxido;

A se selecciona independientemente del grupo H, alquilo, cicloalquilo, Cl y F;

R comprende -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -arilo, -hetarilo, -alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5 o -OCF_3;

R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, N, N-óxido, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, o heterociclilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;

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

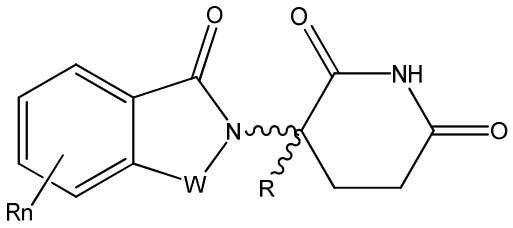
R_n comprende un grupo funcional o un átomo,

en donde n es un número de 1-4, y en donde

cuando n es 1, R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y

cuando n es 2, 3, o 4, entonces una R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y cualquiera otra R_n se modifica opcionalmente para unirse covalentemente a una PTM, una CLM, una segunda CLM que tiene la misma estructura química que la CLM, una CLM', un segundo enlazador, o cualquier múltiplo o sus combinaciones.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM tiene una estructura química representada por:



en donde:

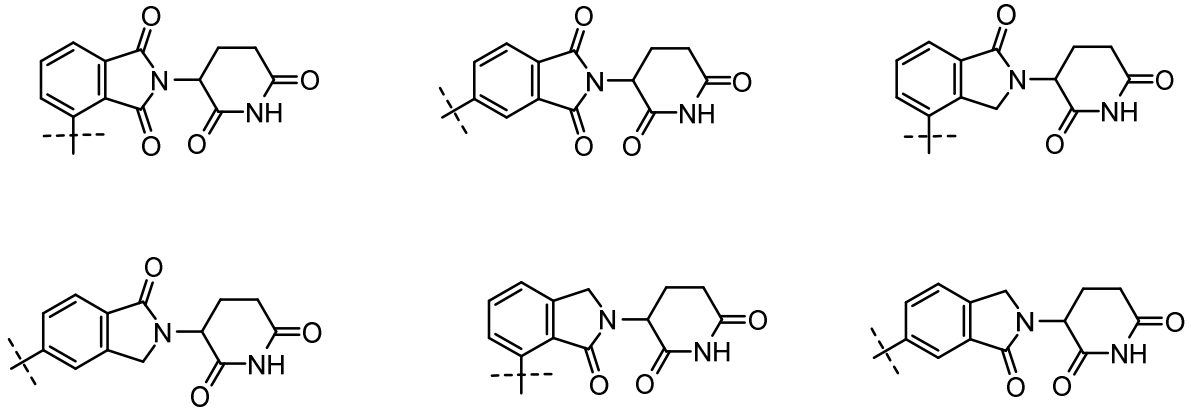
W se selecciona independientemente del grupo CH2, C=O, NH, y N-alquilo;

R se selecciona independientemente de un H, metilo, alquilo;

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

Rn comprende 1-4 grupos funcionales o átomos seleccionados independientemente, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una CLM (o CLM') o sus combinaciones.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM tiene una estructura química representada por:



en donde las líneas discontinuas indican los puntos de acoplamiento del enlazador.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) comprende una unidad estructural química representada por la Fórmula:

$$-(A)_q-,$$

en donde:

A es un grupo que se conecta a la porción ULM o PTM; y

q es un número mayor que o igual a 1,

en donde A se selecciona del grupo que consiste en, un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo de C_{3-11} opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo de C_{3-11} opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R^{L1} y/o R^{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R^{L1} y/o R^{L2}, donde R^{L1} o R^{L2}, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituidos con grupos 0-4 R^{L5};

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, alquilo de C_{1-8}, OC_{1-8}alquilo, SC_{1-8}alquilo, NHC_{1-8}alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11}cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11}heterociclilo, OC_{1-8}cicloalquilo, SC_{1-8}cicloalquilo, NHC_{1-8}cicloalquilo, $N(C_{1-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{1-}$

$_{8}$cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquilo, P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo), P(O)(OC_{1-8}alquilo)$_2$, CC-C_{1-8}alquilo, CCH, CH=CH(C_{1-8}alquilo), C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo), C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)$_2$, $Si(OH)_3$, Si(C_{1-8}alquilo)$_3$, Si(OH)(C_{1-8}alquilo)$_2$, COC_{1-8}alquilo, CO_2H, halógeno, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquilo, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}$alquilo, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}$alquilo, $CON(C_{1-8}alquilo)_2$, N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo), N(C_{1-8}alquilo)CON($C_{1-8}alquilo)_2$, NHCONH(C_{1-8}alquilo), NHCON($C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo), N(C_{1-8}alquilo) $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, NH SO_2NH(C_{1-8}alquilo), NH $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, NH SO_2NH_2.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionado del grupo que consiste en:

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

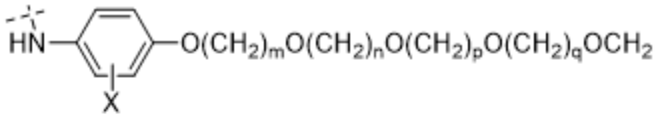
-O-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-,

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

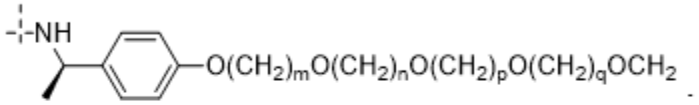
-N(R)-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

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

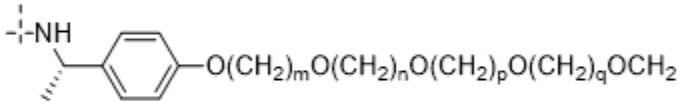
-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-;



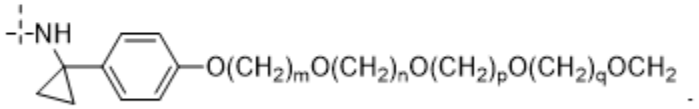
;



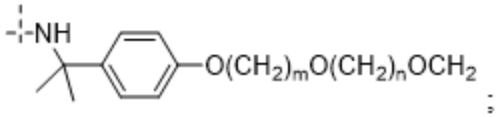
;



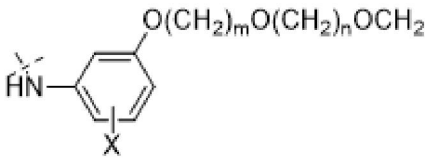
;



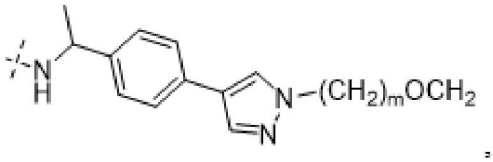
;



;

