MODULADORES DE LA PROTEOLISIS DEL RECEPTOR DE ESTROGENO Y MÉTODOS ASOCIADOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 62/450,740, presentada el 26 de enero de 2017, y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 62/587,378, presentada el 16 de noviembre de 2017, ambas incorporadas en la presente descripción en su totalidad.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

La solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/230,354, presentada el 5 de agosto de 2016; y la solicitud de patente de Estados Unidos 15/206,497 presentada el 11 de julio de 2016; y la solicitud de patente de Estados Unidos 15/209,648 presentada el 13 de julio de 2016; y la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/730,728, presentada el 11 de octubre de 2017; y la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 14/686,640, presentada el 14 de abril de 2015, publicada como la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2015/0291562; y la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 14/792,414, presentada el 6 de julio de 2015, publicada como la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2016/0058872; y la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 14/371,956, presentada el 11 de julio de 2014, publicada como la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2014/0356322; y la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/074,820, presentada el 18 de marzo de 2016, publicada como la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2016/0272639; y la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 62/452,972, presentada el 31 de enero de 2017; y la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 15/706,064, presentada el 15 de septiembre de 2017, titulada "DERIVADOS DE INDOL COMO DEGRADADORES DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS", presentada el 31 de enero de 2017; y la solicitud de patente internacional núm. PCT/US2016/023258, presentada el 18 de marzo de 2016, publicada como la publicación de la solicitud de patente internacional núm. WO2016/149668, se incorporan en su totalidad como referencia en la presente descripción. Además, todas las referencias citadas en la presente descripción se incorporan como referencias en la presente descripción en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La descripción proporciona compuestos bifuncionales que comprenden una porción de unión a la proteína diana y una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3, y los métodos asociados de uso. Los compuestos bifuncionales son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida, especialmente con respecto a los receptores de estrógenos (ER), que son degradados y/o inhibidos de cualquier otra manera por los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente descripción, y el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el ER, por ejemplo, el tratamiento del cáncer de mama.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El receptor de estrógeno (ER) es un miembro de la familia de receptores nucleares de hormonas y funciona como un factor de transcripción activado por ligando, que se involucra en la regulación positiva y negativa de la expresión génica. La hormona natural para el receptor de estrógeno es el 17-beta-estradiol (E2) y metabolitos estrechamente relacionados. La unión del estradiol al receptor de estrógeno causa una dimerización del receptor y el dímero a su vez se une a los elementos de respuesta de estrógeno (ERE) en el ADN. El complejo ER-ADN recluta otros factores de transcripción responsables de la transcripción del ADN desde el extremo 3' del ERE en el ARNm, que finalmente se traduce en proteína. Alternativamente, la interacción de ER con el ADN puede ser indirecta a través de la intermediación de otros factores de transcripción, más notablemente fos y jun. Dado que la expresión de un gran número de genes está regulada por el receptor de estrógeno y como el receptor de estrógeno se expresa en muchos tipos de células, la modulación del receptor de estrógeno mediante la unión de hormonas naturales o ligandos sintéticos del ER puede tener efectos profundos en la fisiología y en la fisiopatología del organismo.

Una diversidad de enfermedades tiene su etiología y/o patología mediada por el ER. En conjunto, estas enfermedades se denominan enfermedades dependientes de estrógenos. Los estrógenos son críticos para el desarrollo sexual en las mujeres. Además, los estrógenos desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la densidad ósea, en la regulación de los niveles de lípidos en la sangre, y parecen tener efectos neuroprotectores. En consecuencia, la disminución de la producción de estrógeno en mujeres posmenopáusicas se asocia con una serie de enfermedades tales como la osteoporosis, la aterosclerosis, la depresión y los trastornos cognitivos. Por el contrario, determinados tipos de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer de mama y útero y la endometriosis, son estimuladas por los estrógenos y, por lo tanto, los antiestrógenos *(es decir, los*

antagonistas de estrógenos) tienen utilidad en la prevención y el tratamiento de estos tipos de trastornos.

Hay dos formas diferentes del receptor de estrógeno, generalmente referidas como α y β, cada una codificada por un gen separado (*ESR1* y *ESR2*, respectivamente). Ambos ER se expresan ampliamente en diferentes tipos de tejidos, pero existen algunas diferencias notables en sus patrones de expresión. Los *ERα* se encuentra en el endometrio, en las células del cáncer de mama, en las células del estroma ovárico, y en el hipotálamo. En los machos, la proteína *ERα* se encuentra en el epitelio de los conductos eferentes. La expresión de la proteína *ERβ* se ha documentado en riñón, cerebro, hueso, corazón, pulmones, mucosa intestinal, próstatay células endoteliales. Por lo tanto, el desarrollo de ligandos selectivos puede en consecuencia preservar los aspectos beneficiosos del estrógeno.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común que afecta a las mujeres y la incidencia de la enfermedad está aumentando en todo el mundo. Los estrógenos, en particular, actúan como factores de crecimiento endocrino para al menos un tercio de los cánceres de mama, y privar al tumor de este estímulo es una terapia reconocida para la enfermedad avanzada en mujeres premenopáusicas, esto se logra mediante la ablación de la función ovárica mediante cirugía, radioterapia, o medios médicos y, en mujeres posmenopáusicas, mediante el uso de los inhibidores de la aromatasa.

Un enfoque alternativo para la eliminación de estrógenos es antagonizar los estrógenos con antiestrógenos. Estos son fármacos que se unen y compiten por los receptores de estrógeno (ER) presentes en el tejido sensible al estrógeno. Los antiestrógenos no esteroideos convencionales, tal como el tamoxifeno, compiten de manera eficiente por la unión al ER, pero su efectividad a menudo está limitada por el agonismo parcial que muestran, que resulta en un bloqueo incompleto de la actividad mediada por los estrógenos. Un antiestrógeno específico o "puro" con alta afinidad por el ER y sin ningún efecto agonista puede tener ventajas sobre los antiestrógenos no esteroideos convencionales en el tratamiento de la enfermedad dependiente de estrógenos. El Fulvestrant es el primero de una nueva clase de potentes anti-estrógenos puros y está completamente libre del agonismo parcial, actividad similar al estrógeno, asociada con antiestrógenos disponibles actualmente como el tamoxifeno.

Como tal, existe una necesidad de otros enfoques para antagonizar el receptor ER. Un enfoque sería desarrollar reguladores negativos o degradadores selectivos del ER que disminuyan la expresión del ER a nivel de transcrito o proteína.

Existen diversos métodos para la manipulación de los niveles de proteínas, que incluyen moléculas quiméricas para la proteólisis dirigida (PROTAC), que contienen un ligando que reconoce la proteína diana unido a un ligando que se une a una ligasa de ubiquitina E3 específica. Sería conveniente tener una molécula pequeña que pueda unir simultáneamente el ER y una ligasa de ubiquitina E3 y que promueva la ubiquitinación del ER y conduzca a la degradación del ER por el proteosoma.

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 moléculas pequeñas 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 determinados 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. Por ejemplo, desde el descubrimiento de las Nutlinas, la primera molécula pequeña inhibidor de ligasa E3 del homólogo 2 doble minuto de ratón (MDM2), se han reportado compuestos adicionales dirigidos a las ligasas E3 de MDM2 (es decir, doble minuto 2 humano o HDM2) (J. Di, y otros, *Current Cancer Drug Targets* (2011), 11(8), 987-994).

El gen p53 supresor de tumores desempeña un papel importante en la detención del crecimiento celular y en la apoptosis en respuesta al daño o estrés del ADN (A. Vazquez, y otros *Nat. Rev. Drug. Dis*. (2008), 7, 979-982), y la inactivación de p53 se ha sugerido como una de las vías principales para la supervivencia de las células tumorales (A. J. Levine, y otros *Nature* (2000), 408, 307-310). En pacientes con cáncer, aproximadamente el 50 % se encontraron con mutación en p53 (M. Hollstein, y otros *Science* (1991), 233, 49-53), mientras que los pacientes con p53 de tipo silvestre a menudo se encontraron con p53 regulada negativamente por MDM2 a través de la interacción proteína-proteína de p53 y MDM2 (P. Chene, y otros, *Nat. Rev. Cancer* (2003), 3, 102-109). En condiciones celulares normales sin señal de estrés oncogénico, MDM2 mantiene p53 a baja concentración. En respuesta al daño en el ADN o al estrés celular, el nivel de p53 aumenta, y

eso causa, además, un aumento en MDM2 debido al lazo de retroalimentación negativa del sistema autorregulado p53/MDM2. En otras palabras, p53 regula MDM2 a nivel de la transcripción, y MDM2 regula p53 a nivel de su actividad (AJ Levine, y otros *Genes Dev.* (1993) 7, 1126-1132).

Diversos mecanismos pueden explicar la regulación negativa de p53 mediante MDM2. Primero, MDM2 se une al dominio N-terminal de p53 y bloquea la expresión de los genes que responden a p53 (J. Momand, y otros *Cell* (1992), 69, 1237-1245). Segundo, MDM2 transporta a p53 desde el núcleo al citoplasma para facilitar la degradación proteolítica (J. Roth, y otros *EMBO J.* (1998), 17, 554-564). Por último, MDM2 porta la actividad de la ligasa E3 intrínseca de la conjugación de ubiquitina a p53 para la degradación a través del sistema de proteosoma 26s dependiente de ubiquitina (UPS) (Y. Haupt, y otros *Nature* (1997) 387, 296-299). Como tal, debido a que MDM2 funciona como ligasa E3, el reclutamiento de MDM2 a una proteína que causa la enfermedad y que efectúa su ubiquitinación y degradación es un enfoque de gran interés para el descubrimiento de fármacos.

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 talidomida, que está aprobada para el tratamiento de una serie de indicaciones inmunológicas, se aprobó además para el tratamiento de determinadas enfermedades neoplásicas, que incluyen el mieloma múltiple. Además del mieloma múltiple, la talidomida y diversos de sus análogos actualmente están bajo investigación para usar en el tratamiento de una diversidad de otros tipos de cáncer. Si bien el mecanismo preciso de la actividad antitumoral de la talidomida es aún emergente, se conoce que inhibe la angiogénesis. La literatura reciente que discute la biología de las imidas incluye a Lu *y otros*. *Science* 343, 305 (2014) y Krönke *y otros*. *Science* 343, 301 (2014).

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

Los Inhibidores de las Proteínas de Apoptosis (IAP) son una familia de proteínas involucradas en la supresión de la apoptosis, es decir, la muerte celular. La familia IAP humana incluye 8 miembros, y muchos otros organismos contienen homólogos de IAP. Los IAP contienen un dominio específico de la ligasa E3 y dominios de repetición de IAP de baculovirus (BIR) que reconocen los sustratos, y promueven su ubiquitinación. Los IAP promueven la ubiquitinación y pueden unirse e inhibir directamente las caspasas. Las caspasas son proteasas (por ejemplo, las caspasa-3, caspasa-7 y caspasa-9) que llevan a cabo la apoptosis. Como tal, a través de la unión de caspasas, los IAP inhiben la muerte celular. Sin embargo, los estímulos proapoptóticos pueden resultar en la liberación de las proteínas mitocondriales DIABLO (además conocidas como segundo activador de caspasas derivado de mitocondria o SMAC) y HTRA2 (además conocido como Omi). La unión de DIABLO y HTRA2 parece bloquear la actividad de los IAP.

SMAC interactúa con prácticamente todos los IAP conocidos, que incluyen XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, Bruce, y survivina. Los primeros cuatro aminoácidos (AVPI) de la SMAC madura se unen a una porción de los IAP, que se considera esencial para bloquear los efectos antiapoptóticos de los IAP.

Los compuestos bifuncionales, tales como los que se describen en las Publicaciones de Solicitudes de Patentes de Estados Unidos núms. 2015-0291562 y 2014-0356322 (incorporadas como

referencia en la presente descripción), funcionan para reclutar proteínas endógenas hacia una ligasa de ubiquitina E3, para la degradación. En particular, las publicaciones describen compuestos quiméricos bifuncionales o de direccionamiento a proteólisis (PROTAC), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas (tal como receptor de estrógeno), que después son degradados y/o inhibidos de otra manera mediante los compuestos bifuncionales.

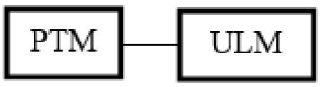
Existe una necesidad continua en la técnica de tratamientos eficaces para la enfermedad asociada con la sobreexpresión o agregación del ER. Sin embargo, los efectos inespecíficos y la incapacidad para dirigirse y modular el ER, persisten como obstáculos para el desarrollo de tratamientos eficaces. Como tal, los agentes terapéuticos de molécula pequeña que se dirigen al ER y que aprovechan o potencian la especificidad de sustrato de cereblon, MDM2 e IAP podrían ser muy útiles.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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 quiméricos bifuncionales o de direccionamiento a proteólisis (PROTAC), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas, tal como el receptor de estrógeno, que después se degradan y/o inhiben de cualquier otra manera mediante los compuestos bifuncionales como se describe en la presente descripción. Una ventaja de los compuestos proporcionados en la presente descripción es que es posible un amplio rango de actividades farmacológicas, consistentes con la degradación/inhibición dirigida de polipéptidos seleccionados de virtualmente cualquier clase de proteína o familia. 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 mejora de una afección de enfermedad, tal como el cáncer, por ejemplo, el cáncer de mama.

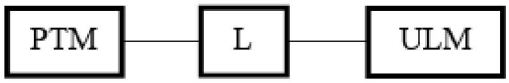
Como tal, en un aspecto, la descripción proporciona compuestos bifuncionales o PROTAC, que comprenden una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 (es decir, un ligando para una ligasa de ubiquitina E3 o grupo "ULM") y una porción que se une a una proteína diana (es decir, un ligando de direccionamiento a proteína/polipéptido o grupo "PTM") de manera que la proteína/polipéptido diana se ubica en la proximidad de la ligasa de ubiquitina para efectuar la

degradación (e inhibición) de esa proteína. En una modalidad preferida, la ULM (modulador de la ligasa de ubiquitinación) puede ser la porción de unión (VLM) a la ligasa de ubiquitina E3 Von Hippel-Lindau (VHL), o una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon (CLM), o una porción de unión (MLM) a la ligasa de ubiquitina E3 del homólogo 2 de doble minuto de ratón (MDM2), o una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de las IAP (es decir, una "ILM"). Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:



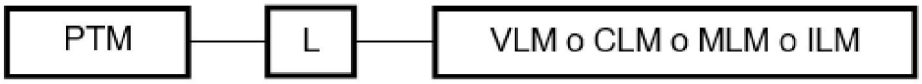
Las posiciones respectivas de las porciones PTM y ULM (por ejemplo, VLM, CLM, MLM, o ILM), así como también su número como se ilustra en la presente descripción, se proporcionan a manera de ejemplo y no pretenden limitar los compuestos de ninguna manera. Como pudiera entenderse por los expertos en la 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 determinadas modalidades, el compuesto bifuncional comprende, además, un enlazador químico ("L"). En este ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:



donde PTM es una porción de direccionamiento a proteínas/polipéptidos, L es un enlazador, por ejemplo, un enlace o un grupo químico que une PTM a ULM, y ULM es una porción de unión (ILM) a la ligasa de ubiquitina E3 IAP, o una porción de unión (VLM) a la ligasa de ubiquitina E3 Von Hippel-Lindau (VHL), o una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon (CLM), o una porción de unión (MLM) a la ligasa de ubiquitina E3 del homólogo 2 de doble minuto de ratón (MDM2).

Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede representarse como:



en donde: PTM es una porción de direccionamiento a proteínas/polipéptidos, "L" es un enlazador (por ejemplo, un enlace o un grupo químico) que une la PTM y al menos uno de VLM, CLM,

MLM, ILM, o una combinación de estos; VLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 Von Hippel-Lindau que se une a la ligasa E3 VHL; CLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon que se une a cereblon; MLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de MDM2; e ILM es una porción de unión a los IAP que se une a los IAP.

En determinadas modalidades preferidas, la ILM es un fragmento de tetrapéptido AVPI. Como tal, en determinadas modalidades adicionales, la ILM del compuesto bifuncional comprende los aminoácidos alanina (A), valina (V), prolina (P) e isoleucina (I) o sus miméticos no naturales, respectivamente. En modalidades adicionales, los aminoácidos del fragmento tetrapéptido AVPI están conectados entre sí mediante enlaces amida (es decir, –C(O)NH– o –NHC(O)–).

En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción comprenden múltiples ULM seleccionadas independientemente, múltiples PTM, múltiples enlazadores químicos o una combinación de estos.

En determinadas modalidades, la ILM comprende porciones químicas tales como las descritos en la presente descripción.

En modalidades adicionales, VLM puede ser hidroxiprolina o un derivado de esta. Además, otros VLM contemplados se incluyen en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 2014/03022523, que como se analizó anteriormente, se incorpora en su totalidad en la presente descripción.

En una modalidad, la CLM comprende un grupo químico derivado de una imida, una tioimida, una amida, o una tioamida. En una modalidad particular, el grupo químico es un grupo ftalimido, o un análogo o derivado de este. En una determinada modalidad, la CLM es talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estas, isoésteres de estas o derivados de estas. Otras CLM contemplados se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. núm 2015/0291562, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción.

En determinadas modalidades, MLM puede ser nutlina o un derivado de esta. Además, otras MLM contempladas se incluyen en la Solicitud de Patente de EE.UU. 15/206,497 presentada el 11 de julio de 2016, que como se analizó anteriormente, se incorpora en su totalidad en la presente descripción. En determinadas modalidades adicionales, la MLM del compuesto bifuncional comprende porciones químicas tales como imidazolinas sustituidas, espiroindolinonas sustituidas, pirrolidinas sustituidas, piperidinonas sustituidas, morfolinonas sustituidas, pirrolopirimidinas sustituidas, imidazolopiridinas sustituidas, tiazoloimidazolina sustituida, pirrolopirrolidinonas sustituidas, e isoquinolinonas sustituidas.

En modalidades adicionales, la MLM comprende las estructuras núcleo mencionadas anteriormente con sustituciones bis-arilo adyacentes posicionadas como configuraciones cis- o trans.

En determinadas modalidades, “L” es un enlace. En modalidades adicionales, el enlazador "L" es un conector con un número de átomo no hidrógeno lineal en el intervalo de 1 a 20. El conector "L" puede contener, pero no se limita a los grupos funcionales tales como éter, amida, alcano, alqueno, alquino, cetona, hidroxilo, ácido carboxílico, tioéter, sulfóxido, y sulfona. El enlazador puede contener porciones aromáticas, heteroaromáticas, cíclicas, bicíclicas y tricíclicas. La sustitución con halógeno, tal como Cl, F, Br y I, puede incluirse en el enlazador. En el caso de la sustitución de flúor, pueden incluirse flúor simple o múltiples.

En determinadas modalidades, VLM es un derivado de *trans*-3-hidroxiprolina, donde tanto el nitrógeno como el ácido carboxílico en *trans*-3-hidroxiprolina están funcionalizadas como amidas.

En algunas modalidades, la CLM es un derivado de piperidina-2,6-diona, donde la piperidina-2,6-diona puede sustituirse en la posición 3, y la sustitución 3 puede ser heteroaromática bicíclica con la unión como un enlace C-N o enlace C-C. Los ejemplos de CLM pueden ser, pero no se limitan a, pomalidomida, lenalidomida y talidomida y sus derivados.

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 portador aceptable farmacéuticamente. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación y/o la inhibición de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un humano, y pueden usarse para tratar o mejorar estados o afecciones de enfermedad que se modulan a través de la proteína degradada/inhibida. En determinadas modalidades, las composiciones terapéuticas como se describen en la presente descripción pueden usarse para efectuar la degradación de proteínas de interés para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, por ejemplo, el cáncer. Aún en otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para la ubiquitinación/degradación de una proteína diana en una célula. En determinadas modalidades, el método comprende administrar un compuesto bifuncional como se describe en la presente descripción que comprende una ILM y una PTM, una PTM y una VLM, o una PTM y una CLM, o una PTM y una MLM, preferentemente unidos a través de una porción enlazador, como se describió de otra manera en la presente descripción, en donde la VLM/ILM/CLM/MLM se une a la PTM a través de un enlazador para dirigirse a la proteína diana que se une a la PTM para la degradación. De manera similar, la PTM puede unirse a VLM o CLM o MLM o ILM a través de

un enlazador para dirigir una proteína o polipéptido para la degradación. La degradación de la proteína diana se producirá cuando la proteína diana se coloque en la proximidad de la ligasa de ubiquitina E3, 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 otro aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, trastorno o síntoma de esta en un sujeto o un paciente, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad con eficacia terapéutica, de un compuesto como se describe en la presente descripción o forma de sal de este, y un portador aceptable farmacéuticamente, en donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma de esta en el sujeto.

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.

Las áreas generales de utilidad anteriores se dan solo a manera de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción y 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. Estos aspectos 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:

Figuras 1A y 1B. Ilustración del principio general para la función PROTAC. (Figura 1A) Los PROTAC ilustrativos comprenden una porción de direccionamiento a proteínas (PTM; *rectángulo sombreado oscuro*), una porción de unión a ligasa de ubiquitina (ULM; *triángulo ligeramente sombreado*), y opcionalmente una porción de enlazador (L; *línea negra*) que acopla o une la PTM a la ULM. (Figura 1B) Ilustra el uso funcional de los PROTAC como se describe en la presente descripción. Brevemente, la ULM reconoce y se une a una ligasa de ubiquitina E3 específica, y la PTM se une y recluta una proteína diana que acerca a la proximidad de la ligasa de ubiquitina E3. Típicamente, la ligasa de ubiquitina E3 forma un complejo con una proteína que conjuga a la ubiquitina E2, y ya sea sola o a través de la proteína E2, se cataliza la unión de ubiquitina (*círculos oscuros*) a una lisina sobre la proteína diana a través de un enlace isopeptídico. La proteína poliubiquitinada (*más a la derecha*) es entonces direccionada hacia la degradación por la maquinaria proteosomal de la célula.

Figura 2A. Degradación del ERα por el Compuesto 11 en células MCF7 después de una incubación de 24 horas: columna 1, control DMSO; columna 2, 3 μpomalidomida M; columna 3, Compuesto 11 30 nM más 3 μM Pomalidomida; columna 4, Compuesto 11 nM 30; columna 5, Compuesto 11 300 nM; columna 6, Compuesto 11 30 nM; y columna 7, Compuesto 11 3 nM.

Figura 2B. Degradación del ERα por Fulvestrant, Compuesto 140, Compuesto 152, AZD9496, RAD1901, y GDC810 en células T47D después de una incubación de 24 horas. Las concentraciones para todos los compuestos son 6, 25 y 100 nM.

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.

Actualmente se describen composiciones y métodos que se relacionan con el sorprendente e inesperado descubrimiento de que una proteína ligasa de ubiquitina E3 (por ejemplo, inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAP), una ligasa de ubiquitina E3 de Von Hippel-Lindau (VHL), una ligasa de ubiquitina E3 de cereblon, o una ligasa de ubiquitina E3 del homólogo 2 de doble minuto de ratón (MDM2)) ubiquitina una proteína diana una vez que ésta y la proteína diana se colocan en proximidad mediante un constructo bifuncional o quimérico que une la proteína ligasa de ubiquitina E3 y la proteína diana. En consecuencia, la presente descripción proporciona tales compuestos y composiciones que comprenden una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 ("ULM") acoplada a una porción de unión a la proteína diana ("PTM"), que resulta en la ubiquitinación de una proteína diana elegida (tal como, el receptor de estrógeno [ER]), que conduce a la degradación de la proteína diana por el proteosoma (*ver* Figuras 1A y 1B). La presente descripción proporciona, además, una biblioteca de composiciones y el uso de estas.

En determinados aspectos, la presente descripción proporciona compuestos que comprenden un ligando, por ejemplo, una molécula pequeña 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 IAP, VHL, MDM2, 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.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. La terminología usada en la descripción es solo para describir modalidades particulares y no pretende limitar la 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 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.

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.

Los términos "administración conjunta" y "coadministración" o "terapia de combinación" se refieren tanto a la administración concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos al

mismo tiempo) como a la administración variable en el tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos a un tiempo diferente al de la administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre que los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente en cierta medida, preferentemente en cantidades eficaces, al mismo tiempo. En determinados aspectos preferidos, uno o más de los presentes compuestos descritos en la presente descripción, se administran conjuntamente en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, que incluye especialmente un agente anticanceroso. En aspectos particularmente preferidos, la administración conjunta de compuestos resulta en una actividad y/o terapia sinérgica, que incluye actividad anticancerígena.

El término "compuesto", como se usa en la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier compuesto químico específico descrito en la presente descripción e incluye tautómeros, regioisómeros, isómeros geométricos y, cuando corresponda, estereoisómeros, que incluye los isómeros ópticos (enantiómeros) y otros estereoisómeros (diastereoisómeros), así como también las sales y derivados aceptables farmacéuticamente, que incluye profármacos y/o formas deuteradas de estos, cuando sea aplicable, en el contexto. Las moléculas pequeñas deuteradas contempladas son aquellas en las que uno o más de los átomos de hidrógeno contenidos en la molécula de fármaco se han reemplazados por deuterio.

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 sencillo se representan o se entienden dentro del contexto del compuesto mostrado y las reglas bien conocidas para las interacciones de valencia.

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 hacia la degradación. Por ejemplo, el IAP es una proteína ligasa de ubiquitina E3 que sola o en

combinación con una enzima que conjuga a la ubiquitina E2 provoca la unión de la ubiquitina a una lisina en una proteína diana, y posteriormente direcciona a los sustratos de proteínas específicas 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 "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.

Compuestos y Composiciones

En un aspecto, la descripción proporciona compuestos que comprenden una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 ("ULM") que es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de IAP (una "ILM"), una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de cereblon (una "CLM") una

porción de unión (VLM) a la ligasa de ubiquitina E3 de Von Hippel-Lindau (VHL), y/o una porción de unión (MLM) a la ligasa de ubiquitina E3 del homólogo 2 de doble minuto de ratón (MDM2). En una modalidad ilustrativa, la ULM se une a una porción de unión a la proteína diana (PTM) a través de un enlazador químico (L) de acuerdo con la estructura:

(A) PTM-L-ULM

en donde L es un enlace o un grupo enlazador químico, ULM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3, y PTM es una porción de unión a la proteína diana. El número y/o las posiciones relativas de las porciones en los compuestos ilustrados en la presente descripción se proporcionan solo a manera de ejemplo. Como entenderán los expertos en la técnica, los compuestos descritos en la presente descripción pueden sintetizarse con cualquier número conveniente y/o posición relativa de las porciones funcionales respectivas.

Los términos ULM, ILM, VLM, MLM y CLM se usan en su sentido inclusivo, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, el término ULM incluye todas las ULM, que incluye las que se unen a IAP (es decir, ILM), MDM2 (es decir, MLM), cereblon (es decir, CLM) y VHL (es decir, VLM). Además, el término ILM incluye todas las posibles porciones de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de IAP, el término MLM incluye a todas las posibles porciones de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de MDM2, el término VLM incluye a todas las posibles porciones de unión a VHL, y el término CLM incluye a todas las posibles porciones de unión a cereblon.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos bifuncionales o multifuncionales (por ejemplo, PROTAC) útiles para regular la actividad de la proteína mediante la inducción de la degradación de una proteína diana. En determinadas modalidades, el compuesto comprende una ILM o una VLM o una CLM o una MLM acoplado, por ejemplo, unido covalentemente, directa o indirectamente, a una porción que se une a una proteína diana (es decir, una porción de direccionamiento a proteínas o una "PTM"). En determinadas modalidades, las ILM/VLM/CLM/MLM y PTM se unen o acoplan mediante un enlazador químico (L). La ILM se une a la ligasa de ubiquitina E3 de IAP, la VLM se une a la VHL, la CLM se une a la ligasa de ubiquitina E3 de cereblon, y la MLM se une a la ligasa de ubiquitina E3 de MDM2, y la PTM reconoce una proteína diana y la interacción de las porciones respectivas con sus dianas facilita la degradación de la proteína diana mediante la ubicación de la proteína diana en la proximidad de la proteína ligasa de ubiquitina. Un compuesto bifuncional ilustrativo puede representarse como:

(B) PTM—ILM

(C) PTM—CLM

(D) PTM—VLM

(E) PTM—MLM

En determinadas modalidades, el compuesto bifuncional comprende, además, un enlazador químico ("L"). Por ejemplo, el compuesto bifuncional puede representarse como:

(F) PTM—L—ILM

(G) PTM—L—CLM

(H) PTM—L—VLM

(I) PTM—L—MLM

en donde la PTM es una porción de direccionamiento a proteínas/polipéptidos, L es un enlazador químico, la ILM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de IAP, el CLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de cereblon, el VLM es una porción de unión a VHL y la MLM es una porción de unión a ligasa de ubiquitina E3 de MDM2.

En determinadas modalidades, la ULM (por ejemplo, una ILM, una CLM, una VLM o una MLM) muestra actividad o se une a la ligasa de ubiquitina E3 (por ejemplo, ligasa de ubiquitina E3 de IAP, ligasa de ubiquitina E3 de cereblon, VHL, o ligasa de ubiquitina E3 de MDM2) con una IC_{50} de menos de aproximadamente 200 μM. La IC_{50} puede determinarse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, un ensayo de polarización fluorescente.

En determinadas modalidades adicionales, los compuestos bifuncionales descritos en la presente descripción demuestran una actividad con una IC_{50} de menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 mM, o menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 μM, o menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 nM, o menos de aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 pM.

En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción comprenden múltiples PTM (dirigidas a las mismas o diferentes proteínas dianas), múltiples ULM, una o más ULM (es decir, porciones que se unen específicamente a la ligasa de ubiquitina E3 múltiples/diferentes, por ejemplo, VHL, IAP, cereblon, y/o MDM2) o una combinación de estas. En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, las PTM y las ULM (por ejemplo, ILM, VLM, CLM y/o MLM) pueden unirse directamente o mediante uno o más enlazadores químicos o una combinación de estos. En modalidades adicionales, cuando un compuesto tiene múltiples ULM, las ULM pueden ser para la misma ligasa de ubiquitina E3 o cada ULM respectiva puede unirse específicamente a una ligasa de ubiquitina E3 diferente. Aún en otras modalidades adicionales, cuando un compuesto tiene múltiples PTM, las PTM pueden unirse a la

misma proteína diana o cada PTM respectiva puede unirse específicamente a una proteína diana diferente.

En determinadas modalidades, cuando el compuesto comprende múltiples ULM, las ULM son idénticas. En modalidades adicionales, el compuesto comprende una pluralidad de ULM (por ejemplo, ULM, ULM', etcétera), al menos una PTM se une a una ULM directamente o mediante un enlazador químico (L) o ambos. En determinadas modalidades adicionales, el compuesto que comprende una pluralidad de ULM comprende, además, múltiples PTM. Aún en modalidades adicionales, las PTM son las mismas u, opcionalmente, diferentes. En otras modalidades adicionales, en donde las PTM son diferentes, las PTM respectivas pueden unirse a la misma proteína diana o unirse específicamente a una proteína diana diferente.

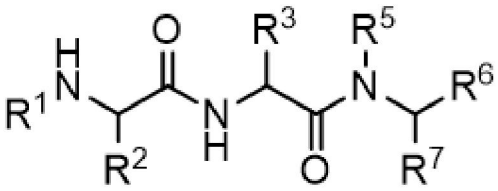
En determinadas modalidades, el compuesto puede comprender una pluralidad de ULM y/o una pluralidad de ULM'. En modalidades adicionales, el compuesto que comprende al menos dos ULM diferentes, una pluralidad de ULM y/o una pluralidad de ULM' comprende además, al menos una PTM que se une a una ULM o una ULM' directamente o mediante un enlazador químico o ambos. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, un compuesto que comprende al menos dos ULM diferentes puede comprender, además, múltiples PTM. Aún en modalidades adicionales, las PTM son las mismas u, opcionalmente, diferentes. En otras modalidades adicionales, en donde las PTM son diferentes, las PTM respectivas pueden unirse a la misma proteína diana o unirse específicamente a una proteína diana diferente. En otras modalidades adicionales, la propia PTM es una ULM (o ULM'), tal como una ILM, una VLM, una CLM, una MLM, una ILM', una VLM', una CLM' y/o una MLM'.

En modalidades adicionales, la descripción proporciona los compuestos como se describen en la presente descripción que incluyen sus enantiómeros, diastereómeros, solvatos y polimorfos, que incluyen las formas de sal aceptables farmacéuticamente de estos, por ejemplo, las formas de sal ácida y básica.

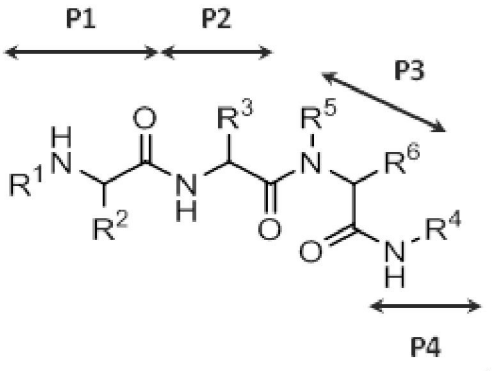
ILM Ilustrativas

Fragmentos de tetrapéptidos AVPI

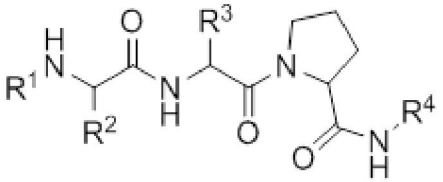
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede comprender un fragmento de tetrapéptido alanina-valina-prolina-isoleucina (AVPI) o un mimético no natural de este. En determinadas modalidades, la ILM se selecciona del grupo que consiste en estructuras químicas representadas por las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V):



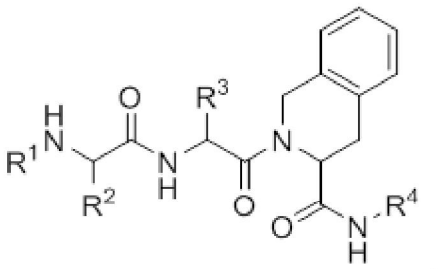
(I)



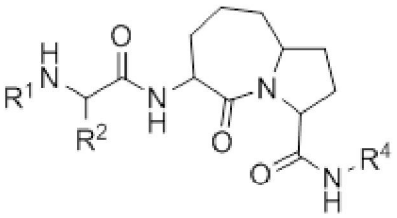
(II)



(II)



(IV)



(V)

en donde:

R^1 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V) se selecciona de H o alquilo;

R^2 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V) se selecciona de H o alquilo;

R^3 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V) se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^5 y R^6 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V) se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o con mayor preferencia, R^5 y R^6 tomados juntos para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V) forman una pirrolidina o un anillo de piperidina opcionalmente fusionado con 1–2 cicloalquilo, heterocicloalquilo, anillos de arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales pueden luego fusionarse con otro cicloalquilo, heterocicloalquilo, anillo de arilo o heteroarilo;

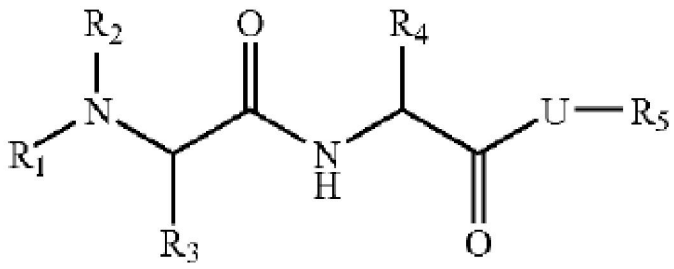
R^3 y R^5 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V) tomados juntos pueden formar un anillo de 5–8-miembros opcionalmente fusionado con 1–2 cicloalquilo, heterocicloalquilo, anillos de arilo o heteroarilo;

R^7 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), y (V) se selecciona de cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1–3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo, o R^7 es –C(O)NH–R^4; y

R^4 se selecciona de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido con 1–3 sustituyentes como se describió anteriormente.

Como se muestra anteriormente, P1, P2, P3 y P4 de la Fórmula (II) se correlacionan con A, V, P e I, respectivamente, del fragmento de tetrapéptido AVPI o un mimético no natural de este. De manera similar, cada una de las Fórmulas (I) y (III) a la (V) tienen porciones que se correlacionan con A, V, P e I del fragmento de tetrapéptido AVPI o un mimético no natural de este.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (VI), que es un derivado de antagonistas de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2008/014236, o un mimético no natural de estos:



(VI),

en donde:

R_1 de la Fórmula (VI) se selecciona independientemente de H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquenilo, C_1-C_4-alquinilo o C_3-C_{10}- cicloalquilo que son sustituidos o no sustituidos;

R_2 de la Fórmula (VI) se selecciona independientemente de H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquenilo, C_1-C_4-alquinilo o C_3-C_{10}- cicloalquilo que son sustituidos o no sustituidos;

R_3 de la Fórmula (VI) se selecciona independientemente de H, -CF_3, -C_2H_5, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquenilo, C_1-C_4-alquinilo, - CH_2-Z o cualquier R_2 y R_3 juntos forman un anillo heterocíclico;

cada Z de la Fórmula (VI) se selecciona independientemente de H, -OH, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ o $-CH_2OH$;

R_4 de la Fórmula (VI) se selecciona independientemente de C_1-C_{16} alquilo recto o ramificado, C_1-C_{16}-alquenilo, C_1-C_{16}- alquinilo, C_3-C_{10}-cicloalquilo, $-(CH_2)_{0-6}$-Z_1, $-(CH_2)_{0-6}$-arilo, y $-(CH_2)_{0-6}$-het, en donde alquilo, cicloalquilo, y fenilo son sustituidos o no sustituidos;

R_5 de la Fórmula (VI) se selecciona independientemente de H, C_{1-10}-alquilo, arilo, fenilo, C_{3-7}-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}- cicloalquilo, $-C_{1-10}$-alquil-arilo, $-(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-cicloalquil-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, $-(CH_2)_{0-4}$-$CH[(CH_2)_{1-4}$- fenil$]_2$, indanilo, -C(O)-C_{1-10}-alquilo, -C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, -C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, - $(CH_2)_{0-6}$-C(O)-fenilo, $-(CH_2)_{0-6}$-het, -C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-het, o R_5 se selecciona de un residuo de un amino ácido, en donde los sustituyentes de alquilo, cicloalquilo, fenilo, y arilo son sustituidos o no sustituidos;

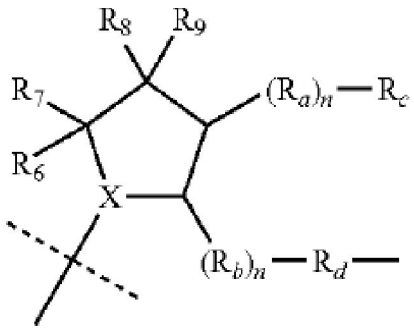
Z_1 de la Fórmula (VI) se selecciona independientemente de $-N(R_{10})$-C(O)-C_{1-10}-alquilo, $-N(R_{1O})$-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, $-N(R_{10})$-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, $-N(R_{10})$-C(O)$(CH_2)_{1-6}$-het, -C(O)-$N(R_{11})(R_{12})$, -C(O)-O-C_{1-10}-alquilo, -C(O)-O-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, -C(O)-O-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, -C(O)-O- $(CH_2)_{1-6}$-het, -O-C(O)-C_{1-10}-alquilo, -O-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, -O-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, - O-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-het, en donde alquilo, cicloalquilo, y fenilo son sustituidos o no sustituidos;

het de la Fórmula (VI) se selecciona independientemente de un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, o un sistema de anillos fusionados de 8-12 miembros que incluye al menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cuyo anillo heterocíclico o sistema de anillos fusionados es sustituido o no sustituido en un átomo de nitrógeno o carbono;

R_{10} de la Fórmula (VI) se selecciona de H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, o $-CH_2Cl$;

R_{11} y R_{12} de la Fórmula (VI) se seleccionan independientemente de H, C_{1-4}-alquilo, C_{3-7}-cicloalquilo, $-(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}- cicloalquilo, $(CH_2)_{0-6}$-fenilo, en donde alquilo, cicloalquilo, y fenilo son sustituidos o no sustituidos; o R_{11} y R_{12} junto con el nitrógeno forman het, y

U de la Fórmula (VI) es, independientemente, como se muestra en la Fórmula (VII):



(VII),

en donde:

cada n de la Fórmula (VII) se selecciona independientemente de 0 a 5;

X de la Fórmula (VII) se selecciona del grupo -CH y N;

R_a y R_b, de la Fórmula (VII) se seleccionan independientemente del grupo de átomos O, S, o N o C_{0-8}-alquilo en donde uno o más de los átomos de carbono en las cadenas de alquilos se reemplazan opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, S, o N, y donde cada alquilo es, independientemente, ya sea sustituido o no sustituido;

R_d de la Fórmula (VII) se selecciona del grupo Re-Q-$(R_f)_p(R_g)_q$, y Ar_1-D-Ar_2;

R_c de la Fórmula (VII) se selecciona del grupo H o cualquier R_c y R_d juntos forman a cicloalquilo o het; donde si R_c y R_d forman un cicloalquilo o het, R_5 se une al anillo formado a un átomo C o N;

p y q de la Fórmula (VII) se seleccionan independientemente de 0 o 1;

R_e de la Fórmula (VII) se selecciona del grupo C_{1-8}-alquilo y alquilideno, y cada Re es ya sea sustituido o no sustituido;

Q se selecciona del grupo N, O, S, S(O), y $S(O)_2$;

Ar_1 y Ar_2 de la Fórmula (VII) se seleccionan independientemente del grupo de arilo y het sustituido o no sustituido;

R_f y R_g de la Fórmula (VII) se seleccionan independientemente de H, -C1-10-alquilo, C_{1-10}-alquilarilo, -OH, -O-C_{1-10}-alquilo, - $(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, -O-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, fenilo, arilo, fenilo –fenilo, -$(CH_2)_{1-6}$-het, -O-$(CH_2)_{1-6}$-het, -OR_{13}, -C(0)-R_{13}, -C(O)-N(R_{13})(R_{14}), -N(R_{13})(R_{14}), -S-R_{13}, -S(O)-R_{13}, -$S(O)_2$-R_{13}, -$S(O)_2$- $NR_{13}R_{14}$, -NR_{13}-$S(O)_2$-R_{14}, -S-C_{t-10}-alquilo, arilo-C_{1-4}-alquilo, o het-C_{1-4}-alquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, het, y arilo son sustituidos o no sustituidos, -SO_2-C_{1-2}-alquilo, -SO_2-C_{1-2}-alquilfenilo, -O-C_{1-4}-alquilo, o cualquier R_g y R_f juntos forman un anillo seleccionado de het o arilo;

D de la Fórmula (VII) se selecciona del grupo -CO-, -C(O)-C_{1-7}-alquileno o arileno, -CF_2-, -O-, -$S(O)_r$ donde r es 0-2, 1,3-dioxalano, o C_{1-7}-alquil-OH; donde alquilo, alquileno, o arileno son

sustituidos o no sustituidos con uno o más halógenos, OH, -O-C_{1-6}-alquilo, -S-C_{1-6}-alquilo, o -CF_3; o cada D se selecciona independientemente de N(R_h);

Rh se selecciona del grupo H, C_{1-7}-alquilo sustituido o no sustituido, arilo, sustituido o no sustituido -O-(C_{1-7}-cicloalquil), -C(O)-C_{1-10}-alquilo, - C(O)-C_{0-10}-alquil-arilo, -C-O-C_{01-10}-alquilo, -C-O-C_{0-10}-alquil-arilo, -SO_2-C_{1-10}-alquilo, o -SO_2-(C_{0-10}- alquilaril);

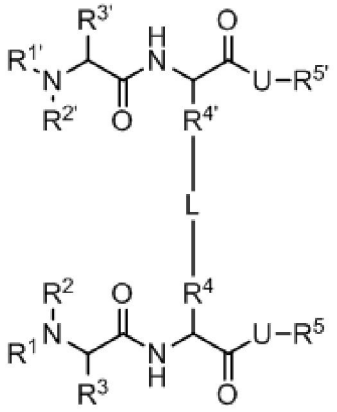
R_6, R_7, R_8, y R_9 de la Fórmula (VII) se seleccionan, independientemente, del grupo H, -C_{1-10}-alquilo, -C_{1-10}-alcoxi, aril-C_{1-10}- alcoxi, -OH, -O-C_{1-10}-alquilo, -$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, -O-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, fenilo, -$(CH_2)_{1-6}$-het, -O-$(CH_2)_{1-6}$-het, -OR_{13}, -C(O)-R_{13}, -C(O)-N(R_{13})(R_{14}), -N(R_{13})(R_{14}), -S-R_{13}, -S(O)-R_{13}, -$S(O)_2$- R_{13}, -$S(O)_2$-$NR_{13}R_{14}$, o -NR_{13}-$S(O)_2$-R_{14}; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y arilo es sustituido o no sustituido; y cualquier R_6, R_7, R_8, y R_9 opcionalmente juntos forman un sistema de anillos;

R_{13} y R_{14} de la Fórmula (VII) se seleccionan independientemente del grupo H, C_{1-10}-alquilo, -$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, -$(CH_2)_{0-6}$- $(CH)_{0-1}$-$(arilo)_{1-2}$, -C(O)-C_{1-10}-alquilo, -C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, -C(O)-O-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, - C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-O-fluorenilo, -C(O)-NH-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, -C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, -C(O)-$(CH_2)_{0.6}$-het, - C(S)-C_{1-10}-alquilo, -C(S)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-cicloalquilo, -C(S)-O-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, -C(S)-$(CH_2)_{0-6}$-O-fluorenilo, -C(S)-NH-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, -C(S)-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, o -C(S)-$(CH_2)_{1-6}$-het, en donde cada alquilo, cicloalquilo, y arilo es sustituido o no sustituido: o cualquier R_{13} y R_{14} junto con un átomo de nitrógeno forman het;

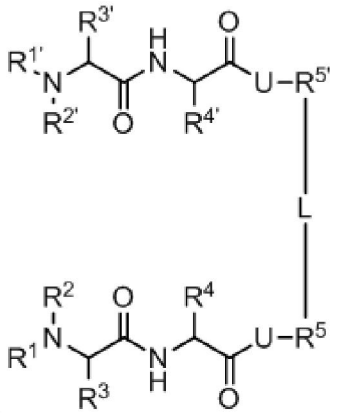
en donde los sustituyentes alquilo de R_{13} y R_{14} de la Fórmula (VII) son sustituidos o no sustituidos y, cuando están sustituidos, se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-10}-alquilo, halógeno, OH, - O-C_{1-6}-alquilo, -S-C_{1-6}-alquilo, y -CF_3; y fenilo o arilo sustituido de R_{13} y R_{14} se sustituyen por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo. C_{1-4}-alquilo, C_{1-4}-alcoxi, nitro, -CN, -O-C(O)-C_{1-4}-alquilo, y -C(O)-O-C_{1-4}-arilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o sus hidratos.

En determinadas modalidades, el compuesto comprende, además, una segunda ILM seleccionada independientemente unida a la ILM de la Fórmula (VI), o un mimético no natural de esta, por medio de al menos un grupo enlazador adicional seleccionado independientemente. En una modalidad, la segunda ILM es un derivado de la Fórmula (VI), o un mimético no natural de esta. En una determinada modalidad, el al menos un grupo enlazador seleccionado independientemente comprende dos grupos enlazadores seleccionados independientemente que enlazan químicamente la ILM y la segunda ILM. En una modalidad, el al menos un grupo enlazador adicional para una ILM de la Fórmula (VI), o un mimético no natural de este, enlaza químicamente los grupos

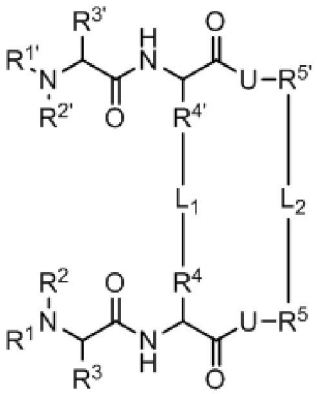
seleccionados de R_4 y R_5. Por ejemplo, una ILM de la Fórmula (VI) y una segunda ILM de la Fórmula (VI), o un mimético no natural de esta, pueden unirse como se muestra a más abajo:



(A),

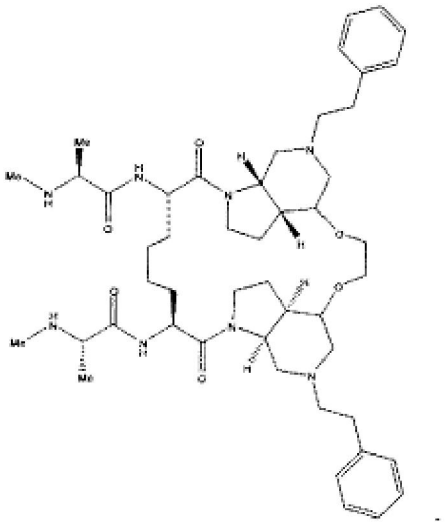


(B), y

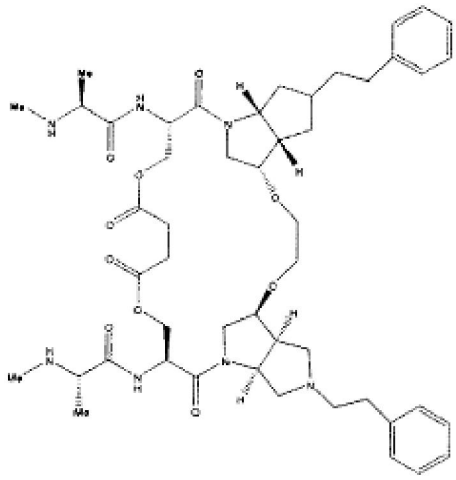


(C).

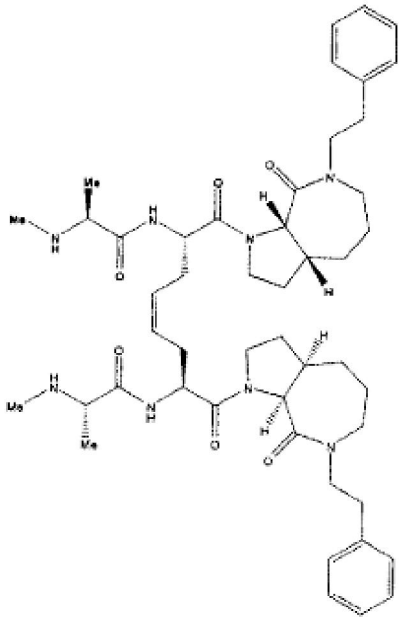
En determinadas modalidades, la ILM, el al menos un grupo enlazador L adicional seleccionado de manera independiente, y la segunda ILM tienen una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



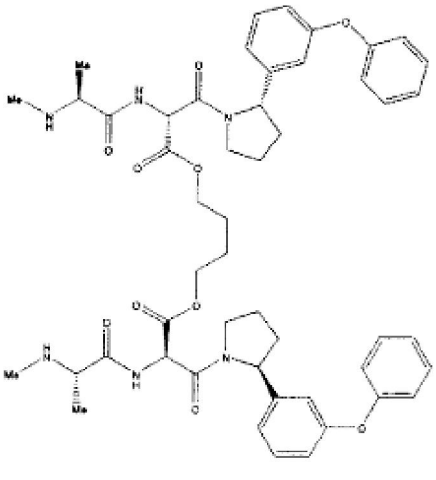
(A)



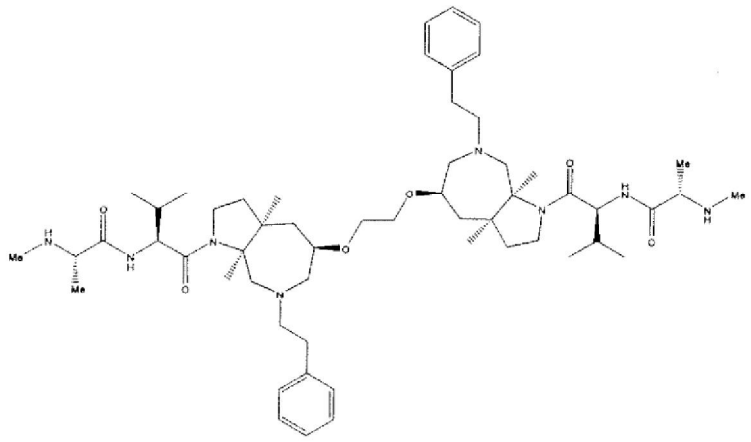
(B)



(C)

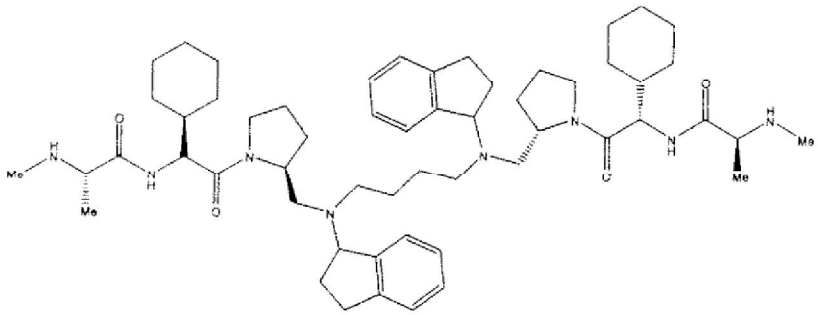


(D)



; y

(E)

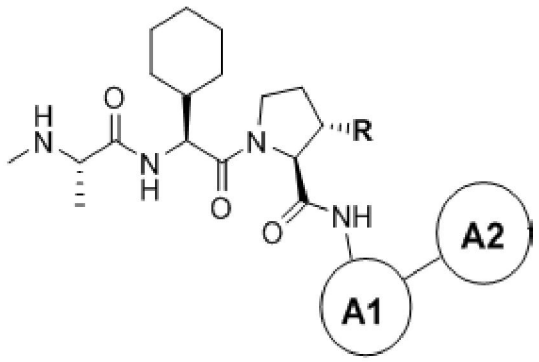


,

(F)

que son derivados de los antagonistas de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2008/014236.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (VIII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Ndubaku, C., y otros, Antagonism of c-IAP y XIAP proteins es required for efficient induction of cell death by small-molecule IAP antagonists, *ACS Chem. Biol.*, 557-566, 4 (7) (2009), o un mimético no natural de estos:



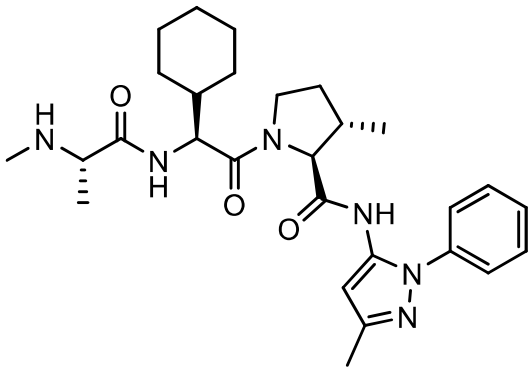
(VIII),

en donde cada uno de A1 y A2 de la Fórmula (VIII) se selecciona independientemente de monociclo opcionalmente sustituido, anillos fusionados, arilos y heteroarilos; y

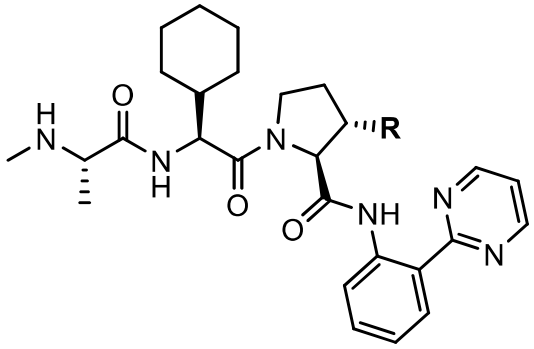
R de la Fórmula (VIII) se selecciona de H o Me.