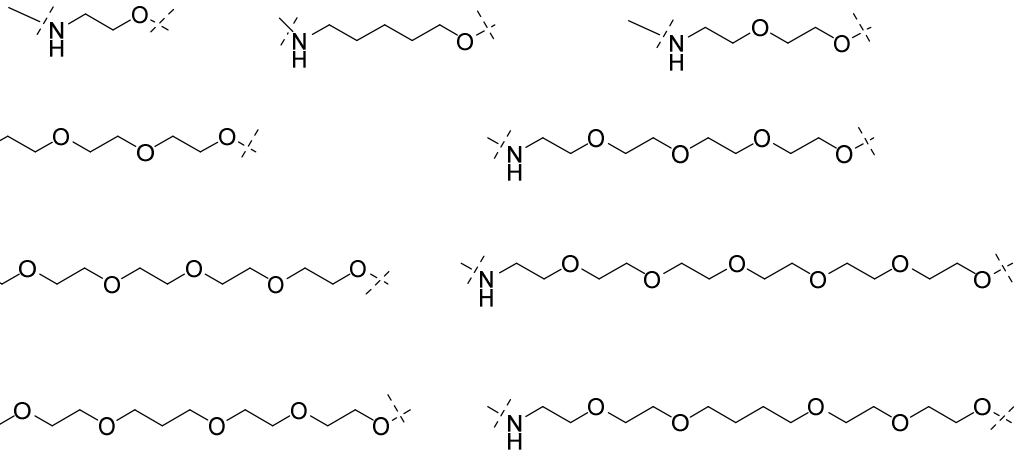


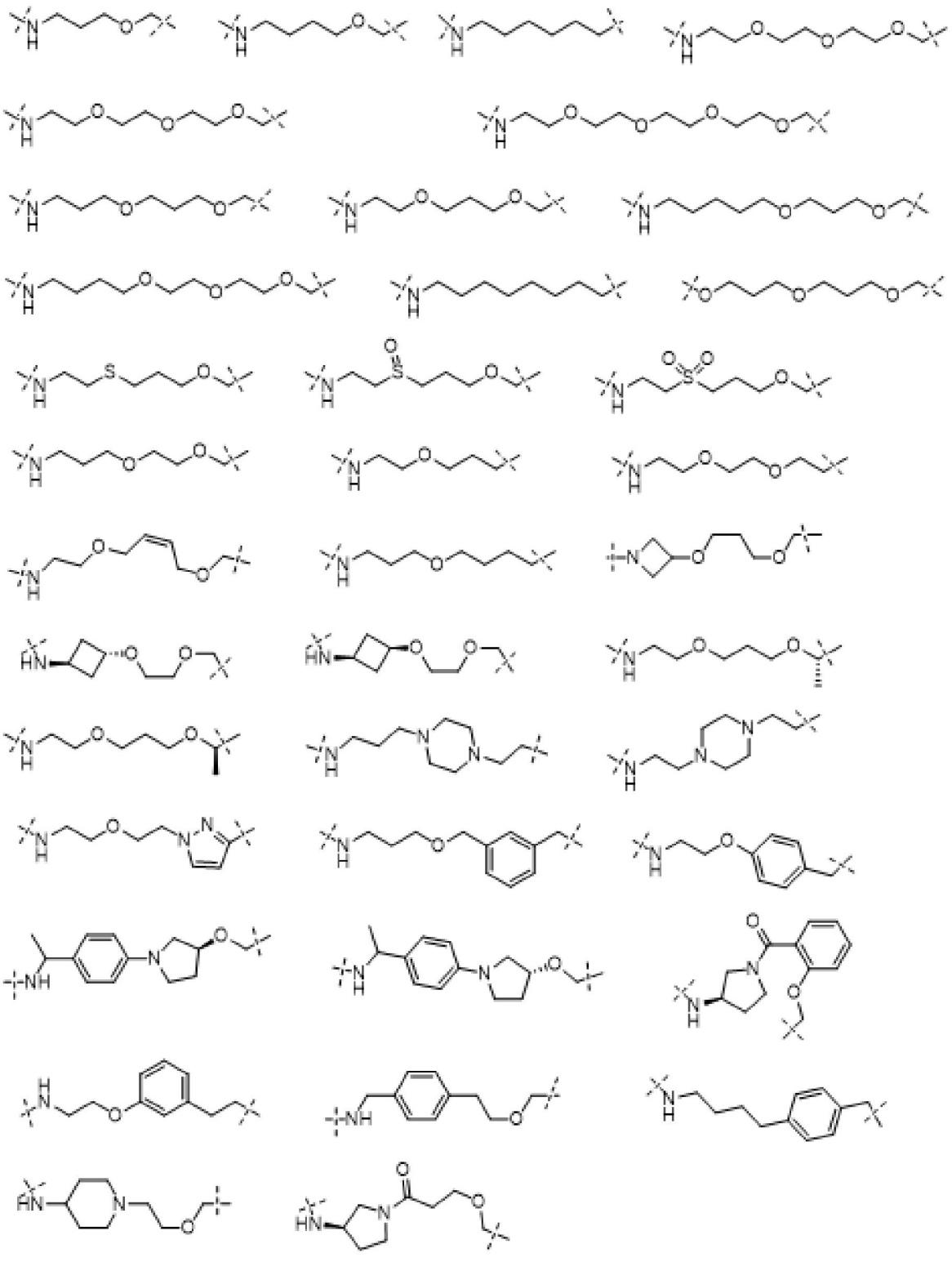
; y

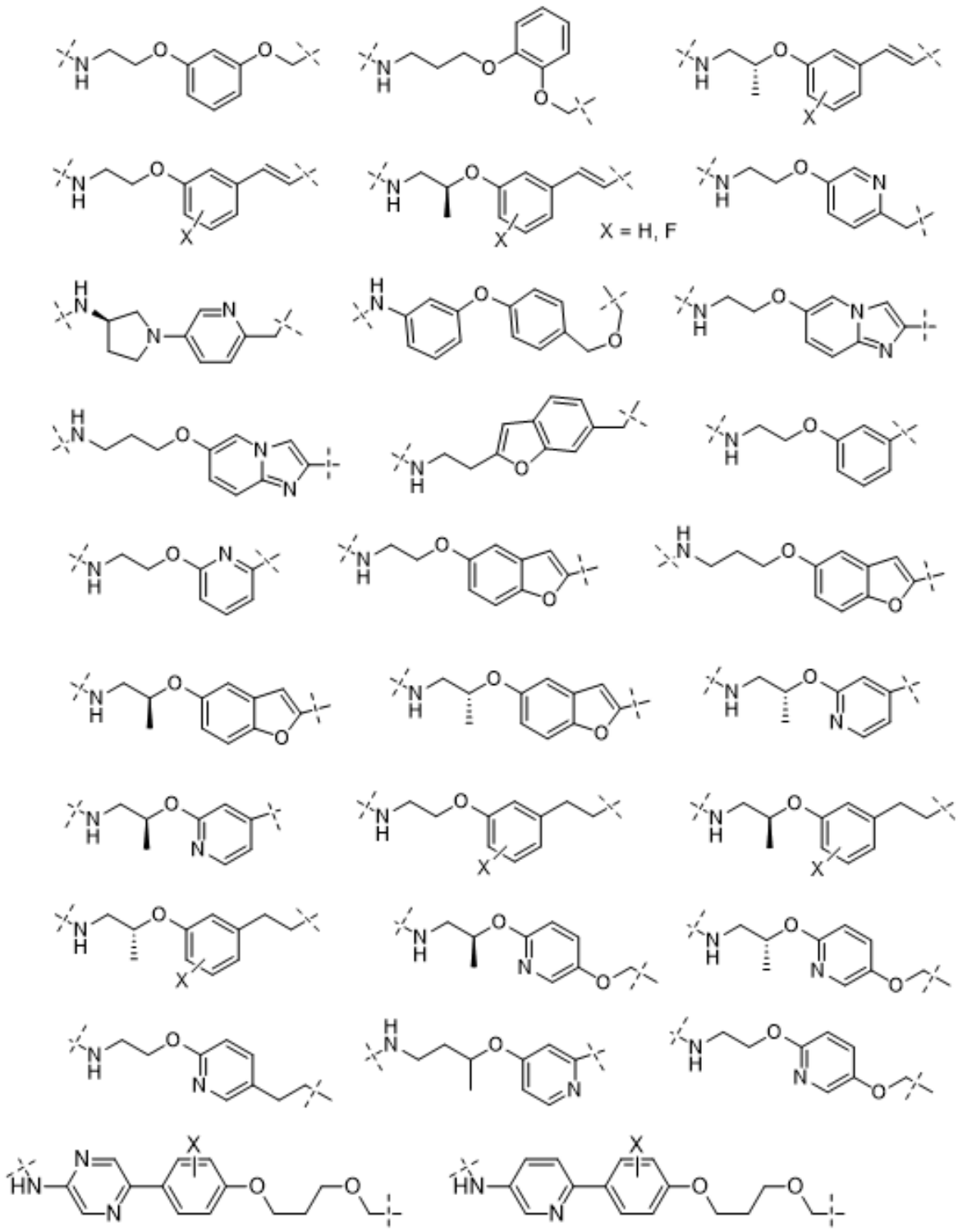


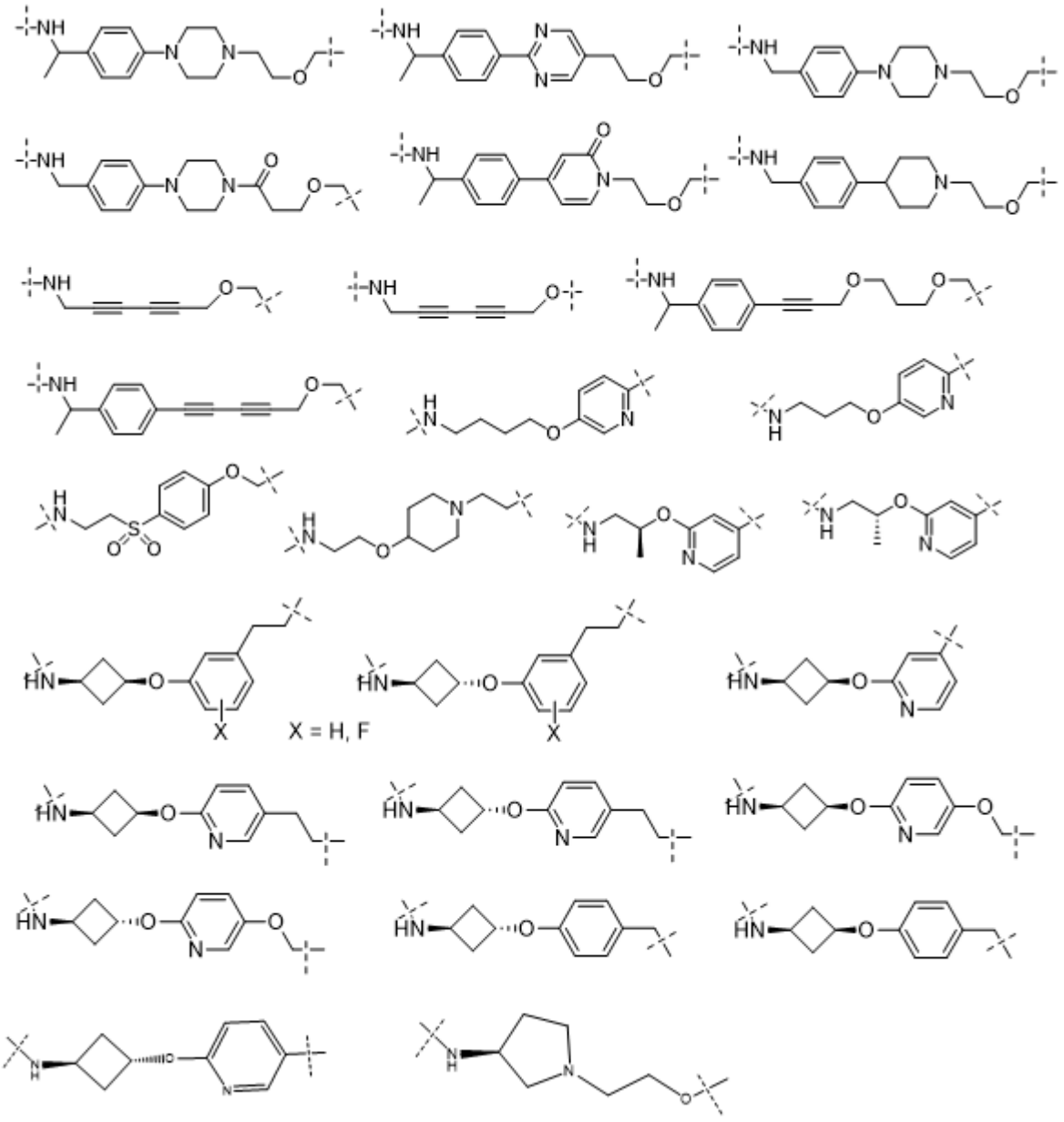
,

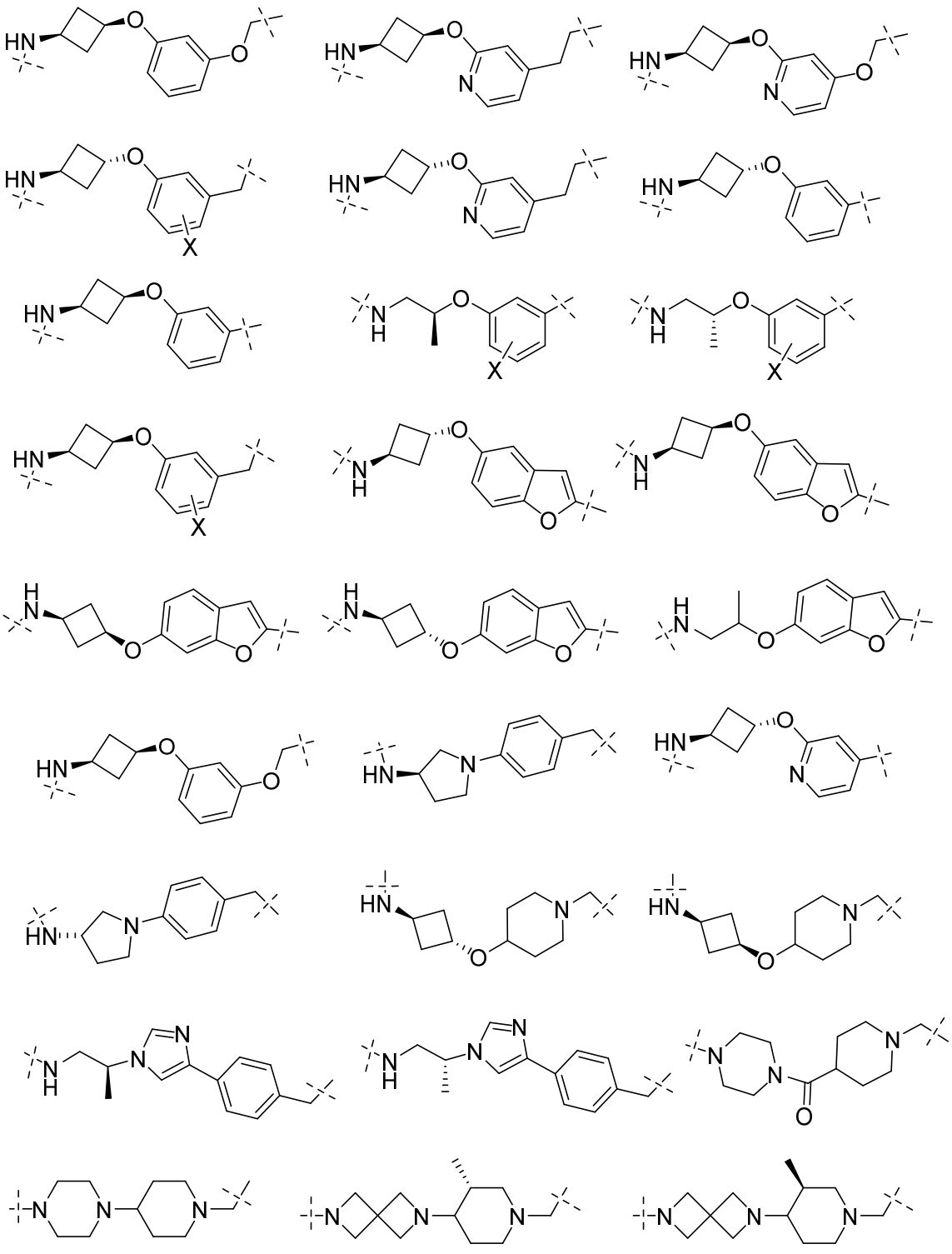
en donde cada m, n, o, p, q, y r, es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, con la salvedad de que cuando el número es cero, no hay enlace N-O o O-O; R se selecciona del grupo H, metilo o etilo, y X se selecciona del grupo H o F;

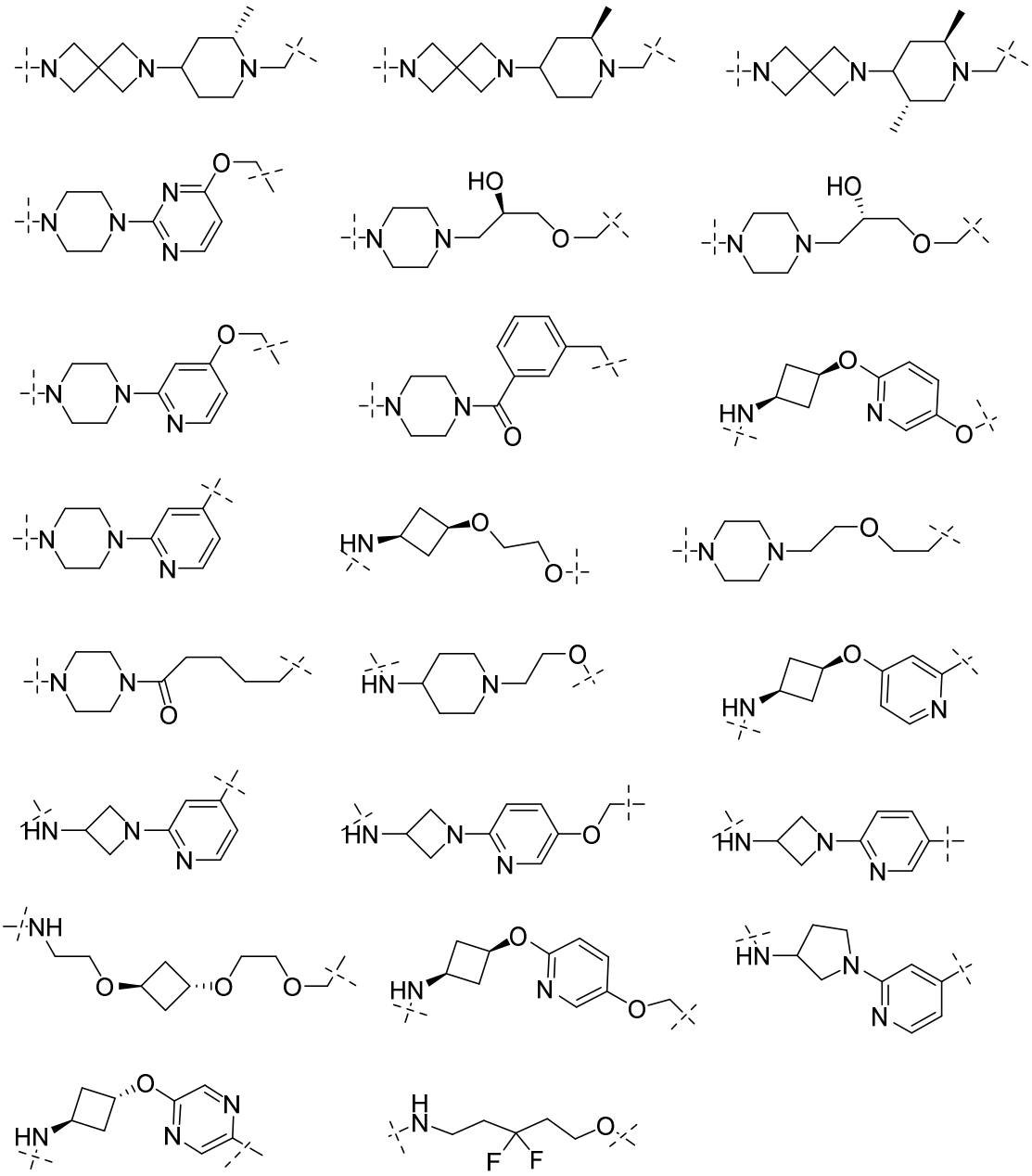




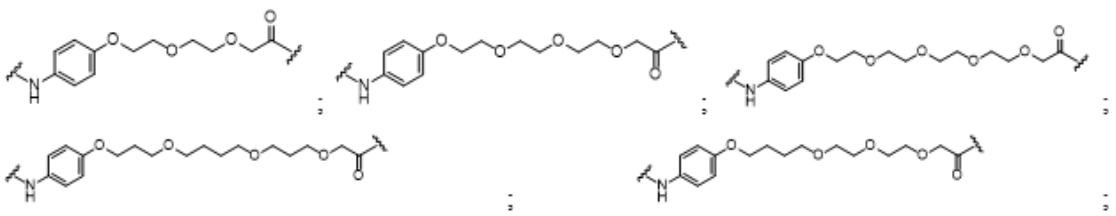

X = H, F

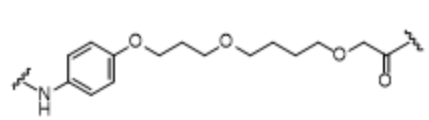
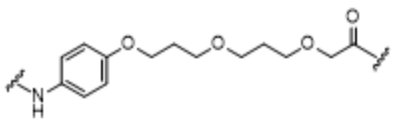
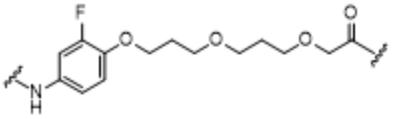
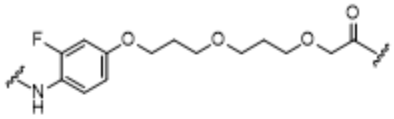
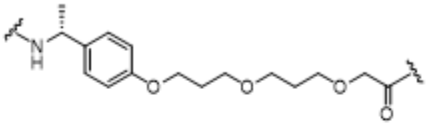
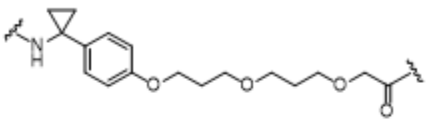
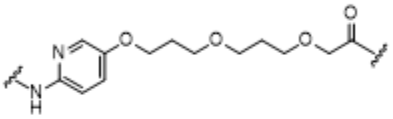
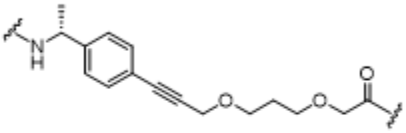
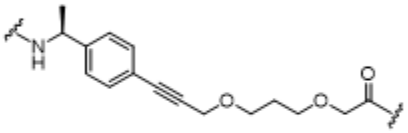
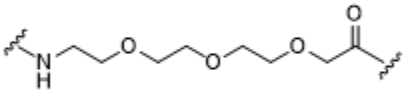
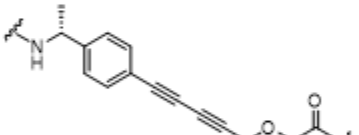
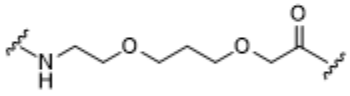
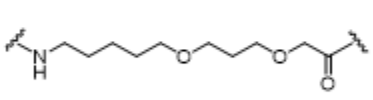
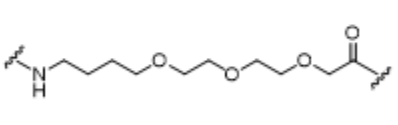

X = H, F

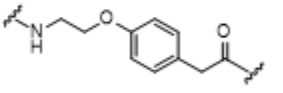
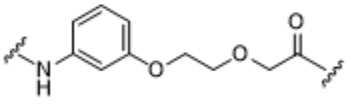
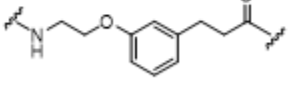
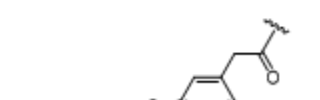




En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:



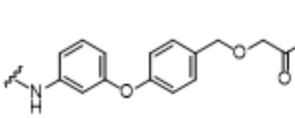

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

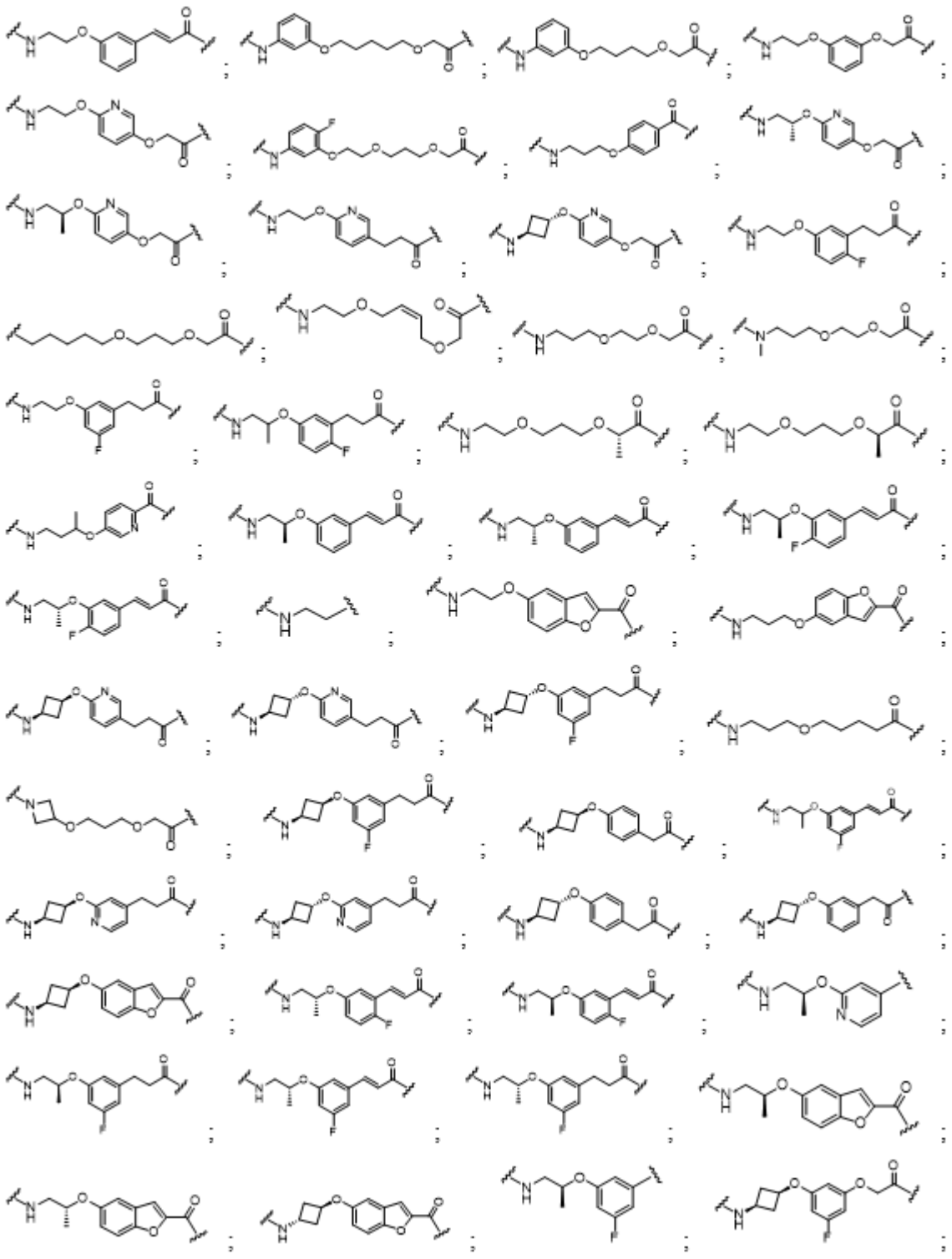
;

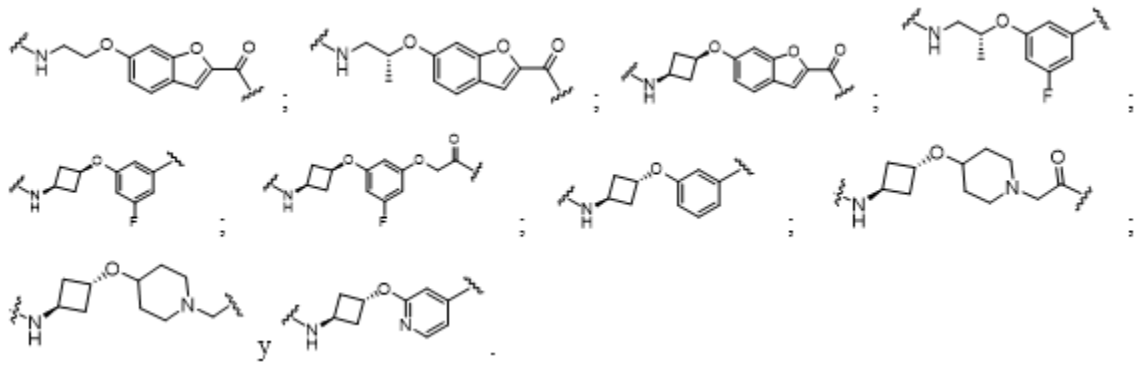
;

;

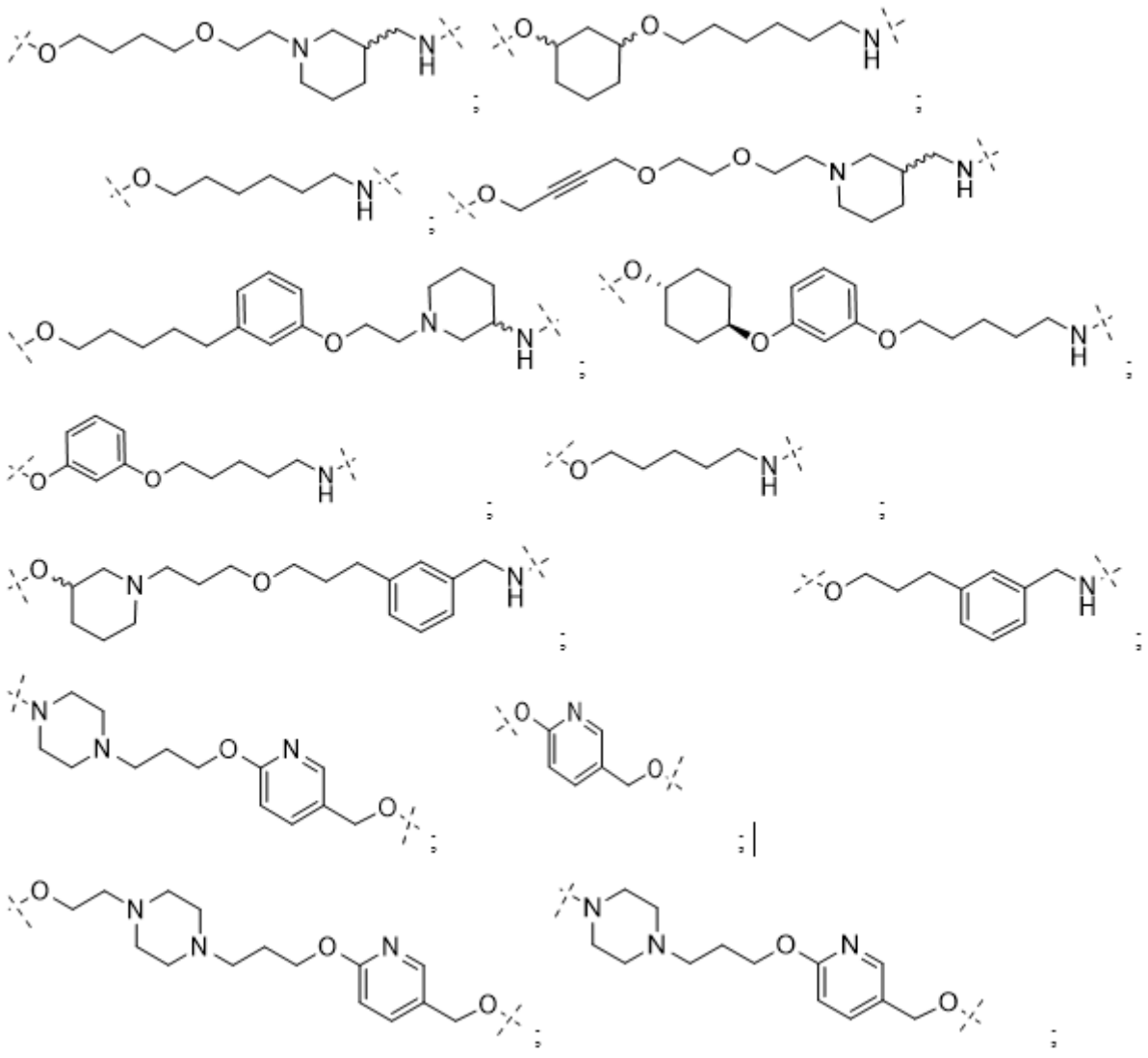
;