En una modalidad particular, el grupo enlazador L se une a A1 de la Fórmula (VIII). En otra modalidad, el grupo enlazador L se une a A2 de la Fórmula (VIII).

En una modalidad particular, la ILM se selecciona del grupo que consiste en

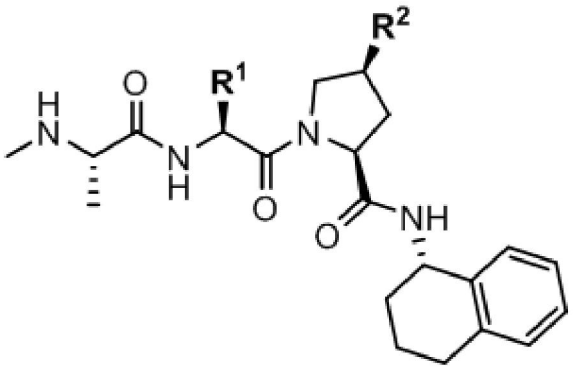


y



(A) (B)

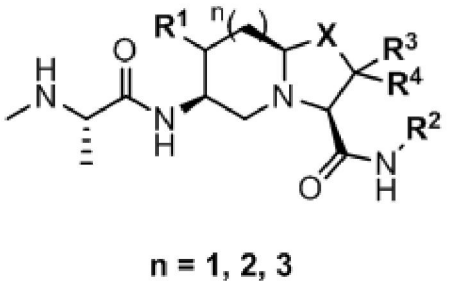
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (IX), que se deriva de los quimiotipos con referencia cruzada en Mannhold, R., y otros, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010), o un mimético no natural de estos:



(IX),

en donde R^1 se selecciona de alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo y, con la máxima preferencia, de isopropilo, tert-butilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo, y R^2 de la Fórmula (IX) se selecciona de –OPh o H.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (X), que se deriva de los quimiotipos con referencia cruzada en Mannhold, R., y otros, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010), o un mimético no natural de estos:



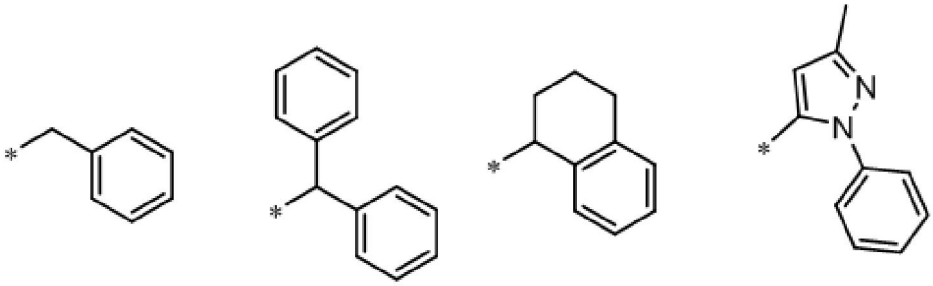
(X),

en donde:

R^1 de la Fórmula (X) se selecciona de H, –CH_2OH, --CH_2CH_2OH, --CH_2NH_2, --$CH_2CH_2NH_2$;

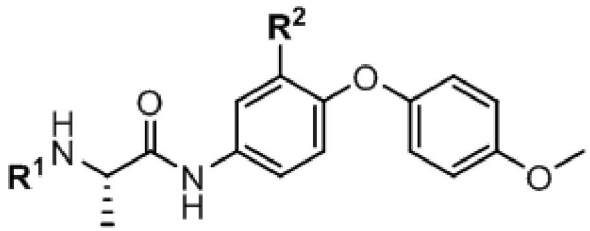
X de la Fórmula (X) se selecciona de S o CH_2;

R^2 de la Fórmula (X) se selecciona de:



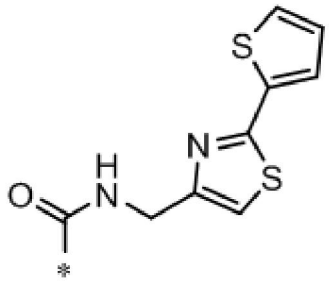
R^3 y R^4 de la Fórmula (X) se seleccionan independientemente de H o Me

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XI), que se deriva de los quimiotipos con referencia cruzada en Mannhold, R., y otros, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010), o un mimético no natural de estos:



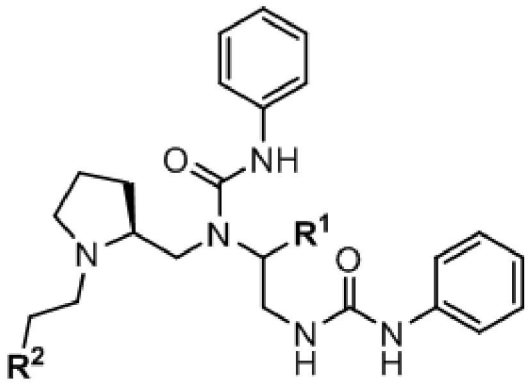
(XI),

en donde R^1 de la Fórmula (XI) se selecciona de H o Me, y R^2 de la Fórmula (XI) se selecciona de H o



.

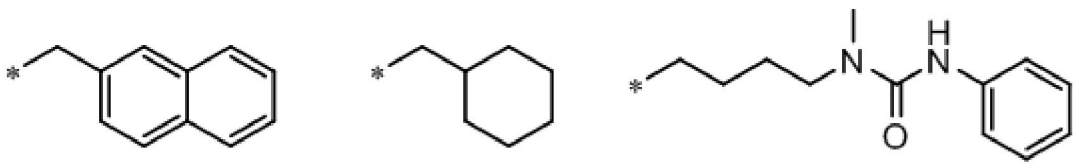
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XII), que se deriva de los quimiotipos con referencia cruzada en Mannhold, R., y otros, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010), o un mimético no natural de estos:



(XII),

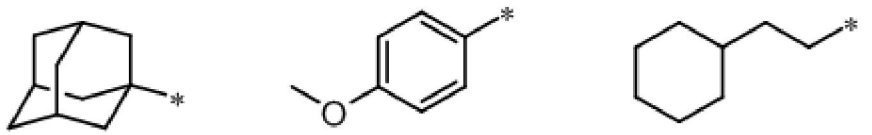
en donde:

R^1 de la Fórmula (XII) se selecciona de:



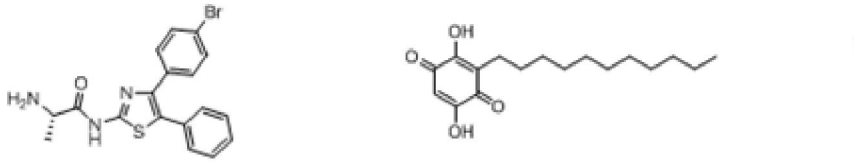
; y

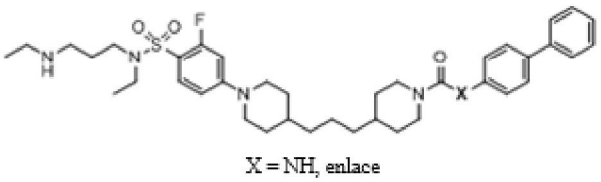
R^2 de la Fórmula (XII) se selecciona de:

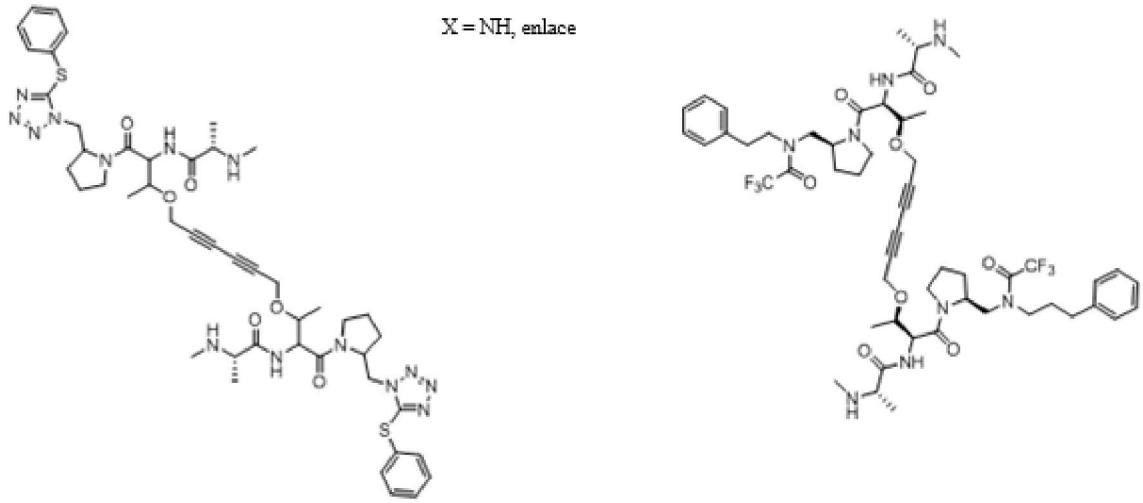


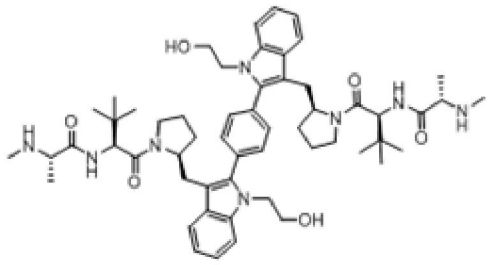
.

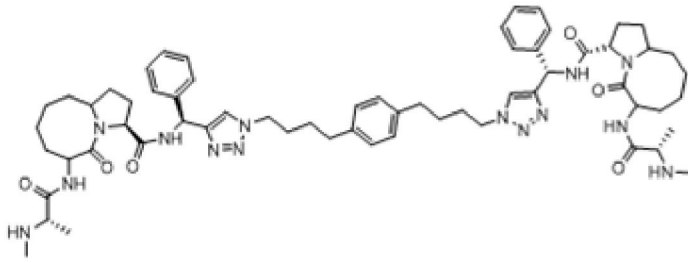
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 de IAP se selecciona del grupo que consiste en:

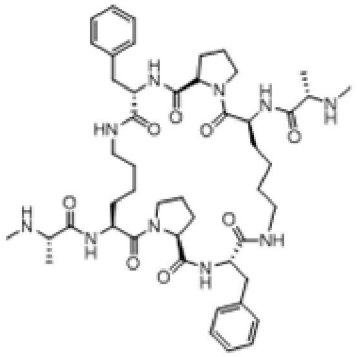


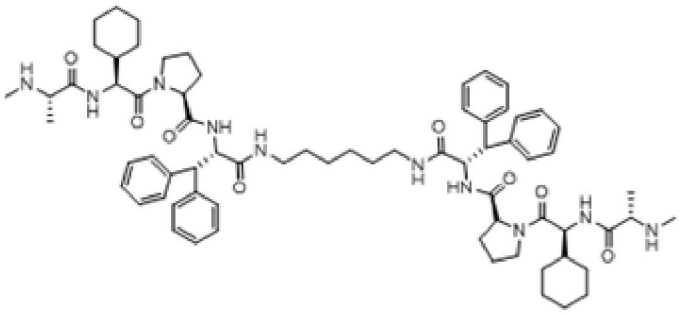




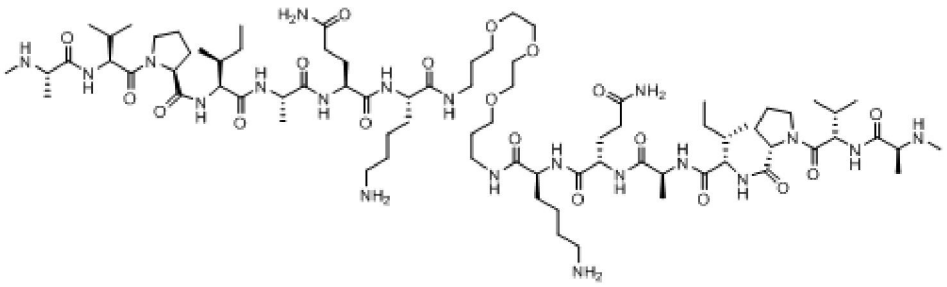




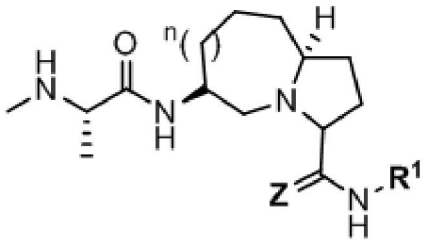




y



En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XIII), que se basa en los ligandos de IAP resumidos en Flygare, J.A., y otros, Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20 (2), 251-67 (2010), o un mimético no natural de estos:



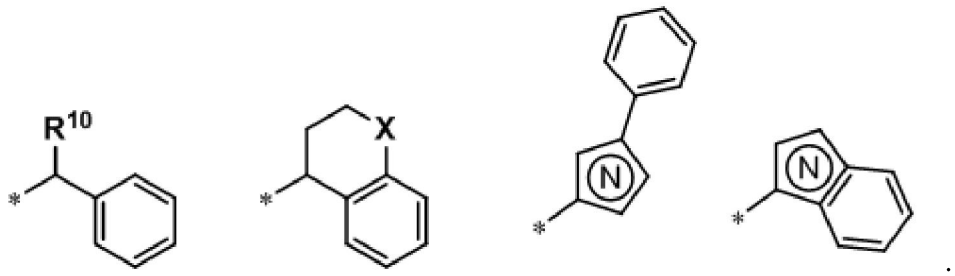
n = 0, 2 o, preferentemente, 1

(XIII),

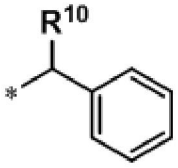
en donde:

Z de la Fórmula (XIII) está ausente u O;

R^1 de la Fórmula (XIII) se selecciona de:

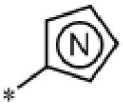


;



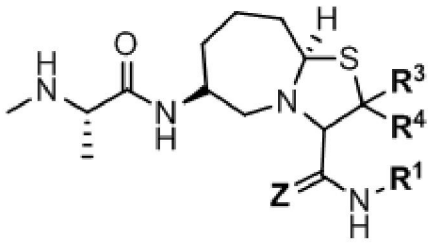
R^{10} se selecciona de H, alquilo, o arilo;

X se selecciona de CH2 y O; y



es un heteroarilo que contiene nitrógeno.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XIV), que se basa en los ligandos de IAP resumidos en Flygare, J.A., y otros, Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20 (2), 251-67 (2010), o un mimético no natural de estos:



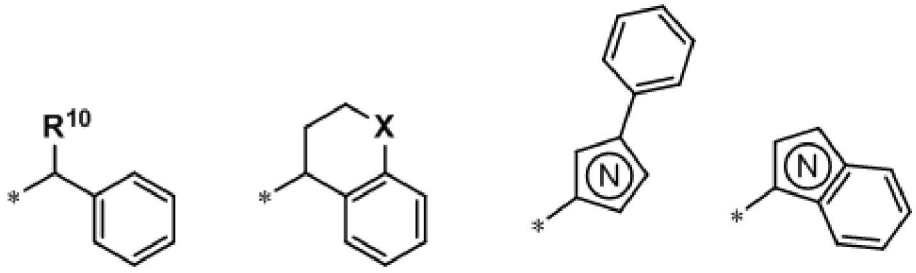
(XIV),

en donde:

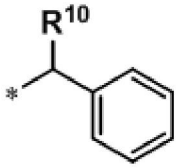
Z de la Fórmula (XIV) está ausente u O;

R^3 y R^4 de la Fórmula (XIV) se seleccionan independientemente de H o Me;

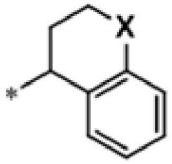
R^1 de la Fórmula (XIV) se selecciona de:



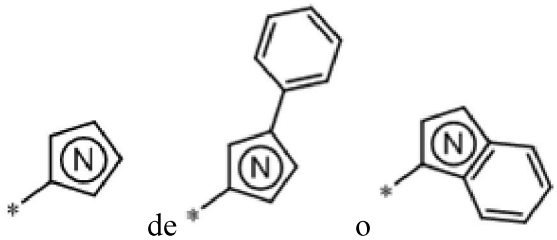
;



R^{10} se selecciona de H, alquilo, o arilo;

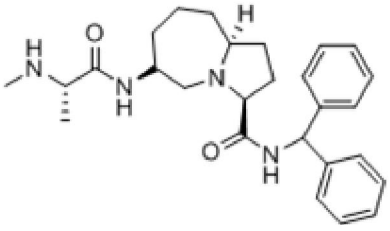


X de se selecciona de CH2 y O; y

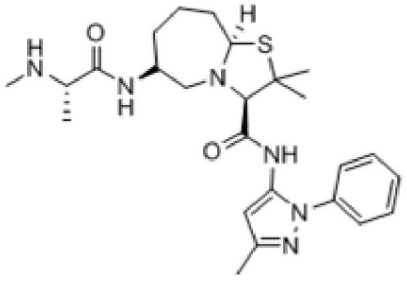


de o es un heteroarilo que contiene nitrógeno.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM se selecciona del grupo que consiste en:



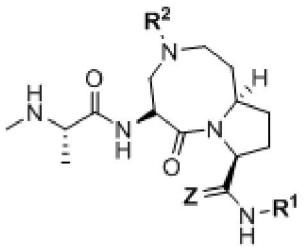
y



,

que son derivados de ligandos descritos en la publicación de patente de EE.UU. Núm. 2008/0269140 y la patente de EE.UU. Núm. 7.244.851.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XV), que es un derivado del ligando de IAP descrito en el documento WO Pub. Núm. 2008/128171, o un mimético no natural de este:

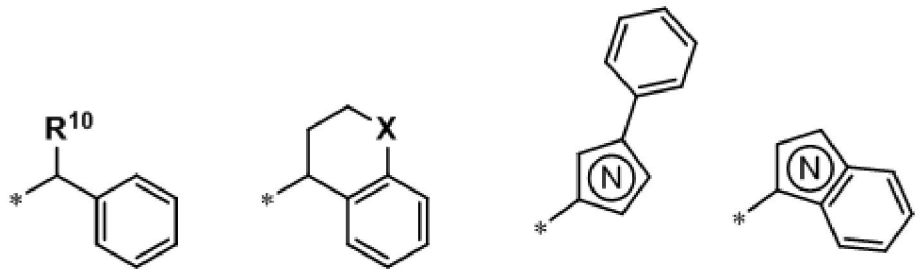


(XV)

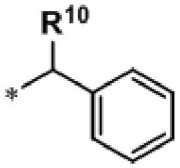
en donde:

Z de la Fórmula (XV) está ausente u O;

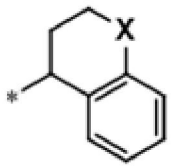
R^1 de la Fórmula (XV) se selecciona de:



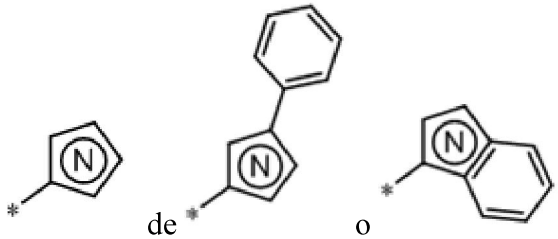
;



R^{10} se selecciona de H, alquilo, o arilo;



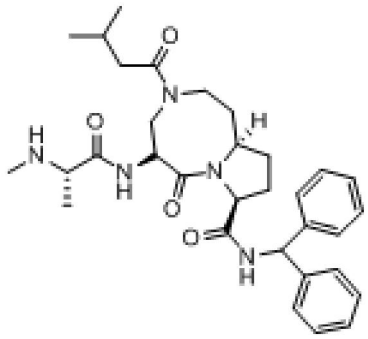
X de se selecciona de CH2 y O; y



de o es un heteroarilo que contiene nitrógeno; y

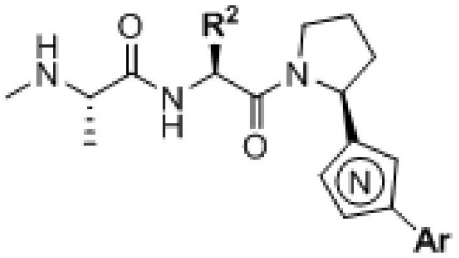
R^2 de la Fórmula (XV) seleccionado de H, alquilo, o acilo;

En una modalidad particular, la ILM tiene la siguiente estructura:



.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XVI), que se basa en el ligando de IAP descrito en el documento WO Pub. Núm. 2006/069063, o un mimético no natural de estos:



(XVI),

en donde:

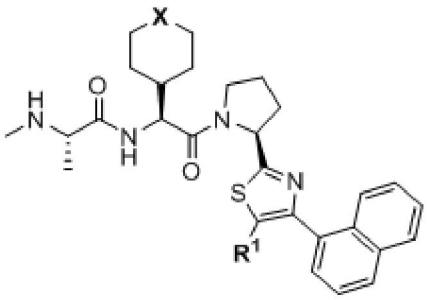
R^2 de la Fórmula (XVI) se selecciona de alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; con mayor preferencia, de isopropilo, tert-butilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo, con la máxima preferencia de ciclohexilo;



de la Fórmula (XVI) es un heteroarilo de 5- o 6- miembros que contiene nitrógeno; con mayor preferencia, heteroarilo de 5- miembros que contiene nitrógeno, y con la máxima preferencia tiazol; y

Ar de la Fórmula (XVI) es un arilo o un heteroarilo.

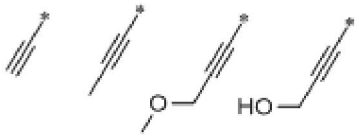
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XVII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Cohen, F. y otros, Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010), o un mimético no natural de estos:



(XVII),

en donde:

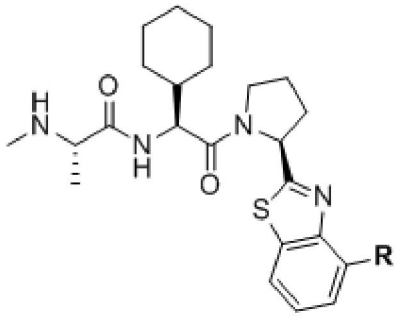
R^1 de la Fórmula (XVII) se selecciona del grupo halógeno (por ejemplo flúor), ciano,



;

X de la Fórmula (XVII) se selecciona del grupo O o CH2.

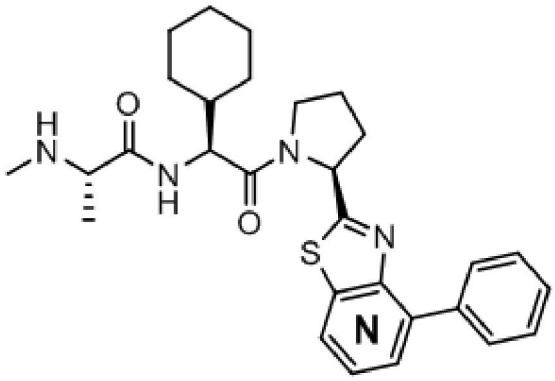
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XVIII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Cohen, F. y otros, Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010), o un mimético no natural de estos:



(XVIII),

en donde R de la Fórmula (XVIII) se selecciona de alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o halógeno (en posición de sustitución variable).

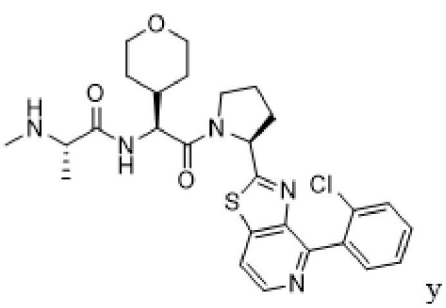
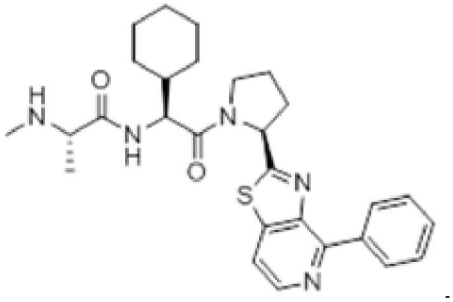
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XIX), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Cohen, F. y otros, *Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010), o un mimético no natural de estos:



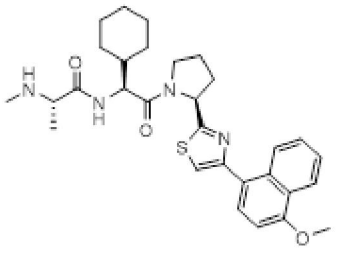
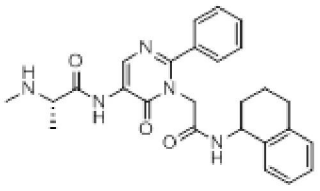
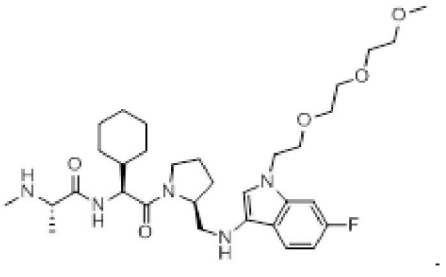
(XIX),

en donde  es un heteroarilo de nitrógeno de 6 miembros.

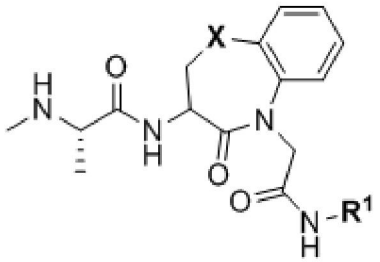
En una determinada modalidad, la ILM de la composición se selecciona del grupo que consiste en:

 y  .

En determinadas modalidades, la ILM de la composición se selecciona del grupo que consiste en:

 ,  , y  .

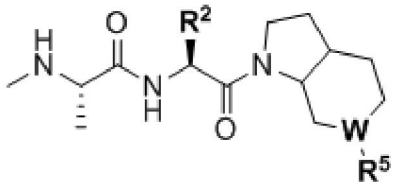
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XX), que se basa en los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2007/101347, o un mimético no natural de estos:



(XX),

en donde X de la Fórmula (XX) se selecciona de CH_2, O, NH, o S.

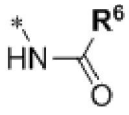
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXI), que se basa en los ligandos de IAP descritos en la patente de los EE.UU. Núm. 7,345,081 y la patente de los EE.UU. Núm. 7,419,975, o un mimético no natural de estos:



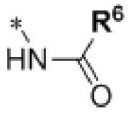
(XXI),

en donde:

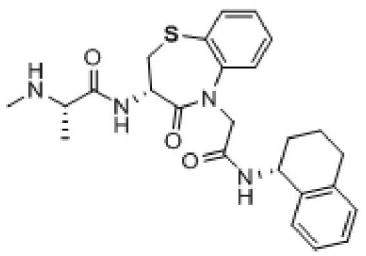
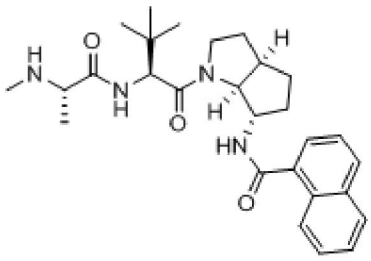
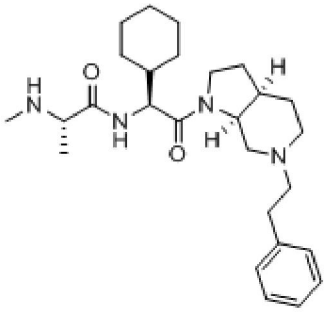
R^2 de la Fórmula (XXI) se selecciona de:  ;

R^5 de la Fórmula (XXI) se selecciona de:  y  ; y

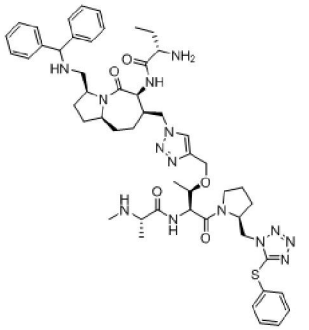
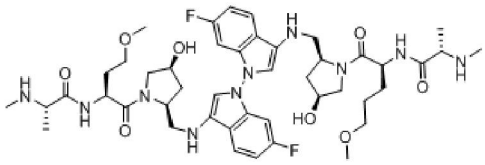
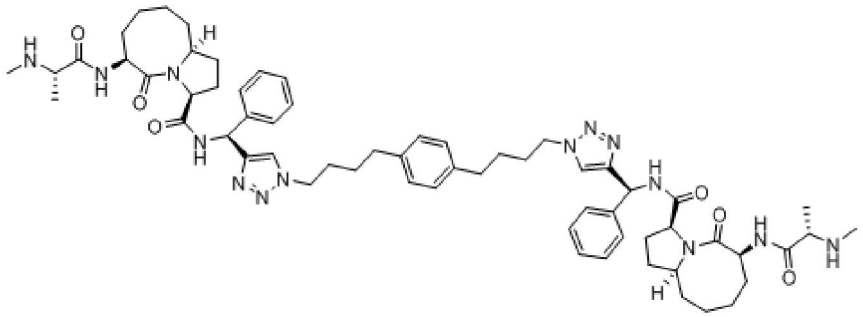
W de la Fórmula (XXI) se selecciona de CH o N; y

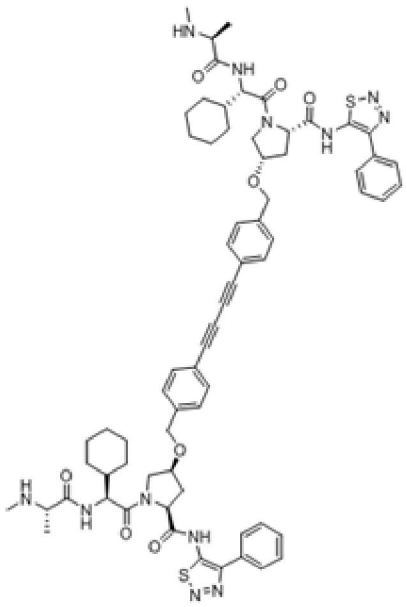
R^6 de  y  son independientemente un arilo o heteroarilo fusionado mono o bicíclico.

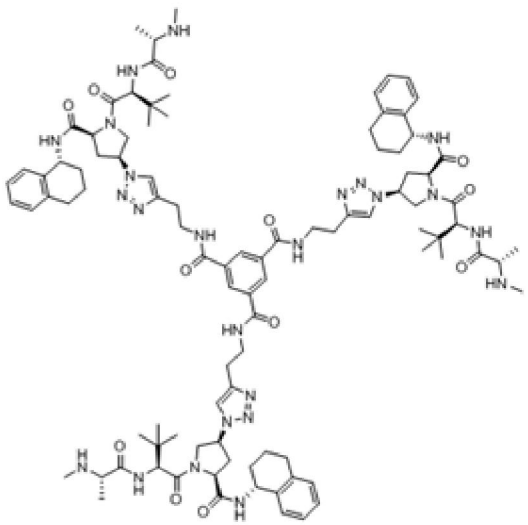
En determinadas modalidades, la ILM del compuesto se selecciona del grupo que consiste en:


,

, y


En determinadas modalidades, la ILM del compuesto se selecciona del grupo que consiste en:


,

,


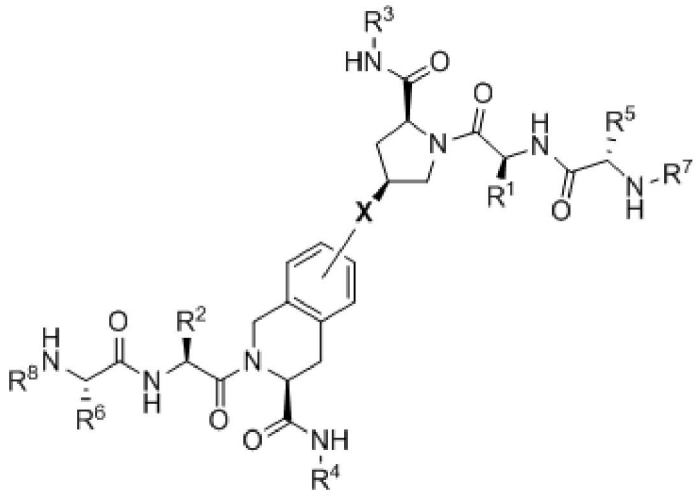




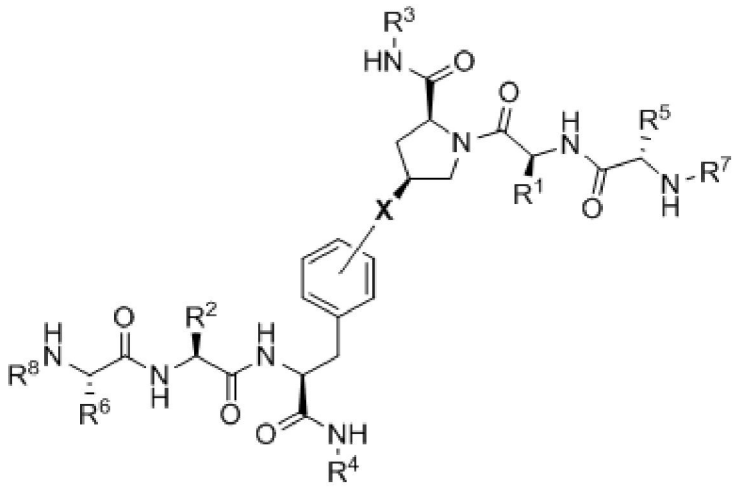
, y .

que se describen en el documento WO Pub. Núm. 2009/060292, patente de los EE.UU. Núm. 7,517,906, documento WO Pub. Núm. 2008/134679, documento WO Pub. Núm. 2007/130626, y documento WO Pub. Núm. 2008/128121.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXII) o (XXIII), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2015/006524 y Perez HL, *Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity*. J. Med. Chem. 58(3), 1556-62 (2015), o un mimético no natural de estos:



(XXII); o



(XXIII),

en donde:

R^1 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^2 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

alternativamente, R^1 y R^2 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) son independientemente tioalquilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes unidos al átomo S del tioalquilo son alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$;

en donde:

v es un entero de 1-3;

R^{20} y R^{22} de $-(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2R^{23}$ se seleccionan independientemente de OH, $NR^{24}R^{25}$ o OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^2$ se selecciona del grupo $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$, o una cadena de poliamina, tal como espermina o espermidina;

R^{26} de OR^{26} se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2; y

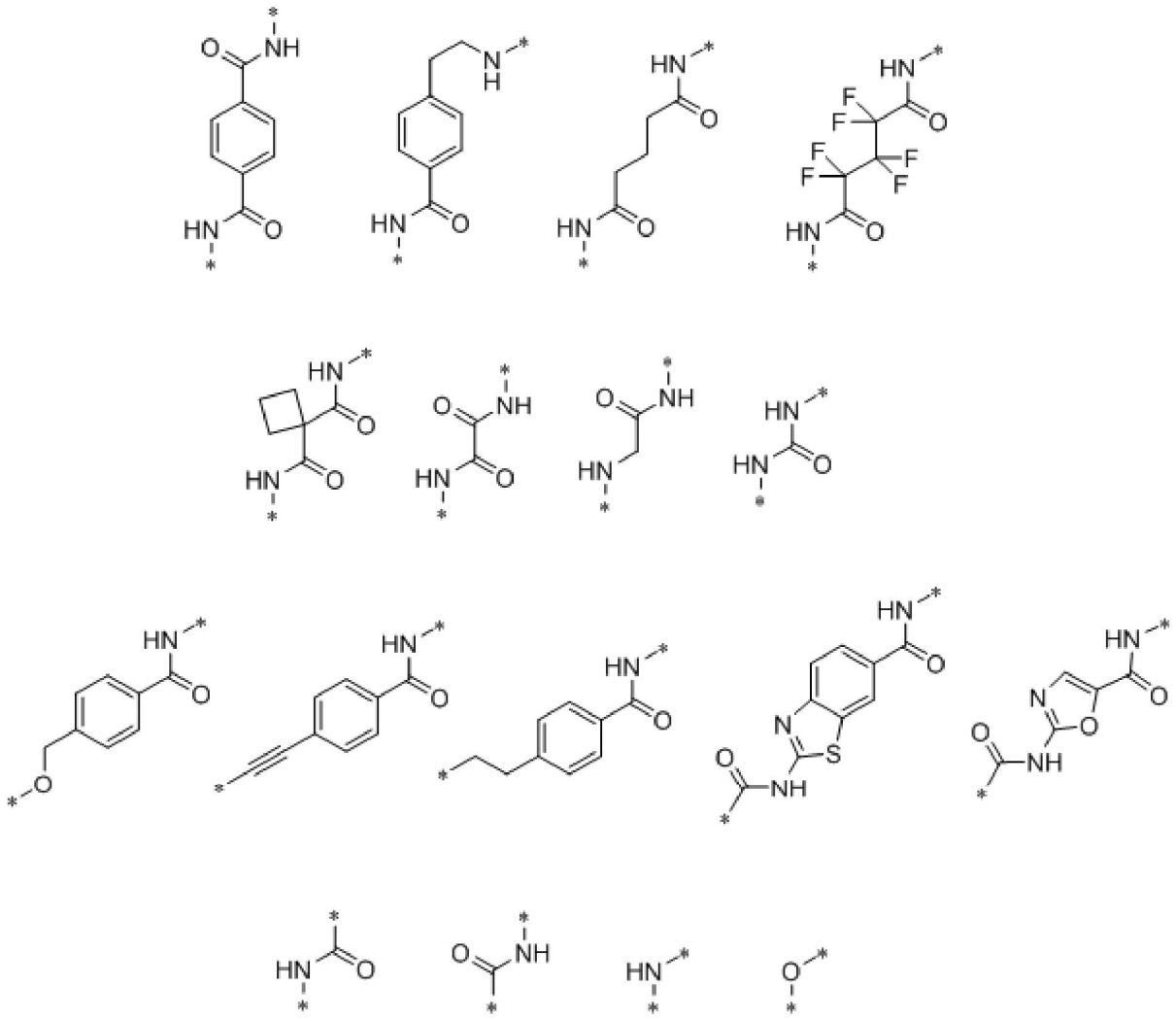
m es un entero de 1-8;

R^3 y R^4 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) se seleccionan independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

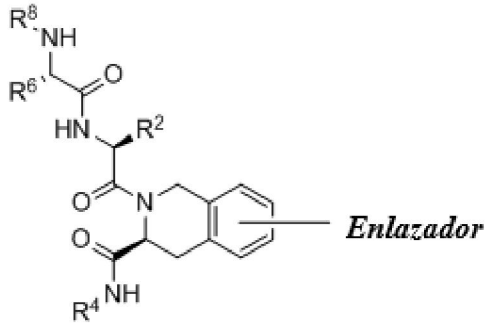
X se selecciona de un enlace o un grupo enlazador químico, y/o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero o estereoisómero de este.

En determinadas modalidades, X es un enlace o se selecciona del grupo que consiste en:

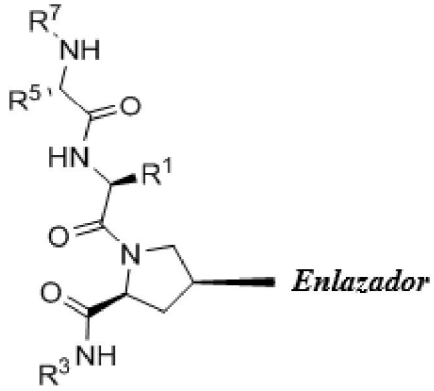


en donde "*" es el punto de unión de una PTM, L o ULM, por ejemplo, una ILM.

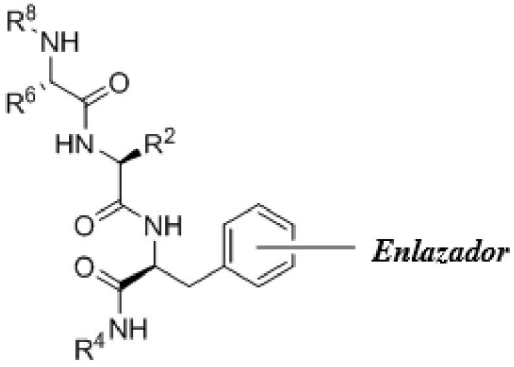
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXIV) o (XXVI), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2015/006524 y Perez HL, *Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity*. J. Med. Chem. 58 (3), 1556-62 (2015), o un mimético no natural de este, y el enlazador químico al grupo enlazador L como se muestra:



(XXIV);



(XXV); o



(XXVI),

en donde:

R^1 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^2 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o alternativamente,

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) se seleccionan independientemente de tioalquilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes unidos al átomo S del tioalquilo son alquilo

opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$,

en donde:

v es un entero de 1-3;

R^{20} y R^{22} de $-(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2R^{23}$ se seleccionan independientemente de OH, $NR^{24}R^{25}$ o OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^2$ se selecciona de $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$, o una cadena de poliamina, tal como espermina o espermidina;

R^{26} de OR^{26} se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2; y

m es un entero de 1-8;

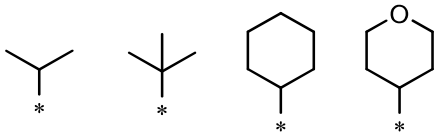
R^3 y R^4 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) son independientemente alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y/o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero o estereoisómero de esta.

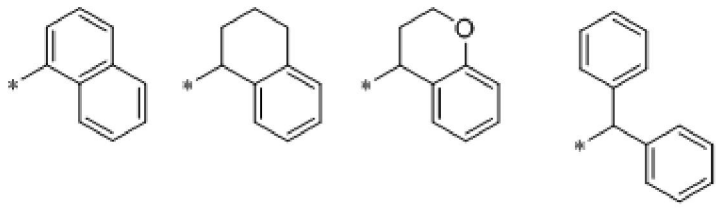
En una modalidad particular, la ILM de acuerdo con las Fórmulas (XXII) a la (XXVI):

R^7 y R^8 se seleccionan del H o Me;

R^5 y R^6 se seleccionan del grupo que comprende:

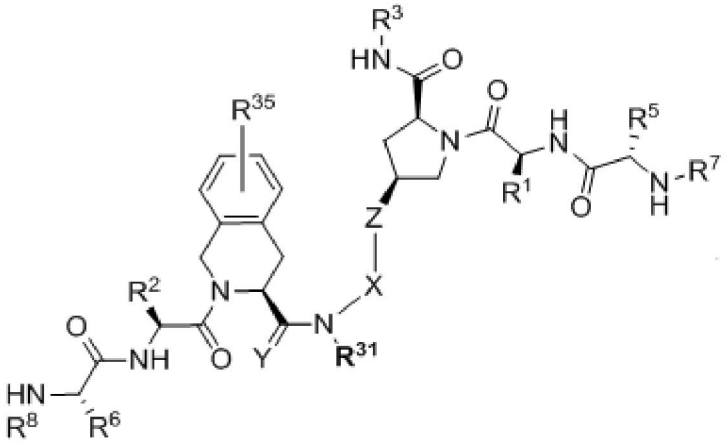


R^3 y R^4 se seleccionan del grupo que comprende:

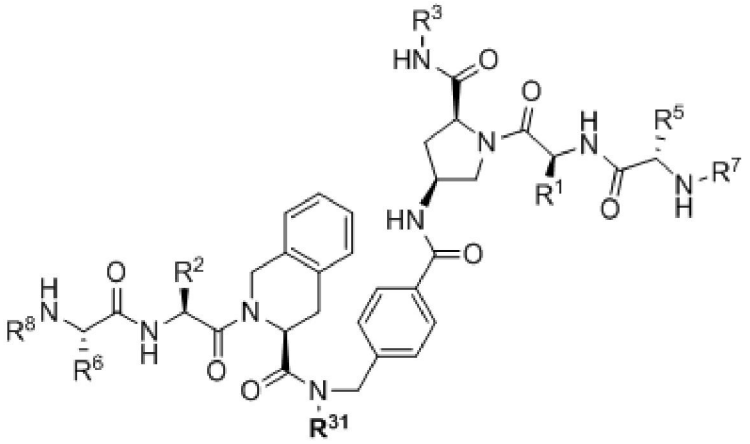


.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXVII) o (XXVII), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2014/055461 y Kim, KS, *Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9 (2014), o un mimético no natural de estos:



(XXVII); y



(XXVIII),

en donde:

R^{35} es 1-2 sustituyentes seleccionados de alquilo, halógeno, alcoxi, ciano y haloalcoxi;

R^1 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se selecciona de H o un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^2 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se selecciona de H o un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o alternativamente,

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se seleccionan independientemente de un tioalquilo opcionalmente sustituido $–CR^{60}R^{61}SR^{70}$, en donde R^{60} y R^{61} se seleccionan de H o metilo, y R^{70} se selecciona de un alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$,

en donde:

v es un entero de 1-3;

R^{20} y R^{22} de $–(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se seleccionan independientemente de OH, $NR^{24}R^{25}$ u OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se selecciona de $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de un arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$, o una cadena de poliamina $–[CH_2CH_2(CH_2)\delta NH]\psi CH_2CH_2(CH_2)\varpi NH_2$, tal como espermina o espermidina;

en donde $\delta = 0–2$, $\psi = 1–3$, $\varpi = 0–2$;

R^{26} de OR^{26} es un alquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2; y

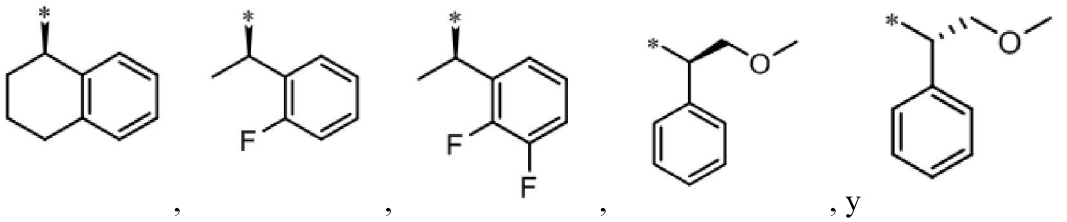
m es un entero de 1-8,

R^3 y R^4 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se seleccionan independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente

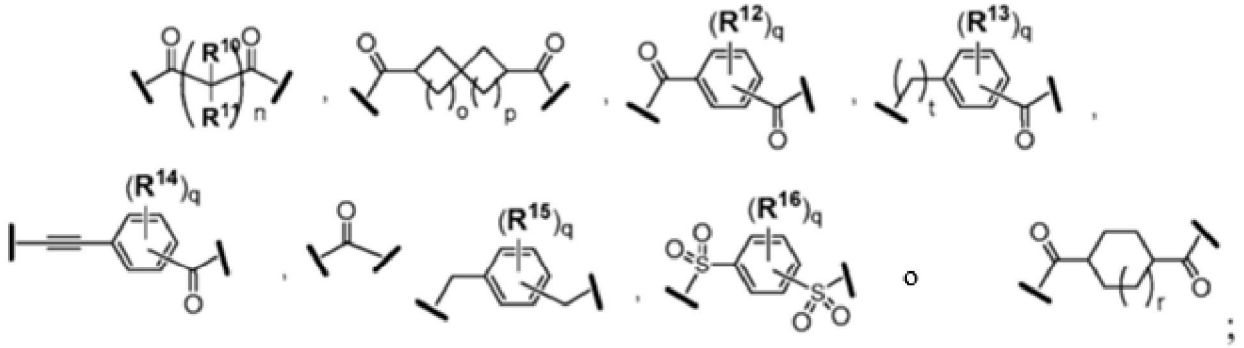
sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^{31} de las Fórmulas (XXVII) y (XXVIII) se selecciona de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en:

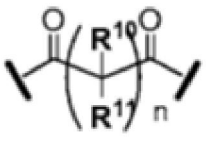

, , , , y ;

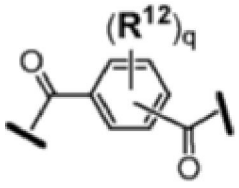
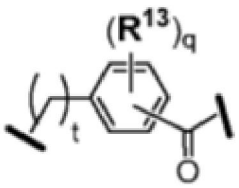
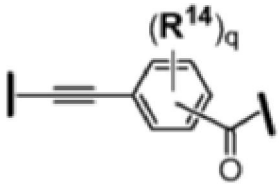
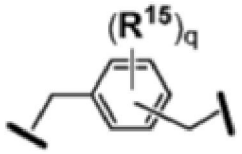
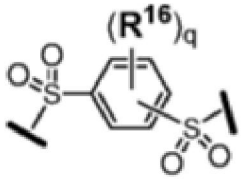
X de las Fórmulas (XXVII) y (XXVIII) se selecciona de $-(CR^{81}R^{82})_m-$, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo,


;

Z de las Fórmulas (XXVII) se selecciona de C=O, -O-, -NR, -CONH-, -NHCO-, o puede estar ausente;

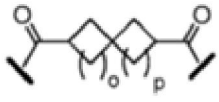
R^{81} y R^{82} de $-(CR^{81}R^{82})_m-$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo o cicloalquilo, o R^{81} y R^{82} pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico;

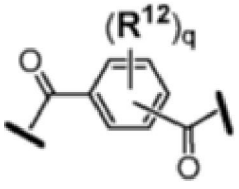
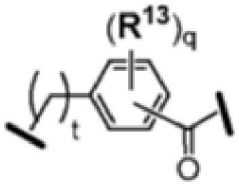
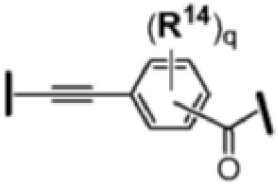
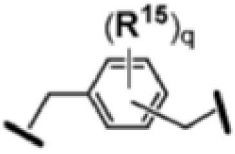
R^{10} y R^{11} de  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo;

R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} y R^{16} de  ,  ,  ,  , y  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido u OR^{17};

R^{17} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

m y n de $-(CR^{21}R^{22})_m-$ y  son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

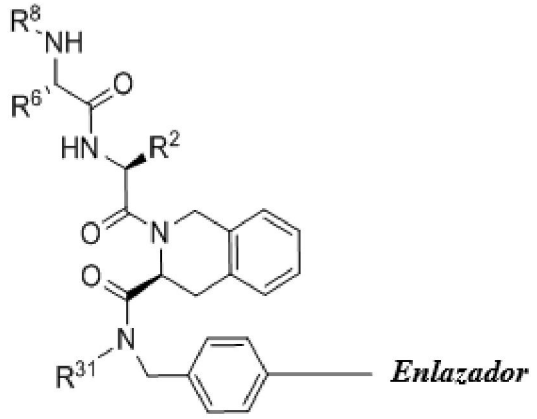
o y p de  son independientemente 0, 1, 2 o 3;

q y t de  ,  ,  , y  son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

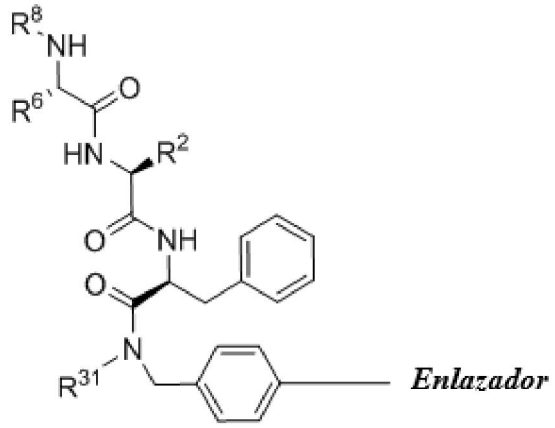
r de  es 0 o 1 ;

y/o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero o estereoisómero de esta.

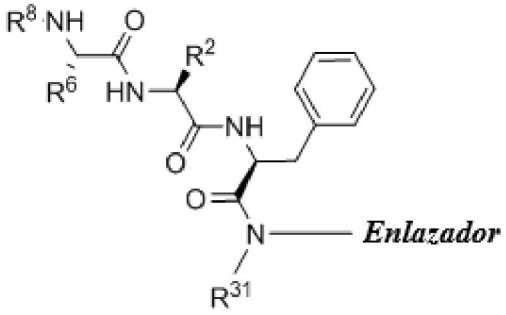
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXIX), (XXX), (XXXI), o (XXXII), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2014/055461 y Kim, KS, *Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9 (2014), o un mimético no natural de este, y el enlazador químico al grupo enlazador L como se muestra:



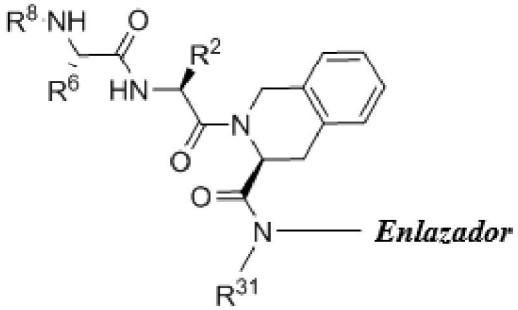
(XXIX);



(XXX);



(XXXI); y



(XXXII),

en donde:

R^2 de la Fórmula (XXIX) a la (XXXII) se selecciona de H, un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o alternativamente;

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se seleccionan independientemente de H, un tioalquilo opcionalmente sustituido $-CR^{60}R^{61}SR^{70}$ en donde R^{60} y R^{61} se seleccionan de H o metilo, y R^{70} es un alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$;

en donde:

v es un entero de 1-3;

R^{20} y R^{22} de $-(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se seleccionan independientemente de OH, $NR^{24}R^{25}$ u OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se selecciona de $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de un arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$, o una cadena de poliamina $-[CH_2CH_2(CH_2)\delta NH]\psi CH_2CH_2(CH_2)\varpi_rNH_2$, tal como espermina o espermidina,

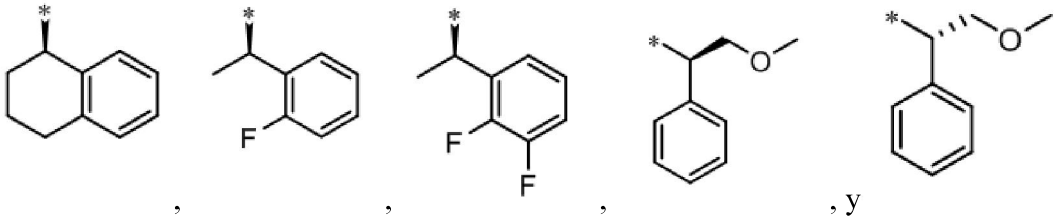
en donde $\delta = 0–2$, $\psi = 1–3$, $\varpi = 0–2$;

R^{26} de OR^{26} es un alquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2;

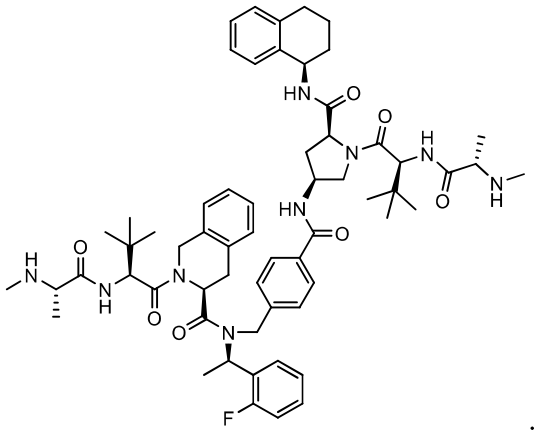
m es un entero de 1-8;

R^6 y R^8 de la Fórmula (XXIX) a la (XXXII) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

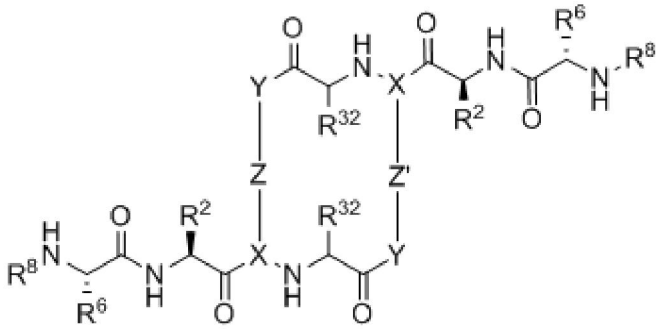
R^{31} de las Fórmulas (XXIX) a la (XXXII) se selecciona de alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente y adicionalmente sustituido, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en:


,
,
,
, y
.