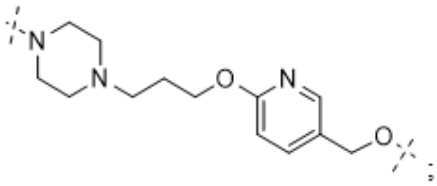
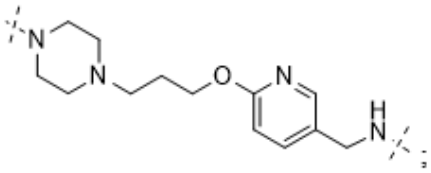
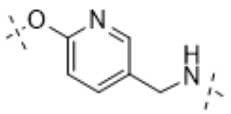
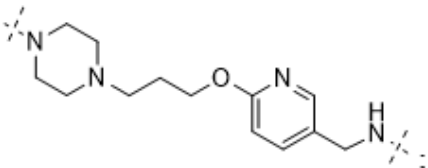
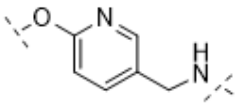
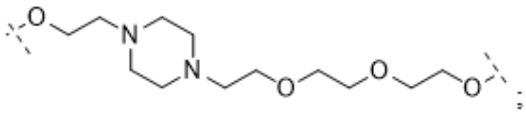
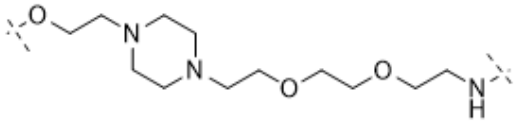
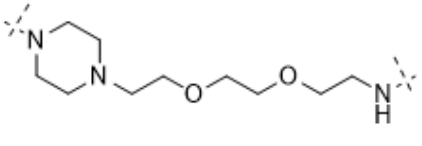
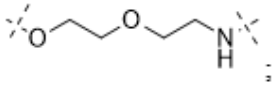
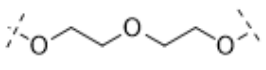
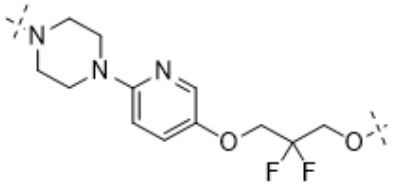
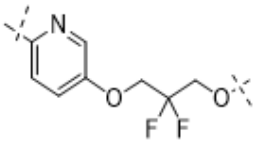
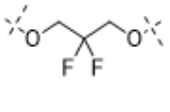
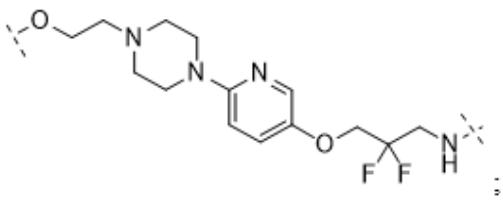
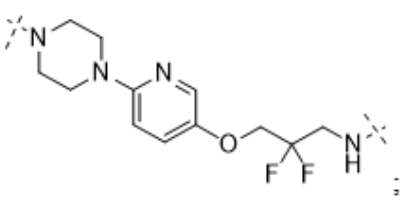
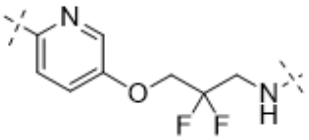
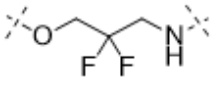
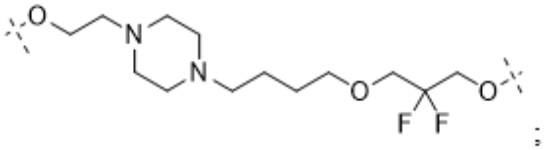
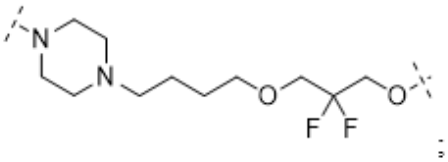
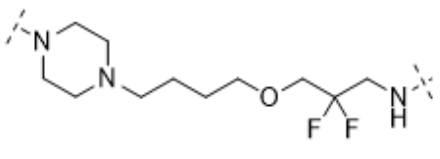
;

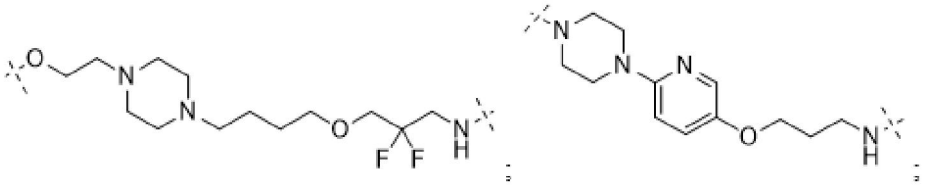


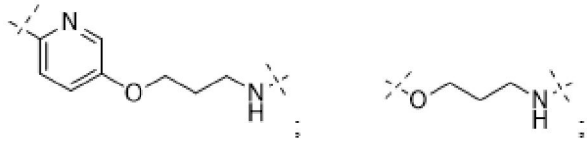


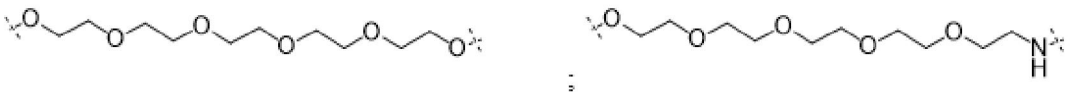
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

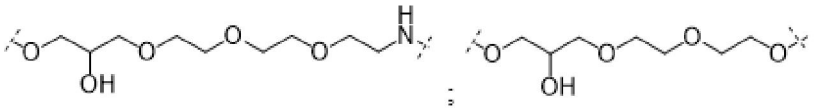


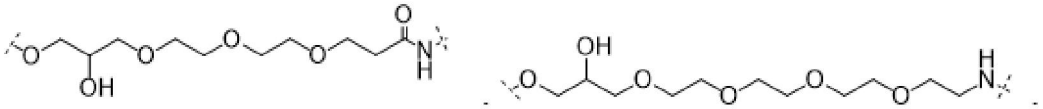

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

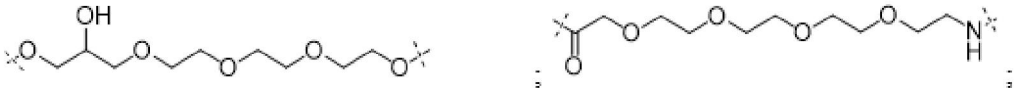


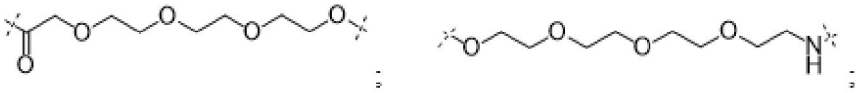


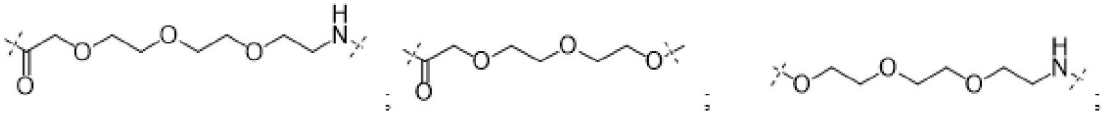


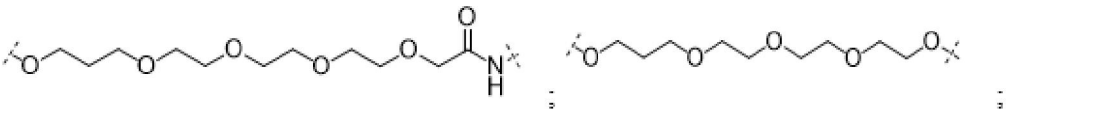


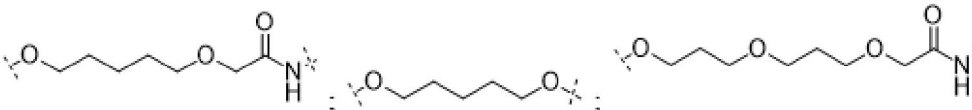


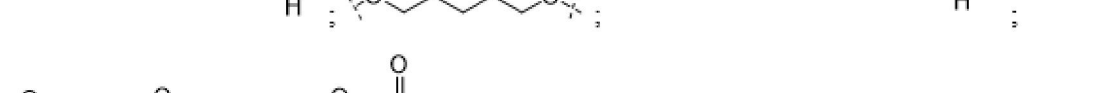


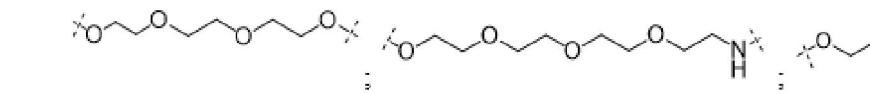


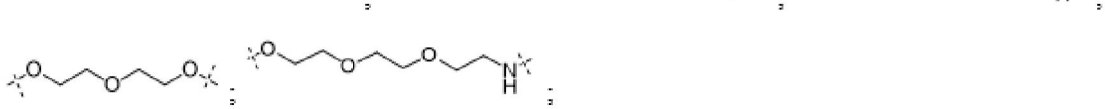


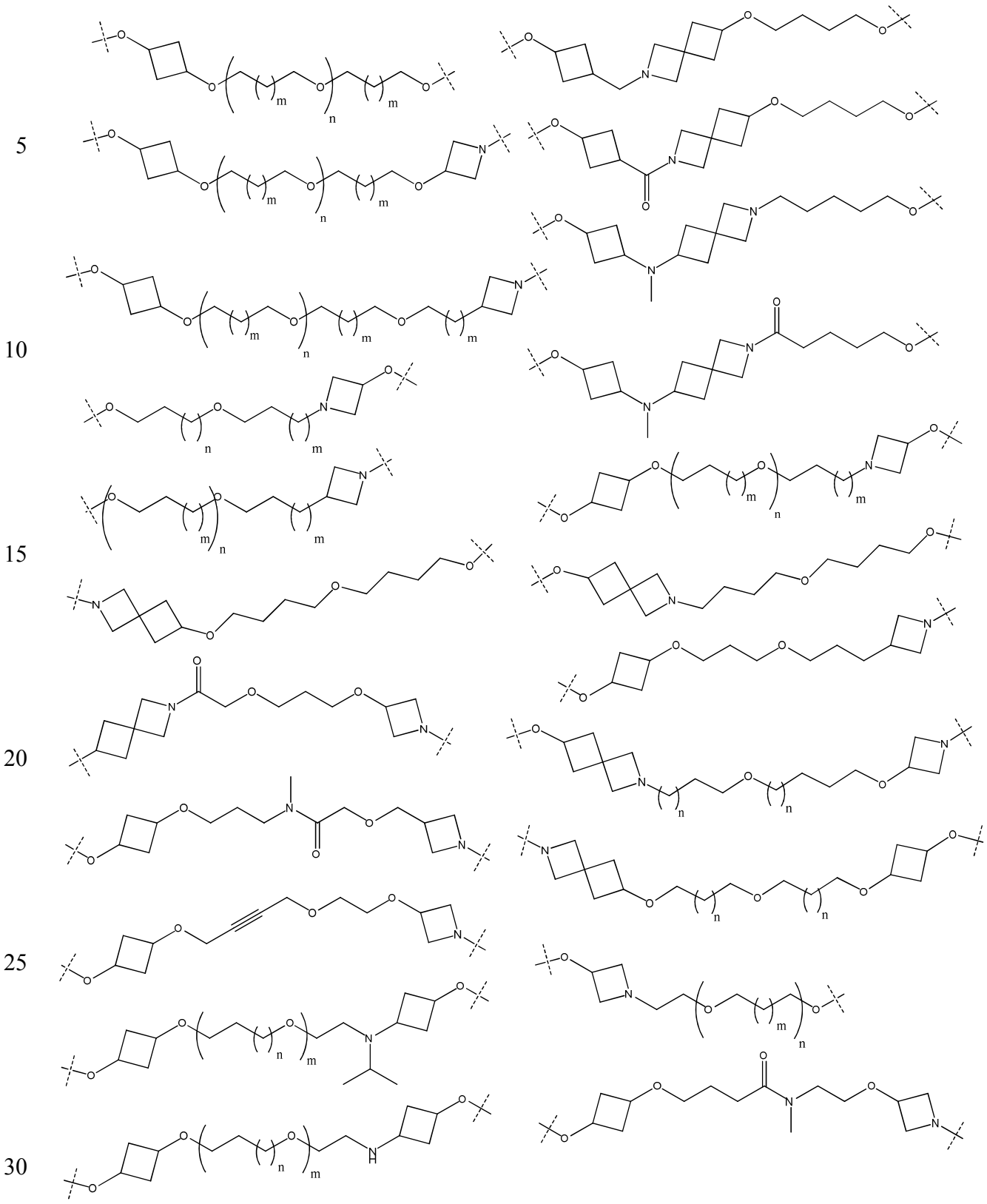


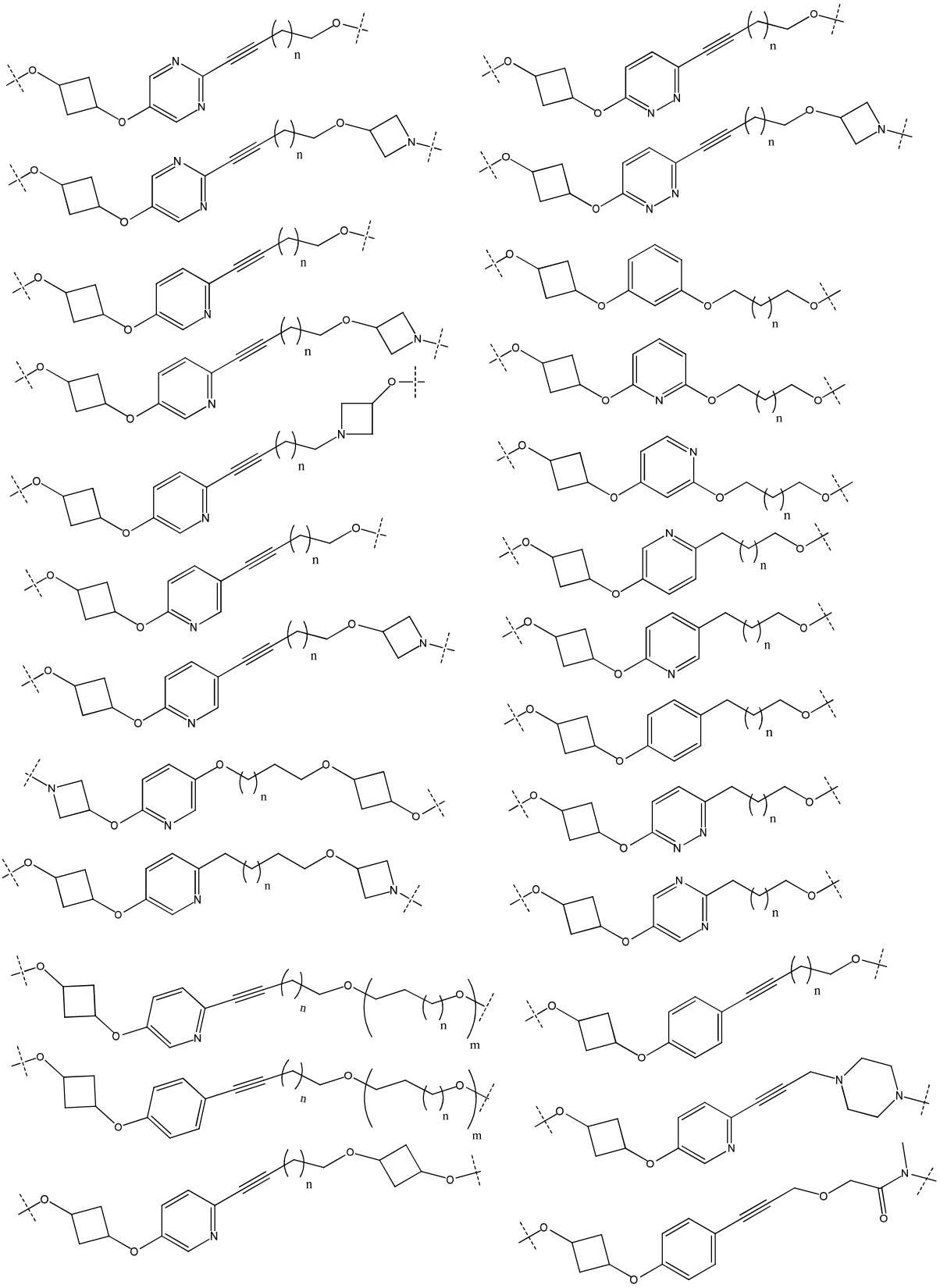


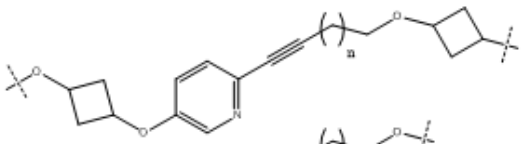


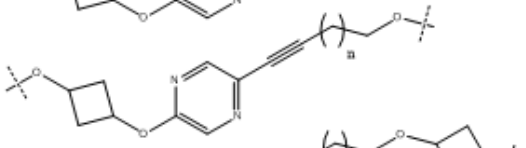


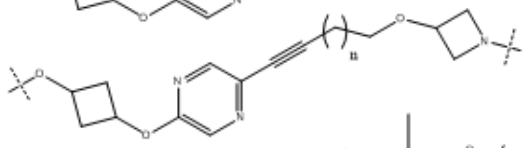


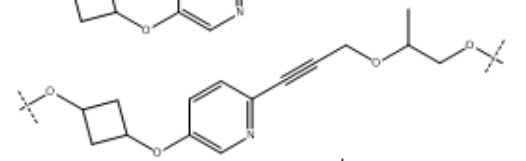


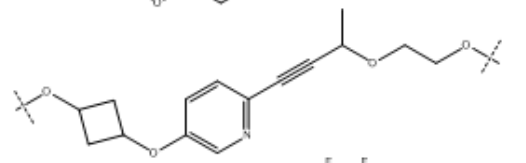


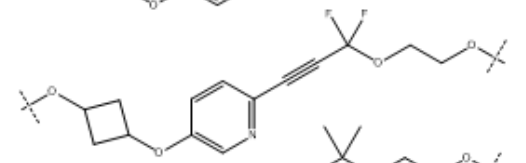


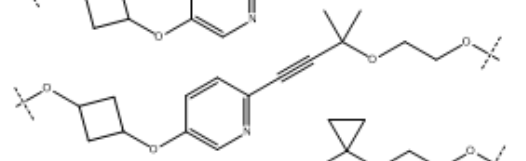


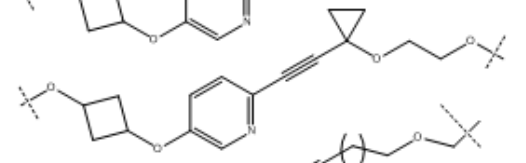


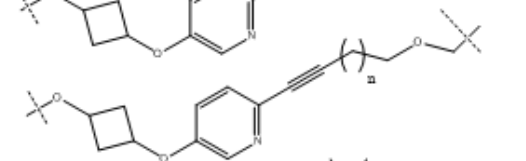


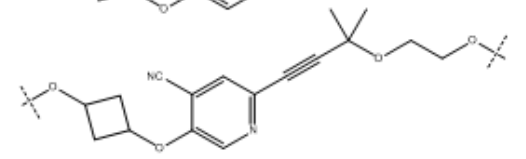


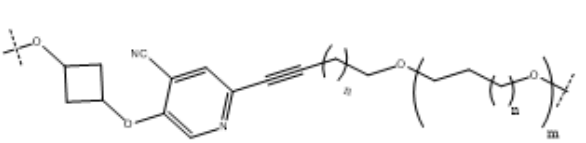


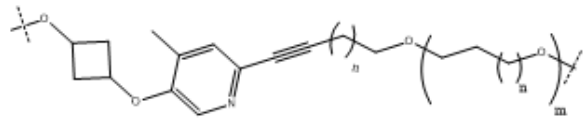




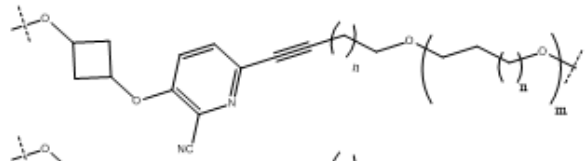


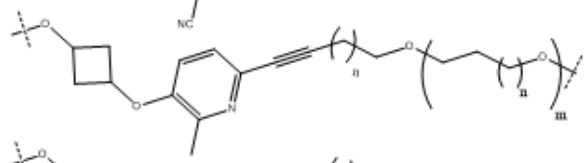


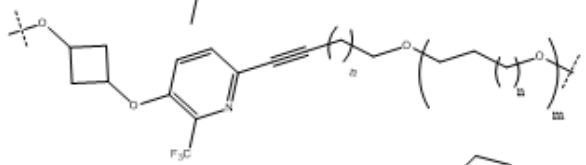


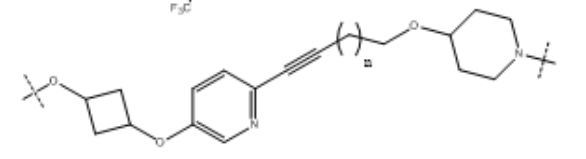


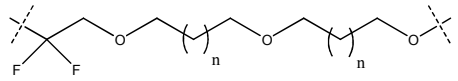


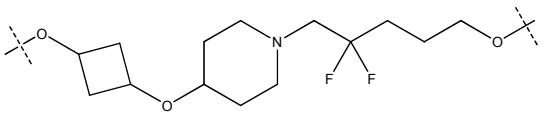


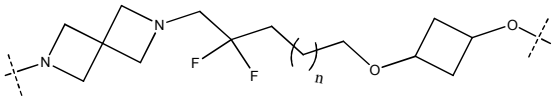


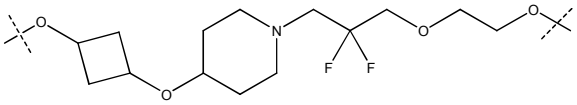


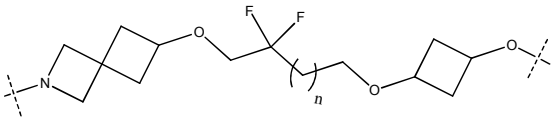


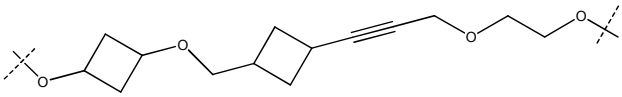


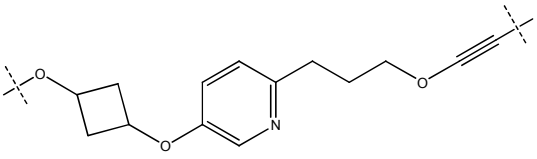


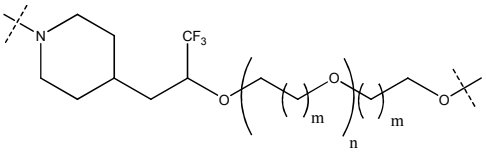


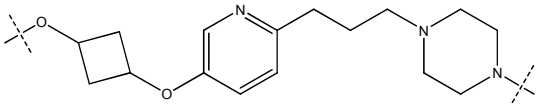


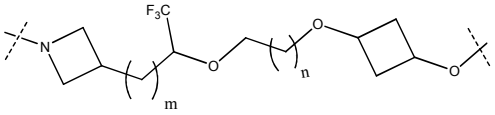


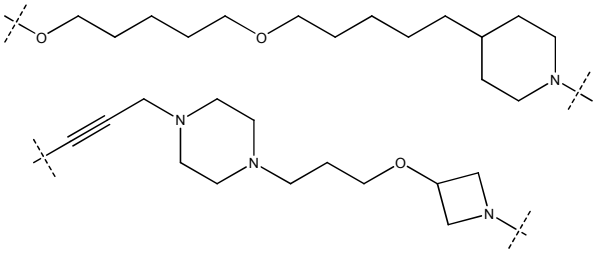


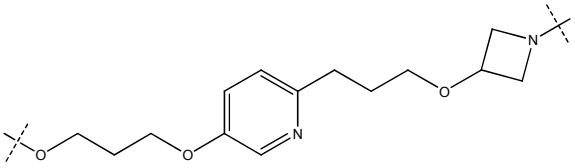


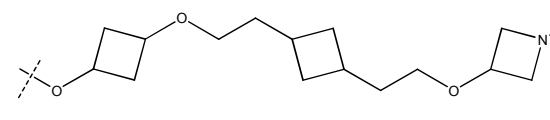


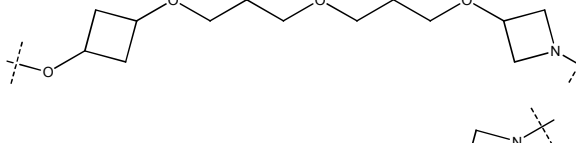


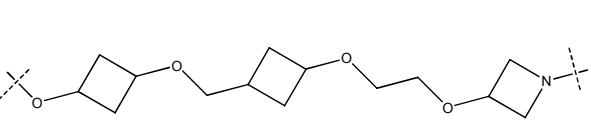




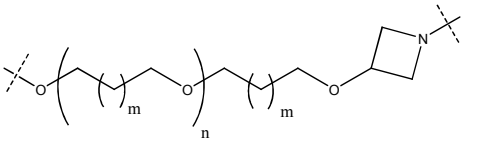


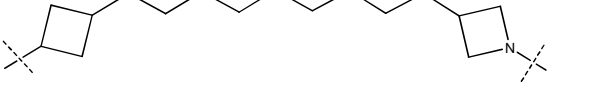


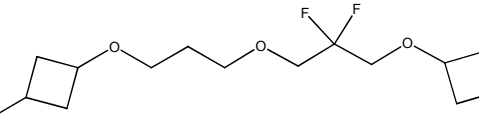


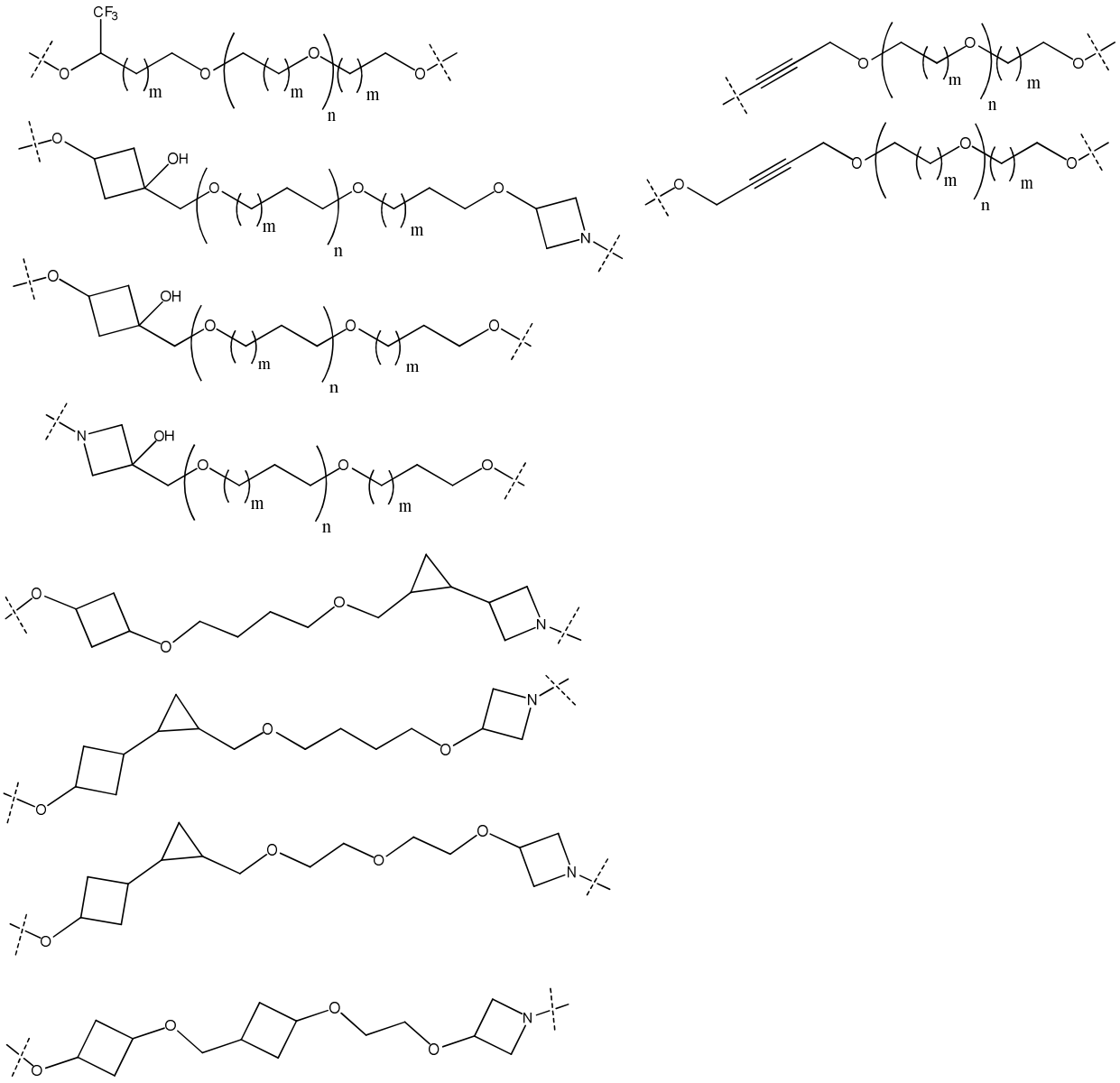


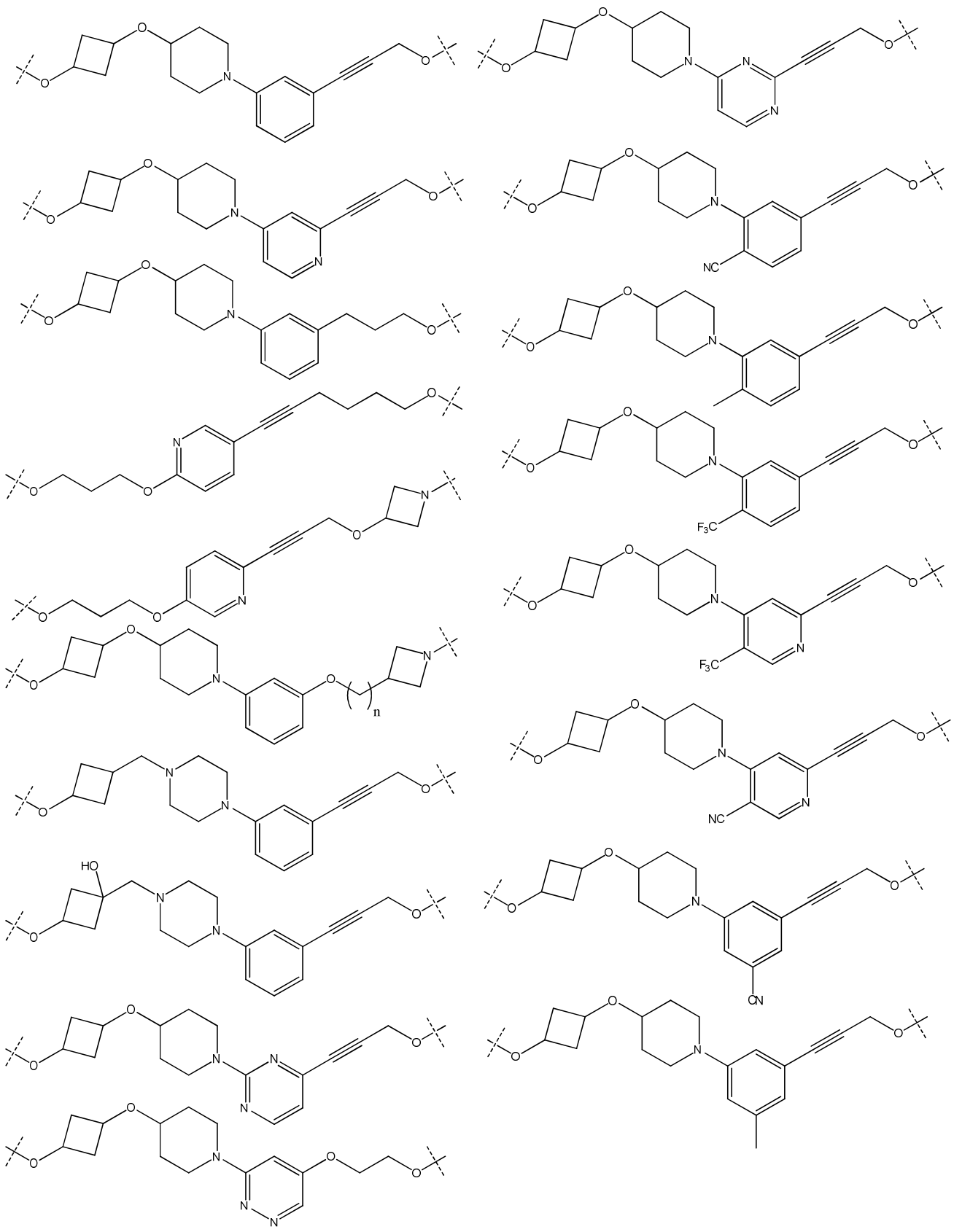


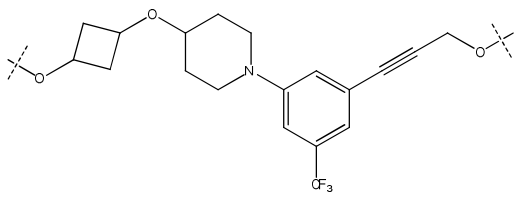


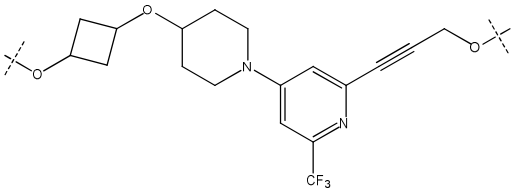


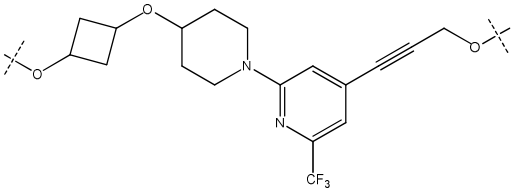


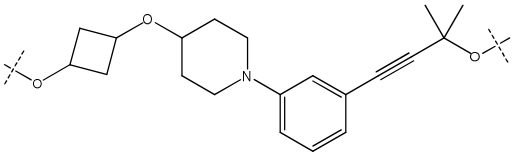


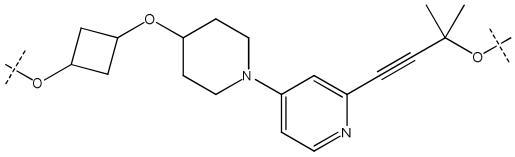


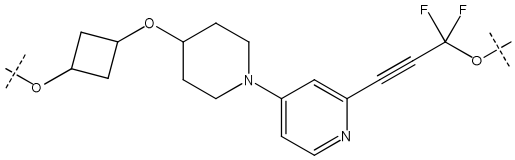


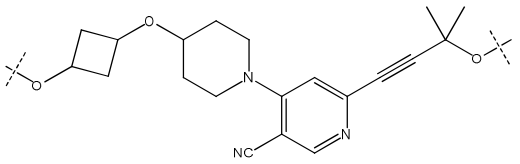


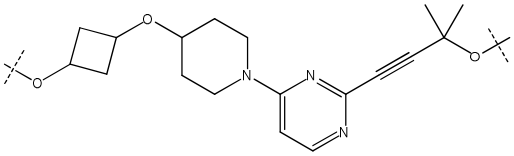


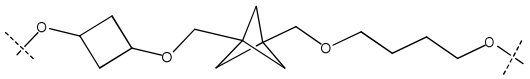


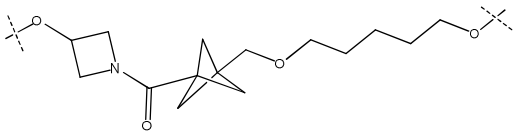




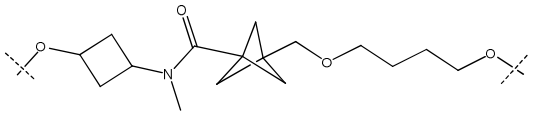


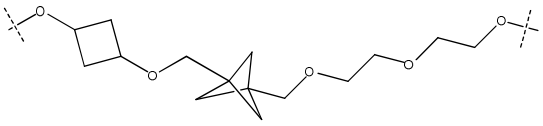




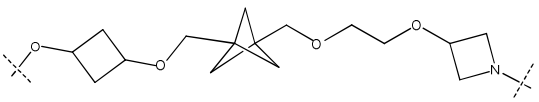


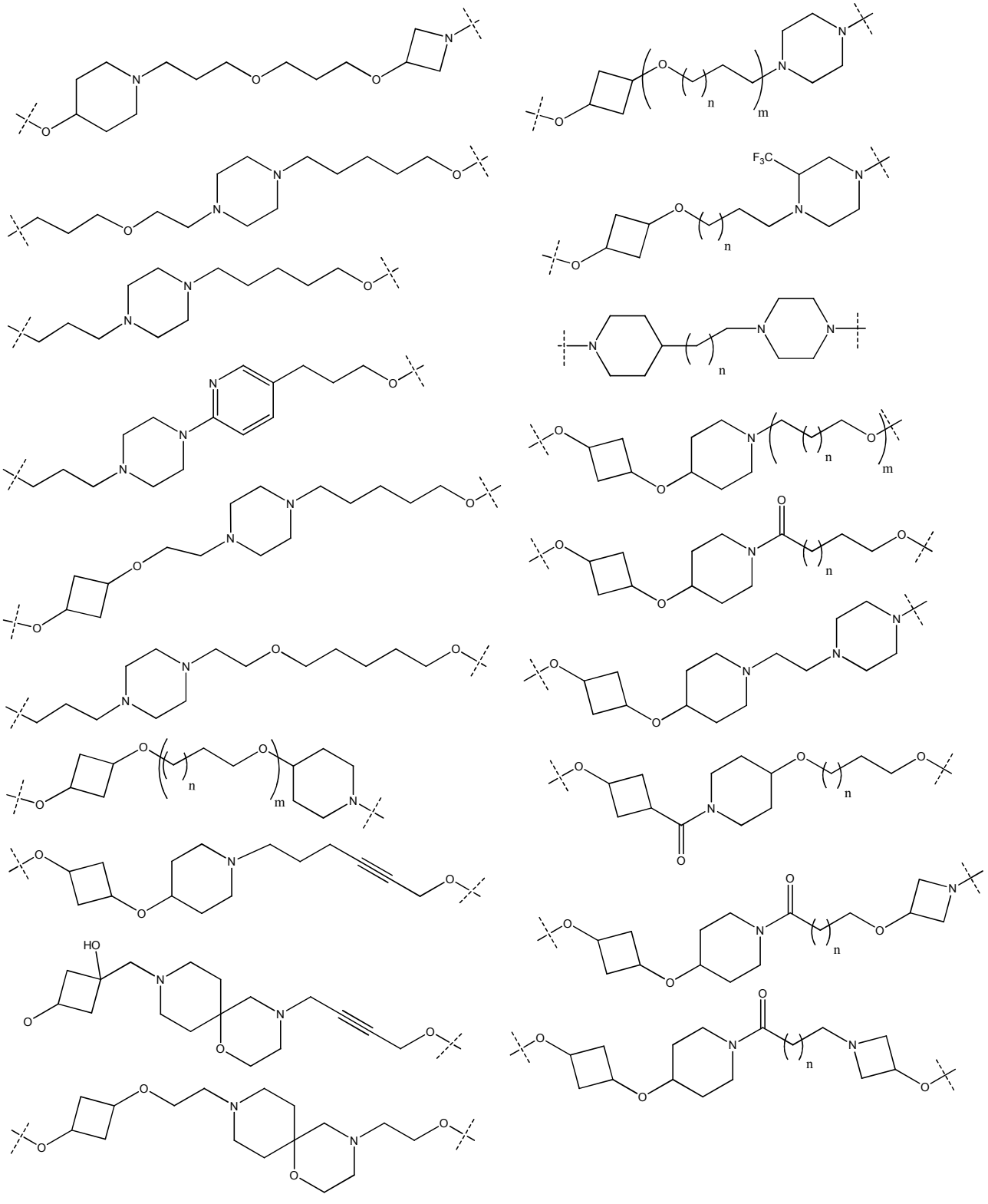


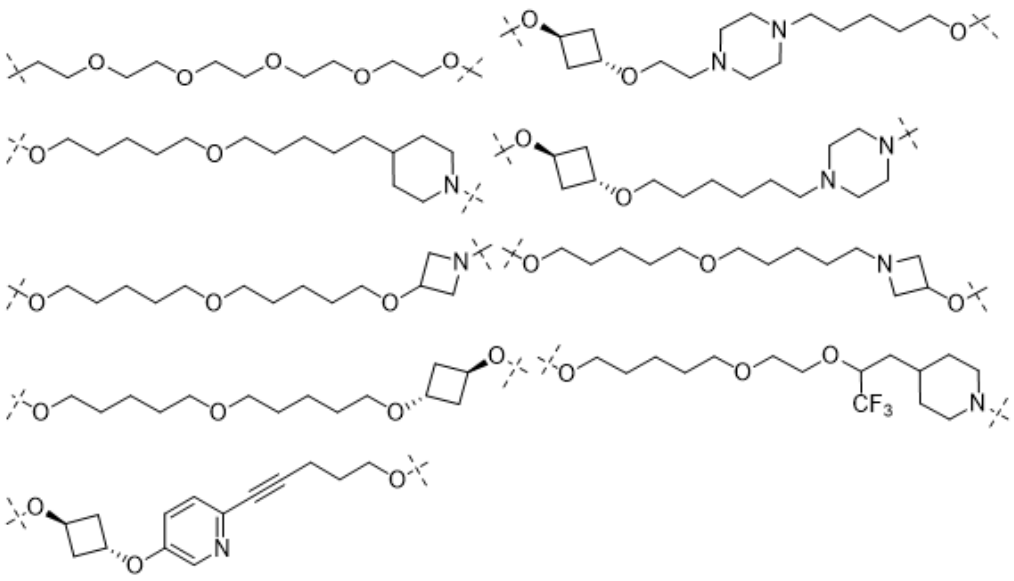






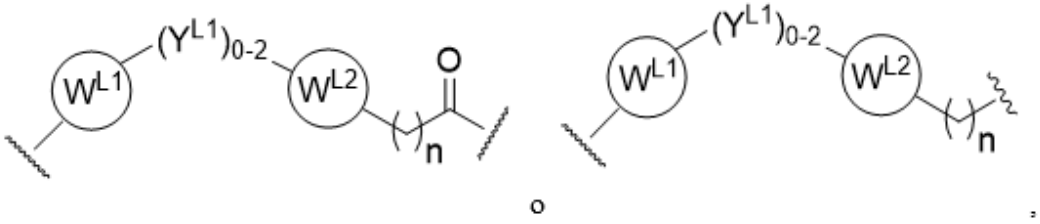






en donde cada n y m es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el L comprende la siguiente estructura química:



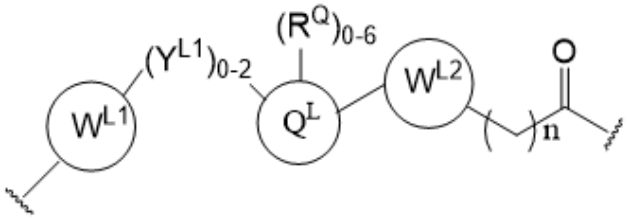
en donde:

W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con RQ, cada RQ es independientemente un H, halo, OH, CN, CF3, alquilo de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), alcoxi de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), o 2 grupos RQ tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

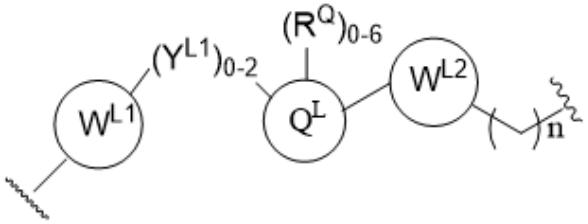
Y^{L1} es cada uno independientemente un enlace, alquilo de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; o alcoxi de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido); y

una línea discontinua indica el punto de acoplamiento a las porciones PTM o ULM.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, L comprende la siguiente estructura química:



o



en donde:

W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, alquilo de C_{1-6}, bicíclico, biarilo, biheteroarilo, o biheterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con R^Q, cada R^Q es independientemente un H, halo, OH, CN, CF_3, hidroxilo, nitro, C≡CH, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, alquilo de C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), alcoxi de C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), OC_{1-3}alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o más –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, o 2 grupos R^Q tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} es cada uno independientemente un enlace, NR^{YL1}, O, S, NR^{il2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; C_1-C_6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

Q^L es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, que opcionalmente establecen puentes, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxi de C_{1-6}), o 2 grupos R^Q tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

R^{YL1}, R^{YL2} son cada uno independientemente H, OH, alquilo de C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxilo de C_{1-6}), o R^1, R^2 junto con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

n es 0-10; y

una línea discontinua indica el punto de acoplamiento a las porciones PTM o ULM.

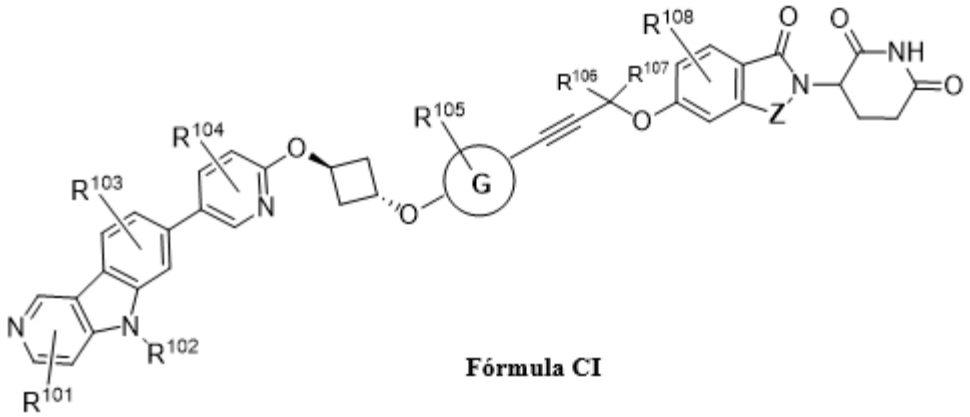
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el L es un grupo polietilenoxi opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto comprende múltiples ULM, múltiples PTM, múltiples enlazadores o cualquiera de sus combinaciones.

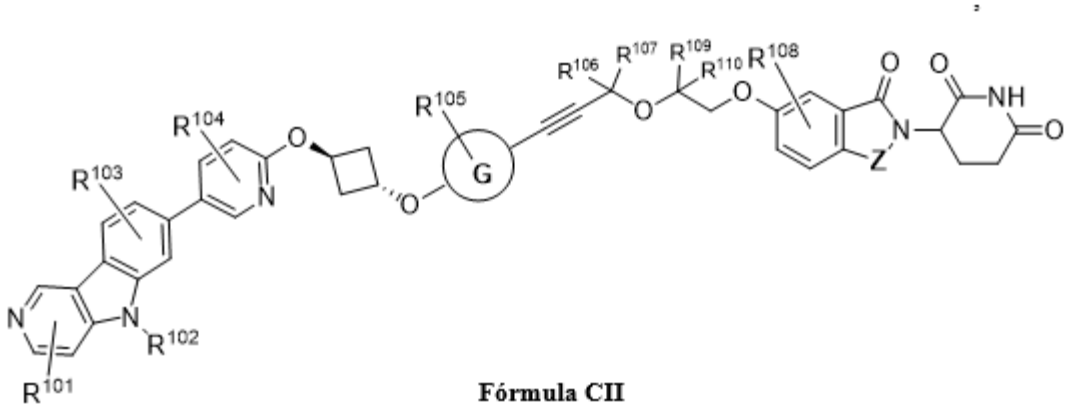
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en Compuestos 1-330 (Tabla 1 o Tabla 2).

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto se selecciona de la Tabla 1 o Tabla 2 (es decir, de los compuestos 1-330).

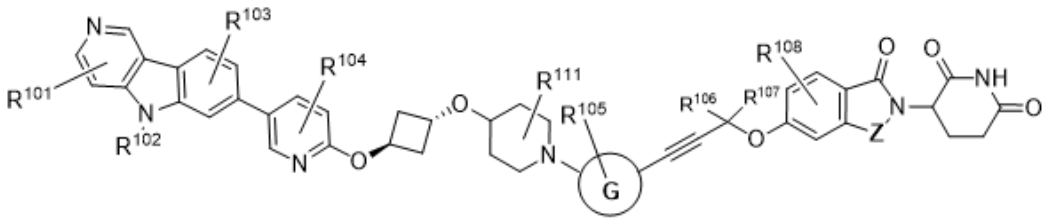
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto tiene una estructura química seleccionada de las Fórmulas CI a CV:



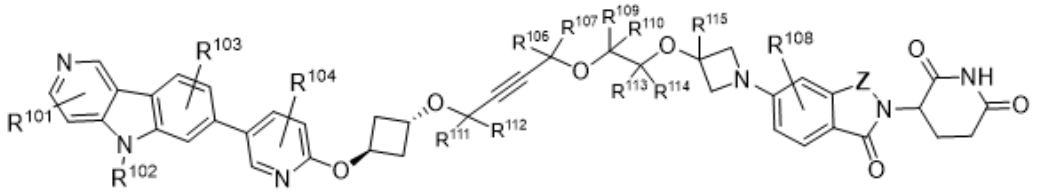
Fórmula CI



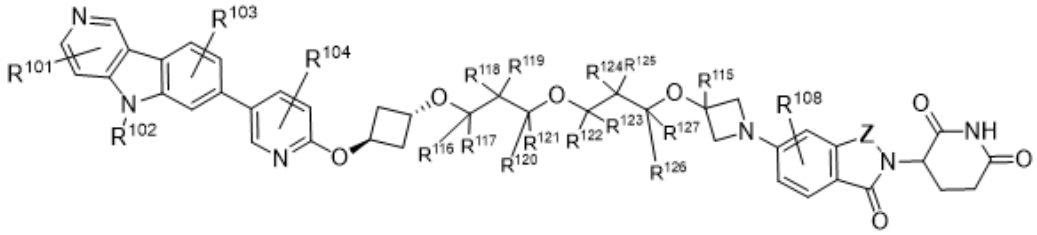
Fórmula CII



Fórmula CIII



Fórmula CIV



Fórmula CV

en donde:

R^{101} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;

R^{102} se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{103} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;

R^{104} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;

R^{105} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;

R^{106}, R^{107}, R^{109}, R^{110}, R^{111}, R^{112}, R^{113}, R^{114}, R^{116}, R^{117}, R^{120}, R^{121}, R^{126}, R^{127}, R^{122} y R^{123} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo;

R^{108} es 1–2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano o metoxi;

R^{115} se selecciona de H, alquilo y haloalquilo;

R^{118} y R^{119} se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo, o R^{118} y R^{119} tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen representan un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3–6 miembros, tal como ciclopropano o un oxetano;

R^{124} y R^{125} se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo, o R^{124} y R^{125} tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen representan un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3–6 miembros, tal como ciclopropano o un oxetano;

G es un fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; y

Z es CH_2 o C=O.

Un aspecto adicional de la descripción proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de la presente descripción, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la composición comprende, además, al menos uno de agente bioactivo adicional, otro compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o una de sus combinaciones.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el agente bioactivo adicional es un agente anti-neurodegenerativo.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el agente bioactivo adicional es un inhibidor de P-gp.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el inhibidor de P-gp es Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Claritromicina, Ciclosporina, Piperina, Quercetin, Quinidina, Quinina, Reserpina, Ritonavir, Tariquidar, Elacridar o Verapamil.

Otro aspecto de la descripción proporciona una composición que comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente descripción para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, el método que comprende la administrar la composición a un sujeto que lo necesite, en donde el compuesto es eficaz en tratar o aliviar al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

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

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es una enfermedad neurodegenerativa asociada con la acumulación y agregación de Tau.