En determinadas modalidades, la ILM del compuesto es:


.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXIII), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2014/074658 y WO Pub. Núm. 2013/071035, o un mimético no natural de estos:


(XXXIII),

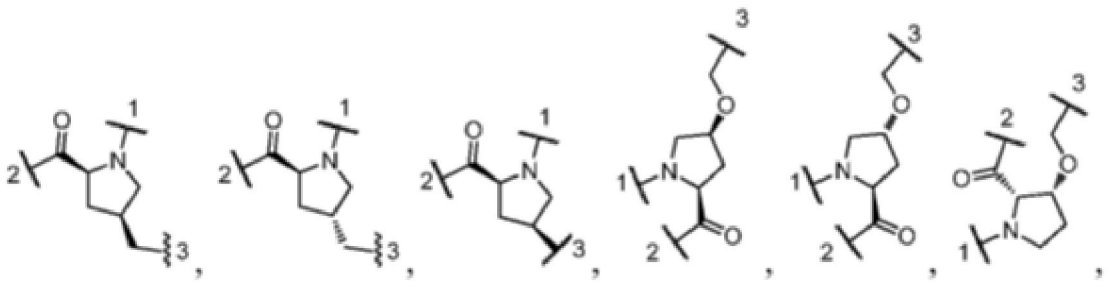
en donde:

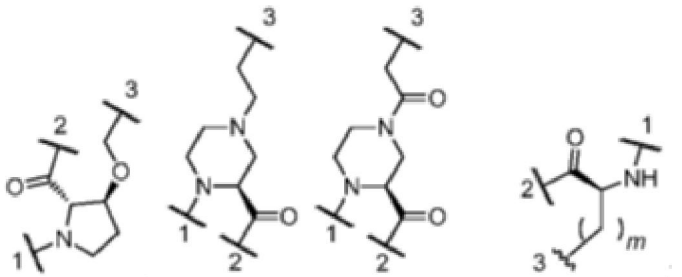
R^2 de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de H, un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^6 y R^8 de la Fórmula (XXXIII) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^{32} de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de (C1-C4 alquileno)-R^{33} en donde R^{33} se selecciona de hidrógeno, arilo, heteroarilo o cicloalquilo opcionalmente adicionalmente sustituido;

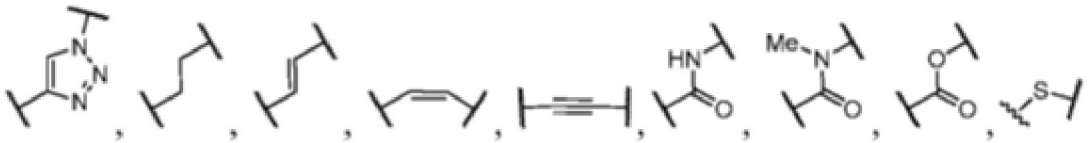
X de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de:





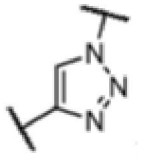
, , , y ;

Z y Z' de la Fórmula (XXXIII) se seleccionan independientemente de:

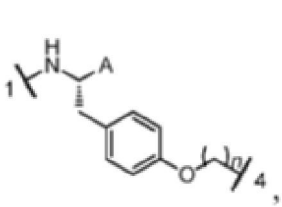
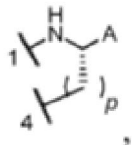
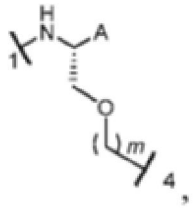
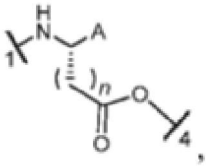


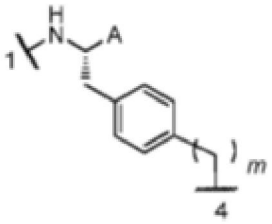
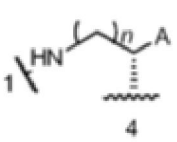
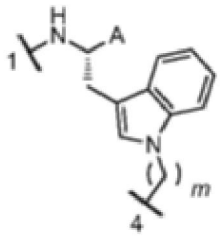
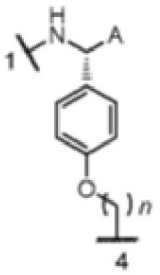
; y

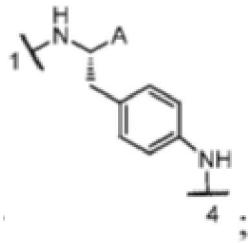


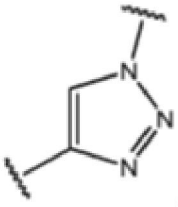
en donde cada  representa un punto de unión al compuesto, y Z y Z' no pueden ser ambos  en cualquier compuesto dado;

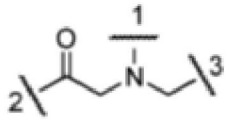
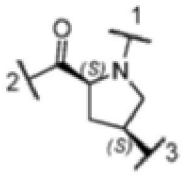
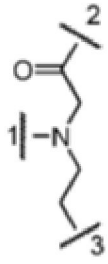
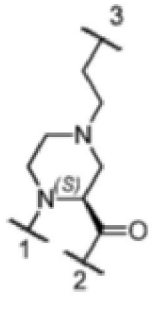
Y de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de:

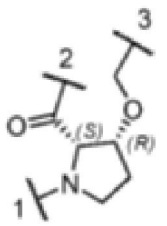
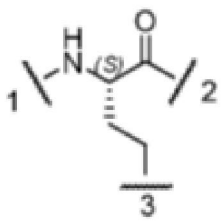
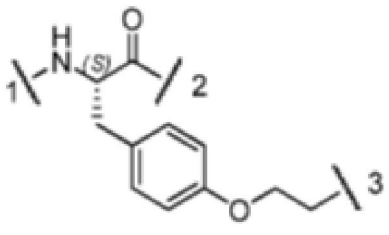
 ,  ,  ,  ,

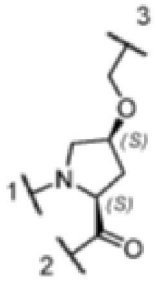
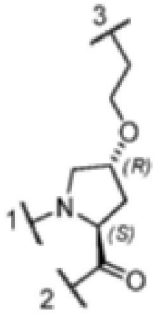
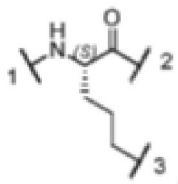
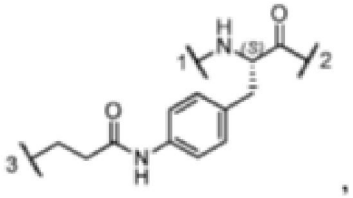
 ,  ,  ,  , y

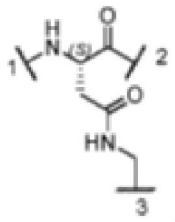
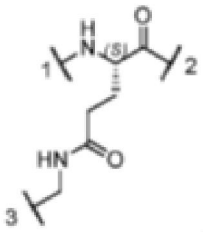
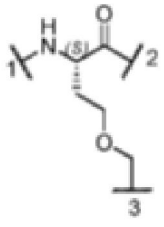
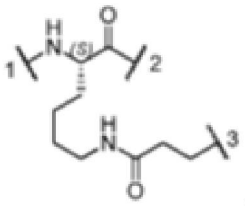
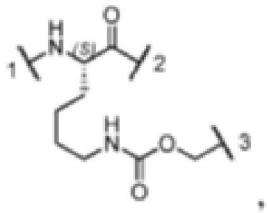
 ;

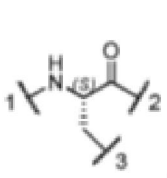
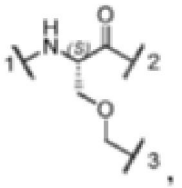
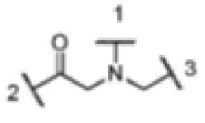
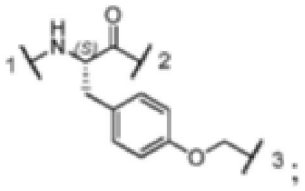
,en donde Z y Z' de la Fórmula (XXXIII) son el mismo y Z es  , en donde cada  representa un punto de unión al compuesto, X se selecciona de:

 ,  ,  ,  ,

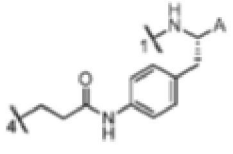
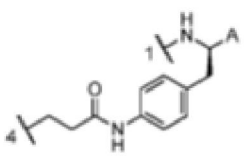
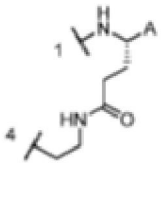
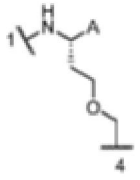




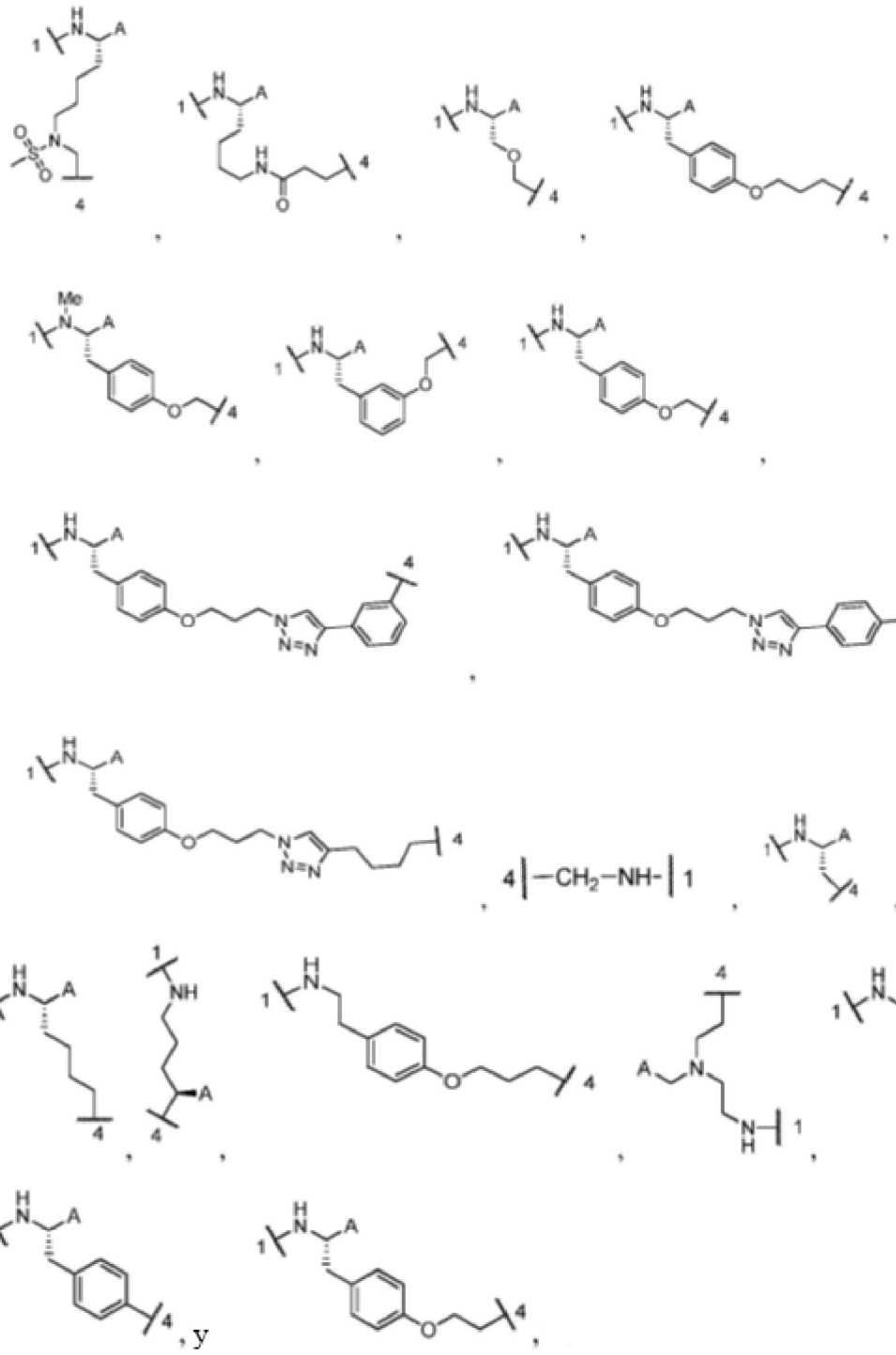








y

; y

Y de la Fórmula (XXXIII) se selecciona independientemente de:



en donde:

— 1 representa un punto de unión a una porción –C=O del compuesto;

— 2 representa un punto de unión a una porción –NH del compuesto;

—|3 representa un primer punto de unión a Z;

—|4 representa un segundo punto de unión a Z;

m es un entero de 0-3;

n es un entero de 1-3;

p es un entero de 0-4; y

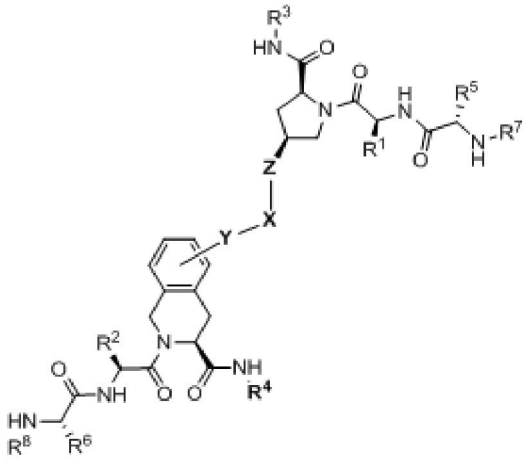
A es –C(O)R^3;

R^3 se selecciona de –C(O)R^3 es OH, NHCN, $NHSO_2R^{10}$, $NHOR^{11}$ o $N(R^{12})(R^{13})$;

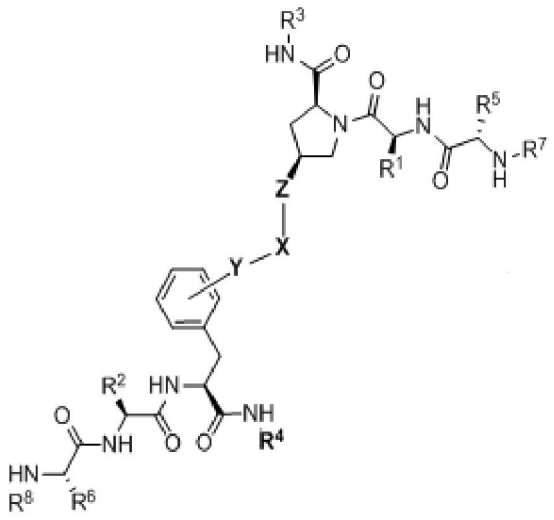
R^{10} y F^{11} de $NHSO_2R^{10}$ y $NHOR^{11}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterocicloalquilo;

R^{12} y R^{13} de $N(R^{12})$ (R^{13}) se seleccionan independientemente de hidrógeno, -C_1-C_4 alquilo, - (C_1-C_4) alquileno)-NH-(C_1-C_4 alquilo), y –(C_1-C_4 alquileno)-O-(C_1-C_4 hidroxialquilo), o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que comúnmente se unen para formar un heterociclilo saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en donde el heterociclo saturado se sustituye opcionalmente con metilo.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2014/047024, o un mimético no natural de estos:



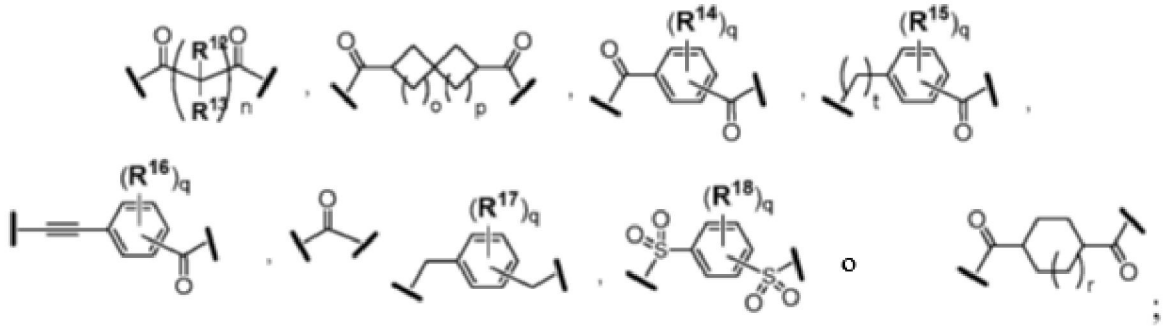
(XXXIV); o



(XXXV),

en donde:

X de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) está ausente o un grupo seleccionado de -$(CR^{10}R^{11})_m$-, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido,



Y y Z de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan independientemente de C=0, -0-, -NR^9-, -CONH-, -NHCO- o puede estar ausente;

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan independientemente de tioalquilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes unidos al átomo S del tioalquilo son alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -$(CH_2)_vCOR^{20}$, -$CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o -CH_2R^{23}; en donde

v es un entero de 1-3;

R^{20} y R^{22} de $-(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se seleccionan independientemente de OH, $NR^{24}R^{25}$ u OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se selecciona de $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se seleccionan de un arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-CH_2(OCH_2CH^{20})mCH3$, o una cadena de poliamina;

R^{26} es un alquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2;

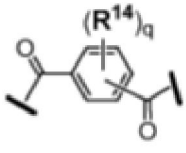
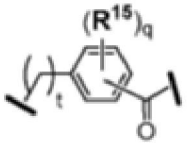
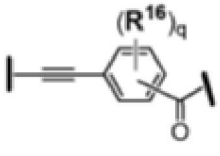
m de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ es un entero de 1-8;

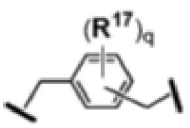
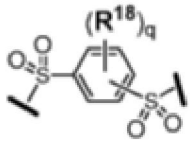
R^3 y R^4 de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^{10} y R^{11} de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{12} y R^{13} de  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o R^{12} y R^{13} pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico;

R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} de  ,  ,  ,



, y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido u OR^{19};

R^{19} de OR^{19} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

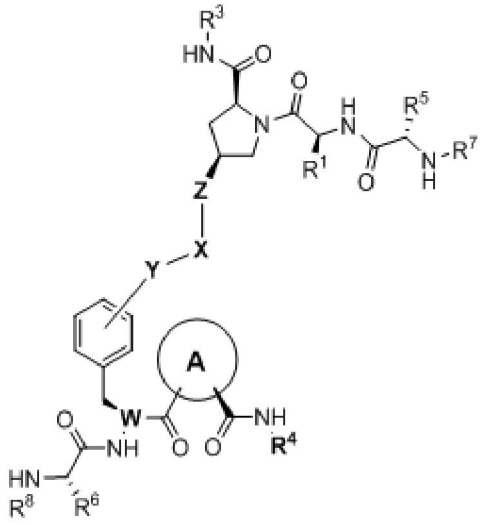
m y n de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

o y p de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ son independientemente 0, 1, 2 o 3;

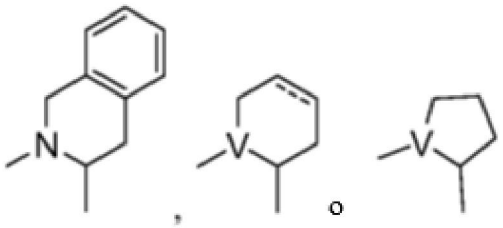
q de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ es 0, 1, 2, 3, o 4; r es 0 o 1;

t de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ es 1, 2, o 3; y/o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero o estereoisómero de esta.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXVI), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2014/025759, o un mimético no natural de estos:

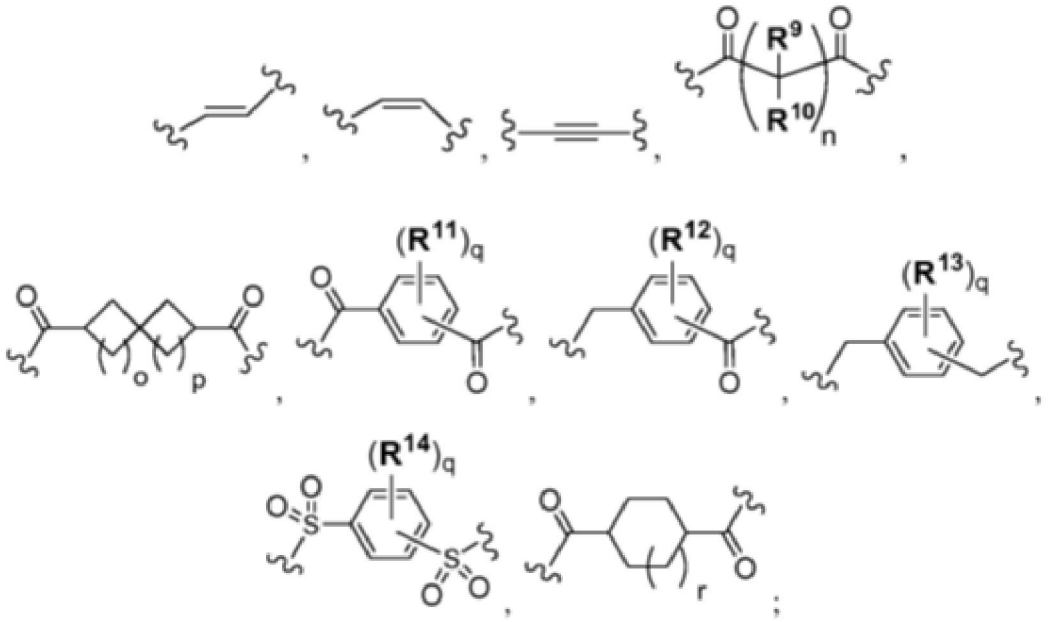

(XXXVI),

donde:

A de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de:  , donde la línea

de puntos representa un enlace doble opcional;

X de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de: -$(CR^{21}R^{22})_m$-,



Y y Z de la Fórmula (XXXVI) se seleccionan independientemente de -0-, -NR^o- o están ausentes;

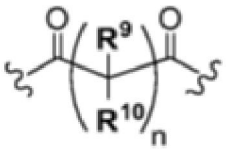
V de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de -N- o -CH-;

W de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de -CH- o -N-;

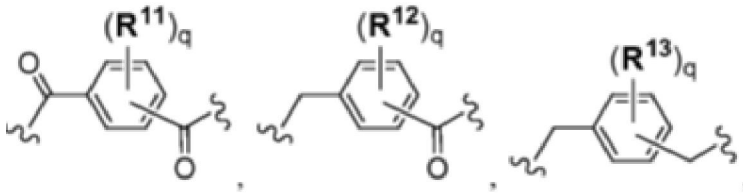
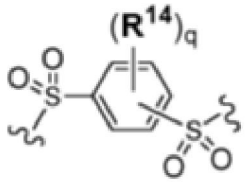
R^1 de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 de la Fórmula (XXXVI) se seleccionan independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

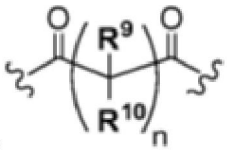
R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o preferentemente metilo;



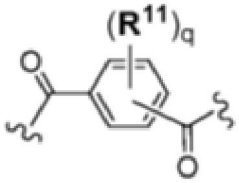
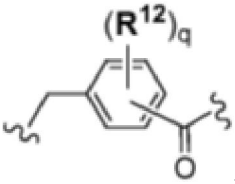
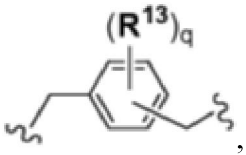
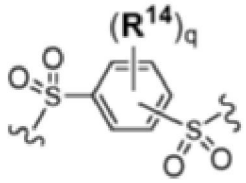
R^9 y R^{10} de se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o R^9 y R^{10} pueden tomarse juntos para formar un anillo;

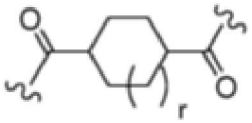
R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} de  , y  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido u OR^{15};

R^{15} de OR^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

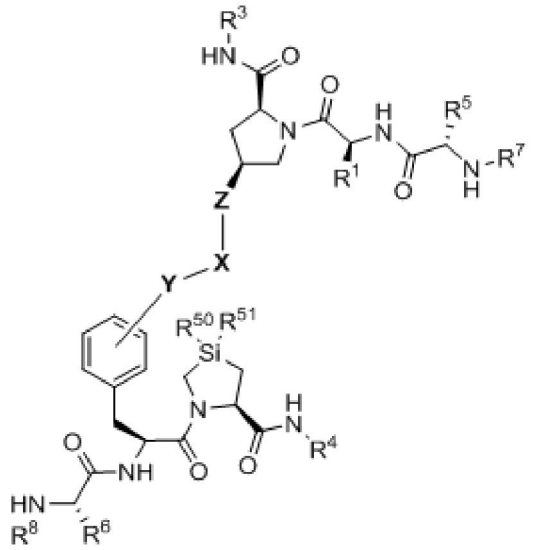
m y n de $-(CR^{21}R^{22})_m-$ y  se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3, o 4;

o y p de  y se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 o 3;

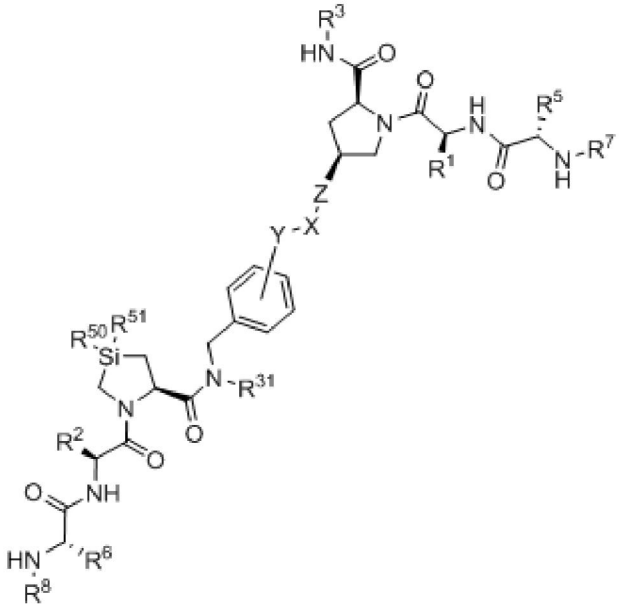
q de  ,  ,  , o  se selecciona de 0, 1, 2, 3, o 4;

r de  se selecciona de 0 o 1, y/o o una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero o estereoisómero de esta.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXVII) o (XXXVIII), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2014/011712, o un mimético no natural de estos:



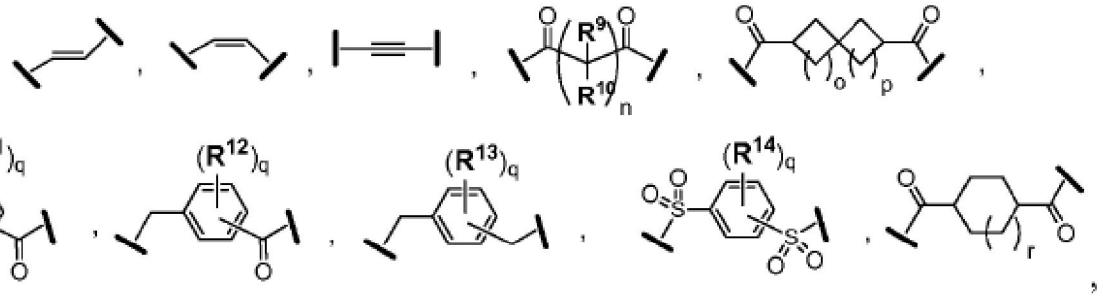
(XXXVII),



(XXXVIII),

en donde:

X de las Fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) es –$(CR^{16}R^{17})_m$-,



o está ausente;

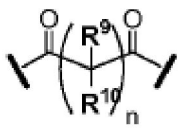
Y y Z de las Fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan independientemente de -0-, C=0, NR^6 o están ausentes;

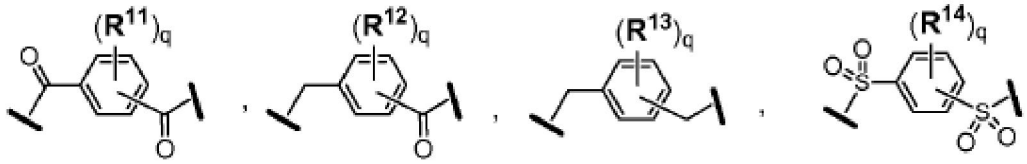
R^1 y R^2 de las Fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido alquilarilo o arilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 de las Fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^5 y R^6 de las Fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan independientemente de alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^7 y R^8 de las Fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o preferentemente metilo;

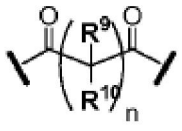
R^9 y R^{10} de  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o R^9 y R^{10} pueden tomarse juntos para formar un anillo;

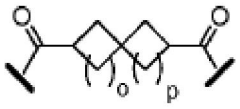
R^{11} a R^{14} de  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido o OR^{15};

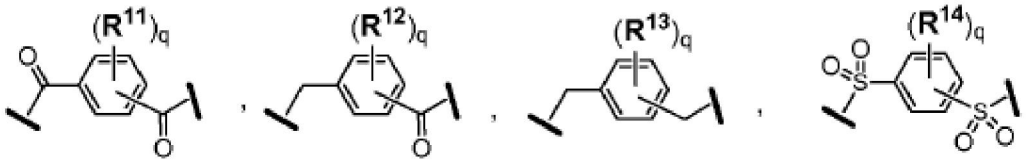
R^{15} de OR^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

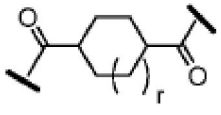
R^{16} y R^{17} de $-(CR^{16}R^{17})_m-$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{50} y R^{51} de las Fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, o R^{50} y R^{51} se toman juntos para formar un anillo;

m y n de $-(CR^{16}R^{17})_m-$ y  son independientemente un número entero de 0-4;

o y p de  son independientemente un entero de 0-3;

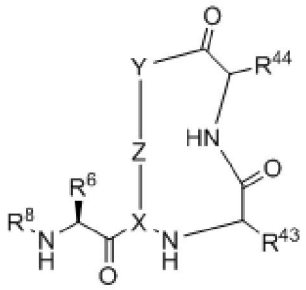
q de  es un número entero de 0-4; y

r de  es un entero de 0-1;

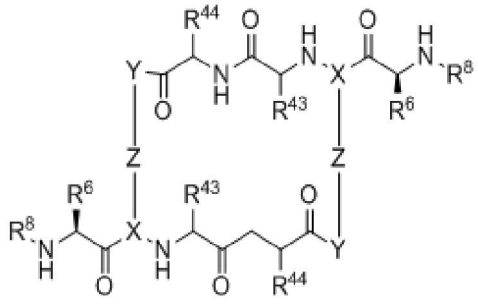
una sal aceptable farmacéuticamente, tautómero o estereoisómero de esta.

En una modalidad, R^1 y R^2 de la ILM de la Fórmula (XXXVII) o (XXXVIII) son t-butilo y R^3 y R^4 de la ILM de la Fórmula (XXXVII) o (XXXVIII) son tetrahidronaftaleno.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXIX) o (XL), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2013/071039, o un mimético no natural de estos:



(XXXIX),



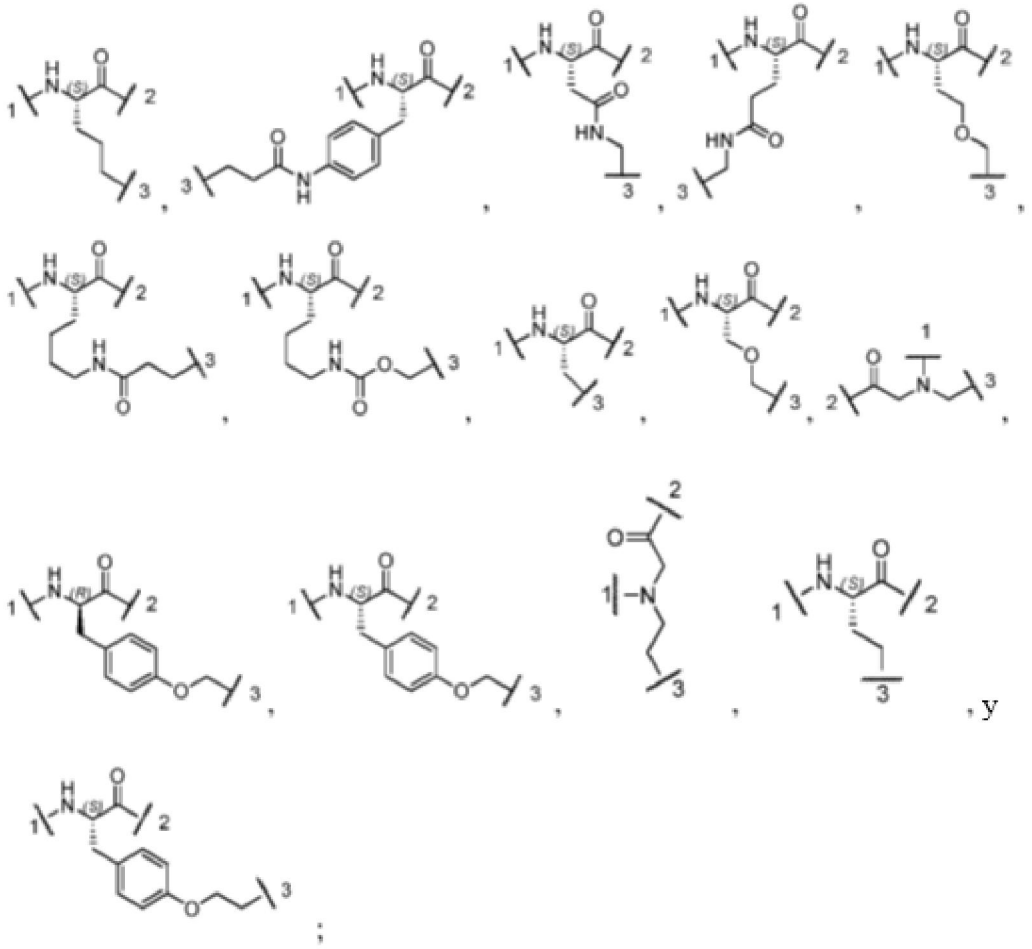
(XL),

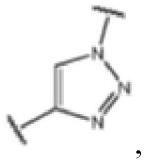
en donde:

R^{43} y R^{44} de las Fórmulas (XXXIX) y (XL) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, y

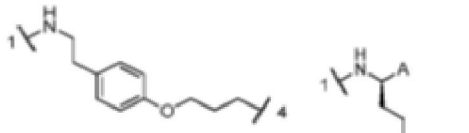
R^6 y R^8 de la Fórmula (XXXIX) y (XL) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

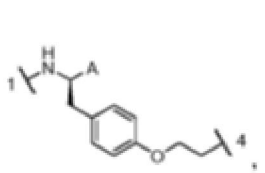
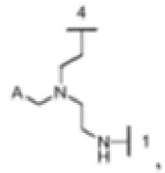
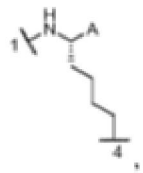
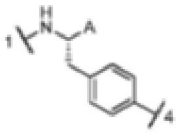
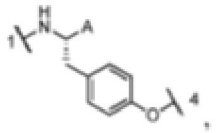
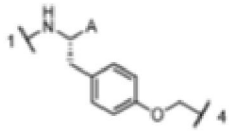
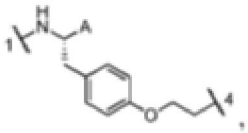
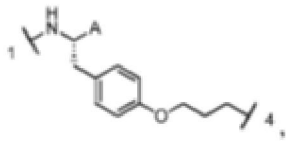
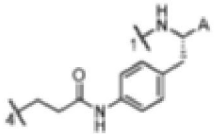
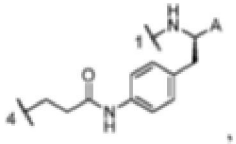
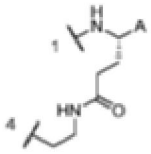
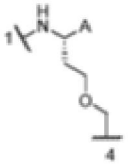
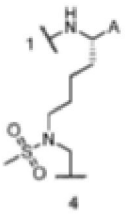
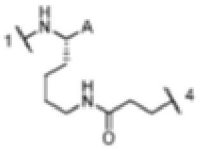
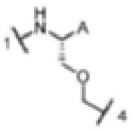
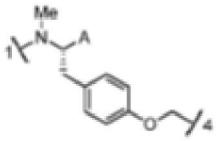
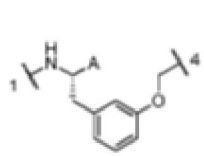
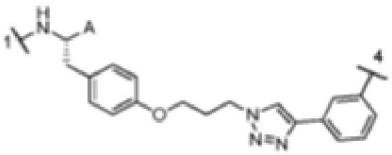
cada X de las Fórmulas (XXXIX) y (XL) se selecciona independientemente de:

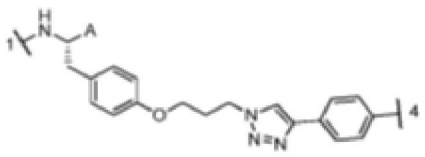
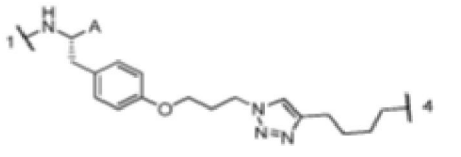
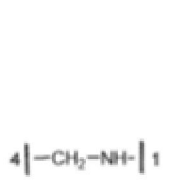
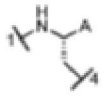


cada Z de las Fórmulas (XXXIX) y (XL) se selecciona de  , en donde cada representa un punto de unión al compuesto; y

cada Y se selecciona de:



y en donde:

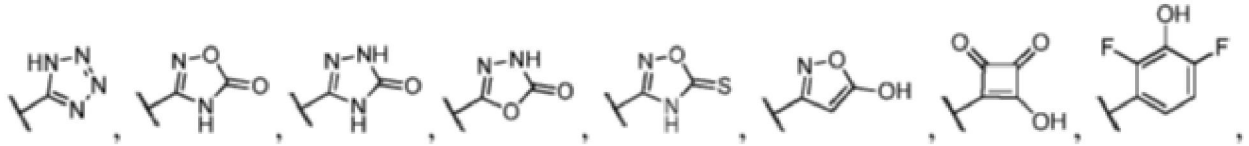
—|1 representa un punto de unión a una porción –C=O del compuesto;

—|2 representa un punto de unión a una porción amino del compuesto;

—|3 representa un primer punto de unión a Z;

—|4 representa un segundo punto de unión a Z; y

A se selecciona de -C(O)R^3 o



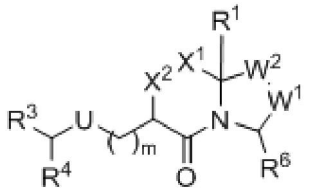
o una forma tautomérica de cualquiera de los anteriores, en donde:

R^3 de -C(O)R^3 se selecciona de OH, NHCN, $NHS0_2R^{10}$, $NHOR^{11}$ o $N(R^{12})(R^{13})$;

R^{10} y R^{11} de $NHS0_2R^{10}$ y $NHOR^{11}$ se seleccionan independientemente de -C_1-C_4 alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido, e hidrógeno;

cada uno de R^{12} y R^{13} de $N(R^{12})(R^{13})$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -C_1-C_4 alquilo, -(C_1-C_4 alquileno)-NH-(C_1-C_4 alquilo), bencilo, -(C_1-C_4 alquileno)-C(O)OH, -(C_1-C_4 alquileno)-C(O)CH_3, -CH(bencil)-COOH, -C_1-C_4 alcoxi, y -(C_1-C_4 alquileno)-O-(C_1-C_4 hidroxialquilo); o R^{12} y R^{13} de $N(R^{12})(R^{13})$ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están comúnmente unidos para formar un heterociclilo saturado que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, y en donde el heterociclo saturado se sustituye opcionalmente con metilo.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLI), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2013/071039, o un mimético no natural de estos:



(XLI),

en donde:

W^1 de la Fórmula (XLI) se selecciona de O, S, N-R^A, o C(R^{8a})(R^{8b});

W^2 de la Fórmula (XLI) se selecciona de O, S, N-R^A, o C(R^{8c})(R^{8d}); siempre y cuando W^1 y W^2 no sean ambos O, o ambos S;

R^1 de la Fórmula (XLI) se selecciona de H, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(aril sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil-(heteroaril sustituido o no sustituido);

cuando X^1 se selecciona de O, N-R^A, S, S(O), o $S(O)_2$, luego X^2 es C($R^{2a}R^{2b}$);

o:

X^1 de la Fórmula (XLI) se selecciona de $CR^{2c}R^{2d}$ y X^2 es $CR^{2a}R^{2b}$, y R^{2c} y R^{2a} juntos forman un enlace;

o:

X^1 y X^2 de la Fórmula (XLI) se seleccionan independientemente de C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido;

o:

X^1 de la Fórmula (XLI) se selecciona de CH_2 y X^2 es C=0, C=C(R^C)$_2$, o C=NR^C; donde cada R^c se selecciona independientemente de H, -CN, -OH, alcoxi, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_6cicloalquilo

sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R^A de N-R^A se selecciona de H, C_1-C_6alquilo, -C(=O)C_1-C_2alquilo, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} de $CR^{2c}R^{2d}$ y $CR^{2a}R^{2b}$ se seleccionan independientemente de H, C1-C6 alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3- C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquilo- (arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido) y - C(=O)R^B;

R^B de - C(=O)R^B se selecciona independientemente de C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3- C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o -NR^DR^E;

R^D y R^E de NR^DR^E se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil- (C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2- C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil- (heteroarilo sustituido o no sustituido);

m de la Fórmula (XLI) se selecciona de 0, 1 o 2;

-U- de la Fórmula (XLI) se selecciona de -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH-, o -NHS(=O)$_2$NH-;

R^3 de la Fórmula (XLI) se selecciona de C_1-C_3alquilo, o C_1-C_3fluoroalquilo;

R^4 de la Fórmula (XLI) se selecciona de -NHR^5, -$N(R^5)2$, -$N+(R^5)3$ u -OR^5;

cada R^5 de -NHR^5, -$N(R^5)2$, -$N+(R^5)3$ y -OR^5 se selecciona independientemente de H, C_1-C_3alquilo, C_1-C_3haloalquilo, C_1-C_3heteroalquilo y –C_1-C_3alquil-(C_3-C_5cicloalquilo);

o:

R^3 y R^5 de la Fórmula (XLI) junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

o:

R^3 de la Fórmula (XLI) se une a un átomo de nitrógeno de U para formar un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

R^6 de la Fórmula (XLI) se selecciona de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3alquil)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)2R^7, -(C_1-C_3alquil)-S(=O)2NHR^7; -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)2NHR^7, C_2-C_{10}heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3alquil)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)2R^7, -(C_1-C_3alquil)-S(=O)2NHR^7; -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)2NHR^7 se selecciona independientemente de C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, un C3-C10cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C_2- C_{10}heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_{10}cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C2-C10heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, -C1-C6alquilo-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(CH2)p-CH(arilo sustituido o no sustituido)2, -(CH_2)$_p$-CH(heteroarilo sustituido o no sustituido)2, -(CH_2)$_p$-CH(arilo sustituido o no sustituido)(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), o -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

p de R^7 se selecciona de 0, 1 o 2;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, y R^{8d} de C(R^{8a})(R^{8b}) y C(R^{8c})(R^{8d}) se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, y arilo sustituido o no sustituido;

o:

R^{8a} y R^{8d} son como se definió anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} juntos forman un enlace;

o:

R^{8a} y R^{8d} son como se definió anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5-7 miembros fusionado saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo

heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

o:

R^{8c} y R^{8d} son como se define anteriormente, y R^{8a} y R^{8b} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o parcialmente saturado que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

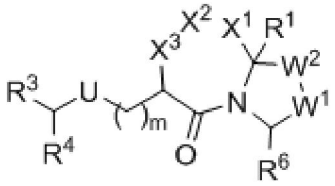
o:

R^{8a} y R^{8b} son como se definió anteriormente, y R^{8c} y R^{8d} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

donde cada alquilo, heteroalquilo, anillo fusionado, espirociclo, heteroespirociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido, se sustituye con 1-3 R^9; y

cada R^9 de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4alquilo, C1-C4 fluoroalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 fluoroalcoxi, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4alquilo), -NH(C_1-C_4alquilo)$_2$, - C(=O)OH, $-C(=0)NH_2$, -C(=O)C_1-C_3alquilo, $-S(=O)_2CH_3$, -NH(C_1-C_4alquilo)-OH, -NH(C_1-C_4alquilo)-O-(C-C_4alquilo), -O(C_1-C_4alquilo)-NH2; -O(C_1-C_4alquilo)-NH-(C_1-C_4alquilo), y -O(C_1-C_4alquilo)-N-(C_1-C_4alquilo)$_2$, o dos R^9 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo metileno dioxi o etileno dioxi sustituido o no sustituido con halógeno, -OH, o C_1-C_3alquilo.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLII), que se derivan de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2013/071039, o un mimético no natural de estos:



(XLII),

en donde:

W^1 de la Fórmula (XLII) es O, S, N-R^A, o C(R^{8a})(R^{8b});

W^2 de la Fórmula (XLII) es O, S, N-R^A, o C(R^{8c})(R^{8d}); siempre y cuando W^1 y W^2 no sean ambos O, o ambos S;

R^1 de la Fórmula (XLII) se selecciona de H, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_6cicloalquil sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no

sustituido, -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) es N-R^A, luego X^2 es C=O, o $CR^{2c}R^{2d}$, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) se selecciona de S, S(O), o $S(O)_2$, luego X^2 es $CR^{2c}R^{2d}$, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) es O, luego X^2 es $CR^{2c}R^{2d}$ y N-R^A y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) es CH_3, luego X^2 se selecciona de O, N-R^A, S, S(O), o $S(O)_2$, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) es $CR^{2e}R^{2f}$ y X2 es $CR^{2c}R^{2d}$, y R^{2e} y R^{2c} juntos forman un enlace, y X^3 de la Fórmula (VLII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^1 y X^3 de la Fórmula (XLII) son ambos CH_2 y X^2 de la Fórmula (XLII) es C=0, C=C(R^C)2, o C=NR^C; donde cada R^C se selecciona independientemente de H, -CN, -OH, alcoxi, C1-C6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2- C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

o:

X^1 y X^2 de la Fórmula (XLII) se seleccionan independientemente de C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^2 y X^3 de la Fórmula (XLII) se seleccionan independientemente de C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente

saturado, sustituido o no sustituido, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, y X^1 de la Fórmula (VLII) es $CR^{2e}R^{2f}$;

R^A de N-R^A se selecciona de H, C_1-C_6alquilo, -C(=O)C_1-C_2alquilo, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} y R^{2f} de $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ y $CR^{2e}R^{2f}$ se seleccionan independientemente de H, C1-C6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido) y -C(=O)R^B;

R^B de -C(=O)R^B se selecciona de C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3- C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o - NR^DR^E;

R^D y R^E de NR^DR^E se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil- (C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2- C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil- (heteroarilo sustituido o no sustituido);

m de la Fórmula (XLII) se selecciona de 0, 1 o 2;

-U- de la Fórmula (XLII) se selecciona de -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH-, o -NHS(=O)$_2$NH-;

R^3 de la Fórmula (XLII) se selecciona de C_1-C_3alquilo, o C_1-C_3fluoroalquilo;

R^4 de la Fórmula (XLII) se selecciona de -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -N+$(R^5)_3$ o -OR^5;

cada R^5 de -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -N+$(R^5)_3$ y -OR^5 se selecciona independientemente de H, C_1-C_3alquilo, C_1-C_3haloalquilo, C_1-C_3heteroalquilo y –C_1-C_3alquil-(C_3-C_5cicloalquilo);

o:

R^3 y R^5 de la Fórmula (XLII) junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

o:

R^3 de la Fórmula (XLII) se une a un átomo de nitrógeno de U para formar un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

R^6 de la Fórmula (XLII) se selecciona de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3alquil)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)$_2R^7$, -(C_1-C_3alquil)-S(=O)$_2$NHR^7; -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)$_2$NHR^7, sustituido o no sustituido C_2-C_{10}heterocicloalquilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3alquil)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)2R^7, -(C_1-C_3alquil)-S(=O)2NHR^7; -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)2NHR^7 se selecciona independientemente de C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, un C3-C10cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C_2- C_{10}heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_{10}cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C2-C10heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, -C1-C6alquilo-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(CH2)p-CH(arilo sustituido o no sustituido)2, -(CH_2)$_p$-CH(heteroarilo sustituido o no sustituido)2, -(CH_2)$_P$-CH(arilo sustituido o no sustituido)(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), o -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

p de R^7 se selecciona de 0, 1 o 2;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, y R^{8d} de C(R^{8a})(R^{8b}) y C(R^{8c})(R^{8d}) se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, y arilo sustituido o no sustituido;

o:

R^{8a} y R^{8d} son como se definió anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} juntos forman un enlace;

o:

R^{8a} y R^{8d} son como se definió anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5-7 miembros fusionado saturado o

parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

o:

R^{8c} y R^{8d} son como se define anteriormente, y R^{8a} y R^{8b} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o parcialmente saturado que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

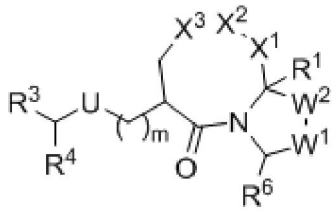
o:

R^{8a} y R^{8b} son como se definió anteriormente, y R^{8c} y R^{8d} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

donde cada alquilo, heteroalquilo, anillo fusionado, espirociclo, heteroespirociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido, se sustituye con 1-3 R^9; y

cada R^9 de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4alquilo, C1-C4 fluoroalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 fluoroalcoxi, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4alquilo), -NH(C_1-C_4alquilo)$_2$, - C(=O)OH, -C(=0)NH_2, -C(=O)C_1-C_3alquilo, -S(=O)$_2CH_3$, -NH(C_1-C_4alquilo)-OH, -NH(C_1-C_4alquilo)-O-(C-C_4alquilo), -O(C_1-C_4alquilo)-NH2; -O(C_1-C_4alquilo)-NH-(C_1-C_4alquilo), y -O(C_1-C_4alquilo)-N-(C_1-C_4alquilo)$_2$, o dos R^9 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo metileno dioxi o etileno dioxi sustituido o no sustituido con halógeno, -OH, o C_1-C_3alquilo.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLIII), que se deriva de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2013/071039, o un mimético no natural de estos:



(XLIII),

en donde:

W^1 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de O, S, N-R^A, o C(R^{8a})(R^{8b});

W^2 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de O, S, N-R^A, o C(R^{8c})(R^{8d}); siempre y cuando W^1 y W^2 no sean ambos O, o ambos S;

R^1 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de H, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

cuando X^1 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de N-R^A, S, S(O), o $S(O)_2$, luego X^2 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2c}R^{2d}$, y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLIII) es O, luego X^2 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de O, N-R^A, S, S(O), o $S(O)_2$, y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2e}R^{2f}$ y X^2 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2c}R^{2d}$, y R^{2e} y R^{2c} juntos forman un enlace, y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^1 y X^2 de la Fórmula (XLIII) se seleccionan independientemente de C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^2 y X^3 de la Fórmula (XLIII) se seleccionan independientemente de C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, y X^1 de la Fórmula (VLII) es $CR^{2e}R^{2f}$;

R^A de N-R^A es H, C_1-C_6alquilo, -C(=O)C_1-C_2alquilo, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} de $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ y $CR^{2e}R^{2f}$ se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-

C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3- C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido) y -C(=O)R^B;

R^B de -C(=O)R^B es C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3- C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o - NR^DR^E;

R^D y R^E de NR^DR^E se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil- (C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2- C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil- (heteroarilo sustituido o no sustituido);

m de la Fórmula (XLIII) es 0, 1 o 2;

-U- de la Fórmula (XLIII) es -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH-, o -NHS(=O)$_2$NH-;

R^3 de la Fórmula (XLIII) es C_1-C_3alquilo, o C_1-C_3fluoroalquilo;

R^4 de la Fórmula (XLIII) es -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -N+$(R^5)_3$ o -OR^5;

cada R^5 de -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -N+$(R^5)_3$ y -OR^5 se selecciona independientemente de H, C_1-C_3alquilo, C_1-C_3haloalquilo, C_1-C_3heteroalquilo y –C_1-C_3alquil-(C_3-C_5cicloalquilo);

o:

R^3 y R^5 de la Fórmula (XLIII) junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

o:

R^3 de la Fórmula (XLIII) se une a un átomo de nitrógeno de U para formar un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

R^6 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$$NHR^7$; -NHC(=O)$NHR^7$, -NHS(=O)$_2$$NHR^7$, -($C_1$-$C_3$alquilo)-NHC(=O)$R^7$, -($C_1$-$C_3$alquilo)-C(=O)$NHR^7$, -($C_1$-$C_3$alquilo)-NHS(=O)$_2$$R^7$, -($C_1$-$C_3$alquilo)-S(=O)$_2$$NHR^7$; -($C_1$-$C_3$alquilo)-

$NHC(=O)NHR^7$, -(C_1-C_3alquilo)-$NHS(=O)_2NHR^7$, C_2-C_{10}heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 de $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, -(C_1-C_3alquil)-$NHC(=O)R^7$, -(C_1-C_3alquil)-$C(=O)NHR^7$, -(C_1-C_3alquil)-$NHS(=O)2R^7$, -(C_1-C_3alquil)-$S(=O)2NHR^7$; -(C_1-C_3alquil)-$NHC(=O)NHR^7$, -(C_1-C_3alquil)-$NHS(=O)2NHR^7$ se selecciona independientemente de C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, un C3-C10cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C_2- C_{10}heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_{10}cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C2-C10heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, -C1-C6alquilo-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(CH2)p-CH(arilo sustituido o no sustituido)2, -$(CH_2)_p$-CH(heteroarilo sustituido o no sustituido)2, -$(CH_2)_P$-CH(arilo sustituido o no sustituido)(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), o -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

p de R^7 es 0, 1 o 2;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, y R^{8d} de $C(R^{8a})(R^{8b})$ y $C(R^{8c})(R^{8d})$ se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, y arilo sustituido o no sustituido;

o:

R^{8a} y R^{8d} son como se definió anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} juntos forman un enlace;

o:

R^{8a} y R^{8d} son como se definió anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5-7 miembros fusionado saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

o:

R^{8c} y R^{8d} son como se definió anteriormente, y R^{8a} y R^{8b} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o parcialmente saturado que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

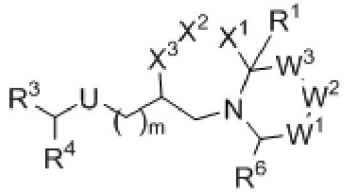
o:

R^{8a} y R^{8b} son como se definió anteriormente, y R^{8c} y R^{8d} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

donde cada alquilo, heteroalquilo, anillo fusionado, espirociclo, heteroespirociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido, se sustituye con 1-3 R^9; y

cada R^9 de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4alquilo, C1-C4 fluoroalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 fluoroalcoxi, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4alquilo), -NH(C_1-C_4alquilo)$_2$, - C(=O)OH, -C(=0)NH_2, -C(=O)C_1-C_3alquilo, -S(=O)$_2CH_3$, -NH(C_1-C_4alquilo)-OH, -NH(C_1-C_4alquilo)-O-(C-C_4alquilo), -O(C_1-C_4alquilo)-NH2; -O(C_1-C_4alquilo)-NH-(C_1-C_4alquilo), y -O(C_1-C_4alquilo)-N-(C_1-C_4alquilo)$_2$, o dos R^9 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo metileno dioxi o etileno dioxi sustituido o no sustituido con halógeno, -OH, o C_1-C_3alquilo.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLIV), que se deriva de los ligandos de IAP descritos en el documento WO Pub. Núm. 2013/071039, o un mimético no natural de estos:



(XLIV),

en donde:

W^1 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de O, S, N-R^A, o C(R^{8a})(R^{8b});

W^2 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de O, S, N-R^A, o C(R^{8c})(R^{8d}); siempre y cuando W^1 y W^2 no sean ambos O, o ambos S;

W^3 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de O, S, N-R^A, o C(R^{8e})(R^{8f}), siempre y cuando el anillo que comprende W^1, W^2, y W^3 no comprenda dos átomos de oxígeno adyacentes o átomos de azufre;

R^1 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de H, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

cuando X^1 de la Fórmula (XLIV) es O, luego X^2 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de $CR^{2c}R^{2d}$ y N-R^A, y X^3 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLIV) es CH_2, luego X^2 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de O, N-R^A, S, S(O), o $S(O)_2$, y X^3 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2e}R^{2f}$ y X^2 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2c}R^{2d}$, y R^{2e} y R^{2c} juntos forman un enlace, y X^3 de la Fórmula (VLIV) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^1 y X^3 de la Fórmula (XLIV) son ambos CH_2 y X^2 de la Fórmula (XLII) es C=0, C=C(R^C)2, o C=NR^C; donde cada R^C se selecciona independientemente de H, -CN, -OH, alcoxi, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2- C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

o:

X^1 y X^2 de la Fórmula (XLIV) se seleccionan independientemente de C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, y X^3 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^2 y X^3 de la Fórmula (XLIV) se seleccionan independientemente de C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, y X^1 de la Fórmula (VLIV) es $CR^{2e}R^{2f}$;

R^A de N-R^A se selecciona de H, C_1-C_6alquilo, -C(=O)C_1-C_2alquilo, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} de $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ y $CR^{2e}R^{2f}$ se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3- C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido) y -C(=O)R^B;

R^B de -C(=O)R^B se selecciona de C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3- C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o - NR^DR^E;

R^D y R^E de NR^DR^E se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil- (C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C_2- C_5heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(arilo sustituido o no sustituido), o –C_1-C_6alquil- (heteroarilo sustituido o no sustituido);

m de la Fórmula (XLIV) se selecciona de 0, 1 o 2;

-U- de la Fórmula (XLIV) se selecciona de -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH-, o -NHS(=O)$_2$NH-;

R^3 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de C_1-C_3alquilo, o C_1-C_3fluoroalquilo;

R^4 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -N+$(R^5)_3$ o -OR^5;

cada R^5 de -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -N+$(R^5)_3$ y -OR^5 se selecciona independientemente de H, C_1-C_3alquilo, C_1-C_3haloalquilo, C_1-C_3heteroalquilo y –C_1-C_3alquil-(C_3-C_5cicloalquilo);

o:

R^3 y R^5 de la Fórmula (XLIV) junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

o:

R^3 de la Fórmula (XLIII) se une a un átomo de nitrógeno de U para formar un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

R^6 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3alquilo)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3alquilo)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquilo)-NHS(=O)$_2$R^7, -(C_1-C_3alquilo)-S(=O)$_2$NHR^7; -(C_1-C_3alquilo)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquilo)-NHS(=O)$_2$NHR^7, C_2-C_{10}heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3alquil)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)2R^7, -(C_1-C_3alquil)-S(=O)2NHR^7; -(C_1-C_3alquil)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3alquil)-NHS(=O)2NHR^7 se selecciona independientemente de C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, un C3-C10cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C_2- C_{10}heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -C_1-C_6alquil-(C_3-C_{10}cicloalquilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(C2-C10heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, -C1-C6alquilo-(arilo sustituido o no sustituido), -C_1-C_6alquil-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(CH2)p-CH(arilo sustituido o no sustituido)2, -(CH_2)$_p$-CH(heteroarilo sustituido o no sustituido)2, -(CH_2)$_P$-CH(arilo sustituido o no sustituido)(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), o -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

p de R^7 se selecciona de 0, 1 o 2;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}, y R^{8f} de C(R^{8a})(R^{8b}), C(R^{8c})(R^{8d}) y C(R^{8e})(R^{8f}) se seleccionan independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, y arilo sustituido o no sustituido;

o:

R^{8a}, R^{8d}, R^{8e}, y R^{8f} de C(R^{8a})(R^{8b}), C(R^{8c})(R^{8d}) y C(R^{8e})(R^{8f}) son como se definió anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} juntos forman un enlace;

o:

R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, y R^{8f} de C(R^{8a})(R^{8b}), C(R^{8c})(R^{8d}) y C(R^{8e})(R^{8f}) son como se definió anteriormente, y R^{8c} y R^{8e} juntos forman un enlace;

o:

R^{8a}, R^{8d}, R^{8e}y R^{8f} de C (R^{8a}) (R^{8b}), C (R^{8c}) (R^{8d}) y C (R^{8e}) (R^{8f}) son como se definió anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo carbocíclico o anillo

heterocíclico de 5-7 miembros fusionado saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N, un anillo arilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-10 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

o:

R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}y R^{8f} de C (R^{8a}) (R^{8b}), C (R^{8c}) (R^{8d}) y C (R^{8e}) (R^{8f}) son como se definió anteriormente, y R^{8c} y R^{8e} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 5-7 miembros fusionado saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1 -3 heteroátomos seleccionados de S, O y N, un anillo de arilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido, o un anillo de heteroarilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

o:

R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}y R^{8f} de C (R^{8c}) (R^{8d}) y C (R^{8e}) (R^{8f}) son como se definió anteriormente, y R^{8a} y R^{8b} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

o:

R^{8a}, R^{8b}, R^{8e}y R^{8f} de C (R^{8a}) (R^{8b}) y C (R^{8e}) (R^{8f}) son como se definió anteriormente, y R^{8c} y R^{8d} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende de 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

o:

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}y R^{8d} de C (R^{8a}) (R^{8b}) y C (R^{8c}) (R^{8d}) son como se definen arriba, y R^{8e} y R^{8f} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o parcialmente saturado que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de S, O y N;

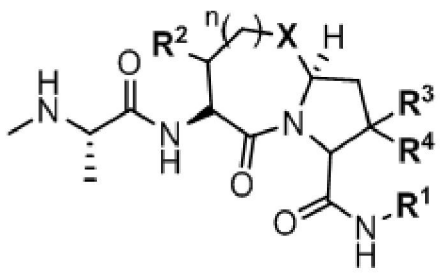
o:

donde cada alquilo, heteroalquilo, anillo fusionado, espirociclo, heteroespirociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido, se sustituye con 1-3 R^9; y

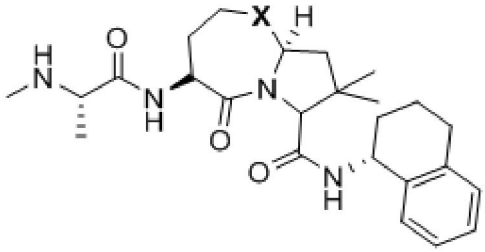
cada R^9 de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}, y R^{8f} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4alquilo, C1-C4 fluoroalquilo, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 fluoroalcoxi, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4alquilo), -NH(C_1-C_4alquilo)$_2$, - C(=O)OH, -C(=0)NH_2, -C(=O)C_1-C_3alquilo, -S(=O)$_2CH_3$, -

$NH(C_1\text{-}C_4alquilo)\text{-}OH$, $-NH(C_1\text{-}C_4alquilo)\text{-}O\text{-}(C\text{-}C_4alquilo)$, $-O(C_1\text{-}C_4alquilo)\text{-}NH2$; $-O(C_1\text{-}C_4alquilo)\text{-}NH\text{-}(C_1\text{-}C_4alquilo)$, y $-O(C_1\text{-}C_4alquilo)\text{-}N\text{-}(C_1\text{-}C_4alquilo)_2$, o dos R^9 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo metileno dioxi o etileno dioxi sustituido o no sustituido con halógeno, -OH, o $C_1\text{-}C_3$alquilo.

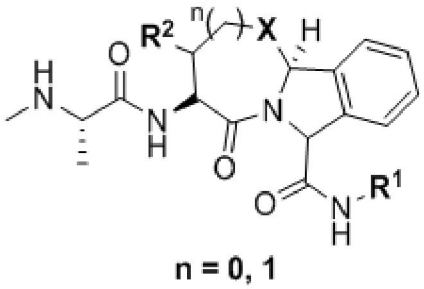
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLV), (XLVI) o (XLVII), que se deriva de los ligandos de IAP descritos en Vamos, M., y otros, *Expedient synthesis of highly potent antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with unique selectivity for ML-IAP*, ACS Chem. Biol., 8(4), 725-32 (2013), o un mimético no natural de estos:



(XLV),



(XLVI),



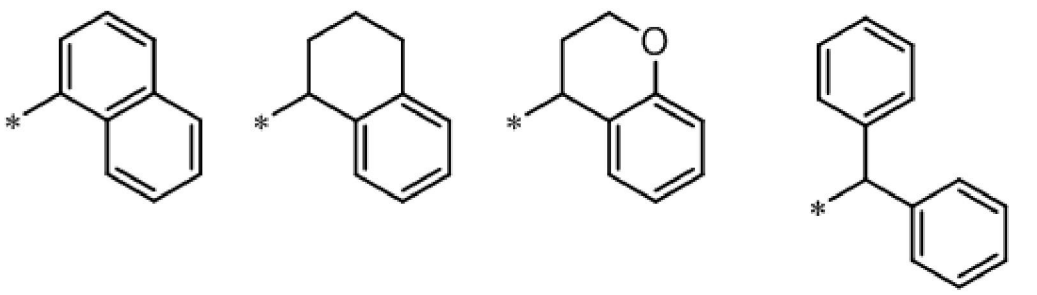
(XLVII),

en donde:

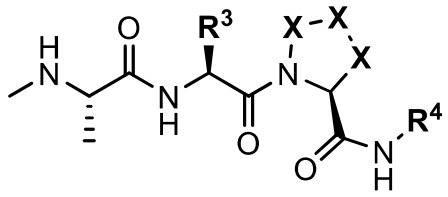
R^2, R^3 y R^4 de la Fórmula (XLV) se seleccionan independientemente de H o ME;

X de la Fórmula (XLV) se selecciona independientemente de O o S; y

R^1 de la Fórmula (XLV) se selecciona de:

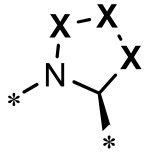


En una modalidad particular, la ILM tiene una estructura de conformidad con la Fórmula (XLVIII):

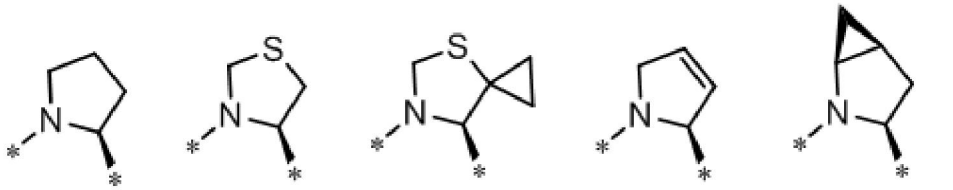


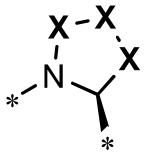
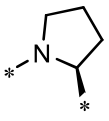
(XLVIII),

en donde R^3 y R^4 de la Fórmula (XLVIII) se seleccionan independientemente de H o ME;

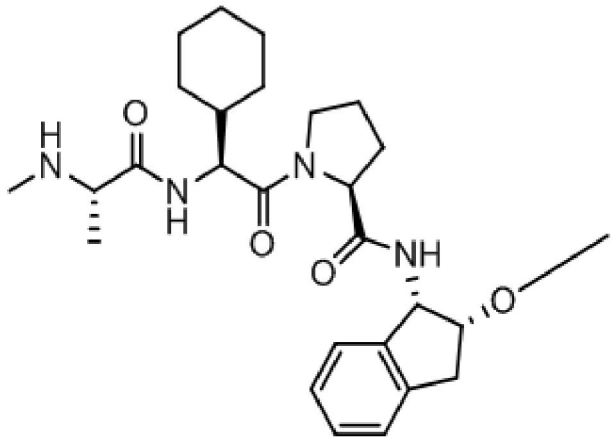


es un heterociclo de 5 miembros seleccionado de:

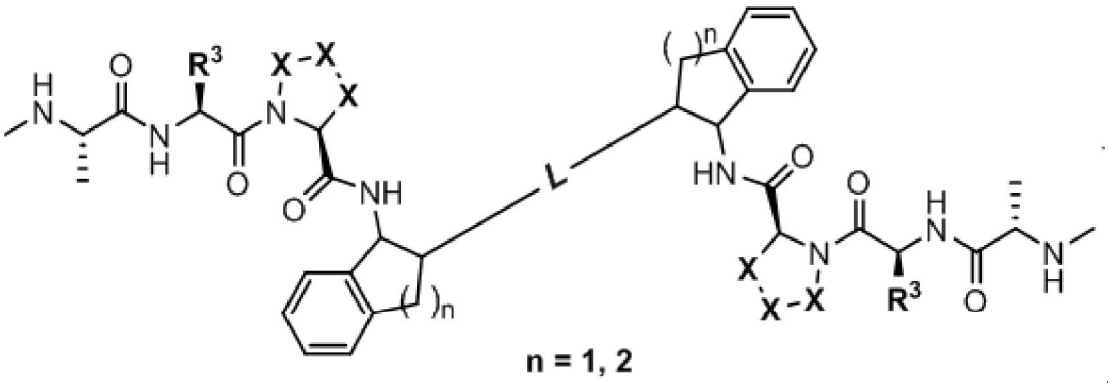


En una modalidad particular, la  de Fórmula XLVIII) es 

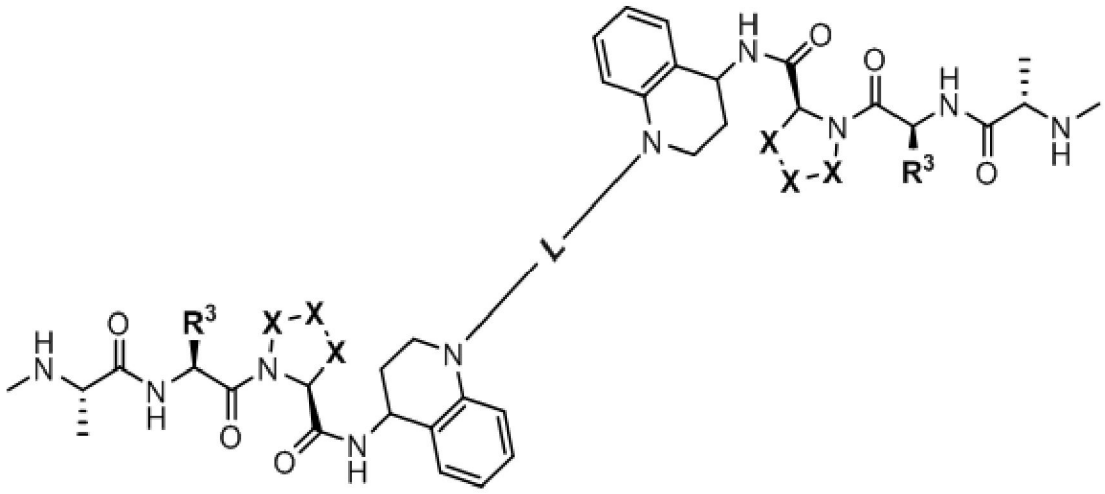
En una modalidad particular, la ILM tiene una estructura y se une a un grupo enlazador L como se muestra más abajo:



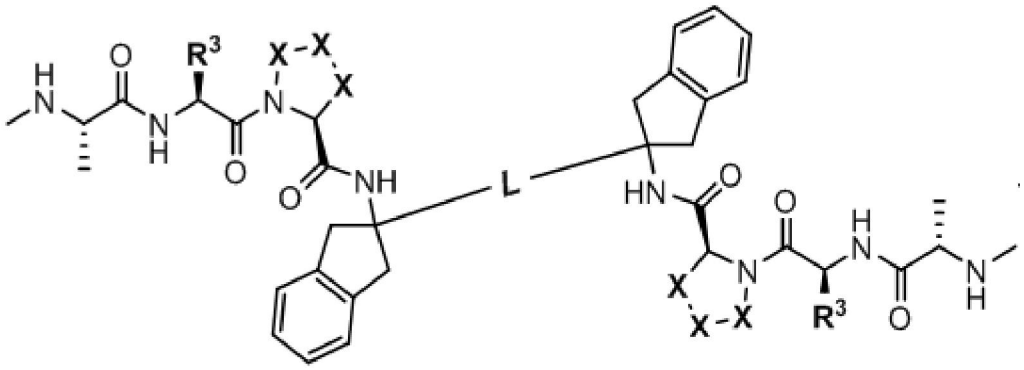
En una modalidad particular, la ILM tiene una estructura de conformidad con la Fórmula (XLIX), (L), o (LI):



(XLIX),



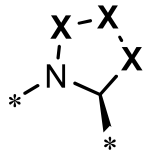
(L),



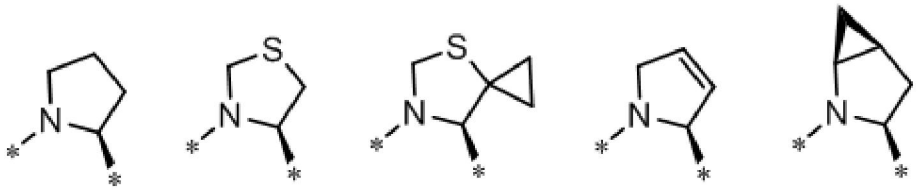
(LI),

en donde:

R^3 de la Fórmula (XLIX), (L) o (LI) se seleccionan independientemente de H o ME;

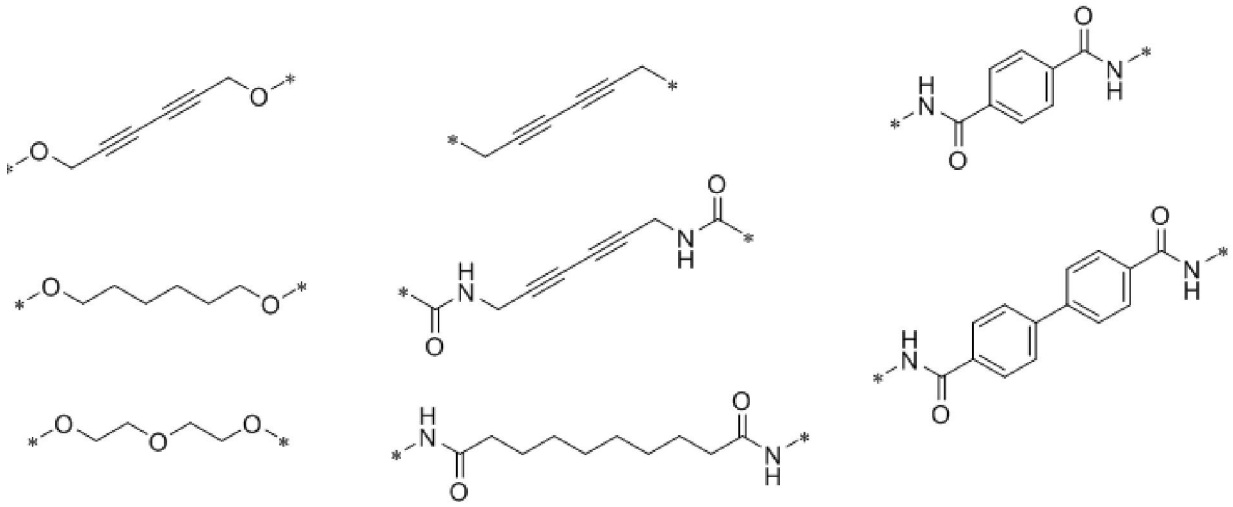


es un heterociclo de 5 miembros seleccionado de:



; y

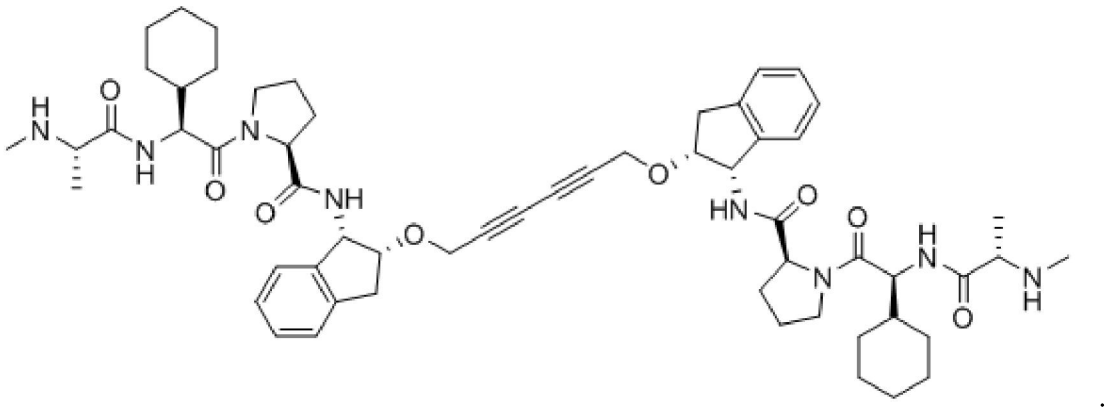
L de la Fórmula (XLIX), (L) o (LI) se selecciona de:



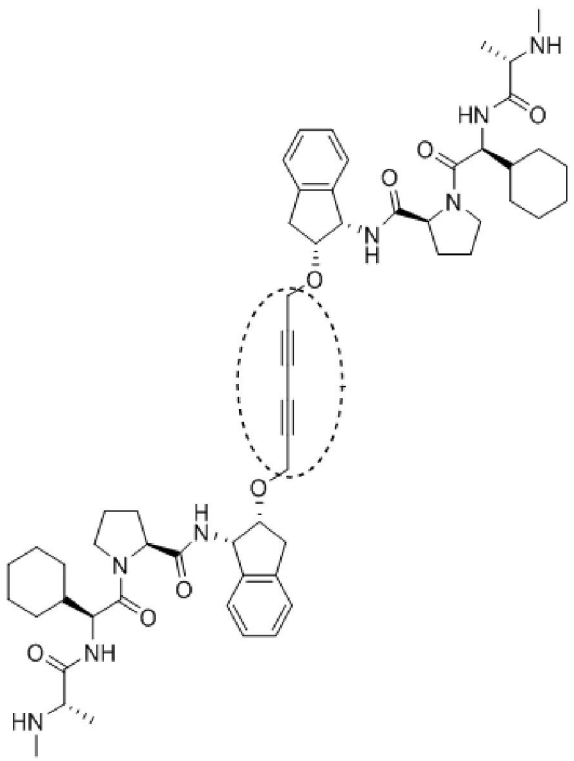
En una modalidad particular, L de la Fórmula (XLIX), (L), o (LI)



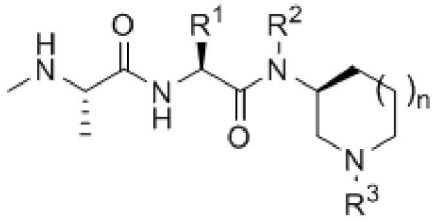
En una modalidad particular, la ILM tiene una estructura de conformidad con la Fórmula (LII):



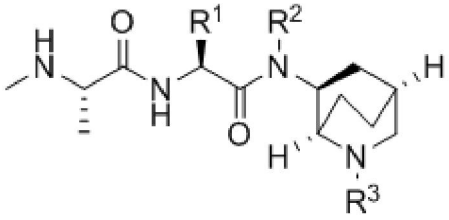
En una modalidad particular, la ILM de conformidad con la Fórmula (LII) se une químicamente al grupo enlazador L en el área indicada con , y como se muestra más abajo:



En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (LIII) o (LIV), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Hennessy, EJ, y otros, *Discovery of aminopiperidine-based Smac mimetics as IAP antagonists*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 22(4), 1960-4 (2012), o un mimético no natural de estos:



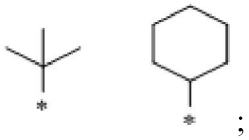
n = 0, 1, 2 (LIII),



(LIV),

en donde:

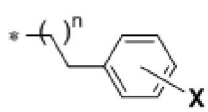
R^1 de las Fórmulas (LIII) y (LIV) se selecciona de:



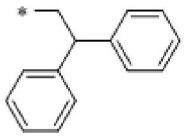
;

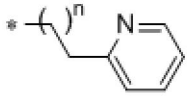
R^2 de las Fórmulas (LIII) y (LIV) se selecciona de H o Me;

R^3 de las Fórmulas (LIII) y (LIV) se selecciona de:

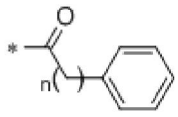


n = 0, 1, 2

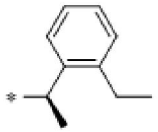


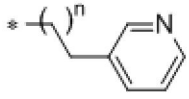


n = 0, 1, 2

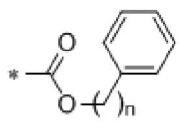


n = 0, 1

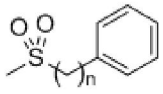




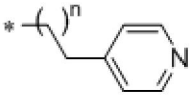
n = 0, 1, 2



n = 0, 1



n = 0, 1

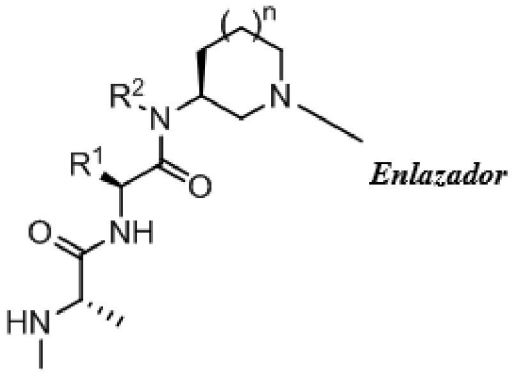


n = 0, 1, 2

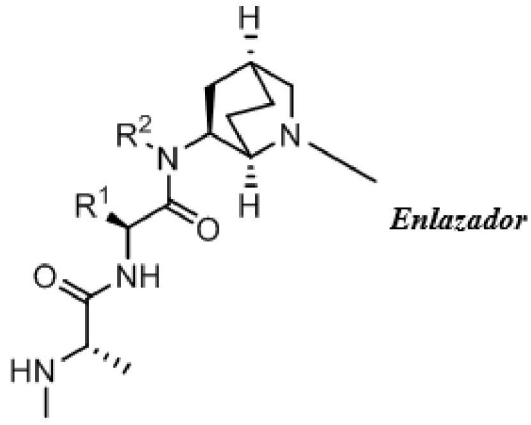
;

X de se selecciona de H, halógeno, metilo, metoxi, hidroxi, nitro o trifluorometilo.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de, y unirse químicamente, al enlazador como se muestra en la Fórmula (LV) o (LVI), o un mimético no natural de estas:

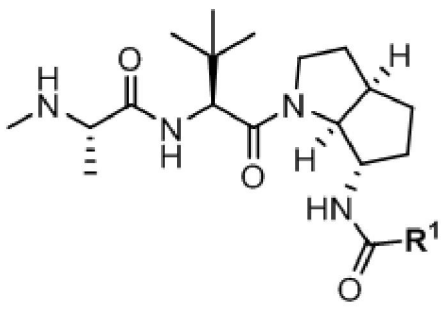


(LV),



(LVI).

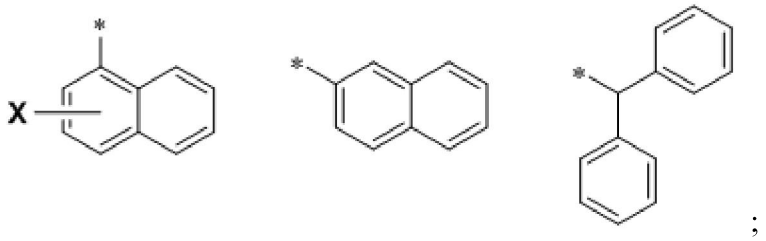
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (LVII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Cohen, F, y otros, *Orally bioavailable antagonists of inhibitor of apoptosis proteins based on an azabicyclooctane scaffold*, J. Med. Chem., 52(6), 1723-30 (2009), o un mimético no natural de estos:



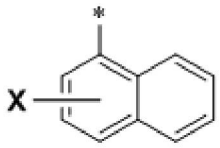
(LVII)

en donde:

R1 de las Fórmulas (LVII) se selecciona de:

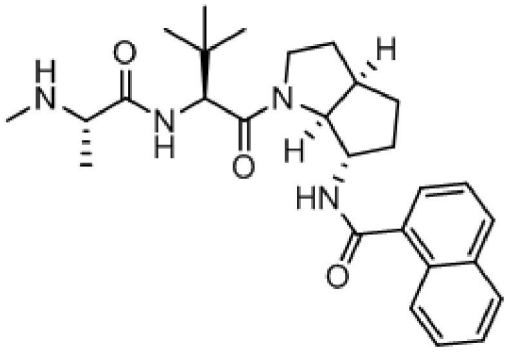


;

X de 

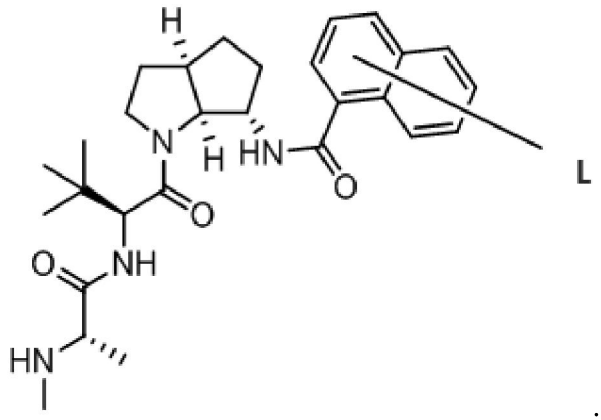
se selecciona de H, fluoro, metilo o metoxi.

En una modalidad particular, la ILM se representa por la siguiente estructura:

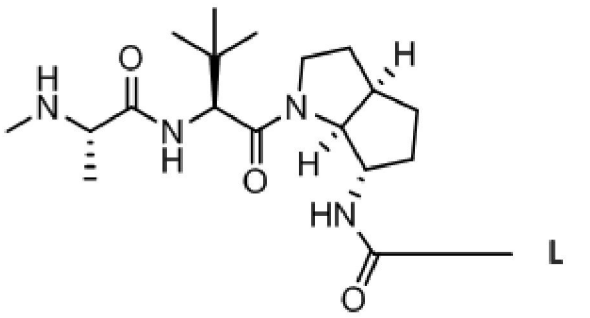


.

En una modalidad particular, la ILM se selecciona del grupo que consiste en, y se muestra el enlace químico entre la ILM y el grupo enlazador L:

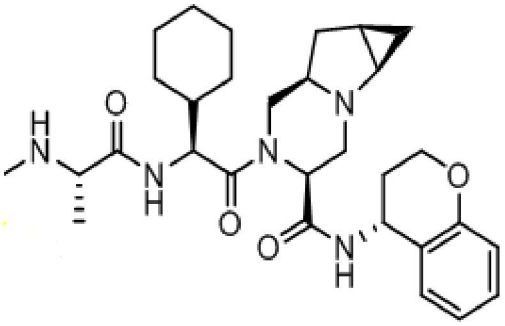


; y

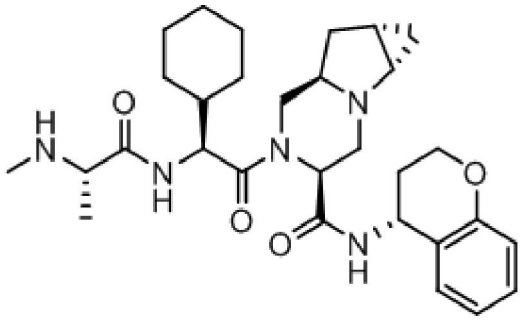


.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM se selecciona del grupo que consiste en las estructuras más abajo, que se basan en los ligandos de IAP descritos en Asano, M, y otros *Design, sterioselective synthesis, y biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists*, Bioorg. Med. Chem., 21(18): 5725-37 (2013), o un mimético no natural de estos:

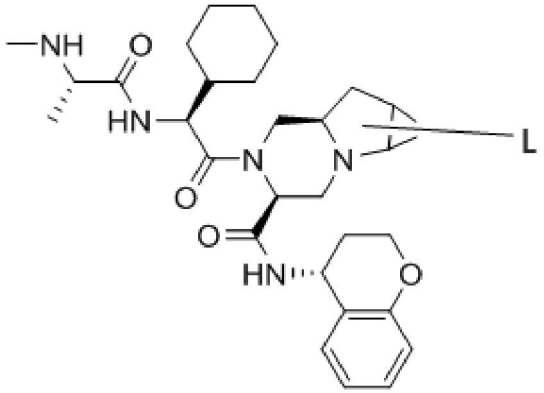


o

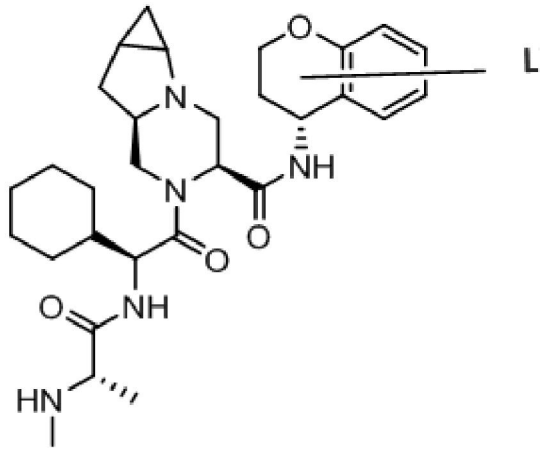


.

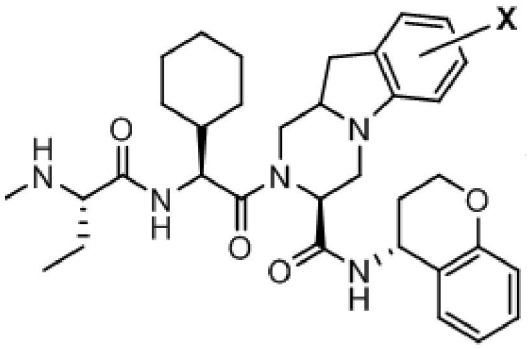
En una modalidad particular, la ILM se selecciona del grupo que consiste en, y se muestra el enlace químico entre la ILM y el grupo enlazador L:



; y



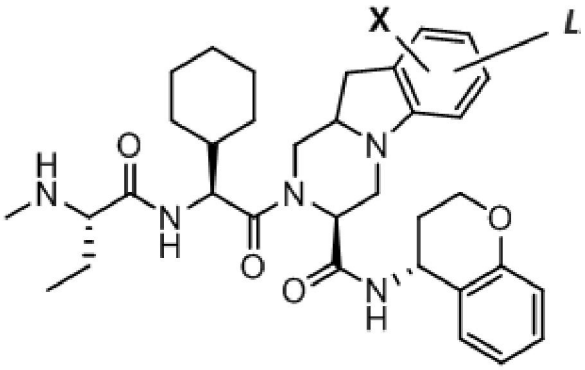
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (LVIII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Asano, M, y otros, *Design, sterioselective synthesis, y biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists*, Bioorg. Med. Chem., 21(18): 5725-37 (2013), o un mimético no natural de estos:



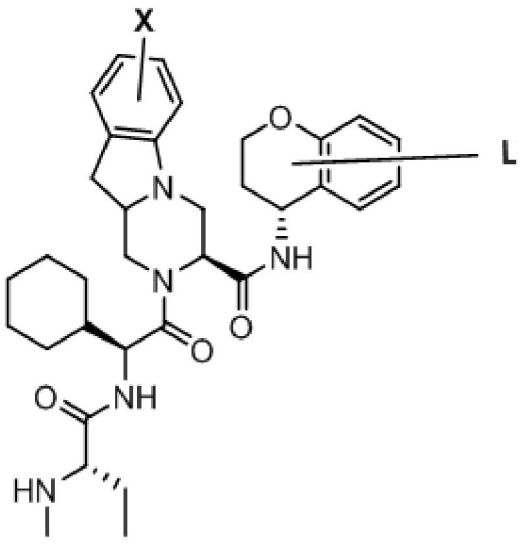
(LVIII),

en donde X de la Fórmula (LVIII) es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno o ciano.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de, y unirse químicamente al grupo enlazador L como se muestra en la Fórmula (LIX) o (LX), o un mimético no natural de estas:



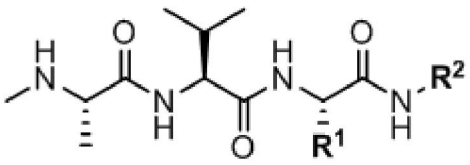
(LIX) o



(LX),

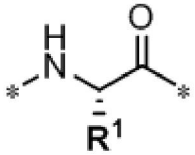
en donde X de la Fórmula (LIX) y (LX) es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, halógeno o ciano, y ; y L de las Fórmulas (LIX) y (LX) es un grupo enlazador como se describe en la presente descripción.

En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de la Fórmula (LXI), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Ardecky, RJ, y otros, *Design, sysnthesis y evaluation of inhibitor of apoptosis (IAP) antagonists that are highly selective for the BIR2 domain of XIAP*, Bioorg. Med. Chem., 23 (14): 4253-7 (2013), o un mimético no natural de estos:

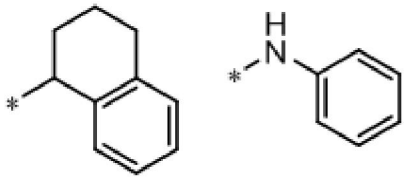


(LXI),

en donde:

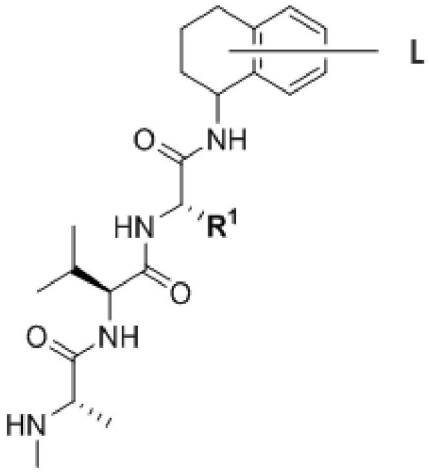


de la Fórmula (LXI) es un aminoácido natural o no natural; y

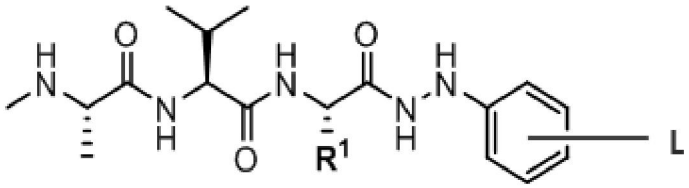
R^2 de la Fórmula (LXI) se selecciona de: 

.

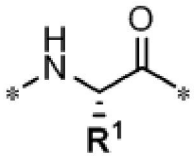
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura de, y unirse químicamente al grupo enlazador L como se muestra en la Fórmula (LXII) o (LLXIII), o un mimético no natural de esta:



(LXII), o



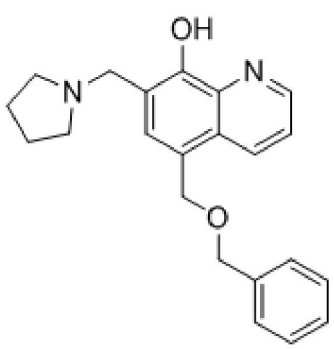
(LXIII),

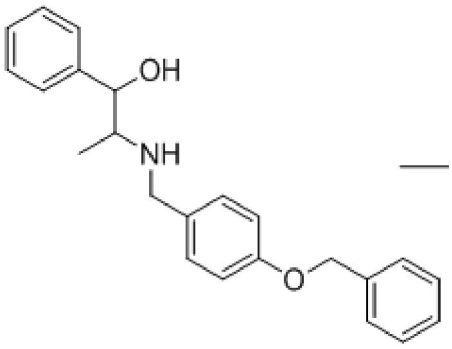


de la Fórmula (LXI) es un aminoácido natural o no natural; y

L de la Fórmula (LXI) es un grupo enlazador como se describe en la presente descripción.

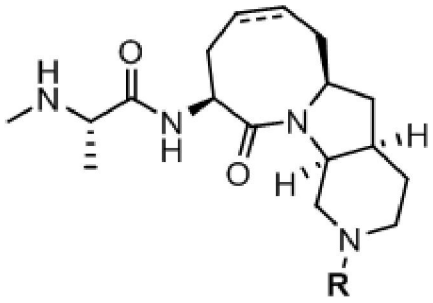
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM puede tener la estructura seleccionada del grupo que consiste en, que se basa en los ligandos de IAP descritos en Wang, J, y otros, *Discovery of novel second mitochondrial-derived activator of caspase mimetics as selective inhibitor o apoptosis protein inhibitors*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 349(2): 319-29 (2014), o un mimético no natural de este:



; y 

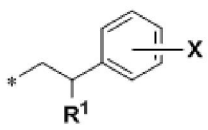
.

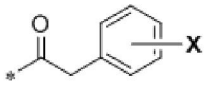
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la ILM tiene una estructura de conformidad con la Fórmula (LXIX), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Hird, AW, y otros, Structure-based design y synthesis of tricyclic IAP (Inhibitor*s of Apoptosis Proteins) inhibitors*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 24(7): 1820-4 (2014), o un mimético no natural de estos:

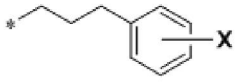


(LXIX),

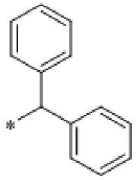
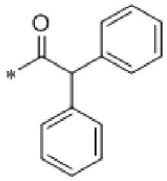
en donde R de la Fórmula LIX se selecciona del grupo que consiste en:

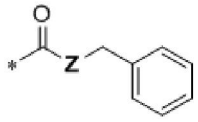




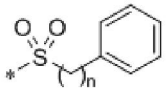




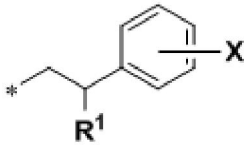







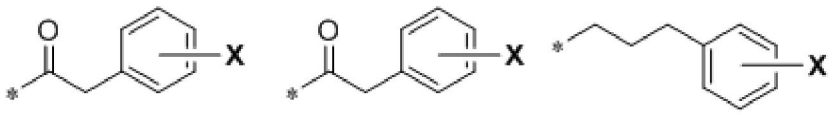


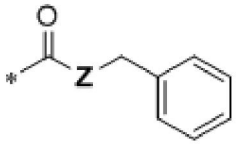
;

R1 de 

se selecciona de H o Me;

R2 de  se selecciona de alquilo o cicloalquilo;

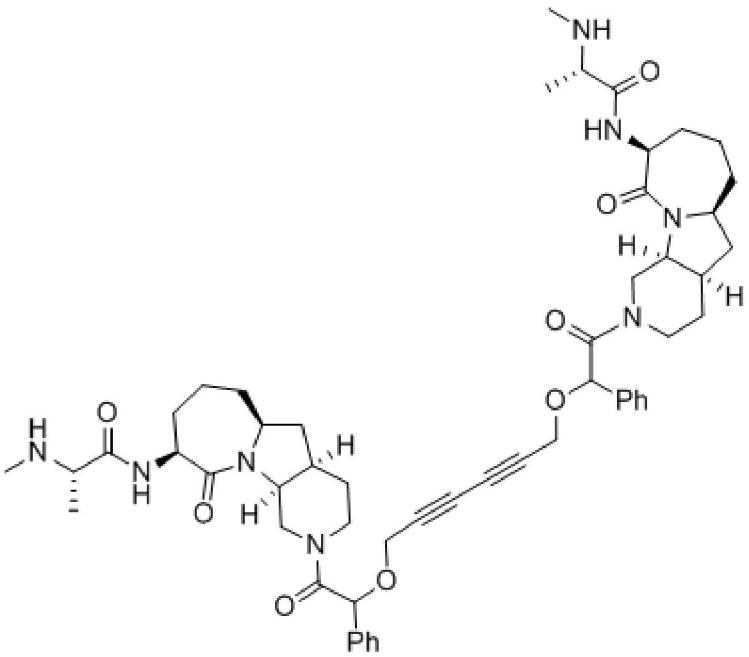
X de  es 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, metoxi, nitro y trifluorometilo

Z de  es O o NH;

HET de  es heteroarilo bicíclico fusionado o mono-; y

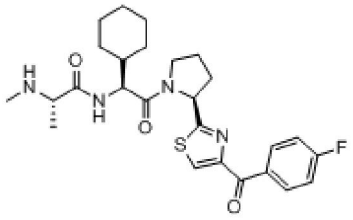
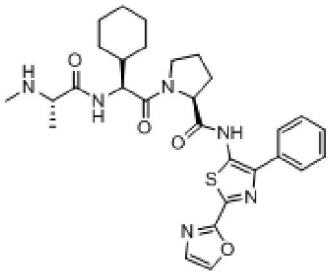
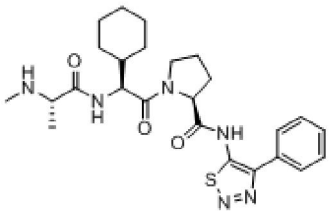
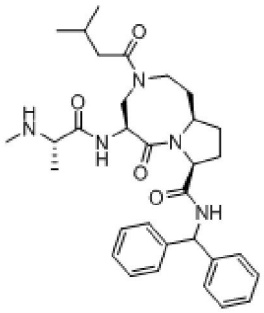
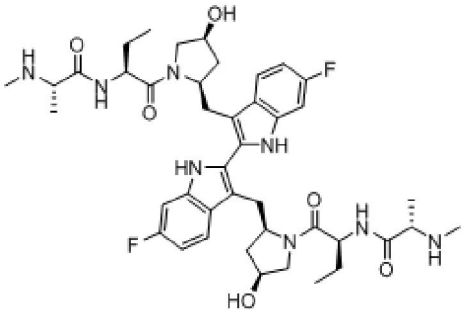
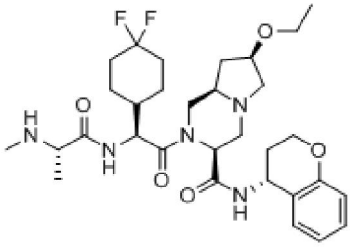
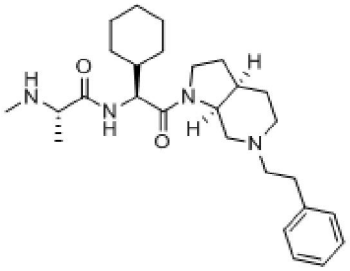
--- de la Fórmula (LIX) es un enlace doble opcional.

En una modalidad particular, la ILM del compuesto tiene una estructura química representada por:



.

En una modalidad particular, la ILM del compuesto tiene una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:

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 "alquilo" significará dentro de su contexto un radical o grupo alquilo hidrocarbonado, completamente saturado, de cadena ramificada o cíclico, preferentemente un grupo C_1-C_{10} alquilo, con mayor preferencia uno de C_1-C_6, alternativamente uno de C_1-C_3, que pueden sustituirse opcionalmente. Ejemplos de los grupos alquilos son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo y ciclohexilo, entre otros. En determinadas modalidades, el grupo alquilo tiene un extremo bloqueado con un grupo halógeno (At, Br, Cl, F o I). En determinadas modalidades preferidas, los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden usarse para unirse covalentemente a enzimas deshalogenasas. Estos compuestos

generalmente contienen una cadena lateral (a menudo unida a través de un grupo de polietilenglicol) que termina en un grupo alquilo que tiene un sustituyente halógeno (a menudo cloro o bromo) en su extremo distal que resulta en la unión covalente del compuesto que contiene tal porción, a la proteína.

El término "Alquenilo" se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal, ramificada o cíclica C_2-C_{10} (preferentemente C_2-C_6) que contienen al menos un enlace C=C.

El término "Alquinilo" se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal, ramificada o cíclica C_2-C_{10} (preferentemente C_2-C_6) que contienen al menos un enlace C≡C.

El término "alquileno" cuando se usa, se refiere un grupo $-(CH_2)_n-$ (n es un número entero generalmente de 0-6), que puede sustituirse opcionalmente. Cuando se sustituye, el grupo alquileno, preferentemente, se sustituye en uno o más de los grupos metileno con un grupo C_1-C_6 alquilo (que incluye un grupo ciclopropilo o un grupo t-butilo), pero puede sustituirse, además, con uno o más grupos halo, preferentemente, de 1 a 3 grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo, grupos O-(C_1-C_6 alquilo) o cadenas laterales de aminoácidos como se describe de otra manera en la presente descripción. En determinadas modalidades, un grupo alquileno puede sustituirse con un grupo de uretano o alcoxi (u otro grupo) que se sustituye adicionalmente con una cadena de polietilenglicol (de 1 a 10, preferentemente, de 1 a 6, con frecuencia de 1 a 4 unidades de etilenglicol) que se sustituye (preferentemente, pero no exclusivamente en el extremo distal de la cadena de polietilenglicol) una cadena alquilo sustituida con un grupo de halógeno único, preferentemente un grupo cloro. Aún en otras modalidades, el grupo alquileno (frecuentemente, un metileno) puede sustituirse con un grupo de cadena lateral de aminoácido tal como un grupo de cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo, alanina, β-alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina.

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 en un compuesto de acuerdo con la

presente descripción y pueden incluir sustituyentes que, además, ellos mismos pueden estar 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 halógeno, especialmente en un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferentemente, C_1-C_{10}, con mayor preferencia, C_1-C_6), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido por ejemplo bencilo o benzoilo), grupo alcoxi (preferentemente, C_1-C_6 alquilo o arilo, que incluye fenilo y fenilo sustituido), tioéter (C_1-C_6 alquilo o arilo), acilo (preferentemente, C_1-C_6 acilo), éster o tioéster (preferentemente, C_1-C_6 alquilo o arilo) que incluye alquileno éster (de manera que la unión es en un grupo alquileno, más que en la función éster que se sustituye, preferentemente, con un grupo C_1-C_6 alquilo o arilo), preferentemente, C_1-C_6 alquilo o arilo, halógeno (preferentemente, F o Cl), amina (que incluye una alquileno amina cíclica de cinco o seis miembros, que incluye además una C_1-C_6 alquilamina o una C_1-C_6 dialquilamina cuyos grupos alquilo pueden sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo –N(C_0-C_6 alquilo)C(O)(O-C_1-C_6 alquilo) 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 C_1-C_6 alquilo (que incluye una carboxamida que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos C_1-C_6 alquilo), alcanol (preferentemente, C_1-C_6 alquilo o arilo), o ácido alcanoico (preferentemente, C_1-C_6 alquilo o arilo). 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 C_1-C_6 alquilo, preferentemente, R_1, R_2, R_3 en este contexto es un grupo C_1-C_3 alquilo (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 -$(OCH_2)_m$- opcionalmente sustituido, -$(OCH_2CH_2)_m$- 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 etilenglicol, como se identificó anteriormente, pueden sustituirse en cualquier lugar de la cadena. Los sustituyentes preferidos en los grupos alquileno incluyen halógeno o grupos C_1-C_6 alquilo (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 C_0-C_6 alquilo, cuyo grupo(s) puede sustituirse adicionalmente). En determinadas modalidades, el grupo alquileno (con frecuencia un solo grupo metileno) se sustituye con uno o dos grupos C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, preferentemente, un grupo C_1-C_4 alquilo, 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 C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, 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 C_1-C_6 alquileno -NR_1R_2, un mono- o di- 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 determinadas 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-, -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$SH, -$(CH_2)_n$COOH, C_1-C_6 alquilo, -$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6 alquilo), -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquilo), -$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6 alquilo), -$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6 alquilo), -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, -$(OCH_2)_n$OH, -$(CH_2O)_n$COOH, C_1-C_6 alquilo, -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 alquilo), -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquilo), -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, -$S(O)_2$-R_S, -S(O)-R_S (R_S es C_1-C_6 alquilo 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 del uso del sustituyente. R_1 y R_2 son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo C_1-C_6 alquilo (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 C_1-C_6 alquilo 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, bencilo) 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 grupos heteroarilo que contiene 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, cinnolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, pirimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, bencimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre tales como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno tal como furano, pirano, ciclopentapirano,

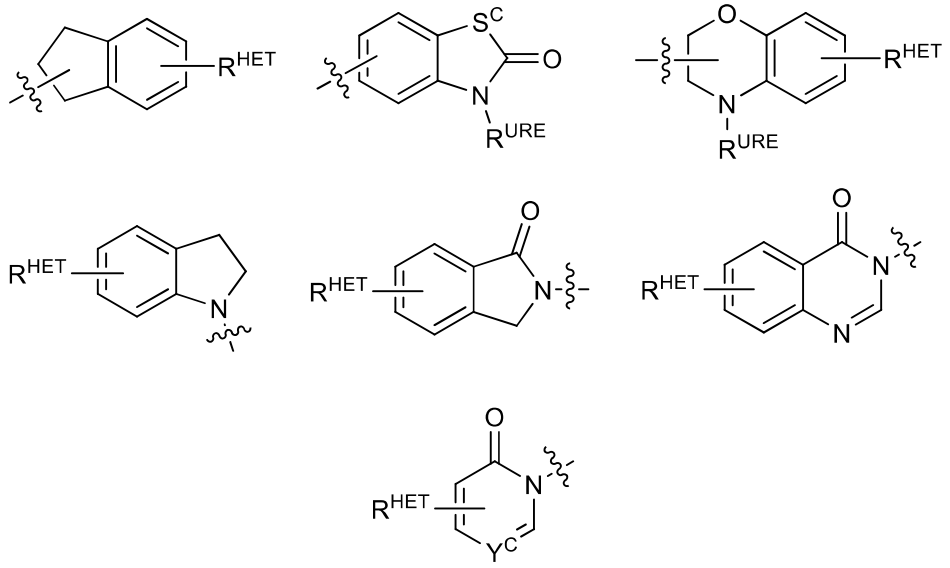
benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, tal como tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazan, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, furopirrol, piridoxazina, furopiridina, furopirimidina, tienopirimidina y oxazol, entre otros, todos los cuales pueden sustituirse opcionalmente.

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que comprende al menos un anillo aromático o de múltiples anillos condensados al menos uno de los cuales es aromático, en donde el(los) anillo(s) se sustituyen con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo puede comprender un(os) sustituyente(s) seleccionados de: $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ alquilol, $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$alquilo, amina, mono- o di-(C_1-C_6 alquilo) 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), OH, COOH, C_1-C_6 alquilo, preferentemente CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, o grupo 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 propio grupo fenilo se conecta preferentemente a un grupo PTM, que incluye un grupo ULM, a través de un grupo enlazador), y/o al menos uno de F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, o grupo CN (en las posiciones orto-, meta- y/o para- del anillo fenilo, preferentemente para-), un grupo naftilo, 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 tiazol 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 imidazol sustituido en el grupo metilo, un benzimidazol o metoxibenzilimidazol opcionalmente sustituido, un oximidazol o oximidazol opcionalmente sustituido en el grupo metilo, un grupo diazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo triazol sustituido en el grupo metilo, un grupo piridina opcionalmente sustituido, que incluye un grupo halo- (preferentemente, F) o 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, y combinaciones de estos.

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

El término "heteroarilo" o "heteroaril" pueden significar pero no limitarse a 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 bencimidazol, benzodiazol, benzoxofurano opcionalmente sustituidos, un imidazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un 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 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido o un grupo $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ alquilo) opcionalmente sustituido, una piridina (2-, 3, o 4-piridina) opcionalmente sustituida o un grupo de acuerdo con la estructura química:



en donde:

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

R^{HET} es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(C_1-C_6 alquilo 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 C_1-C_6 alquilo (preferentemente, C_1-C_3 alquilo);

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

R^{URE} es H, un C_1-C_6 alquilo (preferentemente H o C_1-C_3 alquilo) o un –C(O)(C_1-C_6 alquilo), 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 es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(C_1-C_6 alquilo) 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 C_1-C_6 alquilo (preferentemente C_1-C_3 alquilo).

Los términos "aralquilo" y "heteroarilalquilo" se refieren a grupos que comprenden arilo o, respectivamente, heteroarilo así como también alquilo y/o heteroalquilo y/o sistemas de anillos carbocíclico y/o heterocicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores.

El término "arilalquilo" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente adjunto a un grupo alquilo definido anteriormente. El grupo arilalquilo se une a la porción parental a través de un grupo alquilo en donde el grupo alquilo es de uno a seis átomos de carbono. El grupo arilo en el grupo arilalquilo puede sustituirse como se definió anteriormente.

El término "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, N, O o S, y puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Por lo tanto, 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 heterocíclicos ilustrativos incluyen: azetidinilo, bencimidazolilo, 1,4- benzodioxanilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, dihidroimidazolilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dioxanilo, dioxolanilo, etilenourea, 1,3-dioxolan, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furilo, homopiperidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piridona, 2-pirrolidona, piridina, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, piperidinilo, ftalimida, succinimida, pirazinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolina, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tetrahidrotiofeno, oxano, oxetanilo, oxatiolanilo, tiano entre otros.

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

El término "cicloalquilo" puede significar pero de ninguna manera se limita a grupos univalentes derivados de grupos alquilo monocíclicos o policíclicos o cicloalcanos, como se define en la presente descripción, por ejemplo, grupos hidrocarburos monocíclicos saturados que tienen de tres a veinte átomos de carbono en el anillo, que incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. El término "cicloalquilo sustituido" puede significar pero de ninguna forma se limita a un grupo alquilo monocíclico o policíclico y es sustituido por uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, mientras que estos grupos sustituyentes genéricos tienen significados que son idénticos con las definiciones de los grupos correspondientes como se define en esta leyenda.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo monocíclico o policíclico en el que al menos un átomo de carbono del anillo de su estructura cíclica se sustituye con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, S o P. "Heterocicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo monocíclico o policíclico en el que al menos un átomo de carbono del anillo de su estructura cíclica se sustituye con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, S o P y el grupo contiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, mientras que este grupo sustituyente genérico tiene significados que son idénticos con las definiciones de los grupos correspondientes como se define en esta leyenda.

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

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 "alquilo inferior" se refiere a metilo, etilo o propilo

El término "alcoxi inferior" se refiere a metoxi, etoxi o propoxi.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4, A, y Rn pueden unirse de manera covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se unen uno o más grupos de PTM, ULM, ILM o ILM'.

MLM ilustrativos

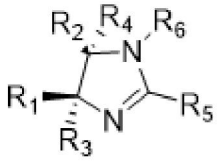
En determinadas modalidades adicionales, la MLM del compuesto bifuncional comprende porciones químicas tales como imidazolinas sustituidas, espiroindolinonas sustituidas, pirrolidinas

sustituidas, piperidinonas sustituidas, morfolinonas sustituidas, pirrolopirimidinas sustituidas, imidazolopiridinas sustituidas, tiazoloimidazolina sustituida, pirrolopirrolidinonas sustituidas, e isoquinolinonas sustituidas.

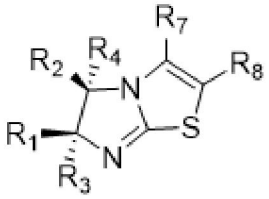
En modalidades adicionales, la MLM comprende las estructuras núcleo mencionadas anteriormente con sustituciones bis-arilo adyacentes posicionadas como configuraciones cis- o trans.

Aún en modalidades adicionales, la MLM comprende parte de los rasgos estructurales como en RG7112, RG7388, SAR405838, AMG-232, AM-7209, DS-5272, MK-8242, y NVP-CGM-097, y análogos o derivados de estos.

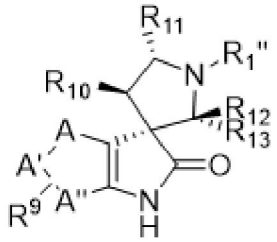
En determinadas modalidades preferidas, MLM es un derivado de imidazolina sustituida representada como la Fórmula (A-1), o tiazoloimidazolina representada como la Fórmula (A-2), o espiro indolinona representada como la Fórmula (A-3), o pirolidina representada como la Fórmula (A-4), o piperidinona/morfolinona representada como la Fórmula (A-5), o isoquinolinona representada como la Fórmula (A-6), o pirrolopirimidina/imidazolopiridina representada como la Fórmula (A-7), o pirrolopirrolidinona/imidazolopirrolidinona representada como la Fórmula (A-8).



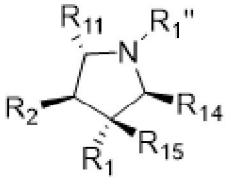
Fórmula (A-1)



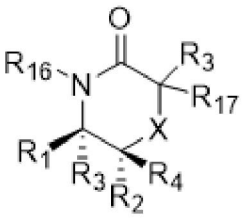
Fórmula (A-2)



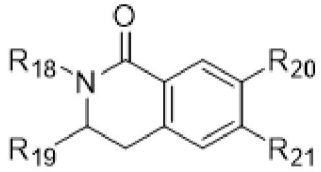
Fórmula (A-3)



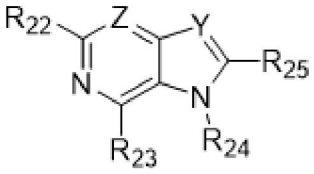
Fórmula (A-4)



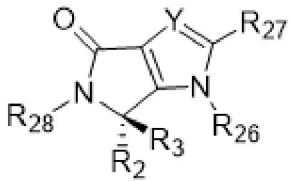
Fórmula (A-5)



Fórmula (A-6)



Fórmula (A-7)



Fórmula (A-8)

en donde la Fórmula (A-1) anteriormente citada a la Fórmula (A-8),

X de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en carbono, oxígeno, azufre, sulfóxido, sulfona, y N-R^a;

R^a es independientemente H o un grupo alquilo con número de carbono de 1 a 6;

Y y Z de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) son independientemente carbono o nitrógeno;

A, A' y A" de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan independientemente de C, N, O o S, pueden ser además, uno o dos átomos que forman un anillo bicíclico fusionado, o un grupo bicíclico aromático de 6,5 y 5,5 fusionado;

R_1, R_2 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona independientemente del grupo que consiste en un grupo arilo o heteroarilo, un grupo heteroarilo que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de azufre o nitrógeno, en donde el grupo arilo o heteroarilo puede ser mono-cíclico o bi-cíclico, o no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

halógeno, -CN, grupo C1 a C6 alquilo, C3 a C6 cicloalquilo, -OH, alcoxi con 1 a 6 carbonos, alcoxi con 1 a 6 carbonos sustituido con flúor, sulfóxido con 1 a 6 carbonos, sulfona con 1 a 6 carbonos, cetona con 2 a 6 carbonos, amidas con 2 a 6 carbonos, y dialquilamina con 2 a 6 carbonos;

R_3, R_4 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo y C1 a C6 alquilo;

R_5 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo o heteroarilo, un grupo heteroarilo que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de azufre o nitrógeno, en donde el grupo arilo o heteroarilo puede ser mono-cíclico o bi-cíclico, o no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

halógeno, -CN, grupo C1 a C6 alquilo, C3 a C6 cicloalquilo, -OH, alcoxi con 1 a 6 carbonos, alcoxi sustituido con flúor con 1 a 6 carbonos, sulfóxido con 1 a 6 carbonos, sulfona con 1 a 6 carbonos, cetona con 2 a 6 carbonos, amidas con 2 a 6 carbonos, dialquilamina con 2 a 6 carbonos, éter de alquilo (C2 a C6), alquil cetona (C3 a C6), morfolinilo, éster alquilo (C3 a C6), cianuro de alquilo (C3 a C6);

R_6 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es H o $–C(=O)R^b$, en donde

R^b de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo mono-, di- o tri- sustituido, 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazunilo), 1-piperidinilo, 4-N-R^c-morfolinilo, 4-R^c-1-piperidinilo, y 3-R^c-1-piperidinilo, en donde

R^c de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido con flúor, ciano alquilo, alquilo sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, alquilo de amida, alquil sulfona, alquil sulfóxido, alquil amida, arilo, heteroarilo, arilo o heteroarilo mono-, bis- y tri- sustituido, CH2CH2R^d, y CH2CH2CH2R^d, en donde

R^d de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, alquil sulfona, alquil sulfóxido, carboxamida N-sustituida, -NHC(O)-alquilo, -NH-SO_2-alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

R_7 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en H, C1 a C6 alquilo, alquilo cíclico, alquilo sustituido con flúor, alquilo sustituido con ciano, heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros sustituido;

R_8 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en $–R^e$-C(O)-R^f, -R^e-alcoxi, -R^e-arilo, -R^e-heteroarilo, y -R^e-C(O)-R^f-C(O)-R^g, en donde:

R^e de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es un alquileno con 1 a 6 carbonos, o un enlace;

R^f de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es un heterociclo de 4 a 7 miembros sustituido;

R^g de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, arilo o heteroarilo sustituido, y heterociclo de 4 a 7 miembros;

R_9 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en un mono-, bis- o tri- sustituyente en el anillo aromático bicíclico fusionado en la Fórmula (A-3), en donde los

sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alqueno, alquilo, alquilo, no sustituido o sustituido con Cl o F;

R_{10} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo o heteroarilo, en donde el grupo heteroarilo puede contener uno o dos heteroátomos como azufre o nitrógeno, el grupo arilo o heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico, el grupo arilo o heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes que incluyen un halógeno, F, Cl, -CN, alqueno, alquino, grupo C1 a C6 alquilo, C1 a C6 cicloalquilo, -OH, alcoxi con 1 a 6 carbonos, alcoxi con 1 a 6 carbonos sustituido con flúor, sulfóxido con 1 a 6 carbonos, sulfona con 1 a 6 carbonos, cetona con 2 a 6 carbonos;

R_{11} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es $-C(O)-N(R)^h)(R^i)$, en donde R^h y R^i se seleccionan de los grupos que consisten en lo siguiente:

H, C1 a C6 alquilo, alquilo sustituido con alcoxi, alquilo sustituido con sulfona, arilo, heteroarilo, arilo o heteroarilo mono-, bis- o tri- sustituido, ácido alquil carboxílico, ácido heteroaril carboxílico, ácido alquil carboxílico, ácido alquil carboxílico sustituido con flúor, cicloalquilo sustituido con arilo, cicloalquilo sustituido con heteroarilo; en donde

R^h y R^i de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, conectado para formar un anillo, 4-hidroxiciclohexano; alquilo (C3 a C6) mono- y di- sustituido con hidroxi; 3-hidroxiciclobutano; ácido fenil-4-carboxílico, y ácido fenil-4-carboxílico sustituido;

R_{12} y R_{13} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior (C1 a C6), alquenilo inferior (C2 a C6), alquinilo inferior (C2 a C6), cicloalquilo (anillo de 4, 5 y 6 miembros), cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo y heteroarilo de 5 y 6 miembros, R12 y R13 pueden conectarse para formar un anillo de 5 y 6 miembros con o sin sustitución en el anillo;

R_{14} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterocíclico sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido;

R_{15} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es CN;

R_{16} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en C1-6 alquilo, C1-6 cicloalquilo, C2-6 alquenilo, C1-6 alquilo o C3-6 cicloalquilo con uno o múltiples hidrógenos sustituidos por flúor, alquilo o cicloalquilo con un CH_2 sustituido por S(=O), -S, o $-S(=O)_2$, alquilo

o cicloalquilo con CH_3 terminal sustituido por $S(=O)_2N$(alquilo)(alquilo), -C(=O)N(alquilo)(alquilo), -N(alquil)$S(=O)_2$(alquilo), -C(=O)2(alquilo), -O(alquilo), C1-6 alquilo o alquilo-cicloalquilo con hidrógeno sustituido por un grupo hidroxilo, un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un grupo -(C=0)-, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cuyo grupo heterocicloalquilo o heteroarilo pueden contener de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S, y el grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, grupos C1-6 alquilo, C1-6 alquilo hidroxilado, C1-6 alquilo que contiene tioéter, éter, sulfona, sulfóxido, éter sustituido con flúor o grupo ciano;

R_{17} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en $(CH_2)nC(O)NR^kR^l$, en donde R^k y R^l se seleccionan independientemente de H, C1-6 alquilo, C1-6 alquilo hidroxilado, C1-6 alcoxi alquilo, C1-6 alquilo con uno o múltiples hidrógenos sustituidos por flúor, C1-6 alquilo con un carbono sustituido por S(O), S(O)(O), C1-6 alcoxialquilo con uno o múltiples hidrógenos sustituidos por flúor, C1-6 alquilo con hidrógeno sustituido por un grupo ciano, arilo o heteroarilo de 5 y 6 miembros, alquilarilo con el grupo alquilo que contiene 1-6 carbonos, y alquil heteroarilo con un grupo alquilo que contiene 1-6 carbonos, en donde el grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse adicionalmente;

R_{18} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo sustituido, la sustitución es, preferentemente, -N(C1-4 alquilo)(cicloalquilo), -N(C1-4 alquilo)alquilo-cicloalquilo, y -N(C1-4 alquilo)[(alquilo)-(heterociclo-sustituido)-cicloalquilo];

R_{19} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, y estos grupos arilo o heteroarilo pueden sustituirse con halógeno, C1-6 alquilo, C1-6 cicloalquilo, CF_3, F, CN, alquino, alquil sulfona, la sustitución de halógeno puede ser mono- bis- o tri-sustituido;

R_{20} y R_{21} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan independientemente de alquilo C1-6, cicloalquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6 hidroxilado, y alcoxi C1-6 sustituido con flúor, en donde R_{20} y R_{21} pueden conectarse nuevamente posteriormente para formar un anillo heterocíclico o cíclico de 5, 6 y 7 miembros, que puede sustituirse posteriormente;

R_{22} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-6, cicloalquilo C1-6, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida, amida inversa, sulfonamida,

sulfonamida inversa, N-acil urea, heterociclo de 5 miembros que contiene nitrógeno, los heterociclos de 5 miembros pueden sustituirse adicionalmente con alquilo C1-6, alcoxi, alquilo sustituido con flúor, CN, y alquilsulfona;

R_{23} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona de arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-alquilo, -O-alquilo-cicloalquilo, -NH-alquilo, -NH-alquilo-cicloalquilo, -N(H)-arilo, -N(H)-heteroarilo, -N(alquilo)-arilo, -N(alquil)-heteroarilo, los grupos arilo o heteroarilo pueden sustituirse con halógeno, C1-6 alquilo, C1-6 alquilo hidroxilado, cicloalquilo, C1-6 alquilo sustituido con flúor, CN, alcoxi, alquil sulfona, amida y sulfonamida;

R_{24} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en –CH2-(alquilo C1-6), -CH2-cicloalquilo, -CH2-arilo, CH2-heteroarilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden sustituirse con halógeno, alcoxi, alquilo hidroxilado, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

R_{25} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en C1-6 alquilo, C1-6 alquilo-cicloalquilo, alquilo sustituido con alcoxi, alquilo hidroxilado, arilo, heteroarilo, arilo o heteroarilo sustituido, heterociclos saturados que contienen 5, 6, y 7-miembros de nitrógeno, heterociclos saturados que contienen 5,6- y 6,6- nitrógenos fusionados y estos heterociclos saturados pueden sustituirse con C1-6 alquilo, C1-6 alquilo sustituido con flúor, alcoxi, grupos arilo y heteroarilo;

R_{26} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, el alquilo o cicloalquilo puede sustituirse con –OH, alcoxi, alcoxi sustituido con flúor, alquilo sustituido con flúor, $-NH_2$, -NH-alquilo, NH-C(O)alquilo, $-NH-S(O)_2$-alquilo, y $-S(O)_2$-alquilo;

R_{27} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, en donde los grupos arilo o heteroarilo pueden sustituirse con alquilo C1-6, alcoxi, NH2, NH-alquilo, halógeno, o -CN, y la sustitución puede ser independientemente mono, bis- y tri- sustitución;

R_{28} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 y 6 miembros, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo, heterocíclico saturado tal como piperidina, piperidinona, tetrahidropirano, N-acil-piperidina, en donde el cicloalquilo, el heterociclo saturado, arilo o heteroarilo pueden sustituirse además con OH, alcoxi, mono-, bis- o tri-sustitución que incluye halógeno, -CN, alquil sulfona, y grupos alquilo sustituidos con flúor; y

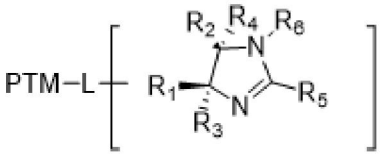
$R_{1''}$ de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido con arilo, alquilo sustituido con alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con arilo, y cicloalquilo sustituido con alcoxi.

En determinadas modalidades, los heterociclos en R^f y R^g de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) son pirrolidina sustituida, piperidina sustituida, piperizina sustituida.

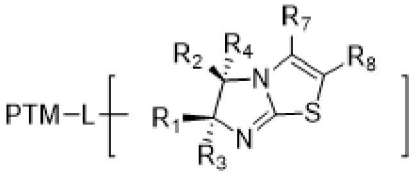
Más específicamente, los ejemplos no limitantes de las MLM incluyen aquellos mostrados más abajo, así como también, aquellas moléculas "híbridas" que surgen de la combinación de 1 o más de las diferentes características mostradas en las moléculas más abajo.

Mediante el uso de MLM en las Fórmulas A-1 a la A-8, los siguientes PROTAC pueden prepararse para dirigirse a una proteína particular para la degradación, donde "L" es un conector (es decir un grupo enlazador), y "PTM" es un ligando que se une a una proteína diana.

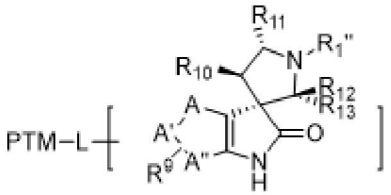
En determinadas modalidades, la descripción proporciona una molécula bifuncional que comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



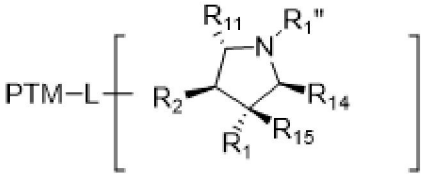
Fórmula (A-9)



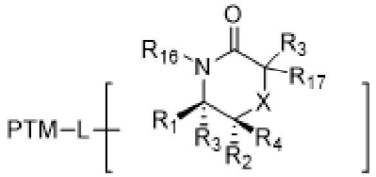
Fórmula (A-10)



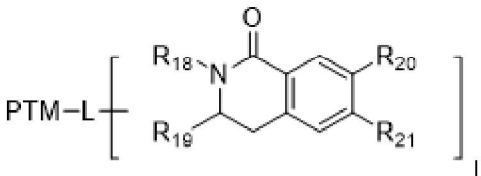
Fórmula (A-11)



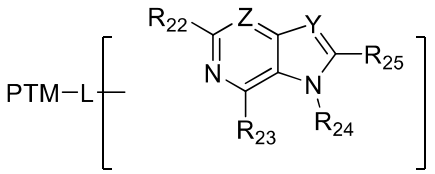
Fórmula (A-12)



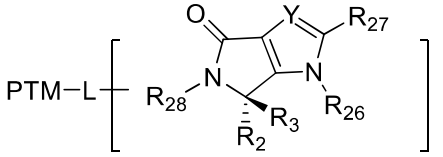
Fórmula (A-13)



Fórmula (A-14)



, y

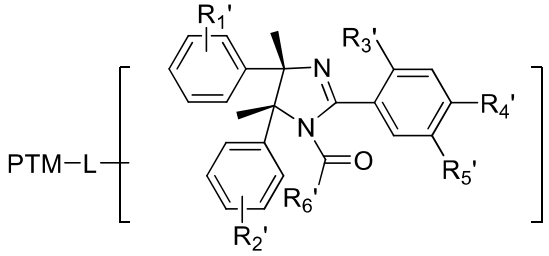


,

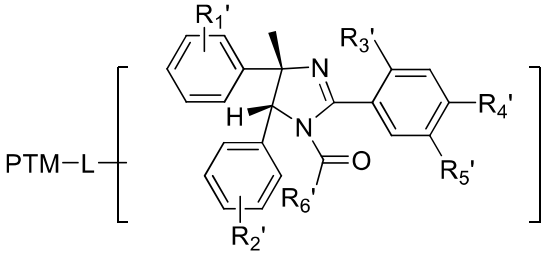
Fórmula (A-15) Fórmula (A-16)

en donde X, R^a, Y, Z, A, A', A'', R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R^b, R^c, R^d, R_7, R^e, R^f, R^g, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R^k, R^l, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23},R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, y $R_{1''}$ son como se definió en la presente descripción con respecto a las Fórmulas (A-1) a la (A-8).

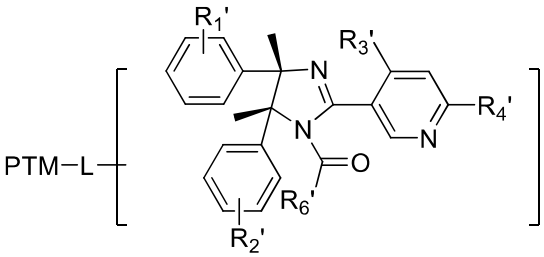
En determinadas modalidades, la descripción proporciona moléculas bifuncionales o quiméricas con la estructura: PTM-L-MLM, en donde PTM es una porción de unión a la proteína diana que se une a una MLM mediante L, en donde L es un enlace (es decir, ausente) o un enlazador químico. En determinadas modalidades, la MLM tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en A-1-1, A-1-2, A-1-3, y A-1-4:



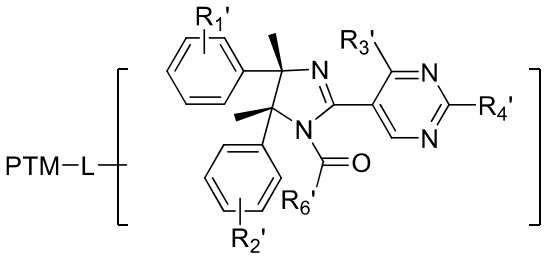
A-1-1



A-1-2



A-1-3



A-1-4

en donde:

R1' y R2' de las Fórmulas A-1-1 a la A-1-4 (es decir, A-1-1, A-1-2, A-1-3, y A-1-4) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, acetileno, CN, CF_3 y NO_2;

R3’ se selecciona del grupo que consiste en $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, y $-OCH(CH_3)_2$;

R4’ de las Fórmulas A-1-1 a la A-1-4 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, -ciclopropilo, -CN, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2C(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O_2)CH_2CH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo, y 4-morfolinilo;

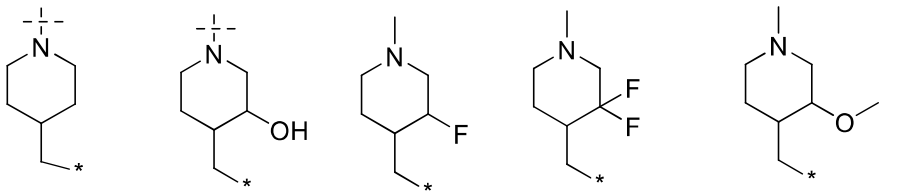
R5’ de las Fórmulas A-1-1 a la A-1-4 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -ciclopropilo, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, 1-pirrolidinilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, y $-NHC(CH_3)_3$; y

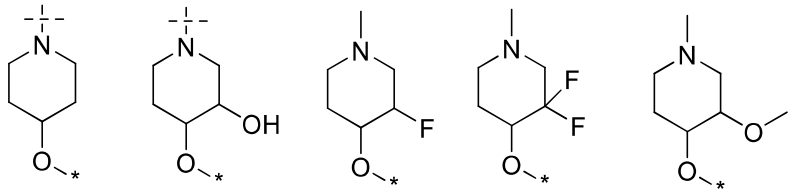
R6’ de las Fórmulas A-1-1 a la A-1-4 se selecciona de las estructuras presentadas más abajo donde el punto de conexión enlazador se indica como “*”.

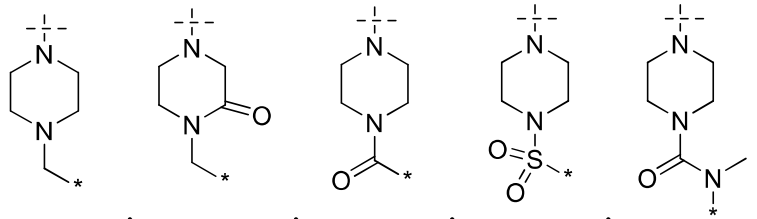
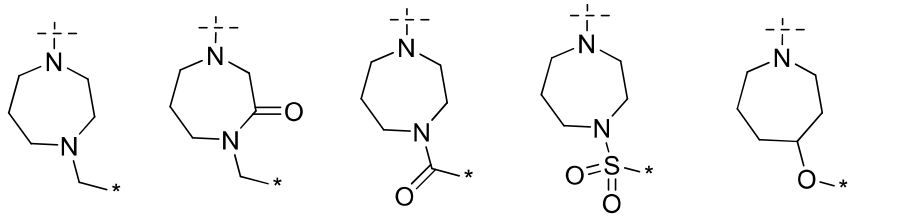
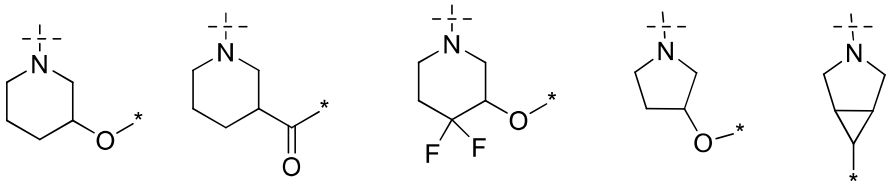
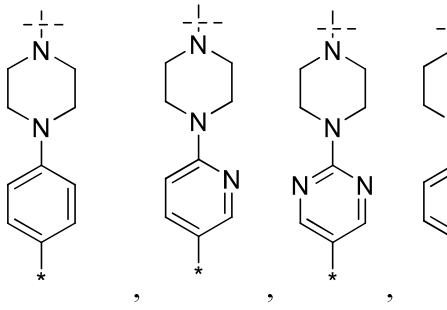
Junto a R6’ como el punto para la unión por enlazador, R4’ además, puede servir como la posición de unión del enlazador. En el caso de que R4’ sea el sitio de conexión del enlazador, el enlazador se conectará al átomo terminal de los grupos R4’ mostrados anteriormente.

En determinadas modalidades, la posición de conexión del enlazador de las Fórmulas A-1-1 a la A-1-4 es al menos uno de R4’ o R6’ o ambos.

En determinadas modalidades, R6’ de las Fórmulas A-1-1 a la A-1-4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H,





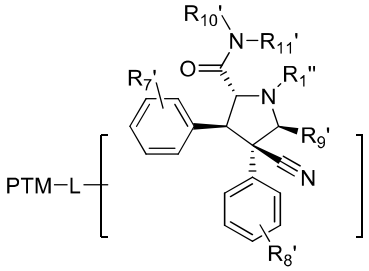

,

,

,

,

, y

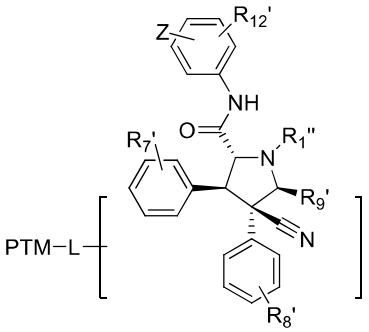
en donde "*" indica el punto de unión del enlazador.

En determinadas modalidades, el enlazador de las Fórmulas A-4-1 a la A-4-6 se une al menos a uno de R1', R2', R3', R4', R5', R6' o una combinación de estas.

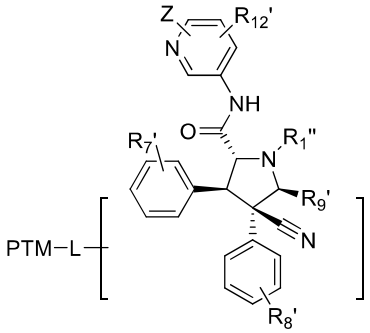
En determinadas modalidades, la descripción proporciona moléculas bifuncionales o quiméricas con la estructura: PTM-L-MLM, en donde PTM es una porción de unión a la proteína diana que se une a una MLM mediante L, en donde L es un enlace (es decir, ausente) o un enlazador químico. En determinadas modalidades, la MLM tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en A-4-1, A-4-2, A-4-3, A-4-4, A-4-5, y A-4-6:



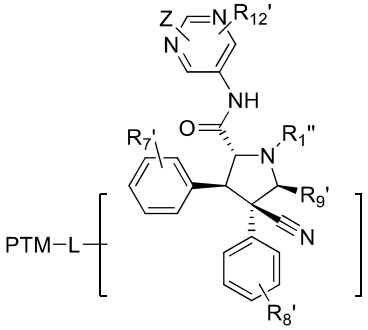
A-4-1



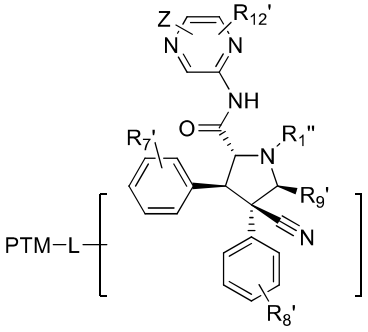
A-4-2



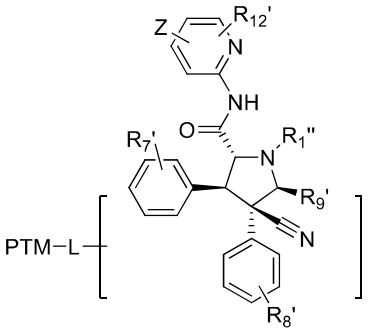
A-4-3



A-4-4



A-4-5



A-4-6

en donde:

R7' de las Fórmulas A-4-1 a la A-4-6 (es decir, A-4-1, A-4-2, A-4-3, A-4-4, A-4-5, y A-4-6) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en halógeno, halógeno mono-, y di o tri- sustituido;

R8' de la Fórmula A-4-1 a la A-4-6 se selecciona del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -OH, otro C1-6 alquilo, otro C1-6 alquenilo, y C1-6 alquinilo, mono-, di- o tri- sustituido;

R9' de la Fórmula A-4-1 a la A-4-6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, y cicloalquenilo sustituido;

Z de la Fórmula A-4-1 a la A-4-6 se selecciona del grupo que consiste en H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, y halógeno;

R10' y R11' de las Fórmulas A-4-1 a la A-4-6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, $(CH_2)_n$-R', $(CH_2)_n$-NR'R", $(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-COOR', $(CH)_n$-CONR'R", $(CH_2)_n$-OR', $(CH_2)_n$-SR', $(CH_2)_n$-SOR', $(CH_2)_n$-CH(OH)-

R', $(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2)_n$-SO_2NR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2CH_2O)_m$-(CH2)$_n$-CONR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$R', (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-(CH_2)n-OR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2)_p$-(CH_2CH_2O)m-$(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR'R", (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R", Aryl-$(CH_2)_n$-COOH, y heteroaril-alquil-CO-alquil-NR'R"m, en donde el alquilo puede sustituirse con OR', y heteroaril-$(CH_2)_n$-heterociclo en donde el heterociclo puede sustituirse opcionalmente con alquilo, hidroxilo, COOR' y COR'; en donde R' y R" se selecionan de H, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, hidroxilo, NH2, NH(alquilo), N(alquilo)$_2$, oxo, carboxi, clcloalquilo y heteroarilo;

m, n, y p son independientemente 0 a 6;

R12' de las Fórmulas A-4-1 a las A-4-6 se selecciona del grupo que consiste en -O-(alquilo), -O-(alquilo)-alcoxi, -C(O)-(alquilo), -C(OH)-alquil-alcoxi, -C(O)-NH-(alquilo), -C(O)-N-(alquilo)$_2$, -S(O)-(alquilo), S(O)$_2$-(alquilo), -C(O)-(amina cíclica), y -O-aril-(alquilo), -O-aril-(alcoxi);

R1'' de las Fórmulas A-4-1 la A-4-6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido con arilo, alquilo sustituido con aloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con arilo y cicloalquilo sustituido con alcoxi.

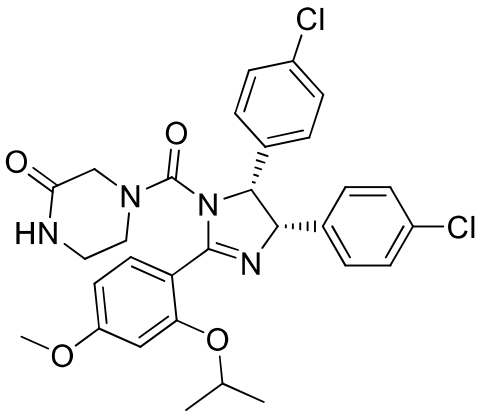
En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, el alquilo, alcoxi o similar puede ser un alquilo inferior o alcoxi inferior.

En determinadas modalidades, la posición de la conexión del enlazador de la Fórmula A-4-1 a la A-4-6 es al menos uno de Z, R8', R9', R10', R11'', R12", o R1''.

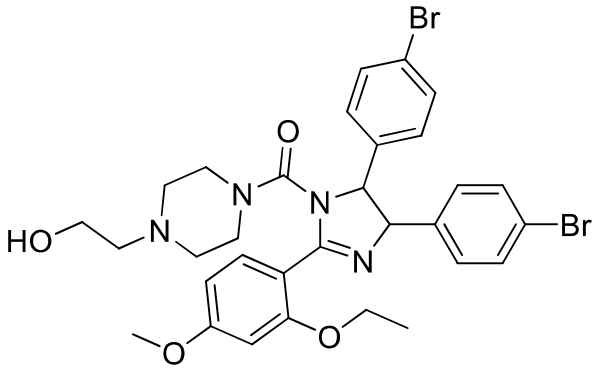
El método usado para diseñar moléculas quiméricas como se presenta en A-1-1 a la A-1-4, A-4-1 a la A-4-6 pueden aplicarse a MLM con la Fórmula A-2, A-3, A-5, A-6, A 7 y A-8, en donde el área expuesta al solvente en la MLM puede conectarse al enlazador "L" que se unirá al ligando de proteína diana "PTM", para construir los PROTAC.

Las porciones de unión a MDM2 ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente:

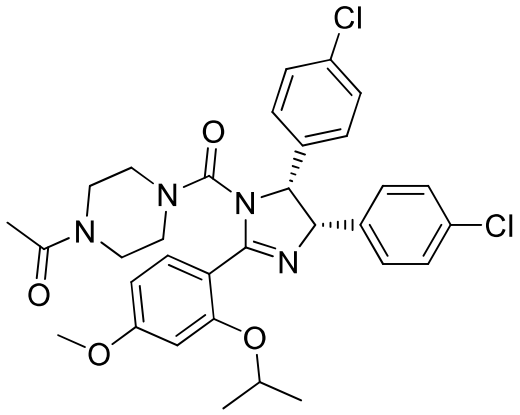
1. Los inhibidores de HDM2/MDM2 identificados en Vassilev, *y otros*, In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, *SCIENCE* vol:303, pag:844-848 (2004), y Schneekloth, *y otros*, Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 5904–5908, incluyen (o adicionalmente) los compuestos nutlina-3, nutlina-2, y nutlina-1 (derivatizados) como se describe más abajo, así como también todos los derivados y análogos de estos:



(derivatizada donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-MLM) se une, por ejemplo, en el grupo metoxi o como un grupo hidroxilo);

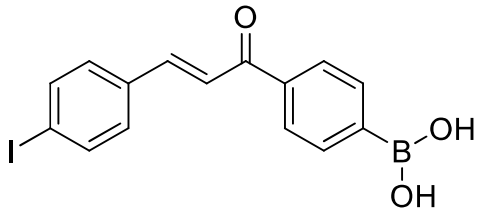


(derivatizada donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-MLM) se une, por ejemplo, en el grupo metoxi o grupo hidroxilo);



(derivatizada donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-MLM) se une, por ejemplo, a través del grupo metoxi o como un grupo hidroxilo); y

2. Trans-4-Yodo-4'-Boranilo-Chalcona

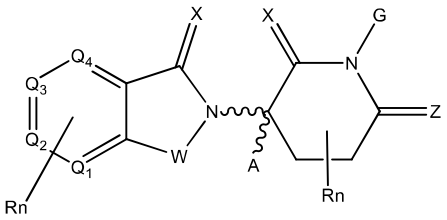


(derivatizada donde un grupo enlazador L o un grupo enlazador L o un grupo–(L-MLM) se une, por ejemplo, a través de un grupo hidroxi).

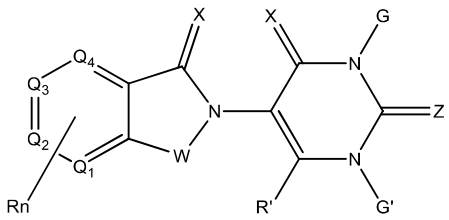
CLM ilustrativas

Compuestos Neo-imida

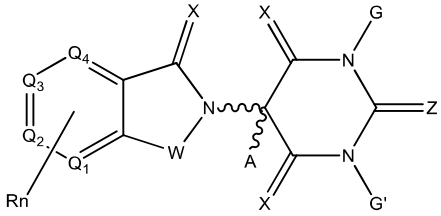
En un aspecto la descripción proporciona compuestos útiles para unir y/o inhibir cereblon. En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en las estructuras químicas:



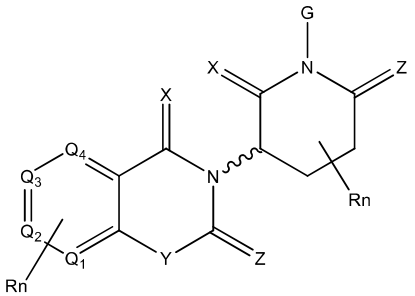
(a) ;



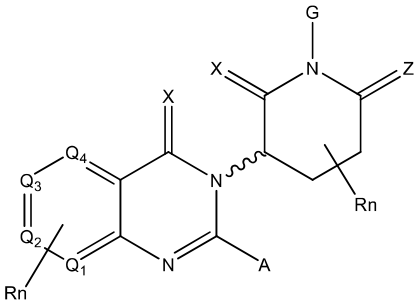
(b) ;



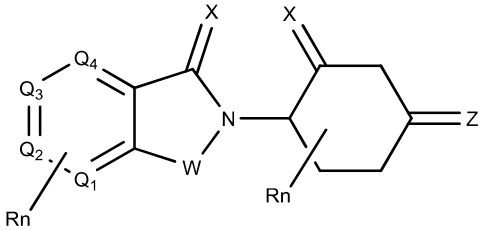
(c) ;



(d) ;



(e) ; y



(f) ,

en donde:

W de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, y N-alquilo;

X de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo O, S y H_2;

Y de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo O, y S o H_2 excepto porque ambos X y Z no pueden ser H_2;

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

Q1 – Q4 de las Fórmulas (a) a la (f) representa un carbono sustituido en C con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

A de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo, Cl y F;

R de las Fórmulas (a) a la (f) comprende, pero no se limita a: -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)$_n$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 y -OCF_3

R' y R" de las Fórmulas (a) a la (f) se seleccionan independientemente de un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, heterociclilo, cada de los cuales se sustituye opcionalmente;

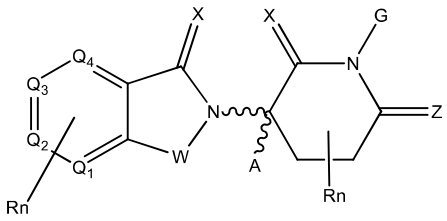
n de las Fórmulas (a) a la (f) es un entero de 1-10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10);

〰 de las Fórmulas (a) a la (f) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

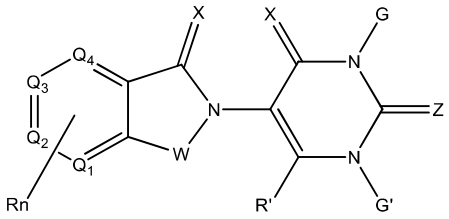
R_n de las Fórmulas (a) a (f) comprende 1-4 grupos o átomos funcionales independientes.

CLM ilustrativas

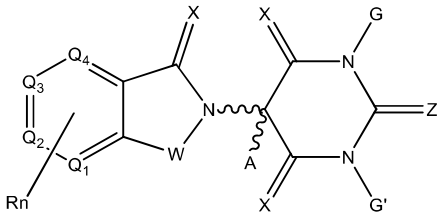
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la CLM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



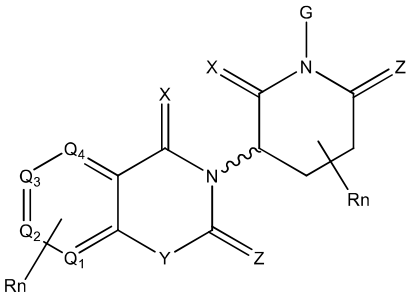
(a) ;



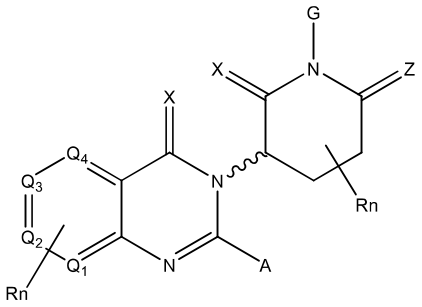
(b) ;



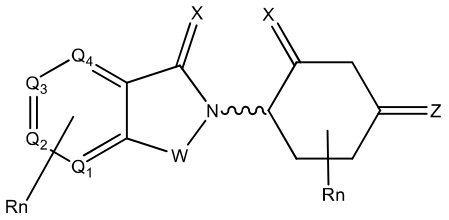
(c) ;



(d) ;



(e) ; y



(f) ,

en donde:

W de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, y N-alquilo;

X de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo O, S y H2;

Y de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo O, y S o H2 excepto porque ambos X y Z no pueden ser H2;

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

Q1 – Q4 de las Fórmulas (a) a la (f) representa un carbono sustituido en C con un grupo seleccionado independientemente de R', N o N-óxido;

A de las Fórmulas (a) a la (f) se selecciona independientemente del grupo H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo, Cl y F;

R de las Fórmulas (a) a la (f) comprende, pero no se limita a: -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO2R', -SO2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -arilo, -hetarilo, -alquilo, -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF3, -CN, -NR'SO2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO2)NR'R", -SO2NR'COR", -NO2, -CO2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF5 y -OCF3;

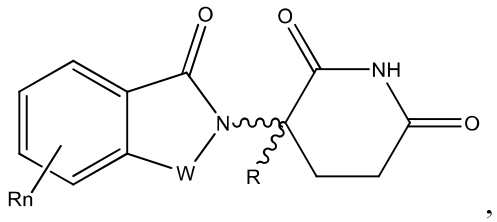
R' y R" de las Fórmulas (a) a la (f) se seleccionan independientemente de un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, heterociclilo, cada de los cuales se sustituye opcionalmente;

n de las Fórmulas (a) a la (f) es un entero de 1-10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10);

〰 de las Fórmulas (a) a la (f) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

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

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



,

Fórmula (g)

en donde:

W de la Fórmula (g) se selecciona independientemente del grupo CH_2, C=O, NH, y N-alquilo;

R de la Fórmula (g) se selecciona independientemente de un H, metilo o lineal, ramificado, opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido [por ejemplo, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido)];

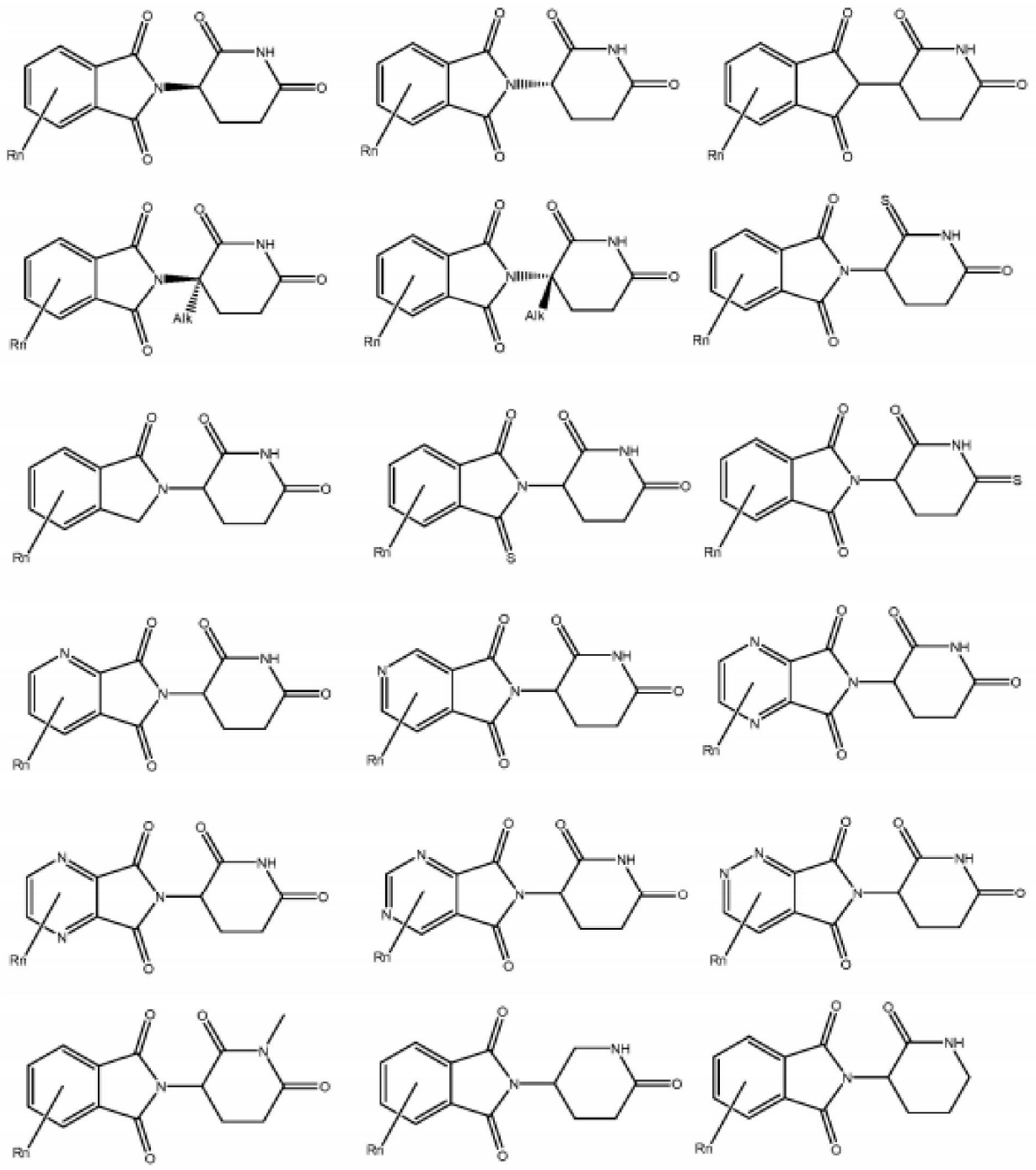
〰 de la Fórmula (g) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

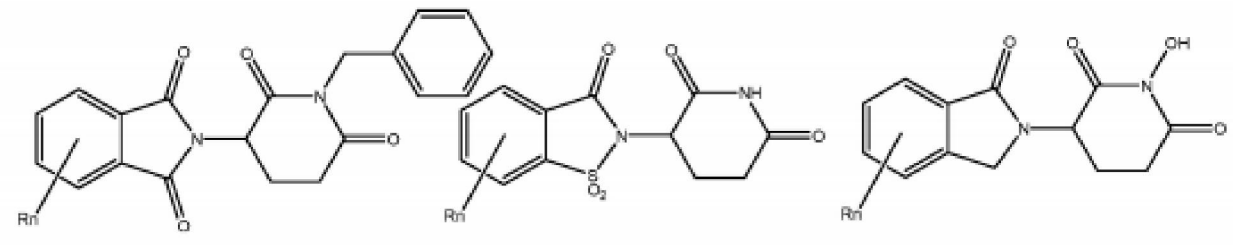
Rn de la Fórmula (g) comprende 1-4 grupos o átomos funcionales seleccionados independientemente, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, CLM (o CLM') o combinaciones de estas.

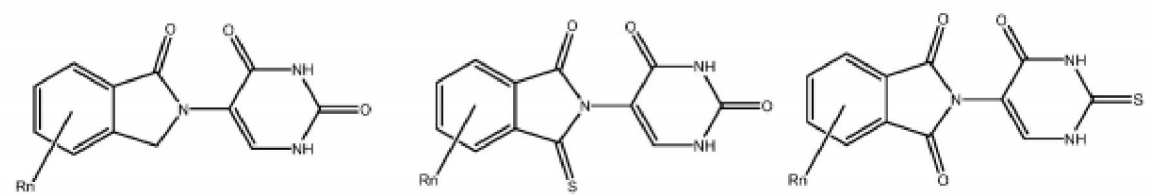
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4, A, y Rn de las Fórmulas (a) a la (g) pueden acoplarse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, CLM o CLM'.

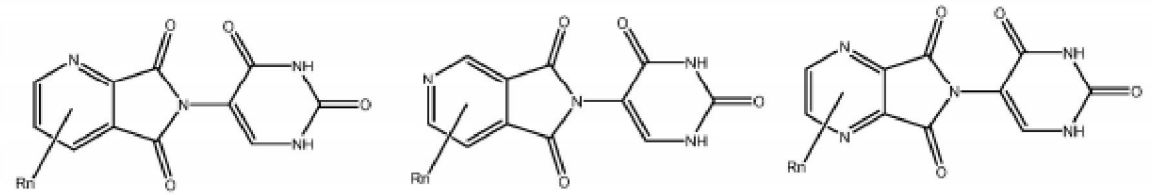
En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, Rn comprende de 1 a 4 grupos o átomos funcionales, por ejemplo, O, OH, N, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, amina, amida, o carboxi, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, CLM (o CLM') o combinaciones de estas.

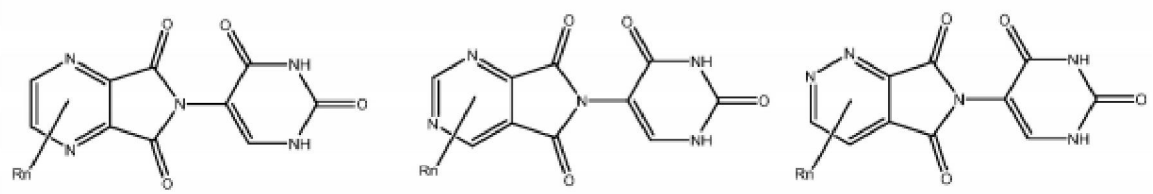
Más específicamente, los ejemplos no limitantes de las CLM incluyen aquellos mostrados más abajo, así como también, aquellas moléculas "híbridas" que surgen de la combinación de 1 o más de las diferentes características mostradas en las moléculas más abajo.

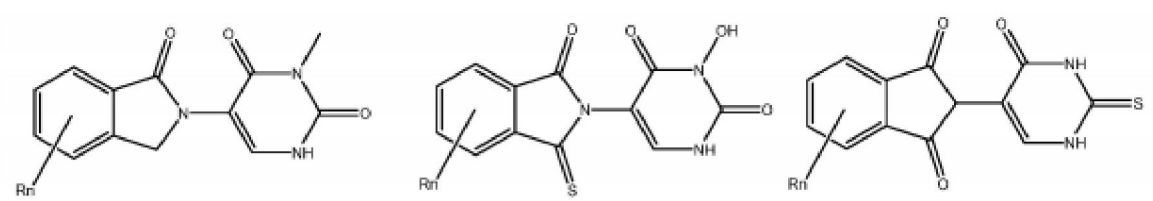


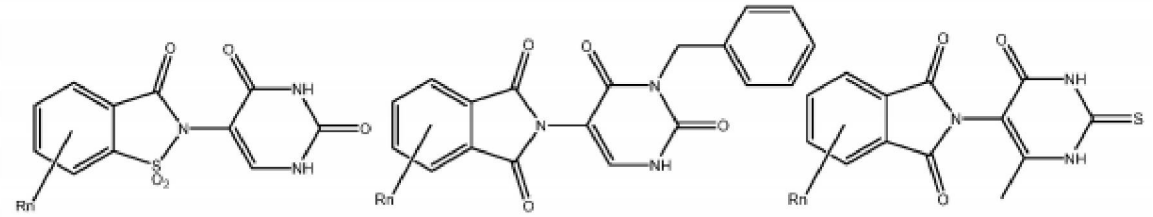


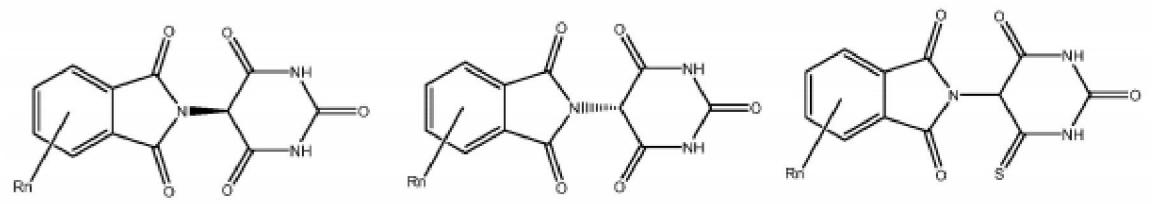


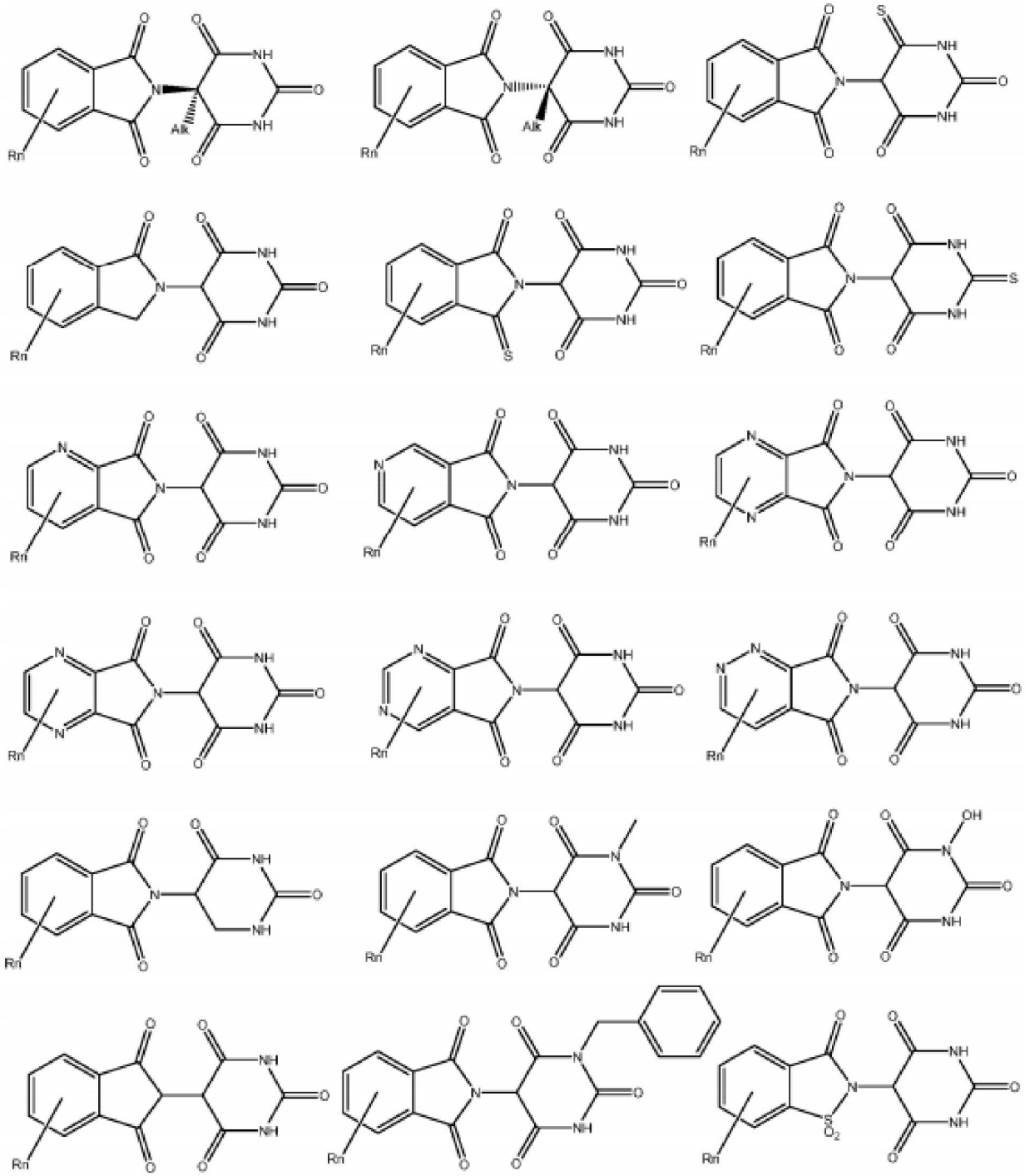


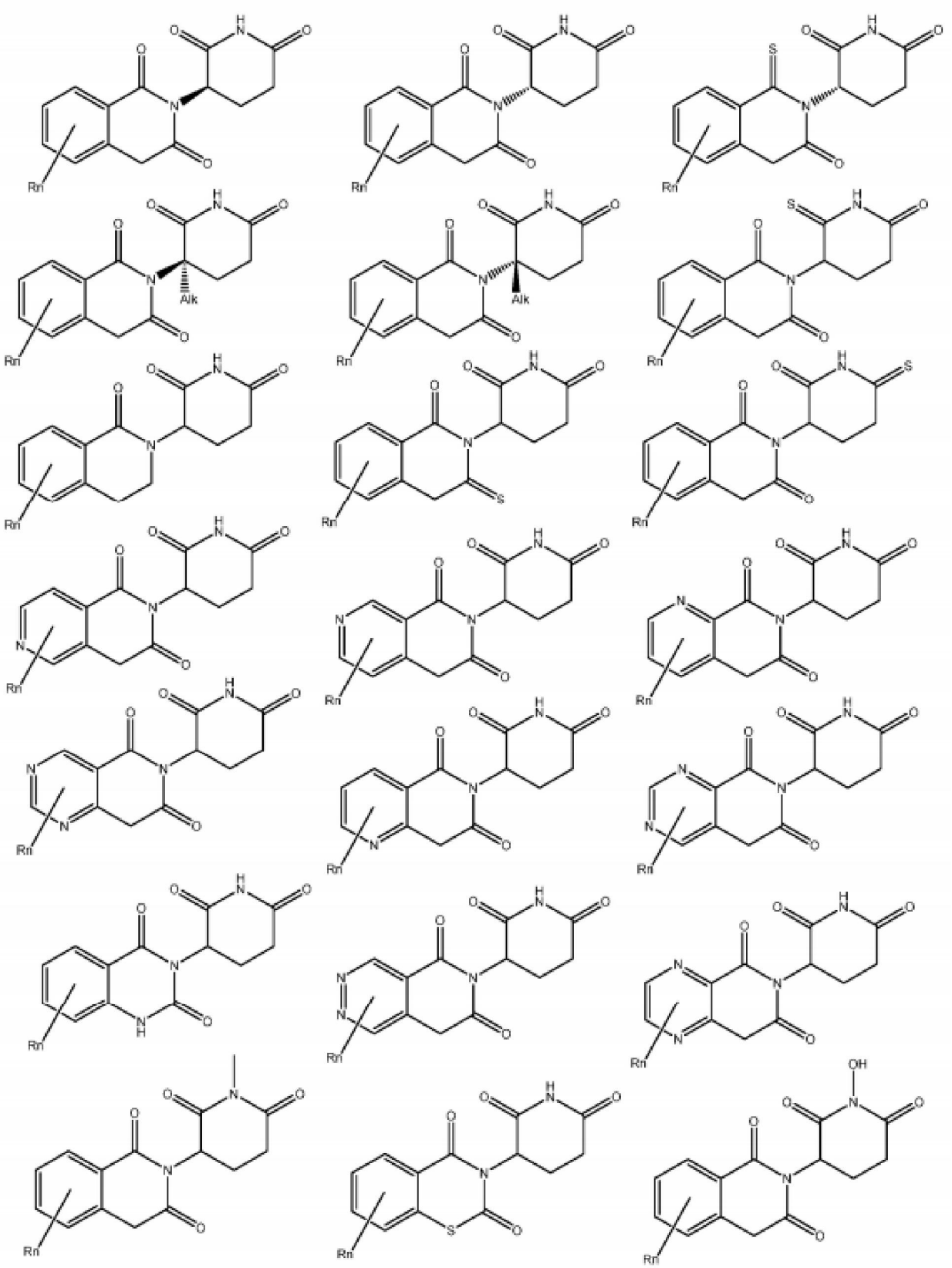


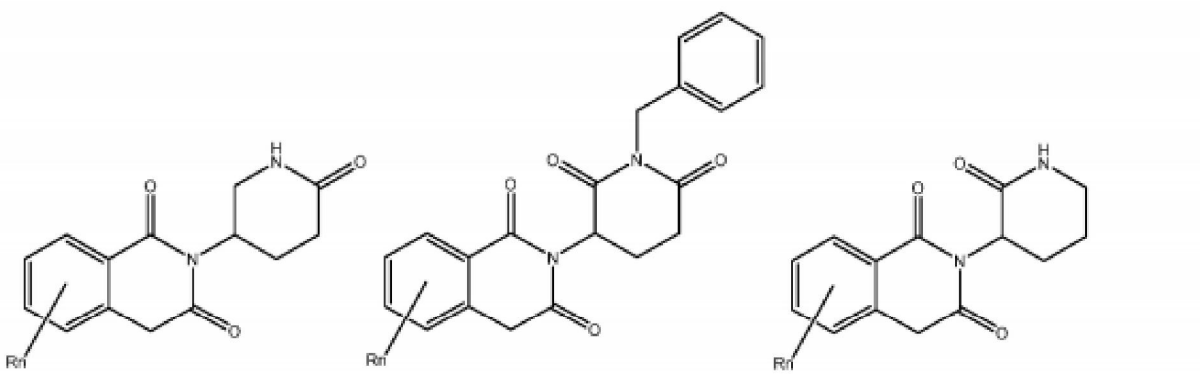


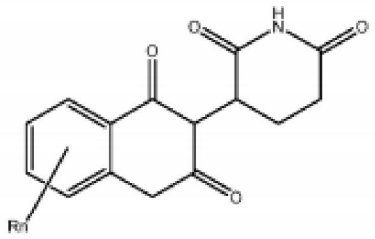


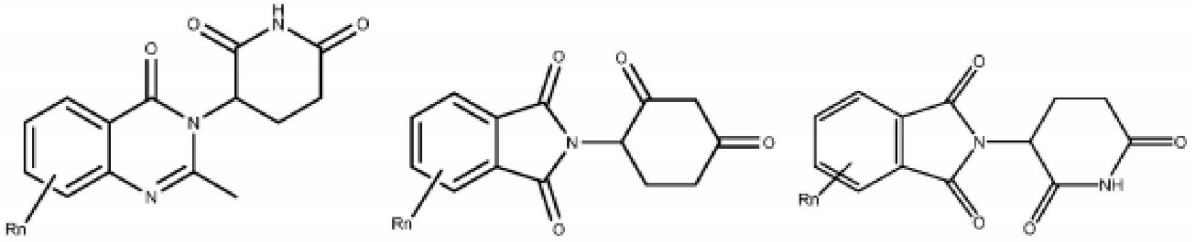


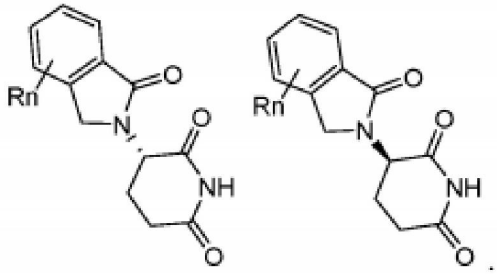


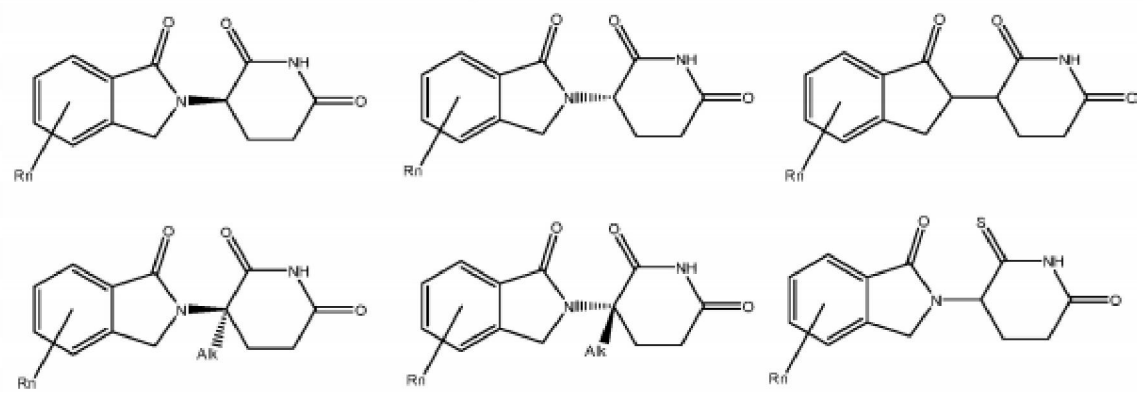


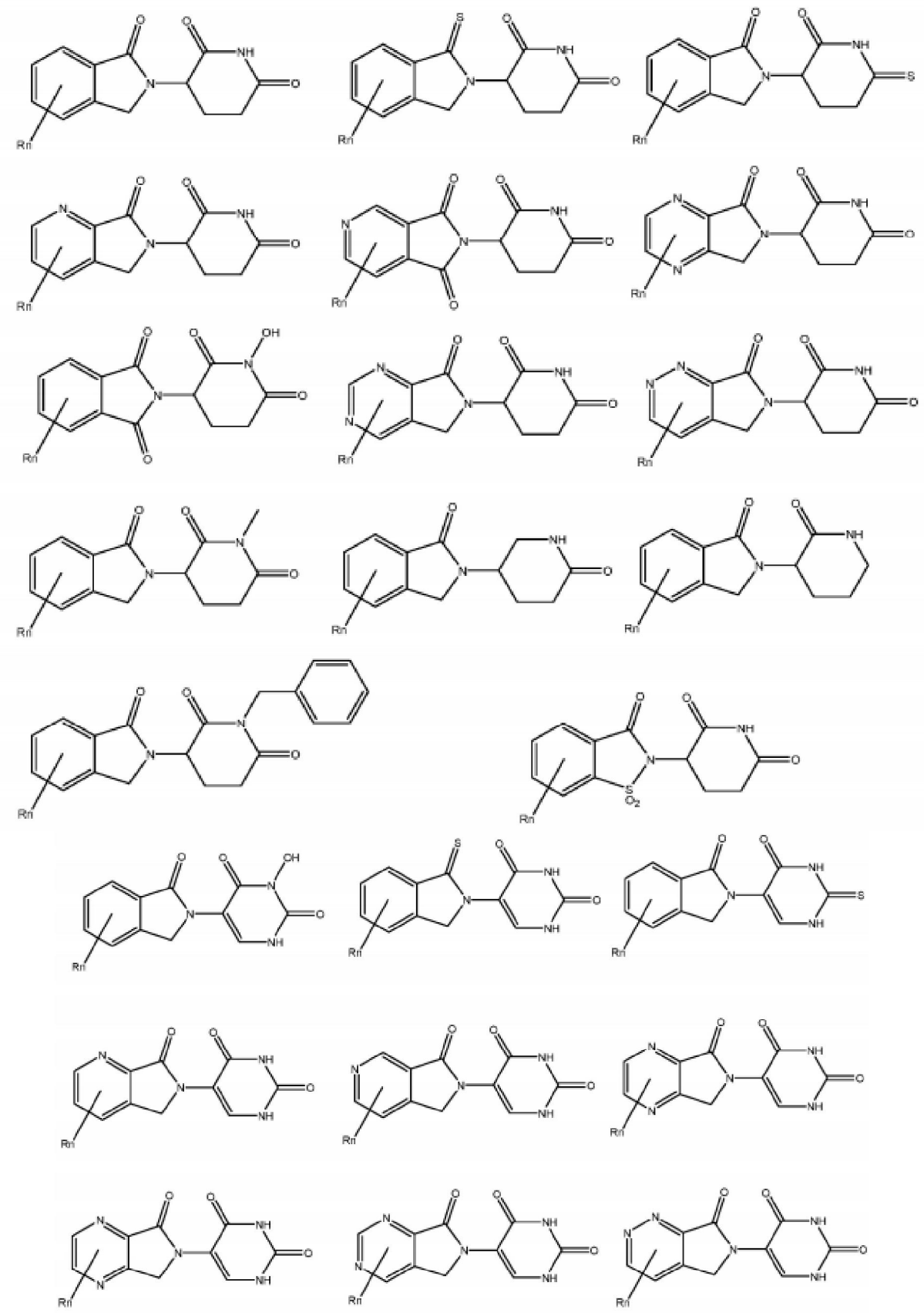


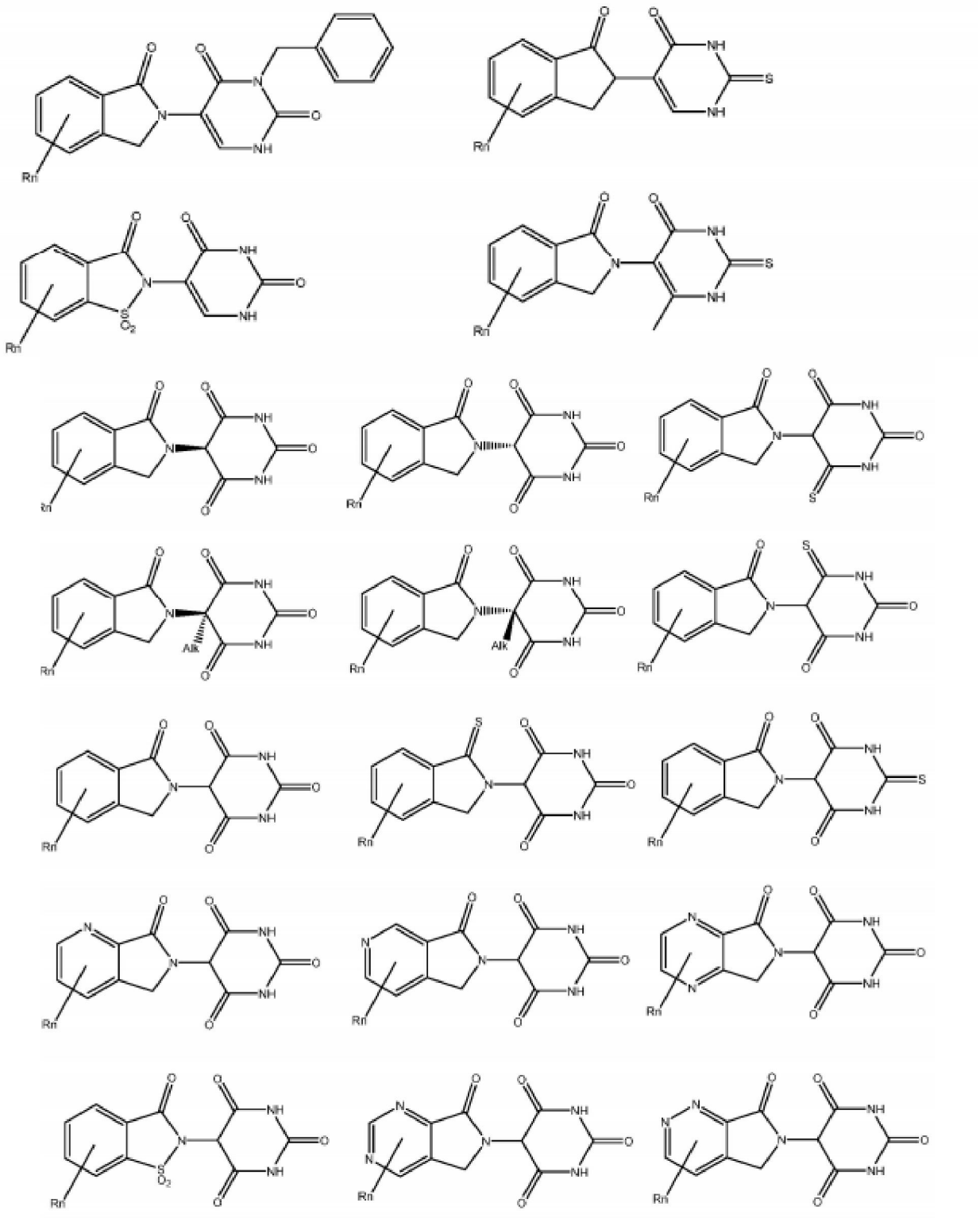


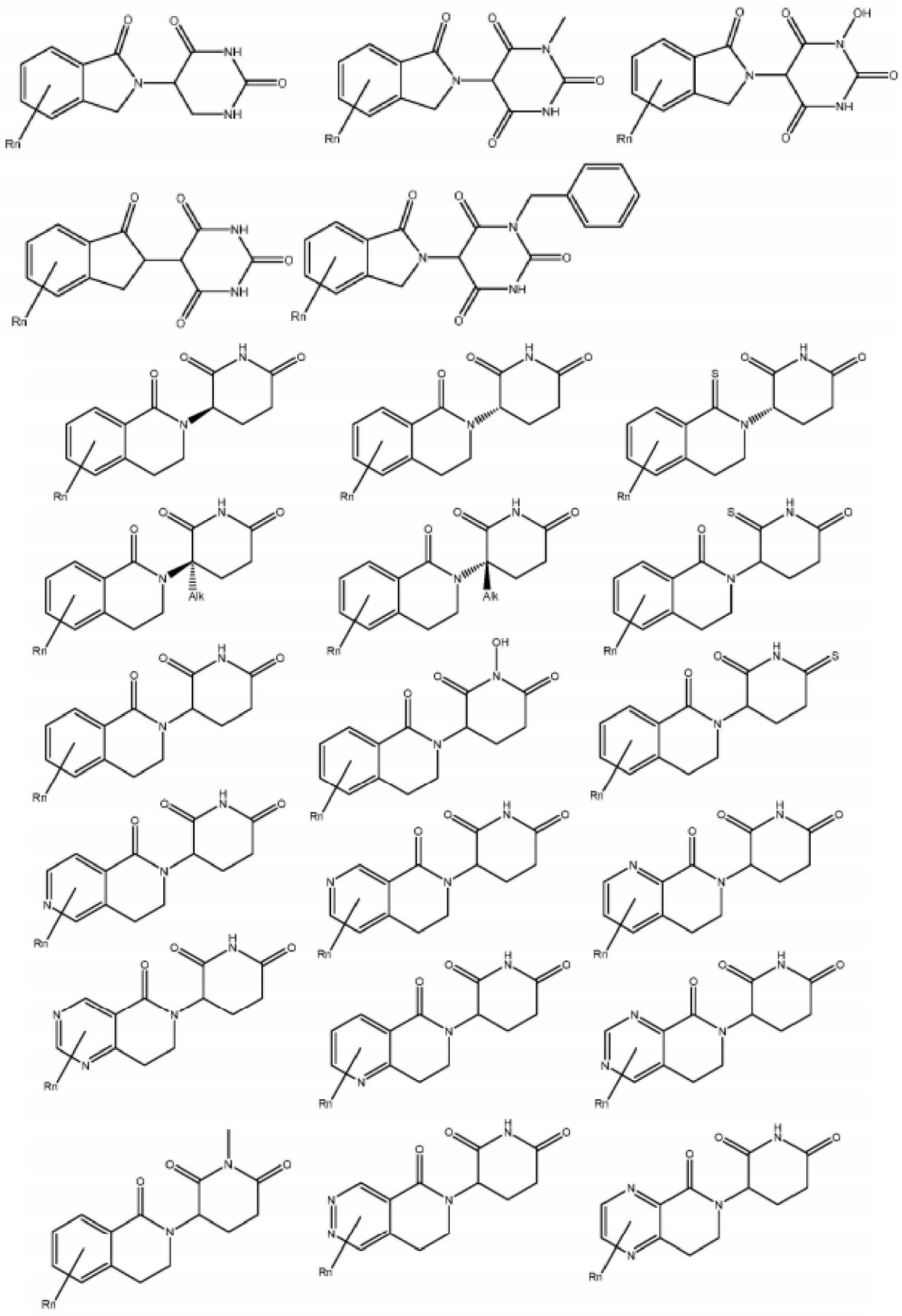


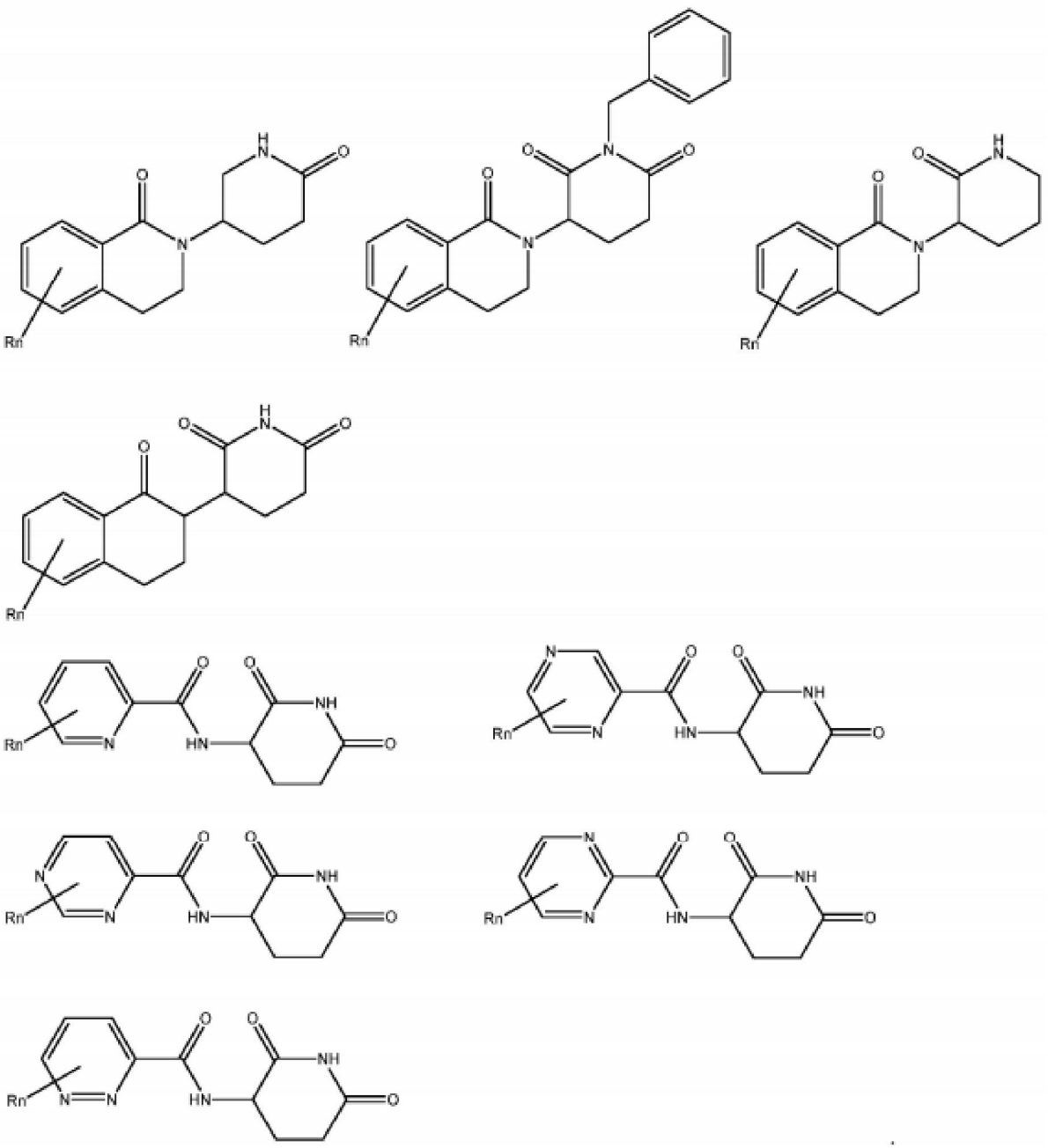




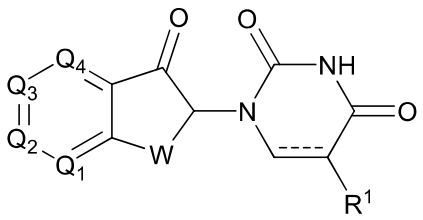




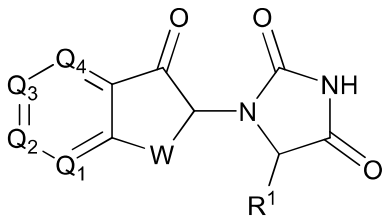




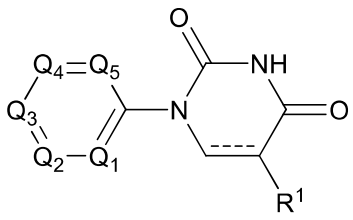
En cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción, la CLM comprende una estructura química seleccionada del grupo:



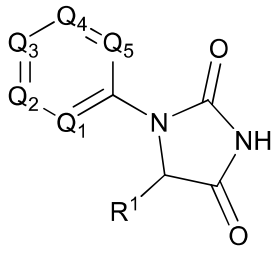
(h)



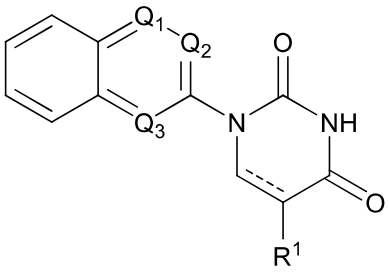
(i)



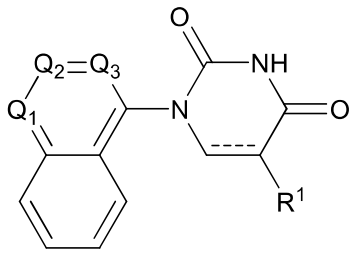
(j)



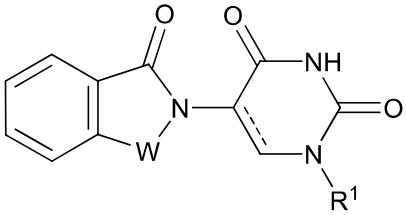
(k)



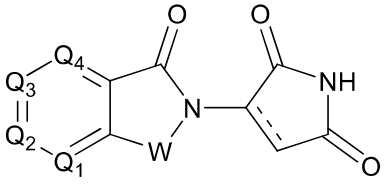
(l)



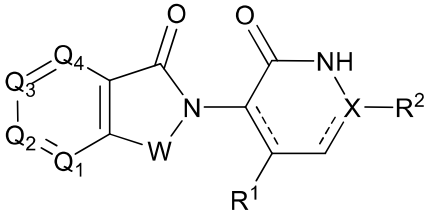
(m)



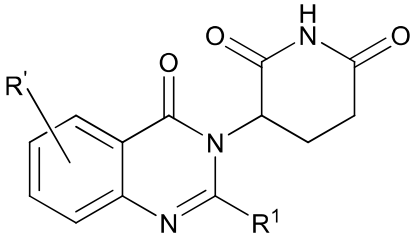
(n)



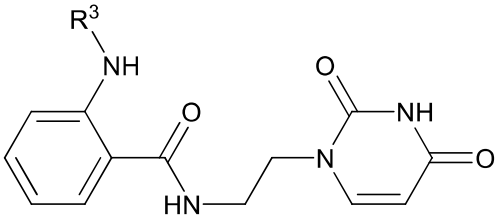
(o)



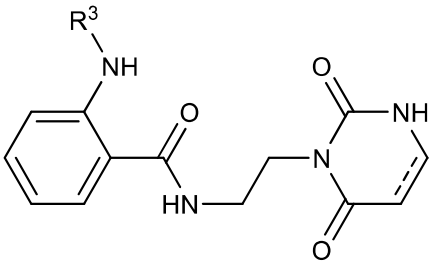
(p)



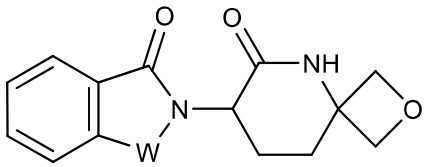
(q)



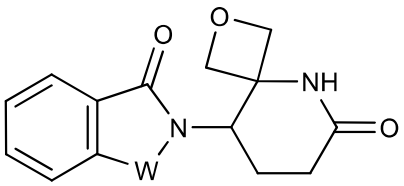
(r)



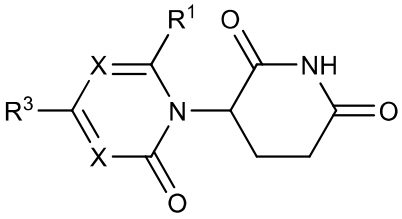
(s)



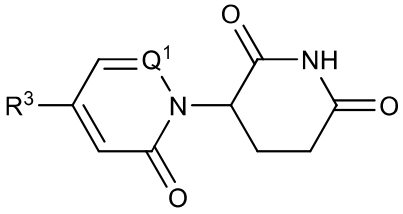
(t)



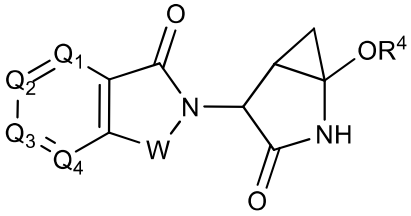
(u)



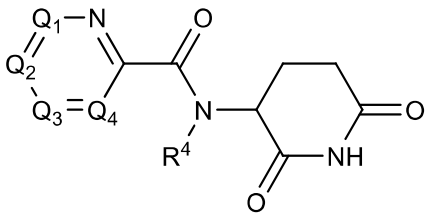
(v)



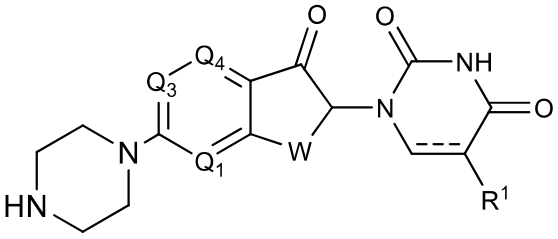
(w)



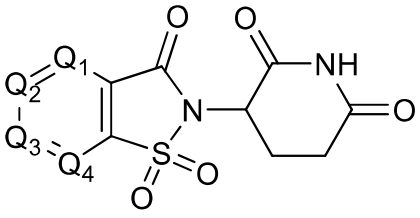
(x)



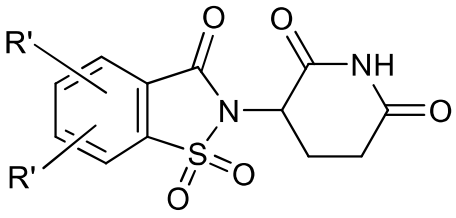
(y)



(z)



(aa)



(ab)

en donde:

W de las Fórmulas (h) a la (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 la (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) a la (ab) se selecciona de H, CN, C1-C3 alquilo;

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

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

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

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

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

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

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

$\diagup\!\!\diagup$ de las Fórmulas (h) hasta (ab) es un simple o doble enlace; y

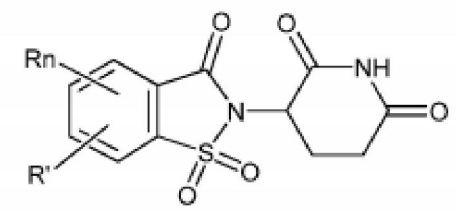
la CLM se une covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.

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) a la (ab).

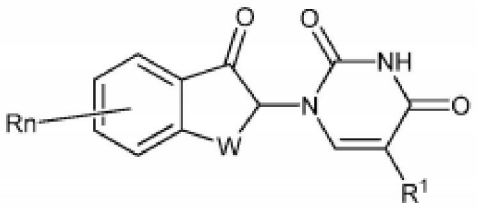
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la CLM o CLM' se une covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, una CLM, una CLM', o una combinación de estos mediante W, X, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Q_5 de las Fórmulas (h) a la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

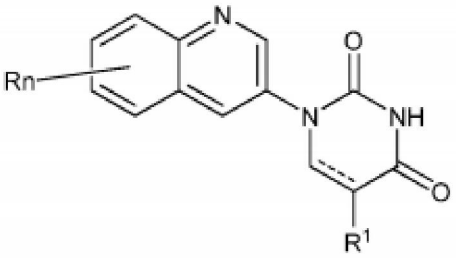
Más específicamente, los ejemplos no limitantes de CLM incluyen aquellos que se muestran más abajo, así como también, las moléculas "híbridas" o compuestos que surgen de combinar 1 o más características de los siguientes compuestos:



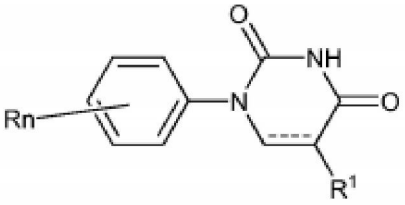
(ac)



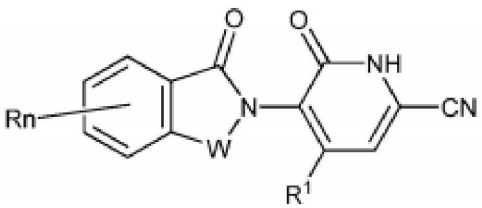
(ad)



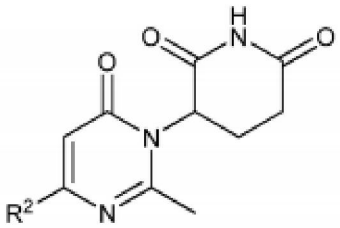
(ae)



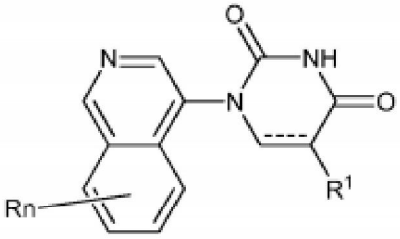
(af)



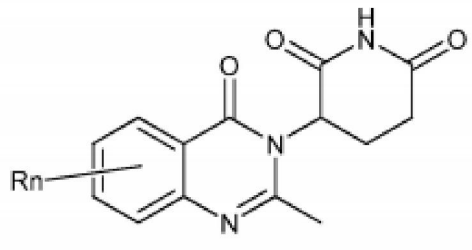
(ag)



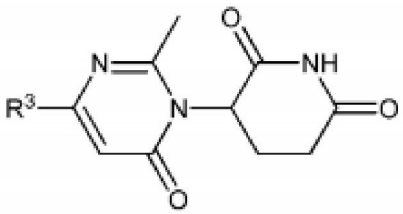
(ah)



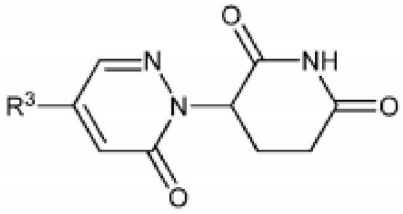
(ai)



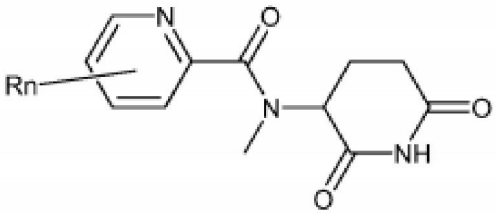
(aj)



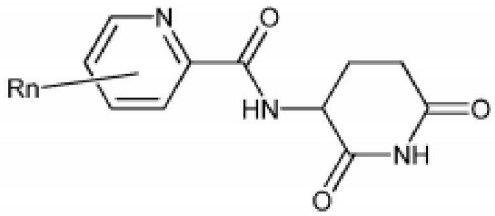
(ak)



(al)



(am)



(an)

en donde:

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

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

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

R de las Fórmulas (ac) a la (an) es H;

⩤ es un simple o doble enlace; y

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

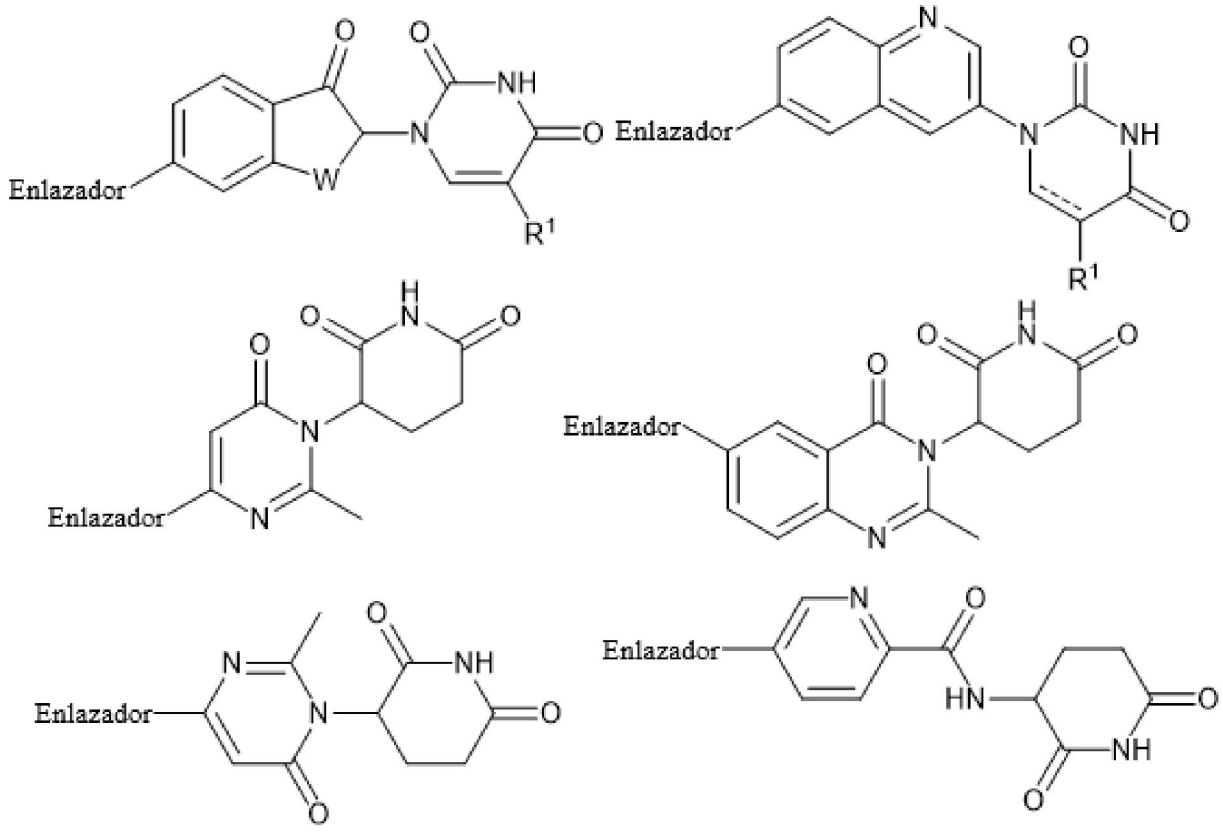
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn de las Fórmulas (ac) a la (an) pueden unirse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador el cual se une a uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

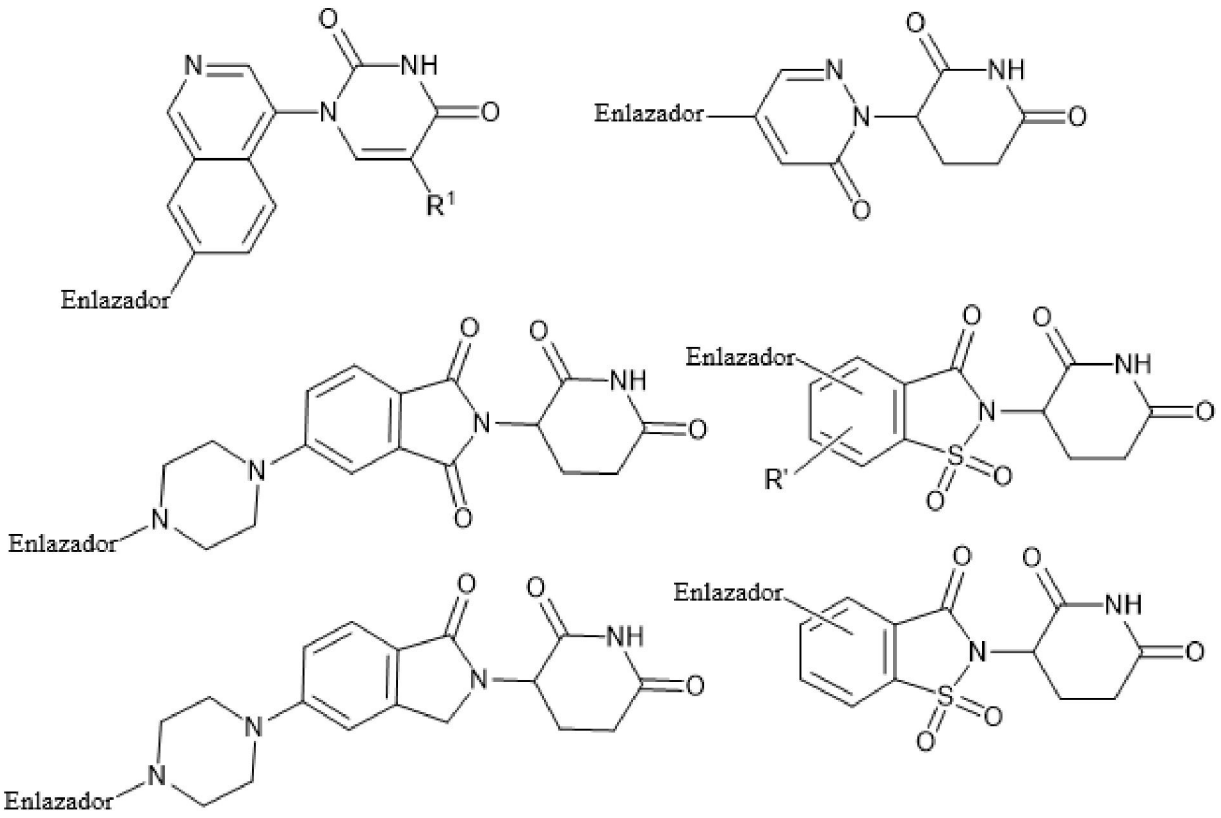
En cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción, la R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, y Rn de las Fórmulas (ac) a la (an) pueden unirse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

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) a la (an) pueden unirse covalentemente independientemente a un enlazador y/o un enlazador al que se une 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) a la (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.

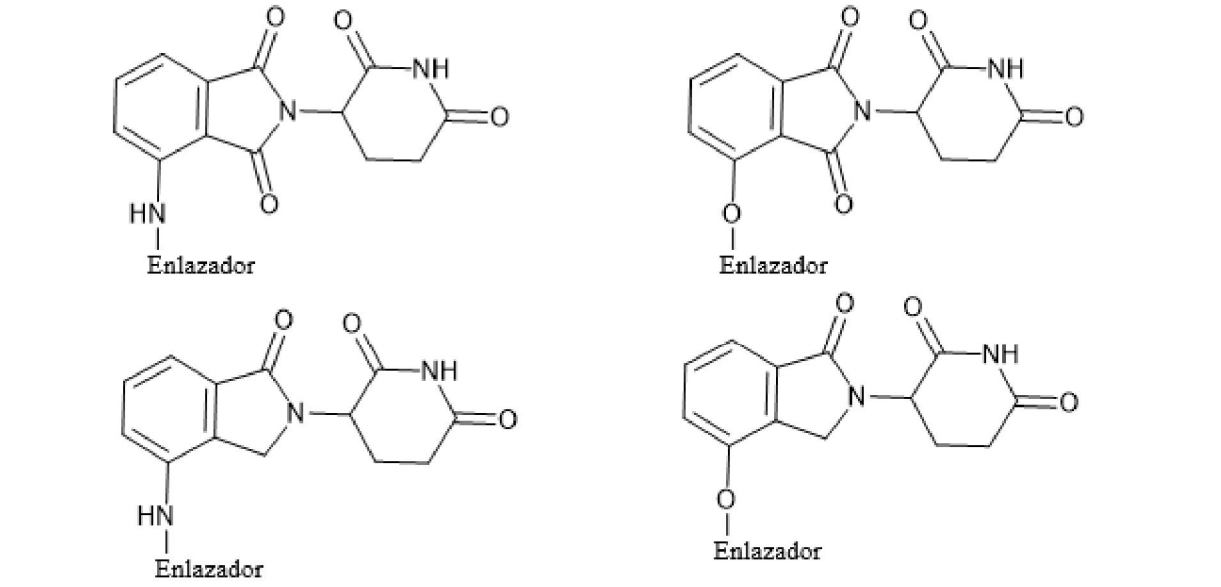
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM se selecciona de:

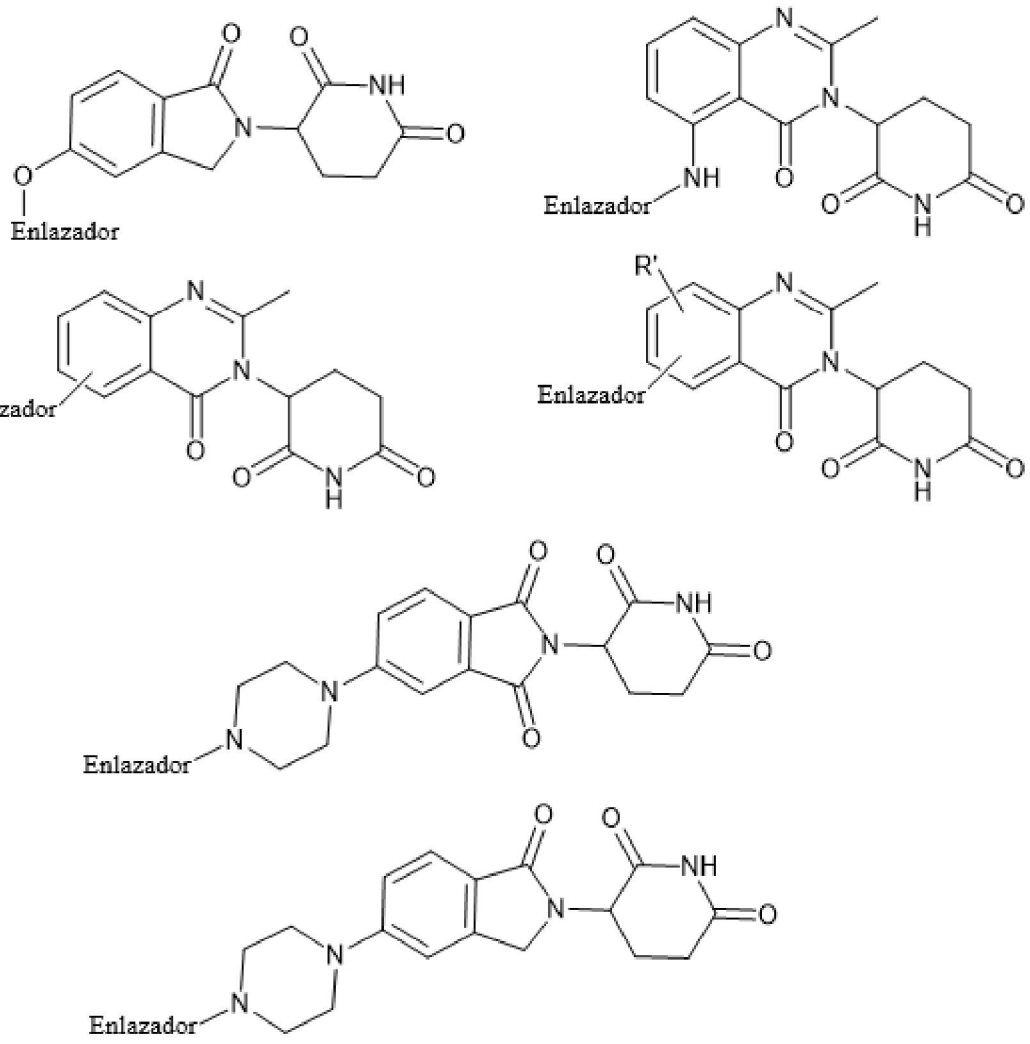




en donde R' es un halógeno y R^1 es como se describió anteriormente con respecto a las Fórmulas (h) a la (ab) o (ac) a la (an).

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:

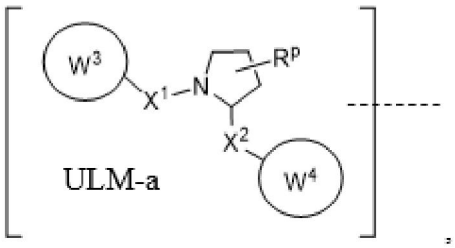




en donde R' es un halógeno.

VLM ilustrativas

En determinadas 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:

una línea de puntos discontinua indica la unión de al menos una PTM, otra ULM o VLM o MLM o ILM o CLM (es decir, ULM' o VLM' o CLM' o ILM' o MLM'), o una porción de enlazador

químico que une al menos una PTM, una ULM' o una VLM' o una CLM' o una ILM' o una MLM' al otro extremo del enlazador;

X^1, X^2 de la Fórmula ULM-a se seleccionan cada una independientemente del grupo de un enlace, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, y SO_2;

R^{Y3}, R^{Y4} de la Fórmula ULM-a se seleccionan cada uno independientemente del grupo de H, C_{1-6} alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido por grupos 0-3 R^P);

R^P de la Fórmula ULM-a es 0, 1, 2, o 3 grupos, seleccionado cada uno independientemente del grupo H, halo, -OH, C_{1-3} alquilo, C=O;

W^3 de la Fórmula ULM-a se selecciona del grupo de un –T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, –T-$N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, –T-Arilo opcionalmente sustituido, un –T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un T-biheteroarilo opcionalmente sustituido, un–T-Heterociclo opcionalmente sustituido, un –T-biheterociclo 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 de Fórmula ULM-a es C=O, R^1, R^{1a}, R^{1b};

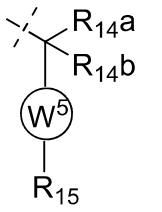
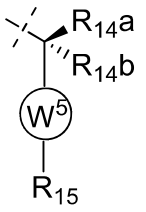
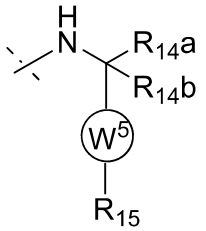
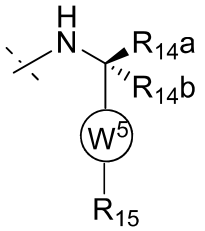
cada uno de R^1, R^{1a}, R^{1b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, grupo C_1-C_6 alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halo o grupos -OH, $R^{Y3}C=O$, $R^{Y3}C=S$, $R^{Y3}SO$, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$, $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$,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

T de la Fórmula ULM-a se une covalentemente a X^1 y 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 de halógeno, metilo, un grupo C_1-C_6 alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halógeno o -OH o una cadena lateral de un aminoácido opcionalmente sustituida;

W^4 de la Fórmula ULM-a es -NR1-T-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo -NR1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR1-T-Heterociclo opcionalmente sustituido, donde -NR1 se une covalentemente a X^2 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 grupo alquilo opcionalmente sustituido, $–(CH_2)_n$-, en donde cada uno de los grupos metilenos se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, metilo, un grupo C_1-C_6 alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos o

grupos -OH o una cadena lateral de aminoácido opcionalmente sustituida; y n es 0 a 6, con frecuencia 0, 1, 2, o 3, preferentemente 0 o 1.

En determinadas modalidades, W^4 de la Fórmula ULM-a es  ,  ,  o  , en donde R_{14a}, R_{14b}, se seleccionan cada uno independientemente del grupo de H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las modalidades, W^5 de la Fórmula ULM-a se selecciona del grupo de un fenilo o un heteroarilo de 5-10 miembros,

R_{15} de la Fórmula ULM-a se selecciona del grupo de 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);

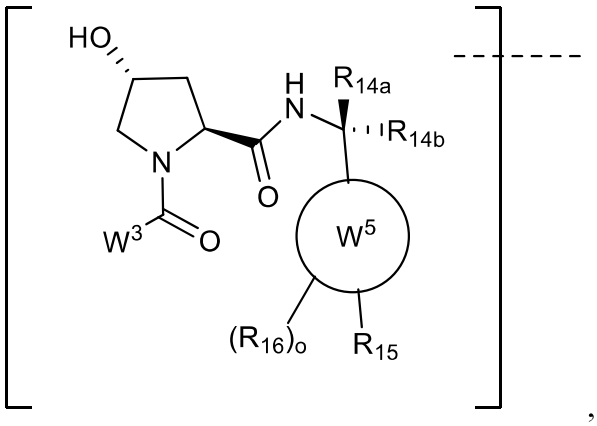
En modalidades adicionales, los sustituyentes W^4 para usar en la presente descripción incluyen, además, específicamente (y sin limitarse a los compuestos específicos descritos) los sustituyentes W^4 que se encuentran en los compuestos identificados descritos en la presente descripción. Cada uno de esos 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 determinadas modalidades adicionales, la ULM-a, se sustituye opcionalmente por grupos 0-3 R^P en la porción de pirrolidina. Cada R^P es independientemente H, halo, -OH, C1-3 alquilo, C=O.

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

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

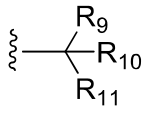
En determinadas modalidades, la ULM es VHL y se representa mediante la estructura:



,

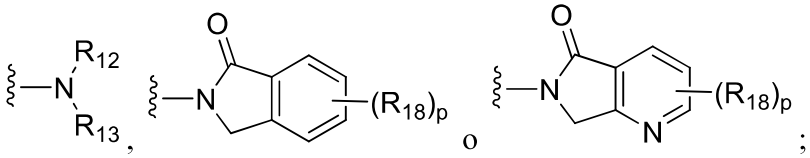
ULM-b

en donde:

W^3 de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo de un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o  ;

R_9 y R_{10} de la Fórmula ULM-b 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} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo de un heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,



;

R_{12} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo de H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo de 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} de la Fórmula ULM-b, se seleccionan cada uno independientemente del grupo de H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo de un fenilo o a heteroarilo de 5-10 miembros,

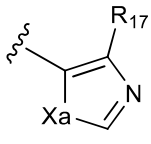
R_{15} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido;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

R_{16} de la Fórmula ULM-b se selecciona independientemente del grupo de H, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxi, o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

o de la Fórmula ULM-b es 0, 1, 2, 3, o 4;

R_{18} de la Fórmula ULM-b se selecciona independientemente del grupo de H, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y

p de la Fórmula ULM-b es 0, 1, 2, 3, o 4, y en donde la línea discontinua indica el punto de unión 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.

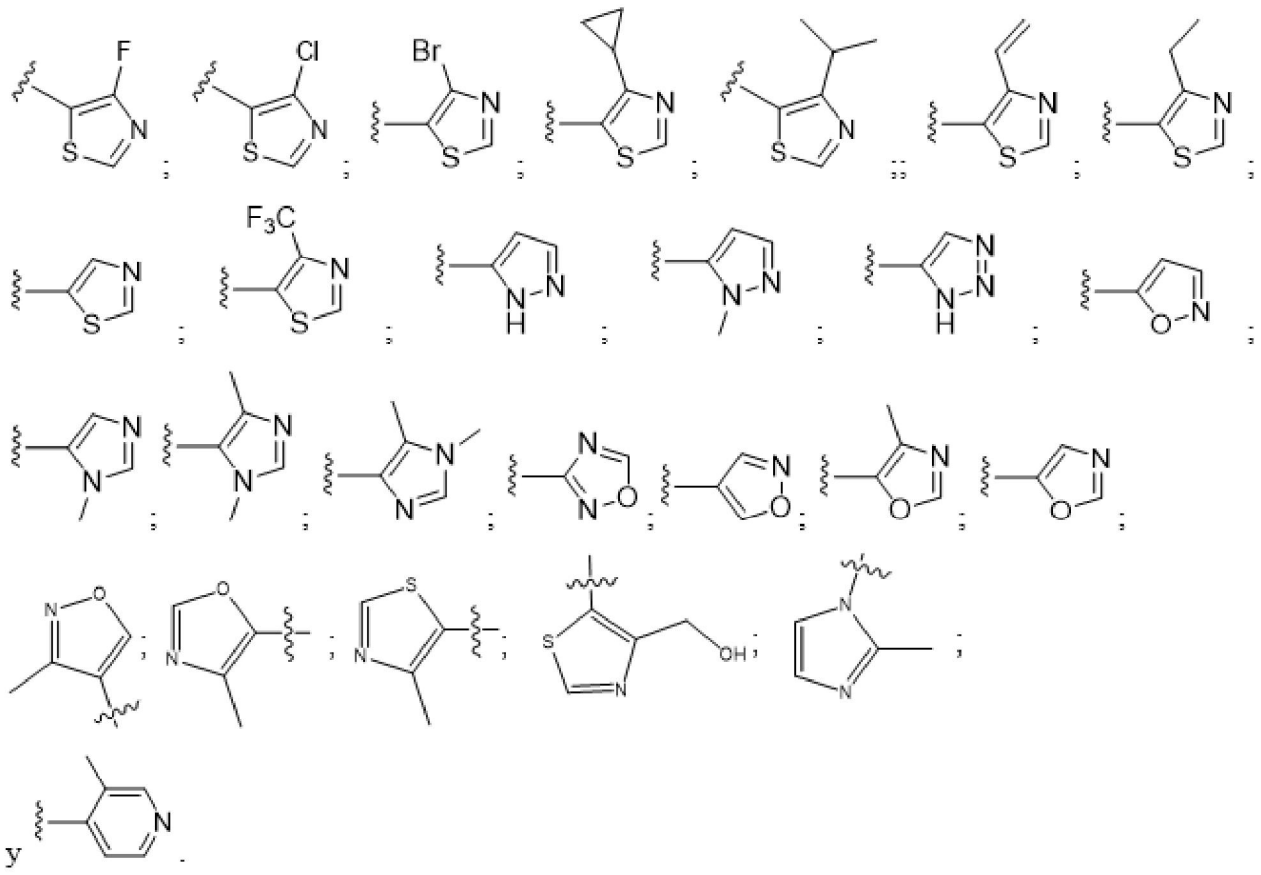
En determinadas modalidades, R_{15} de la Fórmula ULM-b es 

en donde R_{17} es H, halo,

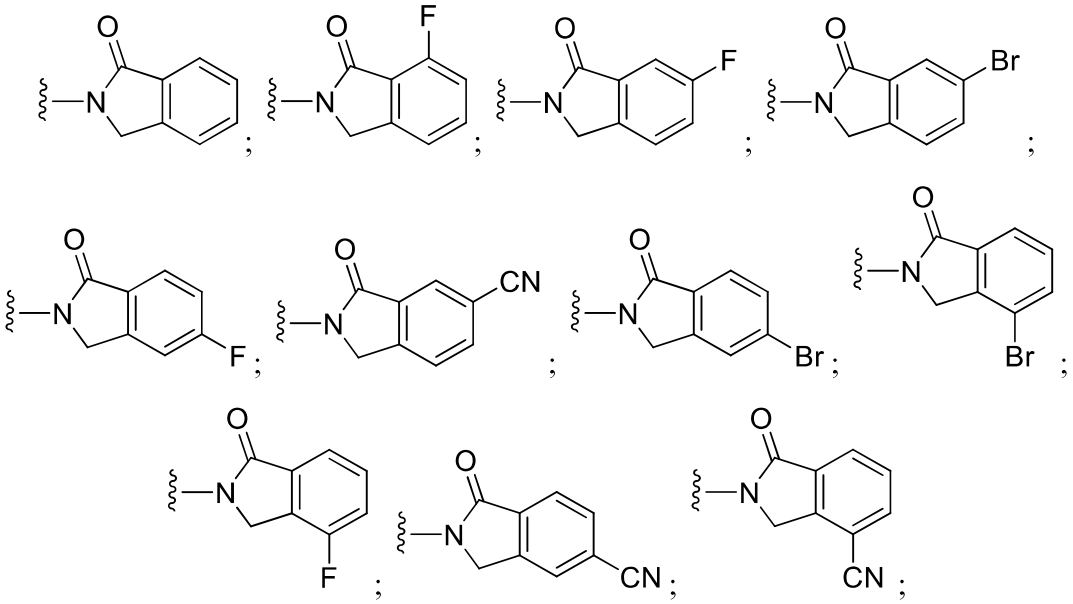
C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6}alquenilo opcionalmente sustituido, y C_{1-6}haloalquilo; y Xa es S u O.

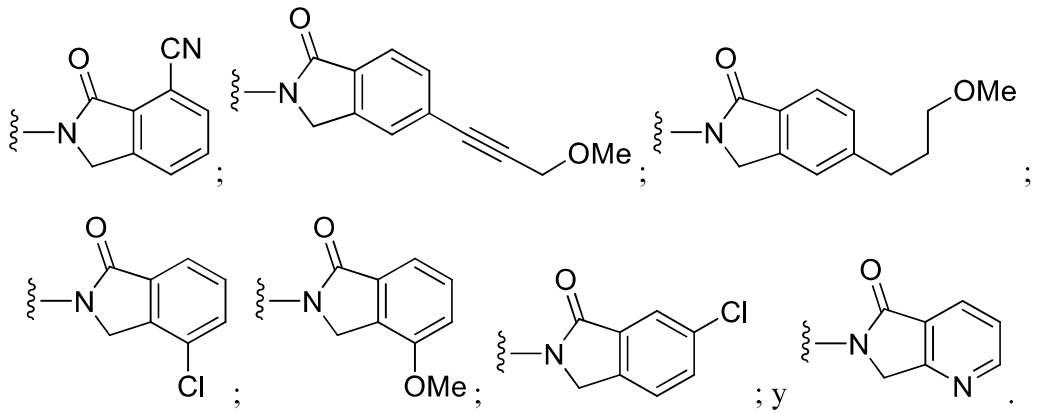
En determinadas modalidades, R_{17} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilo.

En determinadas modalidades adicionales, R_{15} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo que consiste en:

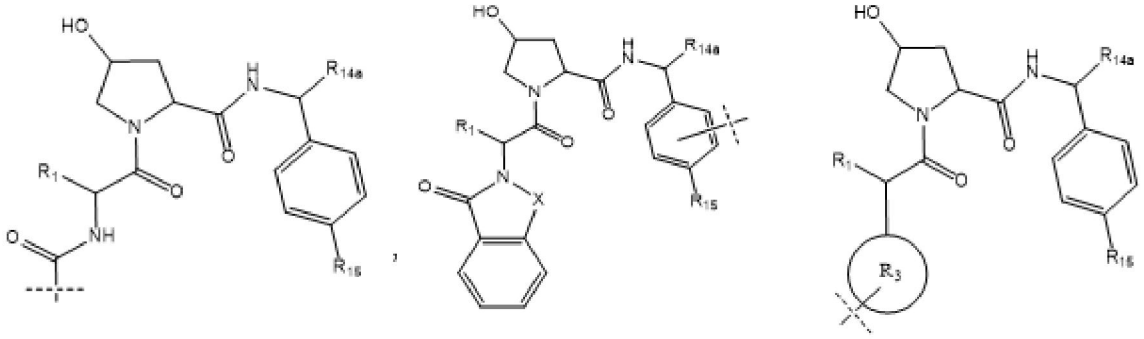


En determinadas modalidades, R_{11} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo que consiste en:





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



ULM-c ULM-d ULM-e

en donde:

R_1 de las Fórmulas ULM-c, ULM-d, y ULM-e 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} de las Fórmulas ULM-c, ULM-d, y ULM-e es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo;

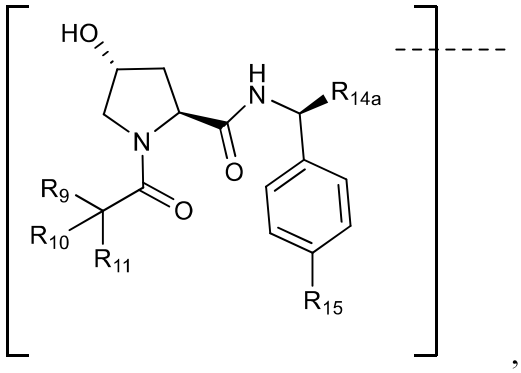
R_{15} de las Fórmulas ULM-c, ULM-d, y ULM-e se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo (cada uno opcionalmente sustituido);

X de las Fórmulas ULM-c, ULM-d, y ULM-e es C, CH_2, o C=O

R_3 de las Fórmulas ULM-c, ULM-d, y ULM-e está ausente o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

en donde la línea discontinua indica el punto de unión 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 determinadas modalidades, la ULM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



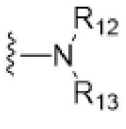
ULM-f

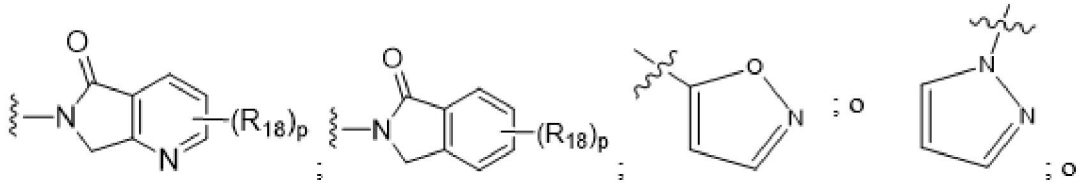
en donde:

R_{14a} de la Fórmula ULM-f es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo;

R_9 de la Fórmula ULM-f es H;

R_{10} de la Fórmula ULM-f es H, etilo, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R_{11} de la Fórmula ULM-f es  ;



heteroarilo opcionalmente sustituido;

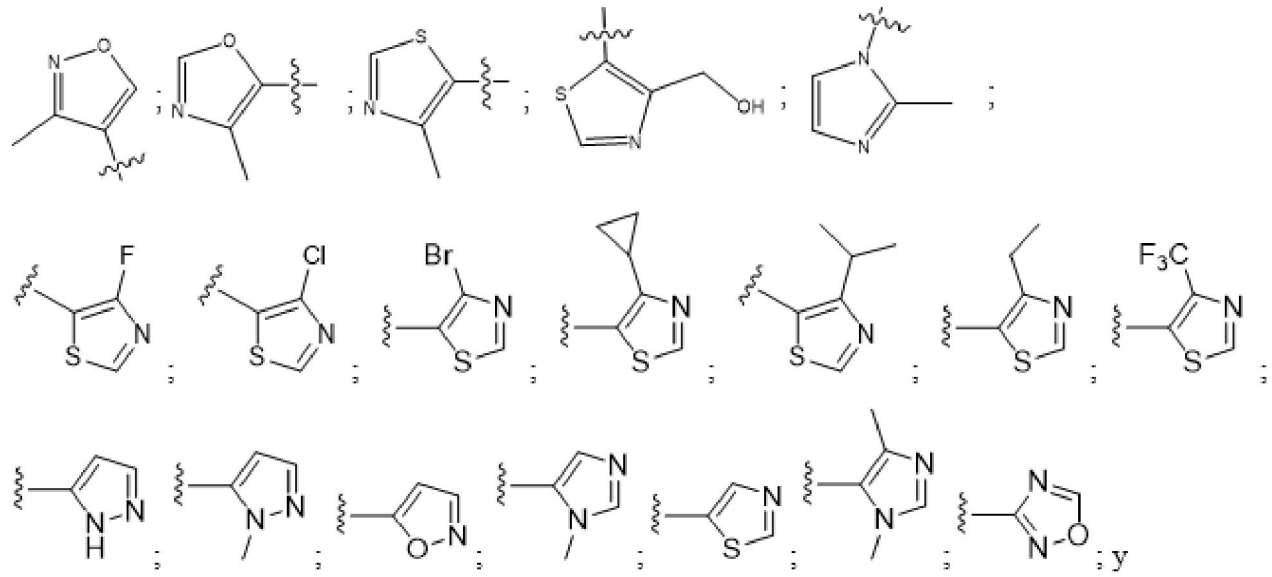
p de la Fórmula ULM-f es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R_{18} de la Fórmula ULM-f es independientemente halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador;

R_{12} de la Fórmula ULM-f es H, C=O;

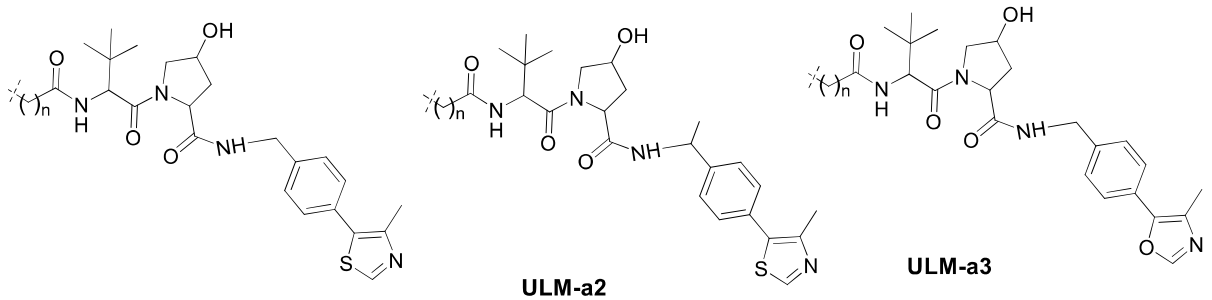
R_{13} de la Fórmula ULM-f es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido,

R_{15} de la Fórmula ULM-f se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, Cl, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido;



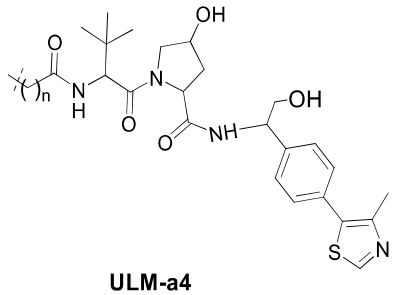
en donde la línea discontinua de la Fórmula ULM-f indica el punto de unión de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.

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

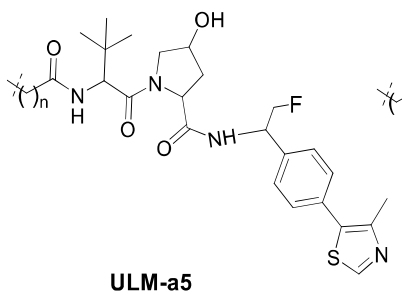


ULM-a2

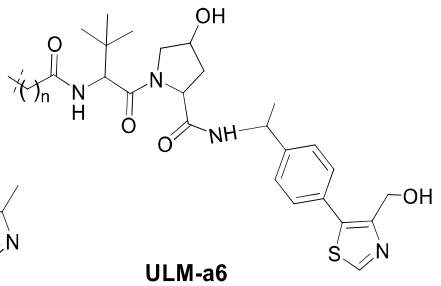
ULM-a3



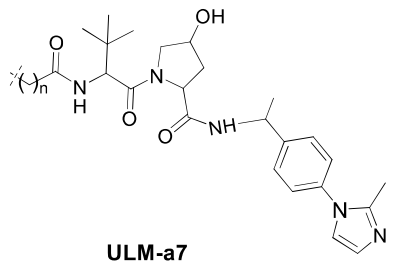
ULM-a4



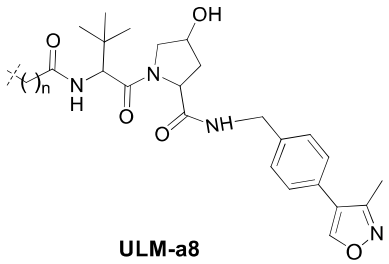
ULM-a5



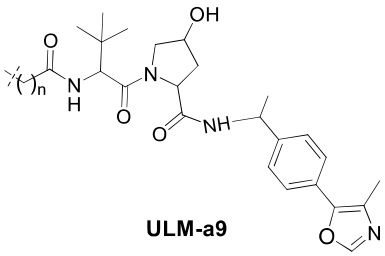
ULM-a6



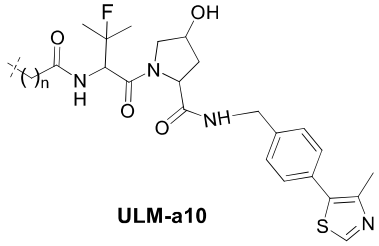
ULM-a7



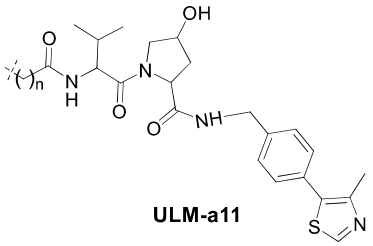
ULM-a8



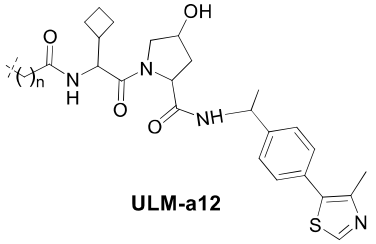
ULM-a9



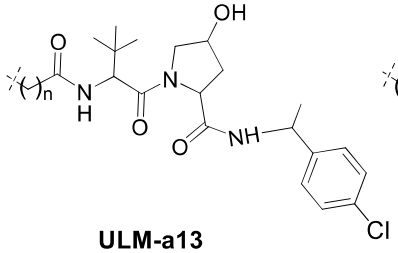
ULM-a10



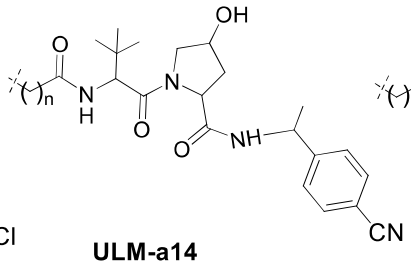
ULM-a11



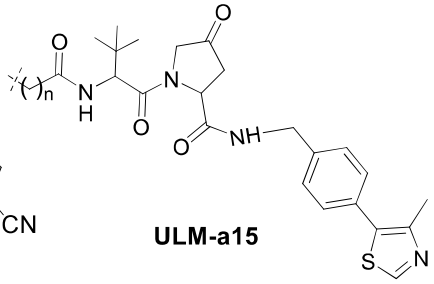
ULM-a12



ULM-a13



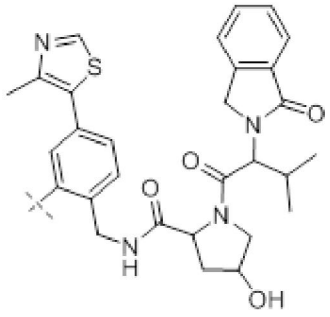
ULM-a14



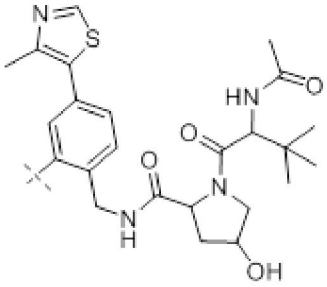
ULM-a15

en donde n es 0 o 1.

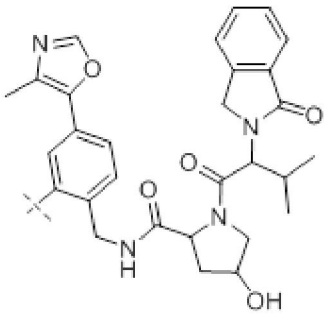
En determinadas modalidades, la ULM se selecciona de las siguientes estructuras:



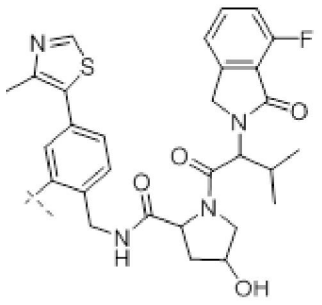
ULM-b1



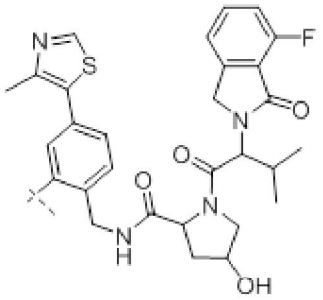
ULM-b2



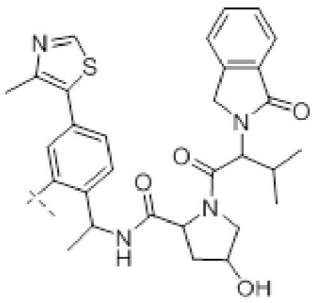
ULM-b3



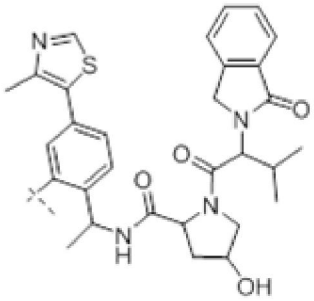
ULM-b4



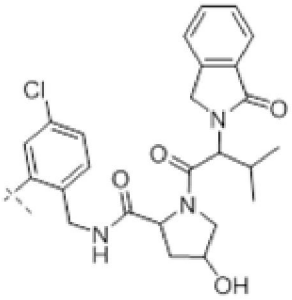
ULM-b5



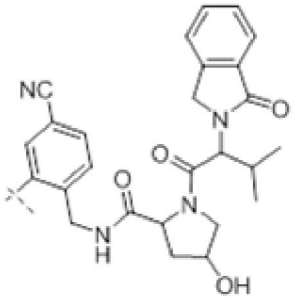
ULM-b6



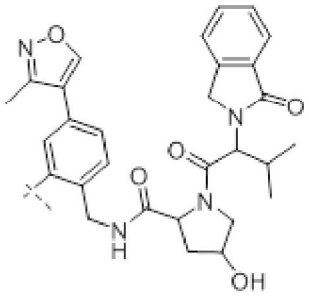
ULM-b7



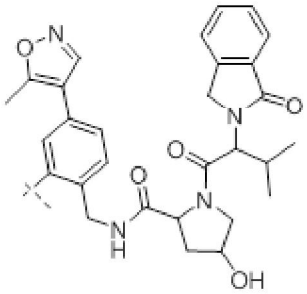
ULM-b8



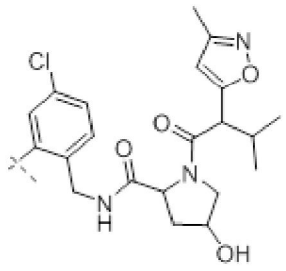
ULM-b9



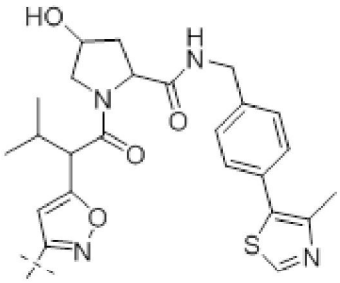
ULM-b10



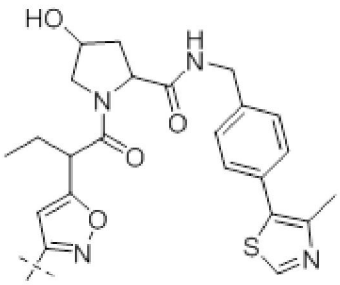
ULM-b11



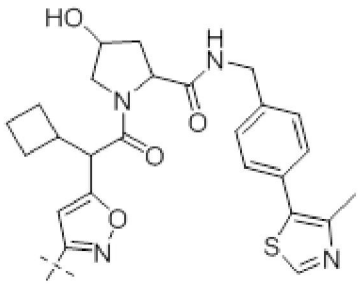
ULM-b12



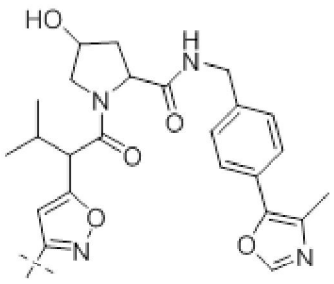
ULM-c1



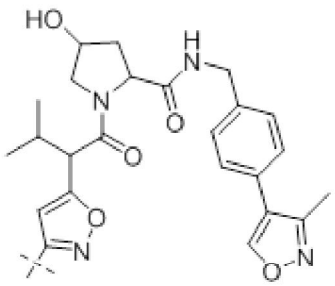
ULM-c2



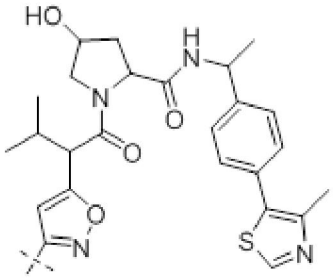
ULM-c3



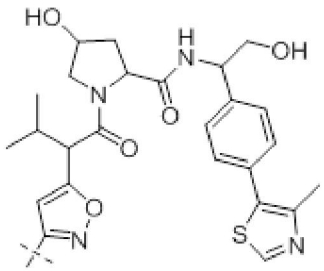
ULM-c4



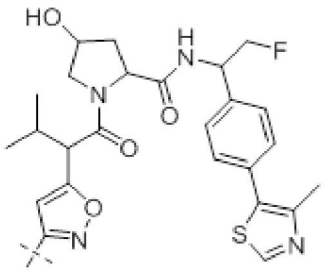
ULM-c5



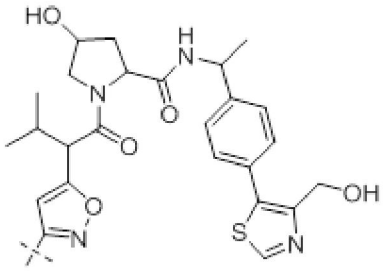
ULM-c6



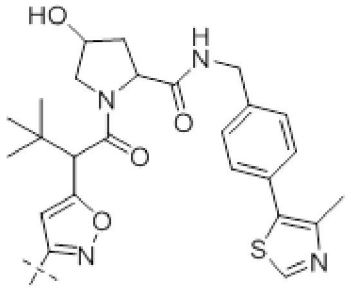
ULM-c7



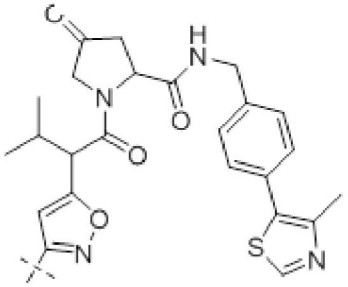
ULM-c8



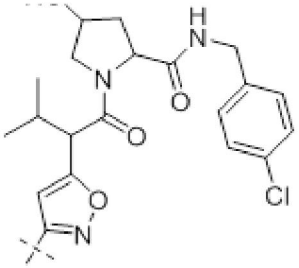
ULM-c9



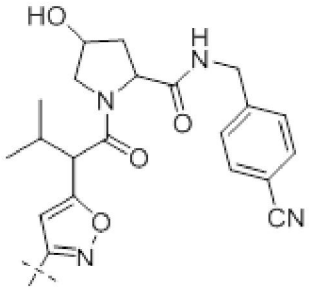
ULM-c10



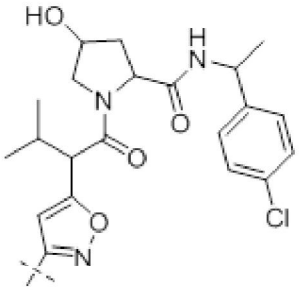
ULM-c11



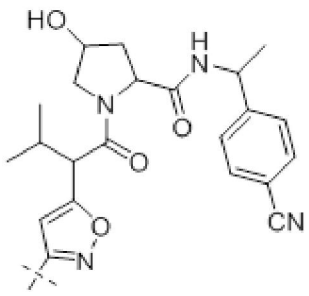
ULM-c12



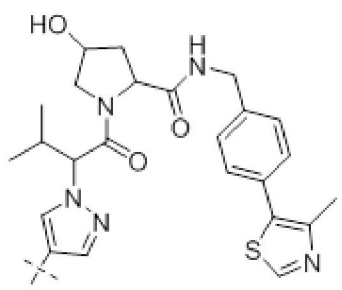
ULM-c13



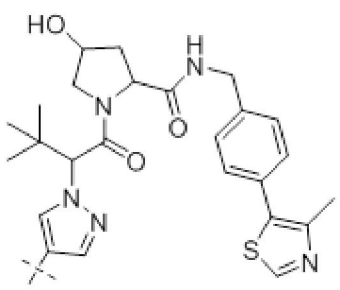
ULM-c14



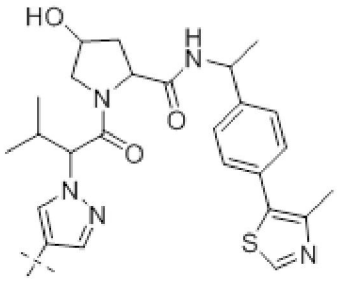
ULM-c15



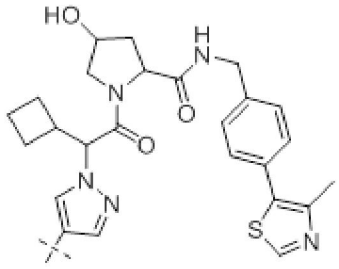
ULM-d1



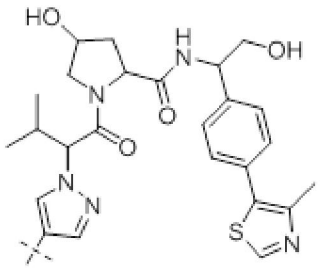
ULM-d2



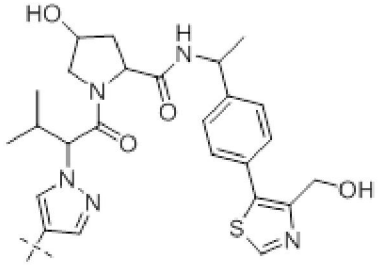
ULM-d3



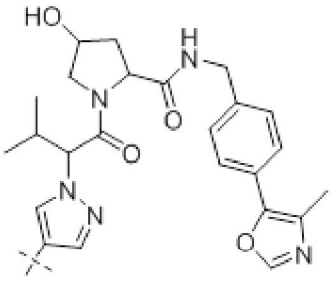
ULM-d4



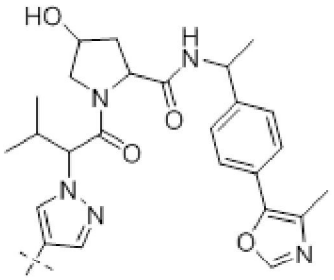
ULM-d5



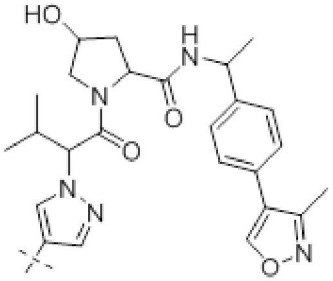
ULM-d6



ULM-d7



ULM-d8



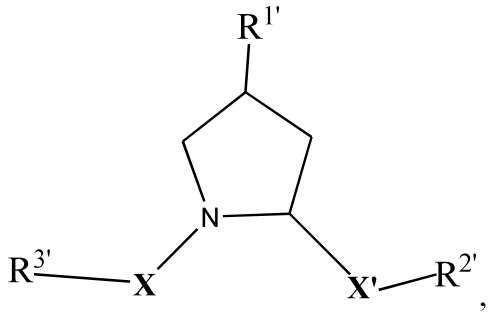
ULM-d9

en donde el anillo fenilo en la ULM-a1 a la ULM -a15, ULM -b1 a la ULM-b12, ULM-c1 a la ULM-c15 y ULM-d1 a la ULM-d9 se sustituye opcionalmente con grupos flúor, alquilo inferior y alcoxi, y en donde la línea discontinua indica el punto de unión de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que une al menos a una PTM o una ULM' o ambas a la ULM-a.

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

En determinadas modalidades, el grupo hidroxilo en el anillo de pirrolidina de ULM-a1 a la ULM-a15, ULM-b1 a la ULM-b12, ULM-c1 a la ULM-c15 y ULM-d1 a la ULM-d9, respectivamente, comprende 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 C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$OH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$SH opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, grupo $(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido que contiene una porción epóxido WCOCW donde cada W es independientemente H o un grupo C_1-C_3 alquilo, un -$(CH_2)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquilo) 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)-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-O-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 alkyl), un -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquilo) 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-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2CH_2)_n$NHC(O)-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_n$C(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 C_1-C_6 alquilo que puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (preferentemente flúor);

R_S de ULM-g es un grupo C_1-C_6 alquilo, 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 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 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 $-X^{R2'}$-alquilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R2'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R2'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un $-X^{R2'}$- Heterociclo 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 –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-alquilo, un grupo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Heterociclo' opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo -$X^{R3'}$- alquilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Heterociclo opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;

R_{1N} y R_{2N} de ULM-g son cada una independientemente H, C_1-C_6 alquilo 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 –$CH_2)_n$- opcionalmente sustituido, –$CH_2)_n$-$CH(X_v)=CH(X_v)$- (cis o trans), –$CH_2)_n$-CH≡CH-, -$(CH_2CH_2O)_n$- o un grupo C_3-C_6 cicloalquilo, donde X_v es H, un halo o un grupo C_1-C_3 alquilo 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;

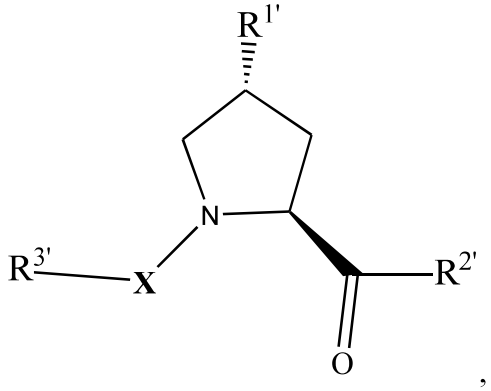
cada u de ULM-g es independientemente 0 o 1;

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

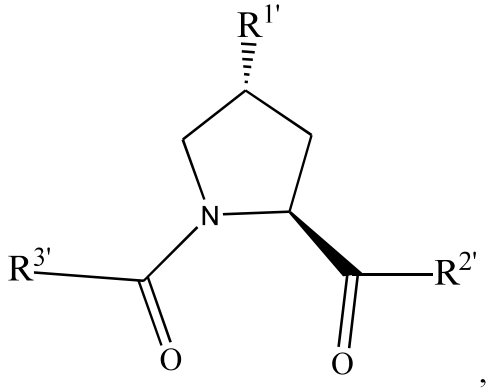
en donde:

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

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 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

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

En aspectos adicionales preferidos de la descripción, $R^{1'}$ de ULM-g a la 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 $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6) alquilo, $-(CH_2)_nCOOH$, $-(CH_2O)_nH$, un $-(CH_2)_nOC(O)-(_1-C_6$ alquilo) opcionalmente sustituido, o un $-(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6 alquilo) 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');

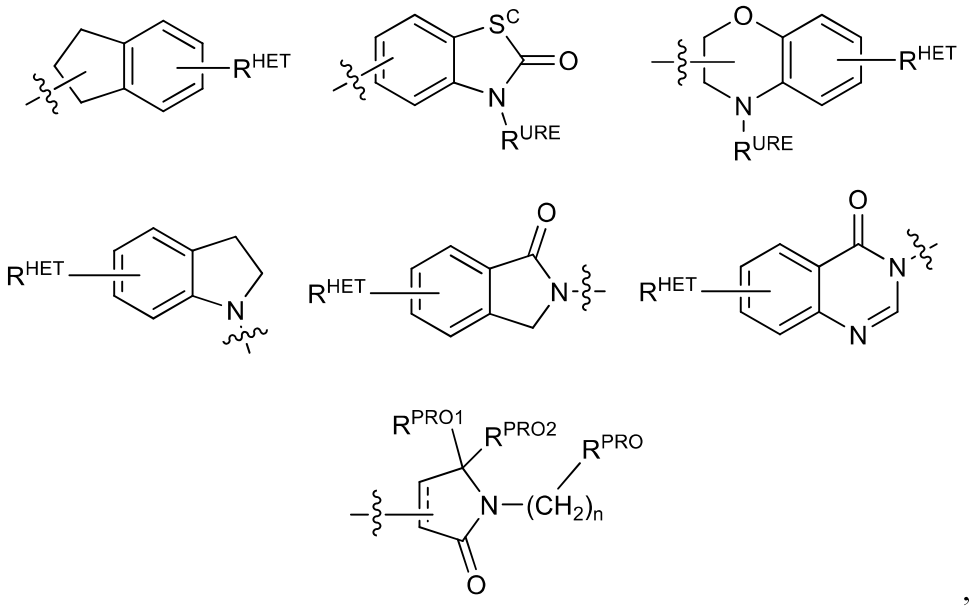
X y X', cuando están presentes, de ULM-g y ULM-h son, preferentemente, un grupo C=O, C=S, -S(O) o un grupo $S(O)_2$, con mayor preferencia un grupo C=O;

$R^{2'}$ de ULM-g a la 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 C_1-C_3 alquilo, 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 grupo –$(OCH_2CH_2)_n$-, de los cuales todos los grupos se sustituyen opcionalmente.

Los grupos arilo preferidos para $R^{2'}$ de ULM-g a la 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 y/o sustituido opcionalmente con un un halógeno (preferentemente F o Cl), una amina, monoalquil- o dialquil amina (preferentemente, dimetilamina), F, Cl, OH, COOH, C_1-C_6 alquilo, preferentemente CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, o grupo 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 sustituido opcionalmente con al menos uno de los grupos 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 a la ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

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

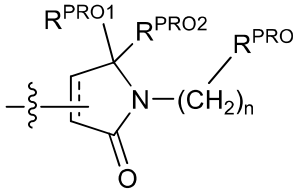
R^{SS} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente, F o Cl), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos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

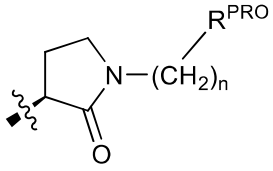
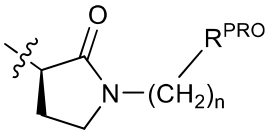
R^{URE} de ULM-g a la ULM-i es H, un C_1-C_6 alquilo (preferentemente H o C_1-C_3 alquilo) o un –C(O)(C_1-C_6 alquilo) cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres halógenos, preferentemente grupos fluor, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido,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

R^{PRO} de ULM-g a la ULM-i es H, C_1-C_6 alquilo 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 C_1-C_3 alquilo, 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 la 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.

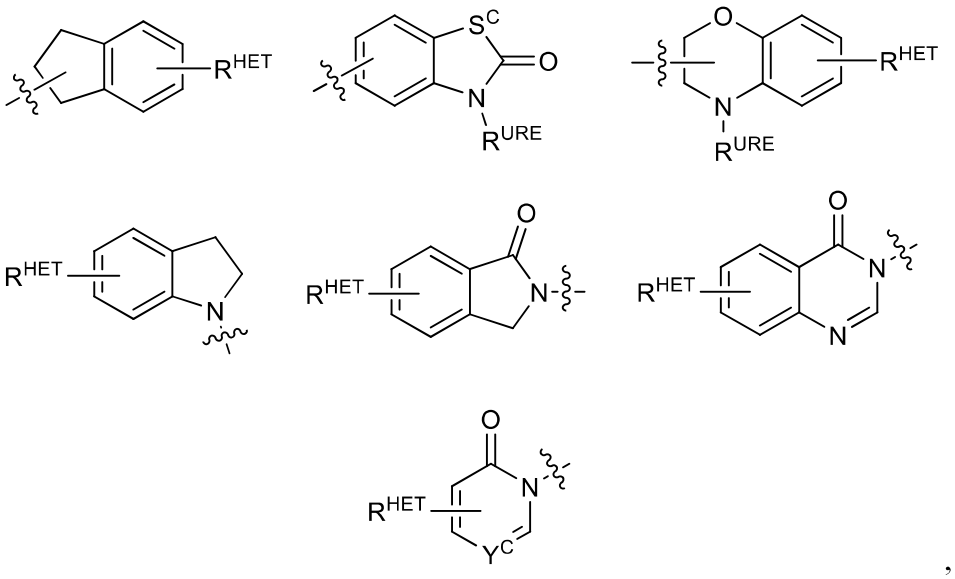
En determinados aspectos preferidos,  desde ULM-g a la ULM-i es un

 o  grupo,

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

Los grupos heteroarilos preferidos para $R^{2'}$ de ULM-g a la 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 a la ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

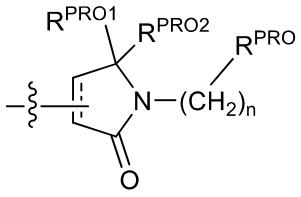
R^{HET} de ULM-g a la ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(C_1-C_6alquilo) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno 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 a la ULM-i es H o un grupo C_1-C_6 alquilo (preferentemente, C_1-C_3 alquilo);

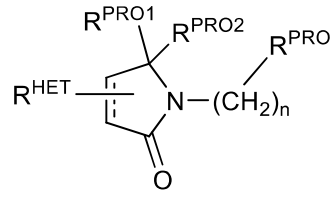
R^{SS} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente, F o Cl), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos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

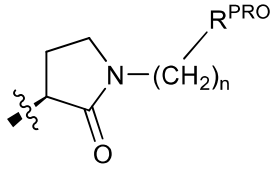
R^{URE} de ULM-g a la ULM-i es H, un C_1-C_6 alquilo (preferentemente H o C_1-C_3 alquilo) o un –C(O)(C_1-C_6 alquilo), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente, grupos fluor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por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

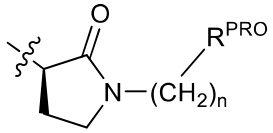
Y^C de ULM-g a la ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), C_1-C_6alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo CF_3), O(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido (preferentemente 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 C_1-C_6 alquilo (preferentemente, C_1-C_3alquilo), 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 a la 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 a la ULM-i es H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituidos;

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

cada n de ULM-g a la ULM-i es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 (con frecuencia 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 sustituyentes preferidos $R^{2'}$ de ULM-g a la 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 que se adjuntan a tal efecto).

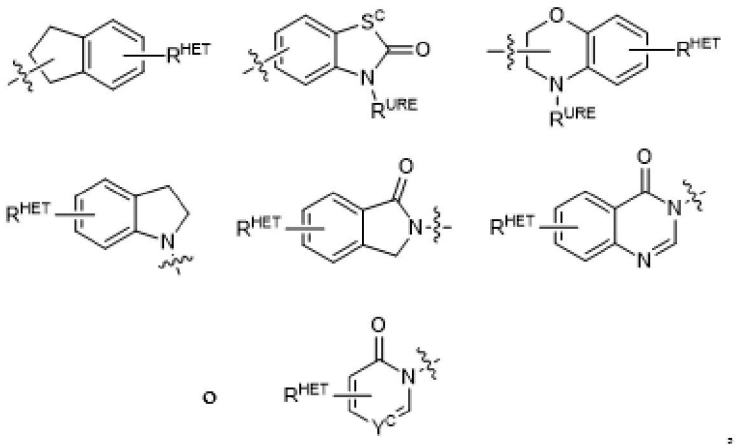
Cada uno de estos sustituyentes $R^{2'}$ puede usarse junto con cualquier número de sustituyentes $R^{3'}$ que, además, se describen en la presente descripción.

$R^{3'}$ 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 a la 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 y/u opcionalmente sustituido con al menos uno de 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 que anteriormente), un halo (con frecuencia 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 C_1-C_6 alquilo, 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 fenilo sustituyente es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (es decir, el propio grupo fenilo sustituyente se sustituye preferentemente 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 bencilimidazol o metoxibencilimidazol, un oximidazol o metiloximidazol, un grupo diazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo metildiazol, 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 a la ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

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

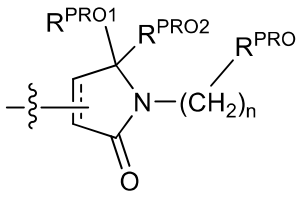
R^{SS} de ULM-g hasta ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente, F o Cl), alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo de C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos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

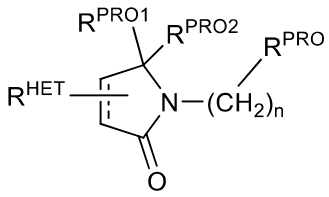
R^{URE} de ULM-g a la ULM-i es H, un C_1-C_6 alquilo (preferentemente H o C_1-C_3 alquilo) o un –C(O)(C_1-C_6 alquilo), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente, grupos fluor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por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

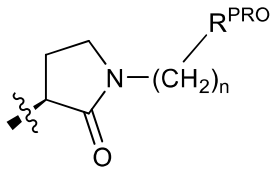
Y^C de ULM-g a la ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido) (preferentemente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

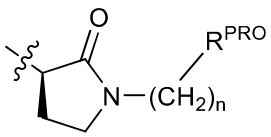
(preferentemente C_1-C_3 alquilo). Cada uno de dichos grupos heteroarilos puede conectarse opcionalmente un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

Los grupos heterociclos preferidos para $R^{3'}$ de ULM-g a la 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 a la ULM-i es H, C_1-C_6 alquilo 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 C_1-C_3 alquilo, preferentemente, metilo o un grupo halo, preferentemente, F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

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

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

Los sustituyentes preferidos $R^{3'}$ de ULM-g a la ULM-i incluyen, además, específicamente (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 determinadas modalidades alternativas preferidas, $R^{2'}$ de ULM-g a la ULM-i es un grupo -NR_1-$X^{R2'}$-alquilo opcionalmente sustituido, grupo -NR_1-$X^{R2'}$-Arilo; un -NR_1- $X^{R2'}$-HET opcionalmente sustituido, un -NR_1-$X^{R2'}$-Aril-HET opcionalmente sustituido o un -NR_1- $X^{R2'}$-HET-Arilo 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);

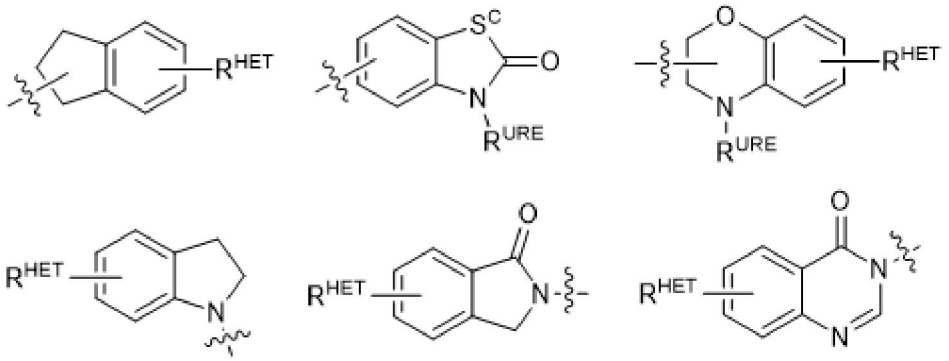
$X^{R2'}$ de ULM-g a la ULM-i es un $–CH_2)_n$-, $–CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$- (cis o trans), $–(CH_2)_n$-CH≡CH-, -$(CH_2CH_2O)_n$- o un grupo C_3-C_6 cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

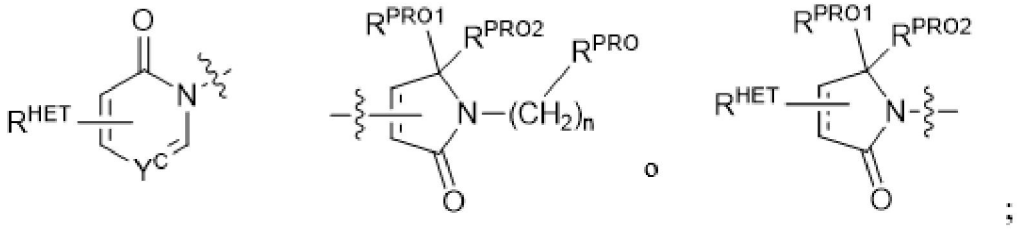
X_v de ULM-g a la ULM-i es H, un halo o un grupo C_1-C_3 alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno;

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

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

HET de ULM-g a la 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 C_1-C_3 alquilo, 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 a la ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

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

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

R^{URE} de ULM-g a la ULM-i es H, un C_1-C_6 alquilo (preferentemente H o C_1-C_3 alquilo) o un –C(O)(C_1-C_6 alquilo), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente grupos flúor, 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 a la ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(C_1-C_6 alquilo) 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 C_1-C_6 alquilo (preferentemente C_1-C_3 alquilo);

R^{PRO} de ULM-g a la ULM-i es H, C_1-C_6 alquilo 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 C_1-C_3 alquilo,

preferentemente, metilo o un grupo halo, preferentemente, F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a la ULM-i son cada una independientemente H, un grupo C_1-C_3 alquilo 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 determinadas modalidades alternativas preferidas de la presente invención, $R^{3'}$ de ULM-g a la 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 (C_1-C_{10} alquilo opcionalmente sustituido, preferentemente C_1-C_6 alquilo), 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 $NR_{1'}$;

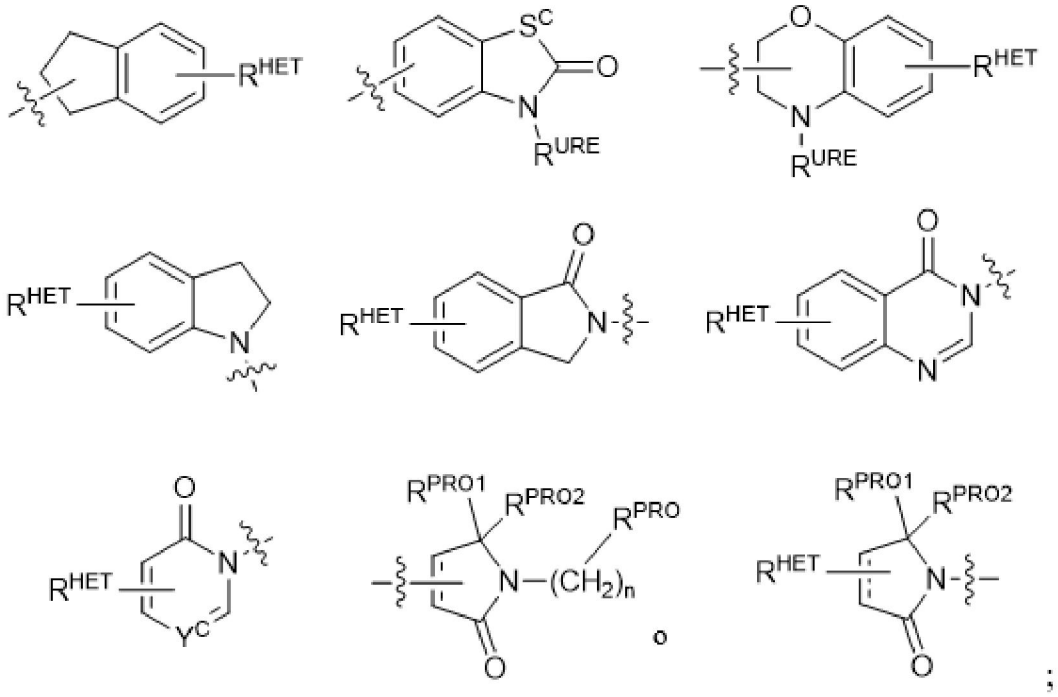
$X^{R3'}$ es $–(CH_2)_n$-, $-(CH_2CH_2O)_n$-, $–CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$- (cis o trans), $–CH_2)_n$-CH≡CH-, o un grupo C_3-C_6 cicloalquilo, todos opcionalmente sustituidos;

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

El alquilo es un grupo C_1-C_{10} alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente un C_1-C_6 alquilo) (en determinadas 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 C_1-C_3 alquilo, preferentemente un grupo metilo o halo, preferentemente F o Cl), o un grupo de acuerdo con la estructura química:



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

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

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

R^{URE} de ULM-g a la ULM-i es H, un C_1-C_6 alquilo (preferentemente H o C_1-C_3 alquilo) o un –C(O)(C_0-C_6 alquilo), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente grupos flúor, 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 a la ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(C_1-C_6 alquilo) 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 C_1-C_6 alquilo (preferentemente C_1-C_3 alquilo);

R^{PRO} de ULM-g a la ULM-i es H, C_1-C_6 alquilo 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 C_1-C_3 alquilo, preferentemente, metilo o un grupo halo, preferentemente, F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a la ULM-i son cada uno independientemente H, un grupo C_1-C_3 alquilo 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,

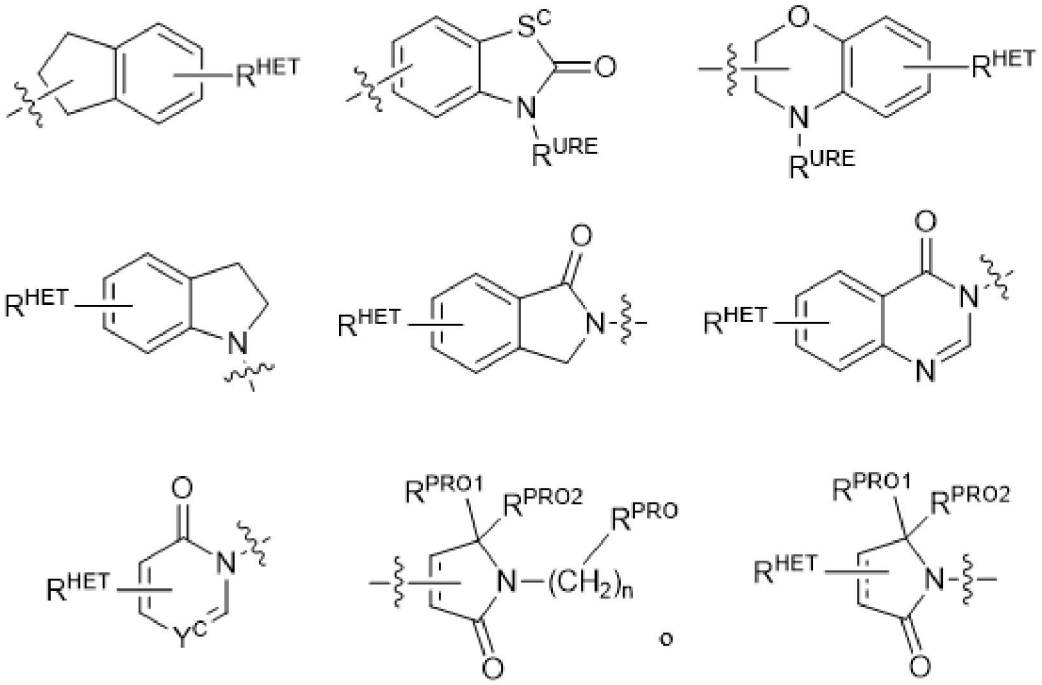
en donde:

dicho Arilo de ULM-g a la ULM-i es fenilo que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, en donde dicho sustituyente(s) es preferentemente seleccionado de -$(CH_2)_n$OH, C_1-C_6 alquilo el que en sí mismo, además, se sustituye opcionalmente con CN, halo (hasta tres grupos halo), OH, -$(CH_2)_n$O(C_1-C_6)alquilo, amina, mono- o di-(C_1-C_6 alquilo) 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 a la ULM-i se sustituye con -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$-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-(C_1-C_6 alquil) 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 C_1-C_3 alquilo (preferentemente H) y R^{PEG} es H o un grupo C_1-C_6 alquilo que se sustituye opcionalmente (que incluye sustituirse opcionalmente con un grupo carboxilo), o

dicho grupo Arilo de ULM-g a la 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 C_1-C_3alquilo, preferentemente un grupo metilo o halo, preferentemente F o Cl), o un grupo de acuerdo con la estructura química:



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

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

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

grupos halo), O-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo);

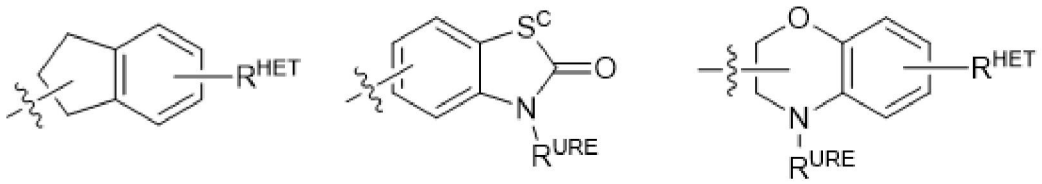
R^{URE} de ULM-g a la ULM-i es H, un C_1-C_6 alquilo (preferentemente H o C_1-C_3 alquilo) o un –C(O)(C_0-C_6 alquilo), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente grupos flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por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

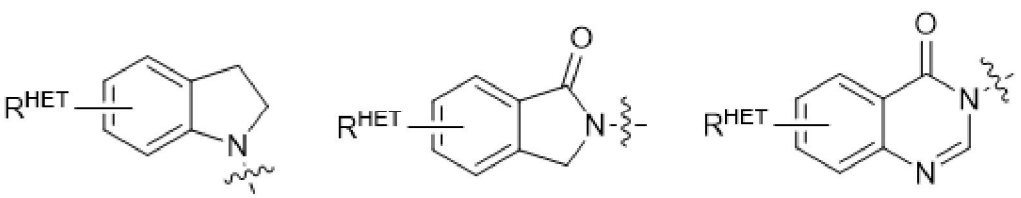
Y^C de ULM-g a la ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), O(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido (preferentemente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

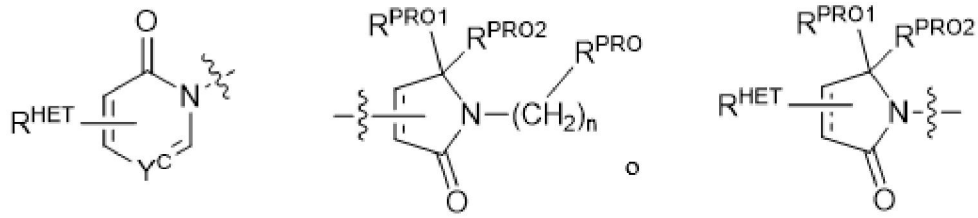
R^{PRO} de ULM-g a la ULM-i es H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido, heteroarilo o heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirrolidina, furano, dihidrofurano,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

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

HET de ULM-g a la 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 C_1-C_3 alquilo, 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 a la ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE}, u O;

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

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 a la ULM-i es H, un C_1-C_6 alquilo (preferentemente H o C_1-C_3 alquilo) o un –C(O)(C_0-C_6 alquilo), cada uno de cuyos grupos se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógeno, preferentemente grupos flúor, 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 a la ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente, Cl o F), C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos

hidroxilo o hasta tres grupos halo (por ejemplo, CF_3), $O(C_1$-C_6 alquilo) 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 C_1-C_6 alquilo (preferentemente C_1-C_3 alquilo);

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

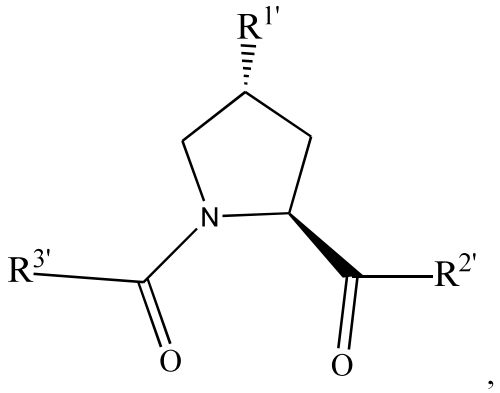
R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a la ULM-i son cada uno independientemente H, un grupo C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituido o juntos forman un grupo ceto;

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

cada n de ULM-g a la 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:

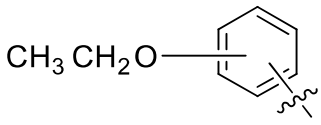
$R^{1'}$ de ULM-i es OH o un grupo que se metaboliza en un paciente o sujeto, a OH;

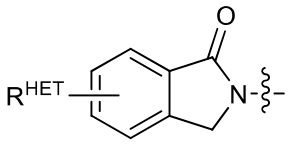
$R^{2'}$ de ULM-i es un Aril-HET –NH-CH_2- (preferentemente, un fenilo unido directamente a un tiazol sustituido con metilo);

$R^{3'}$ 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 C_1-C_4 alquilo, preferentemente metilo, isopropilo o tert-butilo;

R^{3P1} de ULM-i es C_1-C_3 alquilo (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;

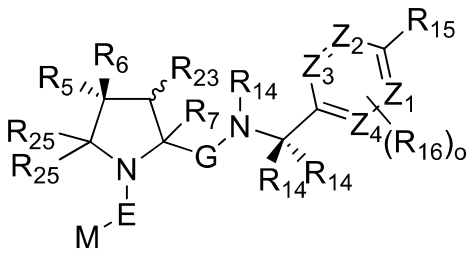
Arilo de ULM-i es fenilo;

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 unen opcionalmente a un grupo PTM (que incluye un grupo ULM') mediante un grupo enlazador.

En determinados 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;

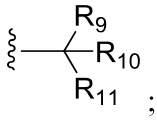
R_7 de ULM-j es H o alquilo opcionalmente sustituido;

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

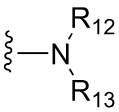
G de ULM-j es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido, -COOH o C=J;

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

R_8 de ULM-j es H, alquilo opcionalmente sustituido, o 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, tioalquilo opcionalmente sustituido, una ULM enlazada con puente 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;

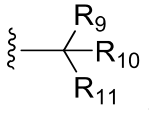
cada R_{25} de ULM-j es independientemente H o alquilo opcionalmente sustituido; o ambos grupos R_{25} pueden tomarse juntos para formar un oxo o grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido;

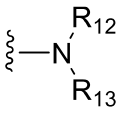
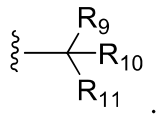
R_{23} de ULM-j es H u OH;

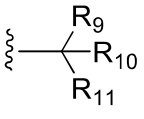
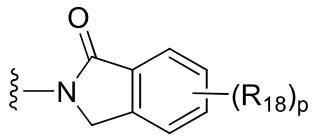
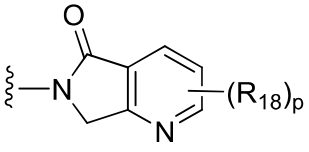
Z_1, Z_2, Z_3, y Z_4 de ULM-j son independientemente C o N; y

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

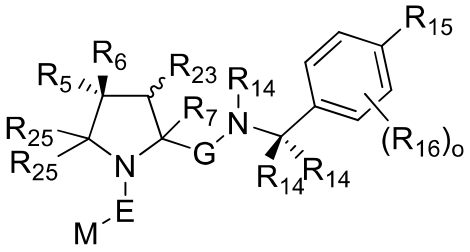
En determinadas modalidades, en donde G de ULM-j es C=J, J es O, R_7 es H, cada R_{14} es H, y o es 0.

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

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

 ,

ULM-k

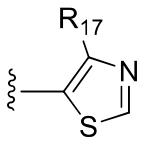
en donde:

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;

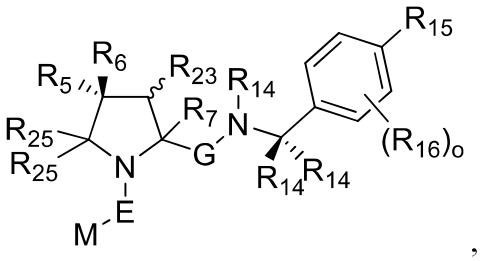
de ULM-k es 0;

R_{15} de ULM-k es  ; y

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

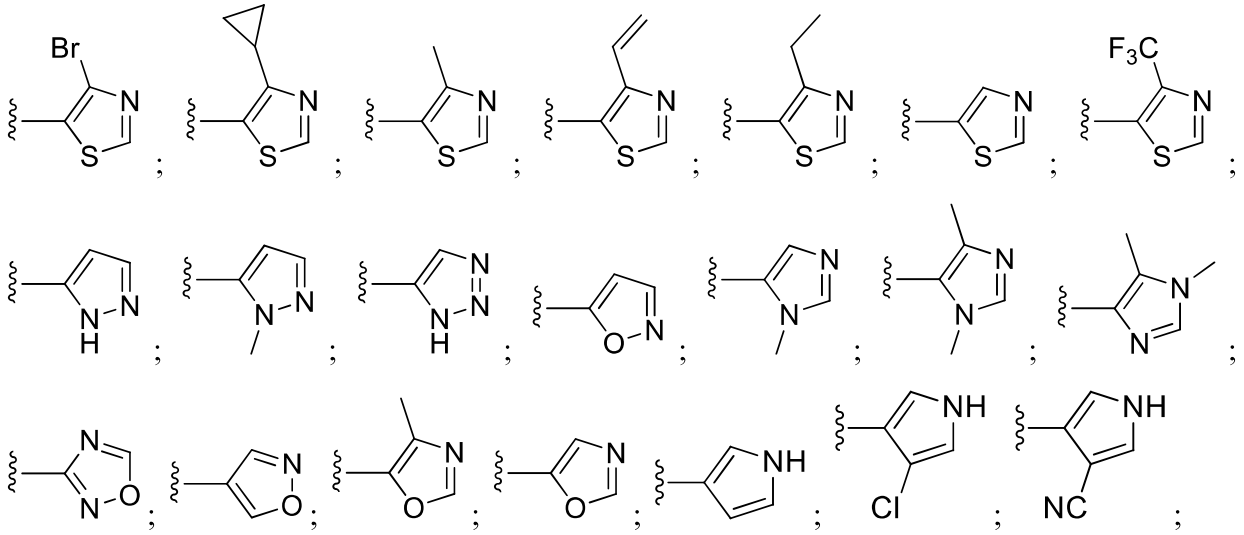
G de ULM-k es C=J, J es O;

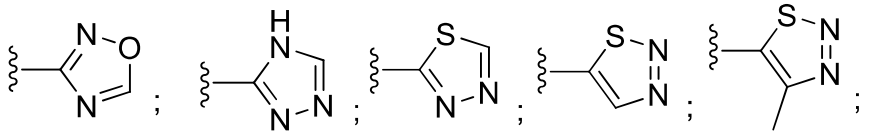
R_7 de ULM-k es H;

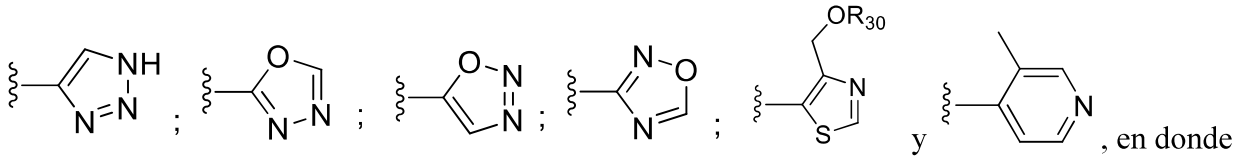
cada R_{14} de ULM-k es H;

de ULM-k es 0; y

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

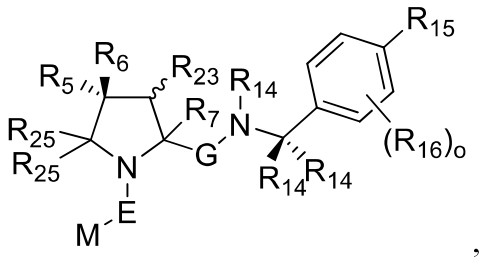



;


y , en donde

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

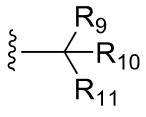
En otras modalidades, ULM y donde esté presente, ULM', son cada uno independientemente un grupo de acuerdo con la estructura química:


,

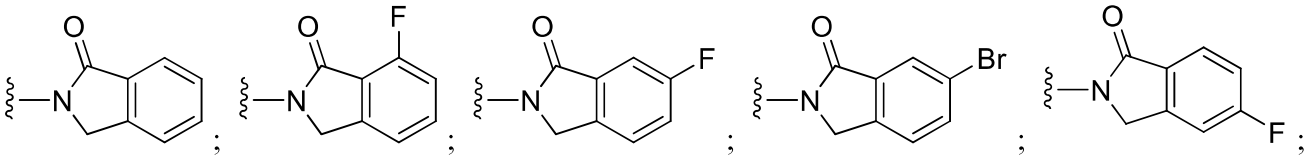
ULM-k

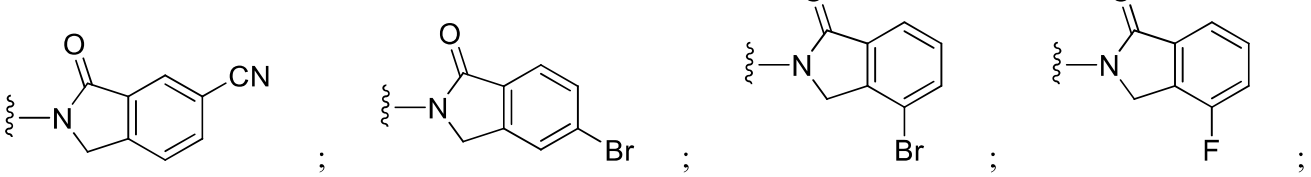
en donde:

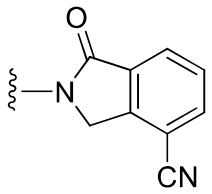
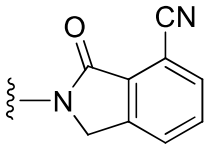
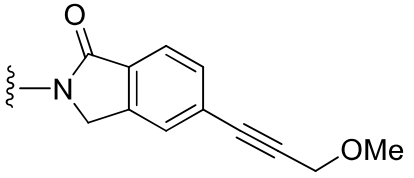
E de ULM-k es C=O;

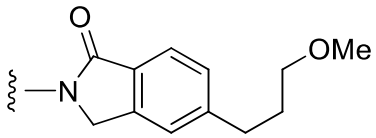
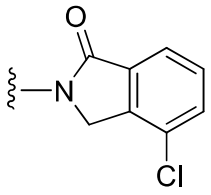
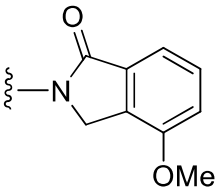
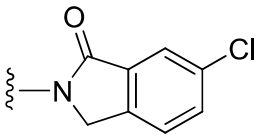
M de ULM-k es  ; y

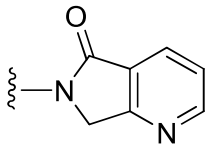
R_{11} de ULM-k se selecciona del grupo que consiste en:


;

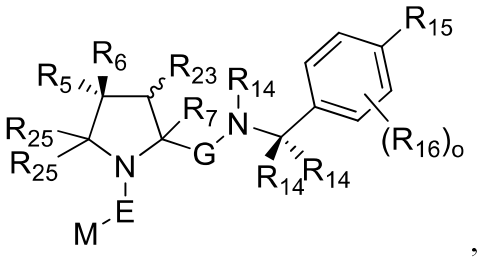

;

;  ;  ;  ;

 ;  ;  ;  ; y

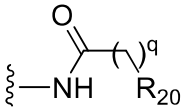
 .

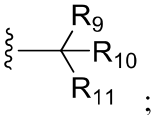
Aún en otras modalidades, un compuesto de la estructura química,

 ,

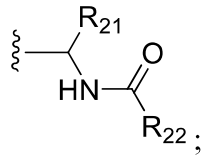
ULM-k

en donde E de ULM-k es C=O;

R_{11} de ULM-k es  ; y

M de ULM-k es  ;

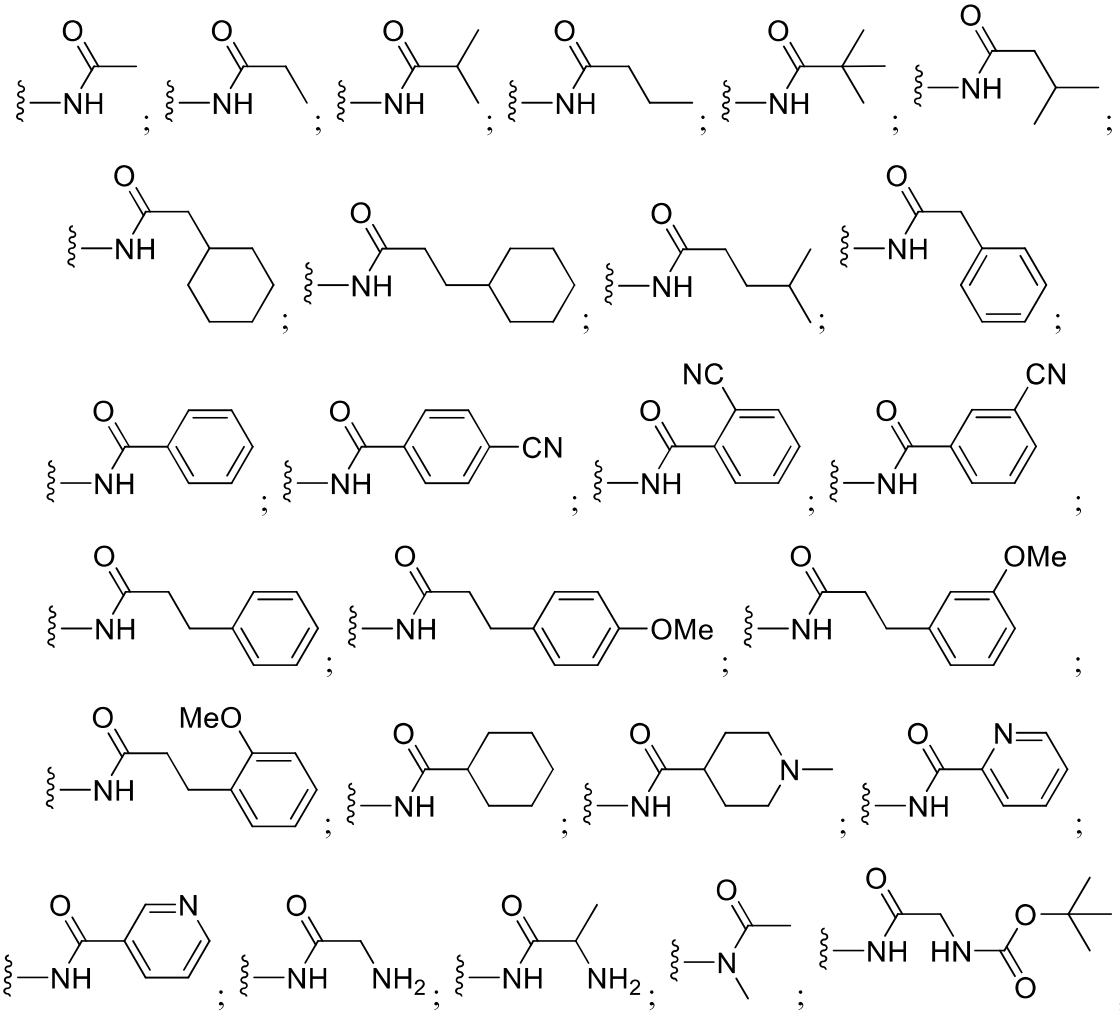
q de ULM-k es 1 o 2;

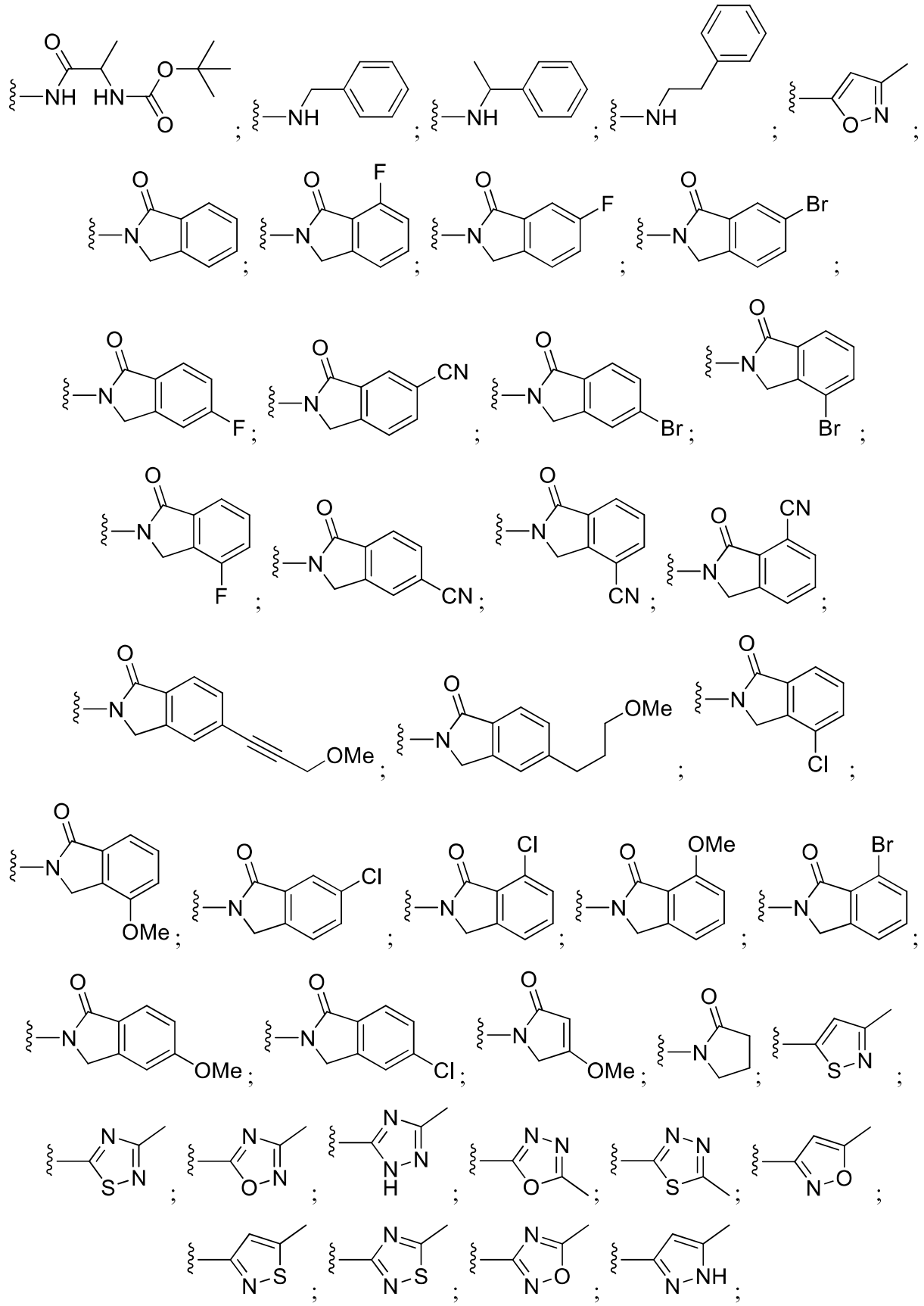
R_{20} de ULM-k es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o  ;

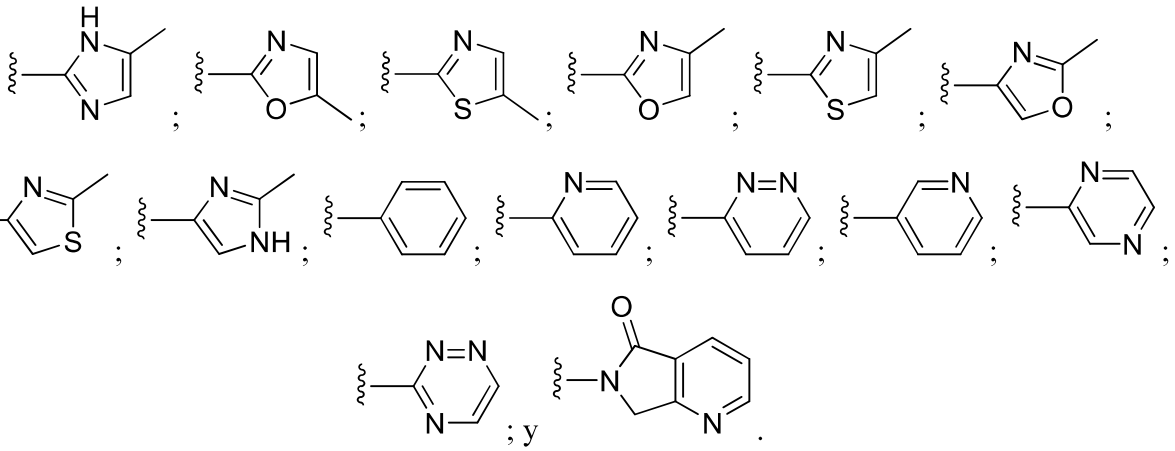
R_{21} de ULM-k es H o alquilo opcionalmente sustituido; y

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

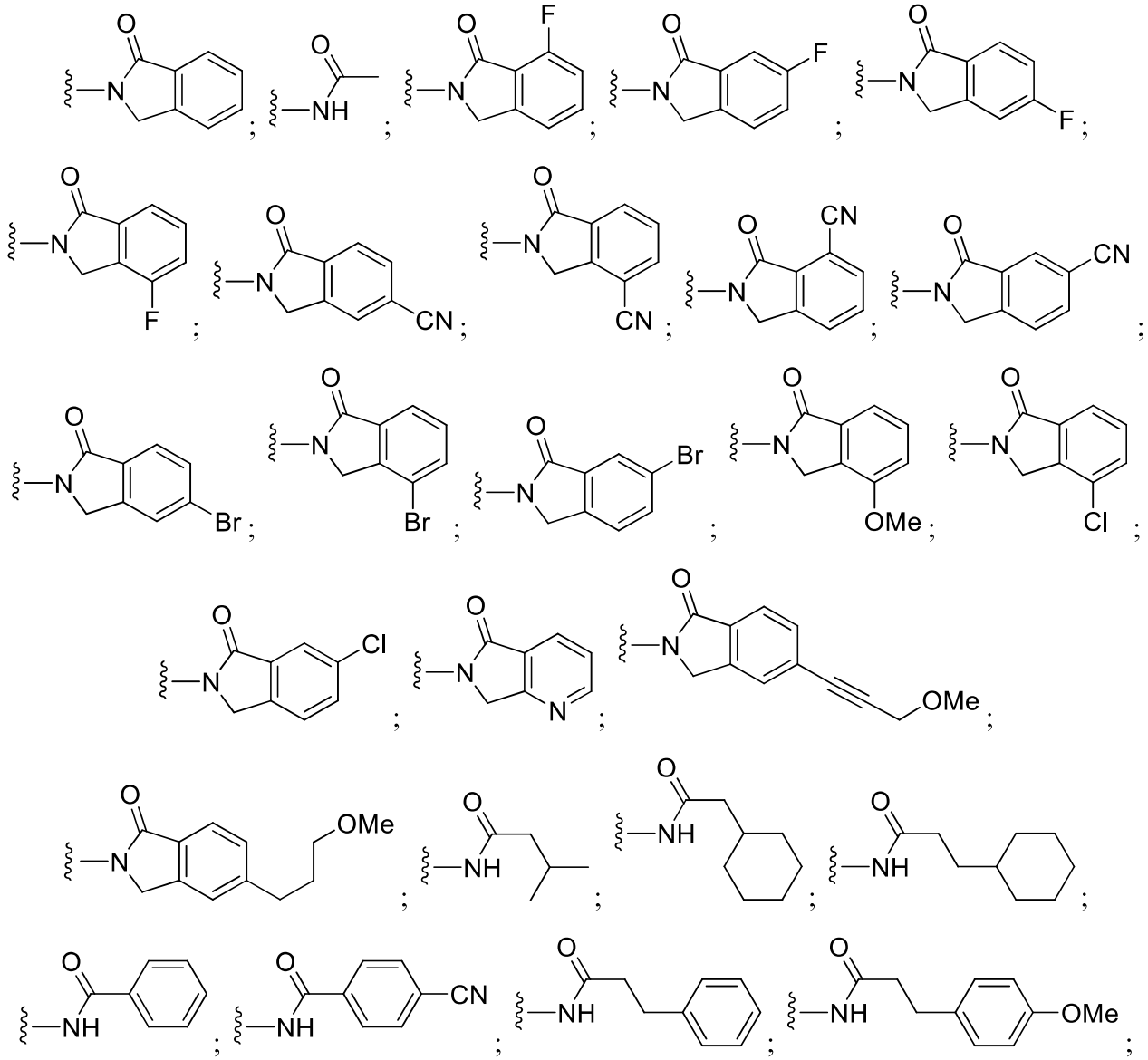
En cualquier modalidad descrita en la presente descripción, R_{11} de ULM-j o ULM-k se selecciona del grupo que consiste en:

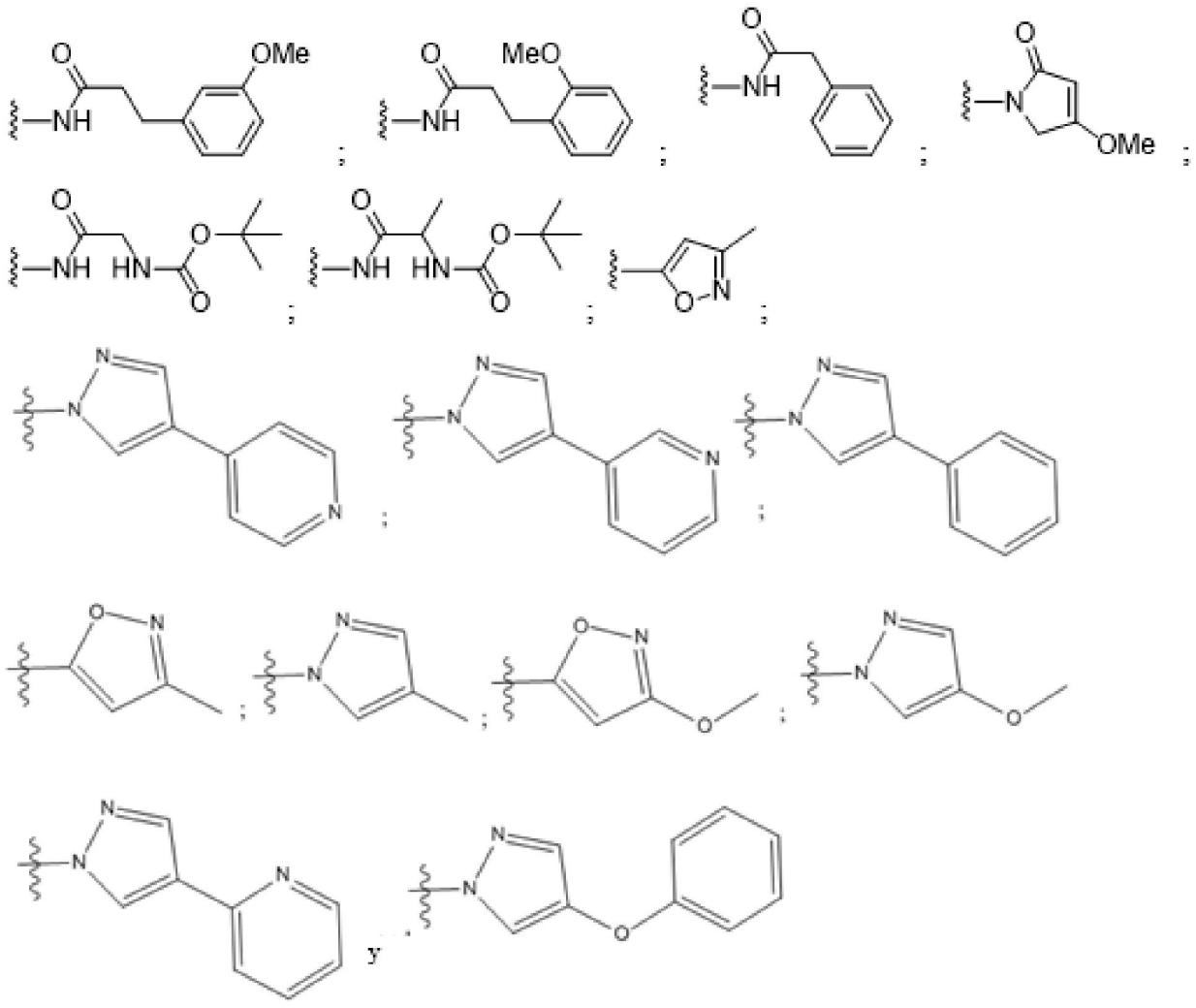




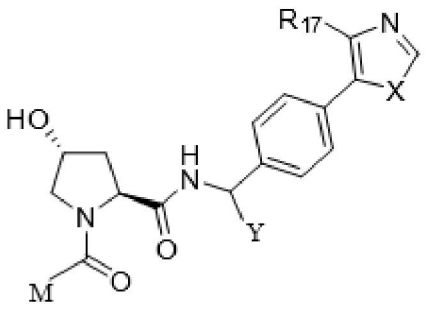


En determinadas modalidades, R_{11} de ULM-j o ULM-k se selecciona del grupo que consiste en:





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



ULM-1

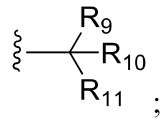
en donde:

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

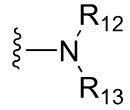


;

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, tioalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo;

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

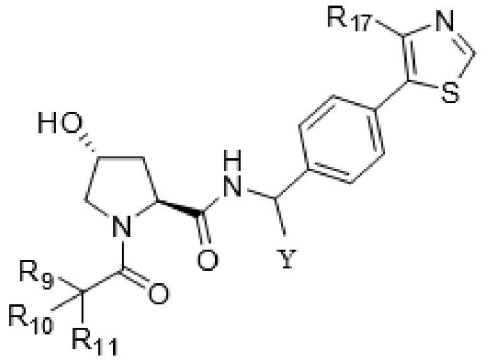


;

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, (cicloalquilo)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:

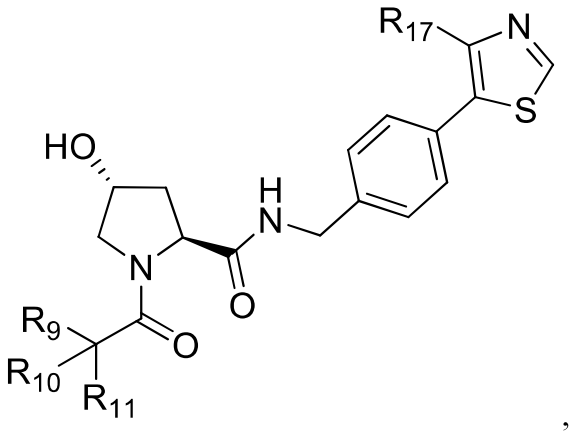
Y de ULM-m es H, metilo o etilo

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



,

ULM-n

en donde:

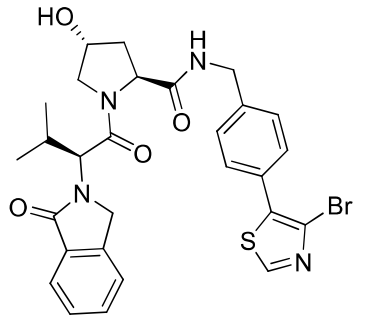
R_{17} de ULM-n es metilo, etilo, o ciclopropilo; y

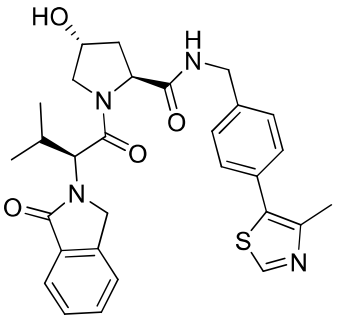
R_9, R_{10}, y R_{11} de ULM-n son como se definen anteriormente. En otros ejemplos, R_9 es H; y

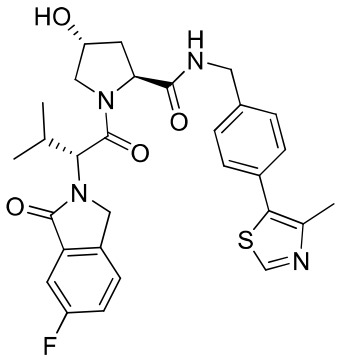
R_{10} de ULM-n es H, alquilo, o cicloalquilo (preferentemente, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopentilo, o ciclohexilo).

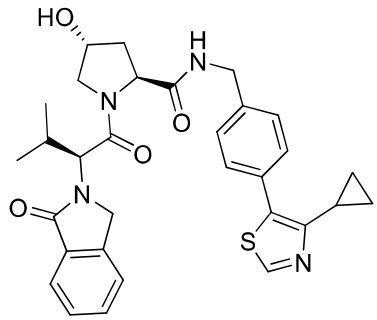
En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente descripción, la ULM (o cuando esté presente, ULM') como se describe en la presente descripción puede ser una sal, enantiómero, diastereómero, solvato o polimorfo de estos aceptable farmacéuticamente. Además, en cualquiera de los aspectos 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.

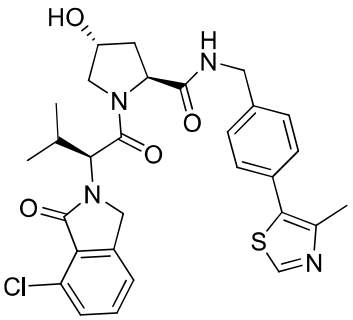
En determinados aspectos de la descripción, la porción ULM se selecciona del grupo que consiste en:

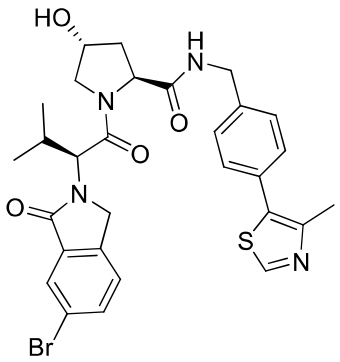


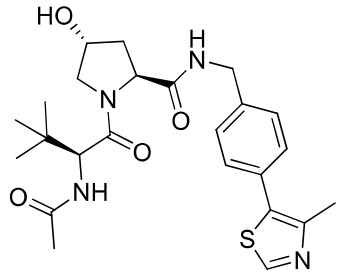


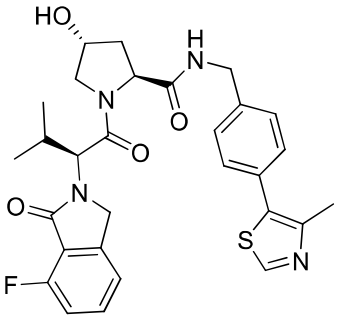


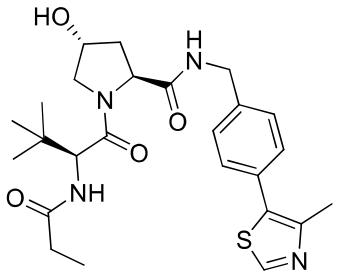


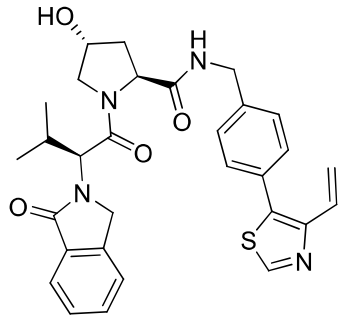


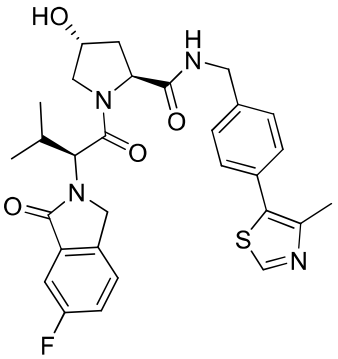


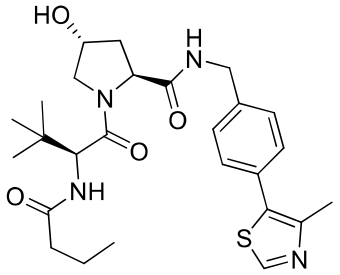


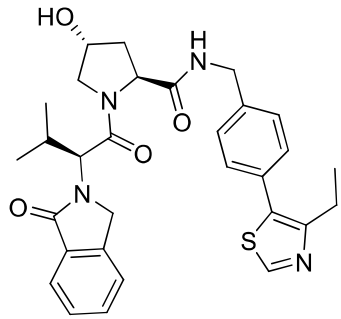


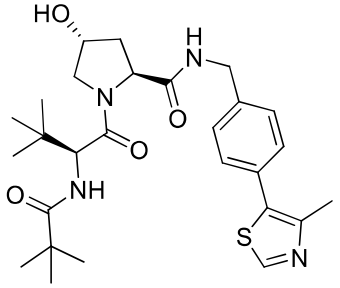


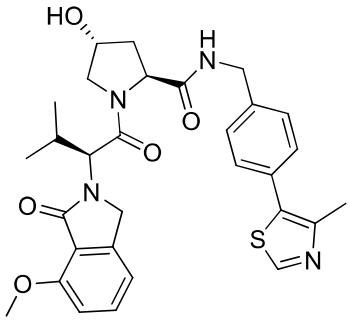
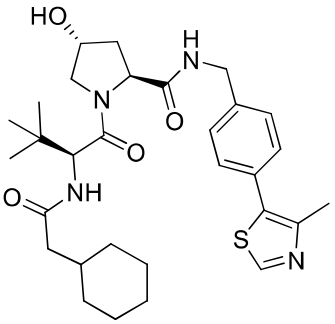
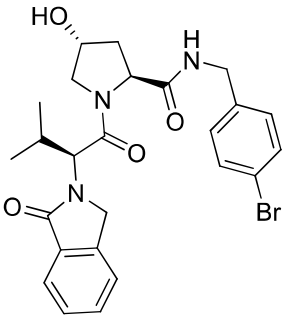
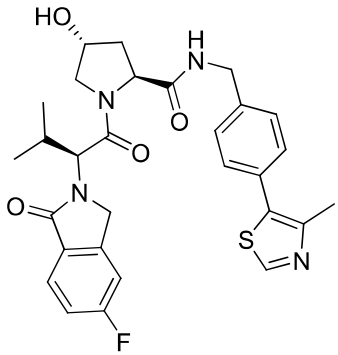
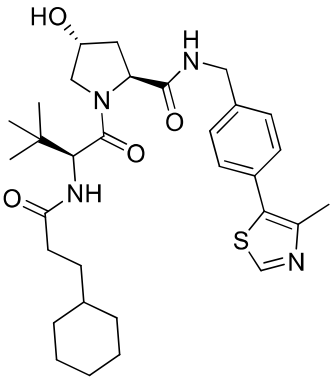
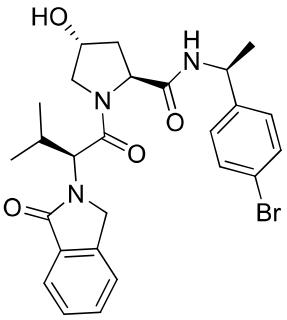
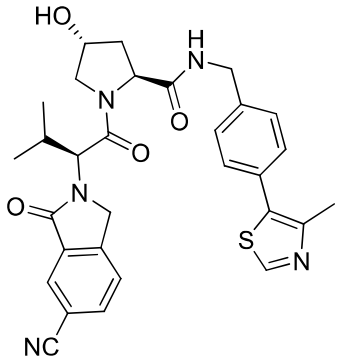
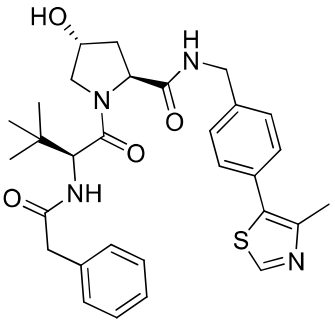
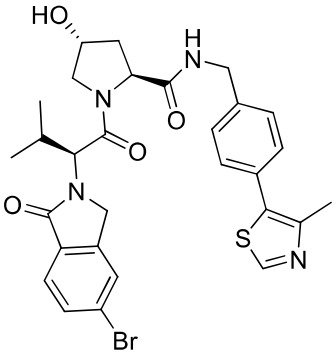
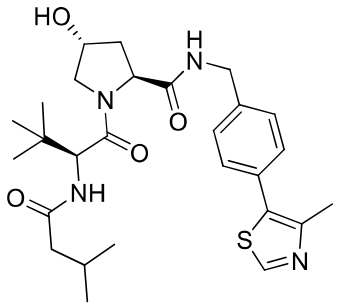
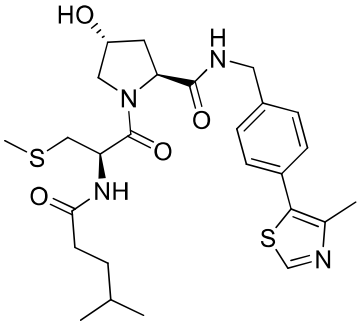
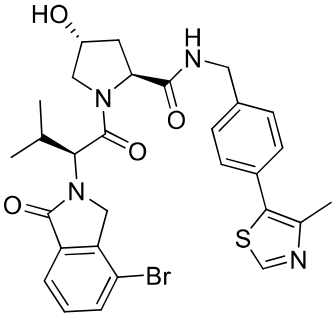


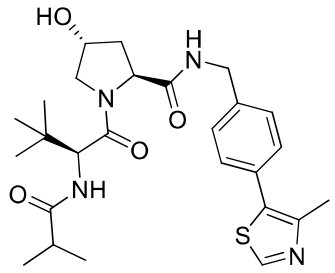


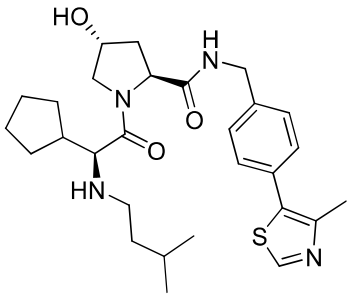


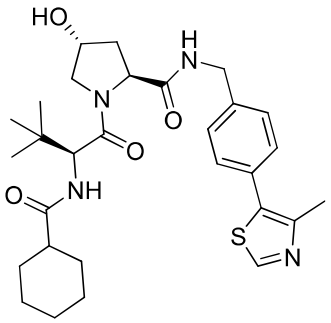


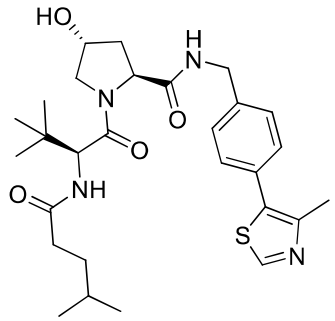


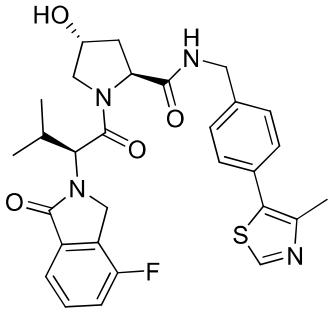













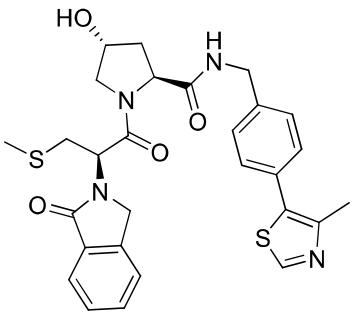


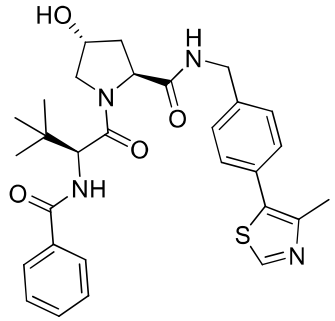


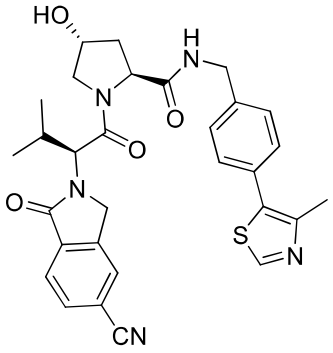


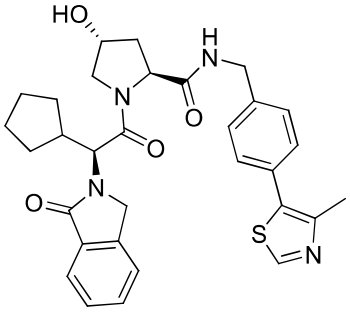


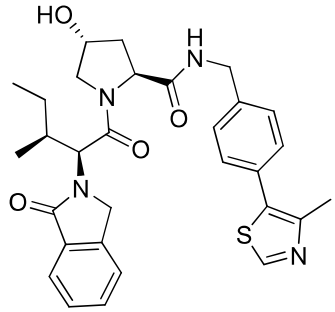


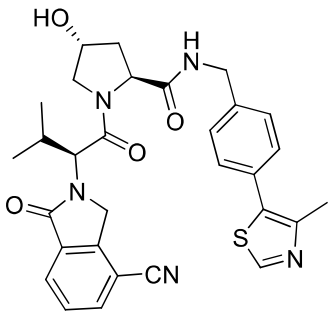


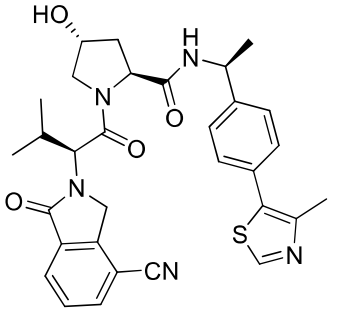


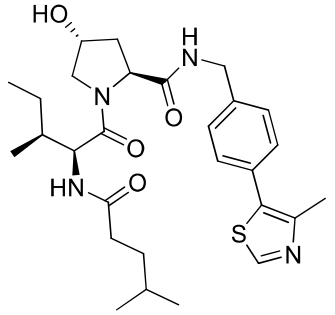