En cualquier aspecto o modalidad descrito en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es Afasia Epileptiforme Adquirida, Encefalomielitis aguda diseminada, ADHD, pupila de Adie, Síndrome de Adie, Adrenoleucodistrofia, Agenesia del Cuerpo Calloso, Agnosia, Síndrome de Aicardi, Complicaciones neurológicas del SIDA, Enfermedad de Alexander, Enfermedad de Alper, Hemiplejia alternante, Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Anencefália, Aneurisma, Síndrome de Angelman, Angiomatosis, Anoxia, Afasia, Apraxia, Quistes Aracnoides, Aracnoiditis, Malformación de Arnold-Chiari, Malformación Arteriovenosa, Síndrome de Asperger, Ataxia, Ataxia Telangiectásica, Ataxias y degeneración espino cerebelar, Trastorno de hiperactividad y déficit de atención, Autismo, Disfunción Autonómica, Dolor de espalda, Síndrome de Barth, Enfermedad de Batten, Miotonía de Becker, Enfermedad de Behcet, Parálisis de Bell, Blefaroespasmo Esencial Benigno, Amiotrofia Focal Benigna, Hipertensión Intracraneana Benigna, Síndrome de Bernhardt-Roth, Enfermedad de Binswanger, Blefaroespasmo, Síndrome de Bloch-Sulzberger, Lesiones de nacimiento del plexo braquial, Lesiones del plexo braquial, Síndrome de Bradbury-Eggleston, Tumores de Cerebro y Médula Espinal, Aneurismas de Cerebro, Lesiones del Cerebro, Síndrome de Brown-Sequard, Atrofia Muscular Bulboespinal, Enfermedad de Canavan, Síndrome de Túnel Carpiano, Causalgia, Cavernomas, Angioma Cavernoso, Malformación Cavernosa, Síndrome del cordón cervical central, Síndrome del cordón central, Síndrome de Dolor Central, Trastornos Cefálicos, Degeneración Cerebelar, Hipoplasia Cerebelar, Aneurisma Cerebral, Arteriosclerosis Cerebral, Atrofia Cerebral, Beriberi Cerebral, Gigantismo Cerebral, Hipoxia Cerebral, Parálisis Cerebral, Síndrome Cerebro-Óculo-Facio-Esquelético, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Malformación de Chiari, Corea, Coreoacantositosis, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), Intolerancia Ortostática Crónica, Dolor crónico del síndrome de Cockayne tipo II, Síndrome de Lowry del Coffin, COFS, Colpocefalia, Estado Vegetativo Persistente y Coma, Síndrome del Dolor Regional Complejo, Diplegía Congénita Facial, Miastenia Congénita, Miopatía Congénita, Malformaciones Vasculares Cavernosas Congénitas, Degeneración Corticobasal, Arteritis Craneal, Craneosinostosis, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Trastornos por Traumas Acumulativos, Síndrome de Cushing, Enfermedad del Cuerpo de Inclusión Citomegálica, Infección por Citomegalovirus, Síndrome de ojos y pies danzantes, Síndrome de Dandy-Walker, Enfermedad de Dawson, Síndrome de Morsier, Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson, Parálisis de Dejerine-Klumpke, Demencia por infartos múltiples, Demencia Semántica,

Demencia Subcortical, Demencia con Cuerpos de Lewy, Ataxia Cerebelar Dentada, Atrofia Dentatorubral, Dermatomiositis, Dispraxia del Desarrollo, Síndrome de Devic, Neuropatía Diabética, Esclerosis Difusa, Disautonomía, Disgrafía, Dislexia, Disfagia, Dispraxia, Disinergia Cerebelosa Mioclónica, Disinergia Cerebelosa Progresiva, Distonías, Epiléptica Infantil Temprana, Encefalopatía, Síndrome de la silla vacía, Encefalitis letárgica, Encefalocele, Encefalopatía, Angiomatosis Encefalotrigeminal, Epilepsia, Parálisis de Erb-Duchenne y Dejerine-Klumpke, Parálisis de Erb, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Fahr, Síncope, Disautonomía Familiar, Hemangioma Familiar, Calcificación Idiopática Familiar de Ganglios basales, Parálisis Familiar Periódica, Parálisis Familiar Espástica, Convulsiones Febriles, Síndrome de Fisher, Síndrome Infantil de Floppy, Ataxia de Friedreich, Demencia Frontotemporal, Enfermedad de Gaucher, Síndrome de Gerstmann, Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Arteritis de Células Gigantes, Enfermedad de Inclusión de Células Gigantes, Leucodistrofia de Células Globoides, Neuralgia Glosofaríngea, Síndrome de Guillain-Barre, Enfermedad de Hallervorden-Spatz, lesiones de la Cabeza, Cefalea Hemicránea Continua, Espasmos Hemifaciales, Hemiplejia Alternante, Neuropatías Hereditarias, Paraplejia Espástica Hereditaria, Heredopatía Atáctica Polineuritiforme, Herpes Zoster, Herpes Zoster Ótico, Síndrome de Hirayama, Síndrome de Holmes-Adie, Holoprosencefalia asociada al HTLV-1, Mielopatía, Enfermedad de Huntington, Hidranencefalia, Hidrocéfalo, Hidrocéfalo con Presión Normal, Hidromelia, Hiperactividad, Hipercortisolismo, Hipersomnia, Hipertonía, Hipotonía Infantil, Hipoxia, Encefalomielitis Mediada por Respuesta Inmunitaria, Miositis por Cuerpos De Inclusión, Incontinencia Pigmenti, Hipotonía Infantil, Distrofia Neuroaxonal Infantil, Enfermedad Infantil por Almacenamiento de Ácido Fitánico, Enfermedad de Refsum Infantil, Espasmos Infantiles, Miopatía Inflamatoria, Lipodistrofia Intestinal, Quistes Intracraneanos, Hipertensión Intracraneana, Síndrome de Isaac, Síndrome de Joubert, Síndrome de Kearns-Sayre, Enfermedad de Kennedy, Síndrome de Kinsbourne, Síndrome de Kleine-Levin, Síndrome de Klippel-Feil, Síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS), Síndrome de Klüver-Bucy, Síndrome de Korsakoff, Síndrome Amnésico, Enfermedad de Krabbe, Enfermedad de Kugelberg-Welander, Kurú, Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, Síndrome de Landau-Kleffner, Atrapamiento del nervio cutáneo lateral femoral, Síndrome Medular Lateral, Discapacidad de Aprendizaje, Enfermedad de Leigh, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Lesch-Nyhan, Leucodistrofia, Síndrome de Levine-Critchley, Demencia con Cuerpos de Lewy, Enfermedades por Almacenamiento de Lípidos, Lisencefalia, Síndrome de Enclaustramiento, Enfermedad de Lou Gehrig, Secuelas del Lupus Neurológico, Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad de Lyme,

Enfermedad Machado-Joseph, Macroencefalia, Manía, Megaloencefalia, Síndrome de Melkersson-Rosenthal, Meningitis y Encefalitis, Enfermedad de Menkes, Meralgia Parestésica, Leucodistrofia Metacromática, Microcefalia, Migraña, Síndrome de Miller Fisher, Infartos mínimos, Miopatías Mitocondriales, Síndrome de Mobius, Amiotrófia Monomélica, Enfermedad de la Neurona Motora, Enfermedad de Moyamoya, Mucolipidosis, Mucopolisacaridosis, Neuropatía Motora Multifocal, Demencia por Múltiples Infartos, Esclerosis Múltiple, Atrofia de Múltiples Sistemas, Atrofia de Múltiples Sistemas con Hipotensión Ortostática, Distrofia Muscular, Miastenia Congénita, Miastenia Gravis, Esclerosis Mielinoclástica Difusa, Encefalopatía Mioclónica de los Niños, Mioclono, Miopatía, Miopatía Congénita, Miopatía Tirotóxica, Miotonía, Miotonía Congénita, Narcolepsia, Neuroacantósis, Neurodegeneración Cerebral por Acumulación de Hierro, Neurofibromatosis, Síndrome Neuroléptico Maligno, Complicaciones Neurológicas del SIDA, Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad de Lyme, Consecuencias Neurológicas de la infección por Citomegalovirus, Manifestaciones Neurológicas de la Enfermedad de Pompe, Secuelas Neurológicas del Lupus, Neuromielitis Óptica, Neuromiotonía, Lipofuscinosis Neuronal Ceroide, Trastornos de la Migración Neuronal, Neuropatía Hereditaria, Neurosarcoidosis, Neurotoxicidad, Nevo Cavernoso, Enfermedad de Niemann-Pick, Hidrocéfalo con Presión Normal, Neuralgia Occipital, Obesidad, Secuela Oculta del Disrafismo Espinal, Síndrome de Ohtahara, Atrofia Olivopontocerebelosa, Opsoclonus Myoclonus, Hipotensión Ortostática, Síndrome de O'Sullivan-McLeod, Síndrome de Uso Excesivo, Dolor Crónico, Neurodegeneración Asociada a la Pantotenato Quinasa, Síndromes Paraneoplásicos, Parestesias, Enfermedad de Parkinson, Coreoatetosis paroxística, Hemicránea paroxística, Síndrome de Parry-Romberg, Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Síndrome de Pena Shokeir II, Quiste Perineural, Parálisis Periódica, Neuropatía Periférica, Leucomalacia Periventricular, Estado Vegetativo Persistente, Trastornos Profundos del Desarrollo, Enfermedad por Almacenamiento de Ácido Fitánico, Enfermedad de Pick, Síndrome del Nervio Pinzado por el Músculo Piriforme, Tumores de la Pituitaria, Enfermedad de Pompe, Porencefalia, Neuralgia post herpética, Encefalitis postinfecciosa, Síndrome post Polio, Hipotensión Postural, Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática, Atrofia Dentatum Primaria, Esclerosis Lateral Primaria, Afasia Progresiva Primaria, Enfermedad por Priones, Atrofia Hemifacial Progresiva, Ataxia Locomotriz Progresiva, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, Poliodistrofia Esclerosante Progresiva, Parálisis Supranuclear Progresiva, Prosopagnosia, Pseudotumor Cerebri, Síndrome de Ramsay Hunt (anteriormente conocido como), Síndrome de Ramsay Hunt II (anteriormente conocido como), Encefalitis de Rasmussen, Síndrome de Distrofia Simpática Refleja,

Enfermedad de Refsum, Enfermedad de Refsum Infantil, Trastornos de Movimientos Repetitivos, Lesiones por Estrés Repetitivo, Síndrome de Piernas Inquietas, Mielopatías Asociadas a Retrovirus, Síndrome de Rett, Síndrome de Reye, Síndrome de Riley-Day, Quistes en la Raíz del Nervio Sacro, Mal de San Vito, Enfermedad de la Glándula Salival, Enfermedad de Sandhoff, Enfermedad de Schilder, Esquizencefalia, Enfermedad de Seitelberger, Trastornos Convulsivos, Demencia Semántica, Displasia Septo-Óptica, Síndrome del Bebé Sacudido, Síndrome de Shingles Shy-Drager, Síndrome de Sjogren, Apnea de Sueño, Enfermedad del Sueño, Síndrome de Sotos, Espasticidad, Espina Bífida, Infarto de la Médula Espinal, Lesión de la Médula Espinal, Tumores de la Médula Espinal, Atrofia Muscular Espinal, Atrofia Espinocerebelosa, Degeneración Espinocerebelar, Síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, Síndrome de Stiff-Person, Degeneración Estriatonigral, Infarto Cerebral, Síndrome de Sturge-Weber, Panencefalitis Esclerosante Subaguda, Encefalopatía Arteriosclerótica Subcortical, Cefalea SUNCT, Trastornos de la Deglución, Corea de Sydenham, Síncope, Esclerosis Espinal Sifilítica, Siringohidromielia, Siringomielia, Lupus Eritematoso Sistémico, Disquinesia Tardía de Tabes Dorsalis, Quistes de Tarlov, Enfermedad de Tay-Sachs, Arteritis Temporal, Síndrome de la Médula Espinal Atada, Miotonía de Thomsen, Síndrome de la Salida Torácica, Miopatía Tirotóxica, Tic Doloroso, Parálisis de Todd, Síndrome de Tourette, Ataque de Isquemia Transitoria, Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, Mielitis Transversa, Lesión Cerebral Traumática, Temblor, Neuralgia del Trigémino, Paraparésis Espástica Tropical, Esclerosis Tuberosa, Tumor Vascular Eréctil, Vasculitis que incluyen la Arteritis Temporal, Enfermedad de Von Economo, Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), Enfermedad de Von Recklinghausen, Síndrome de Wallenberg, Enfermedad de Werdnig-Hoffman, Síndrome de Wernicke-Korsakoff, Síndrome de West, Latigazo, Enfermedad de Whipple, Síndrome de Williams, Enfermedad de Wilson, Atrofia Muscular Espinal y Bulbar Ligada al X, o Síndrome de Zellweger.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es un trastorno neurológico con al menos uno de enfermedad de Huntington, distrofia muscular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Batten, lesiones de la médula espinal y el cerebro, trastornos convulsivos, epilepsia, tumores cerebrales, meningitis, enfermedades autoinmunitarias tal como la esclerosis múltiple, Neurofibromatosis, Depresión, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Malformaciones Arteriovenosas, Aneurisma Cerebral, Fístulas Arteriovenosas de la Duramadre, Cefalea, Trastornos de la Memoria, Neuropatía Periférica, Neuralgia post Herpética, Tumor de la Médula Espinal, e Infarto Cerebral.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer.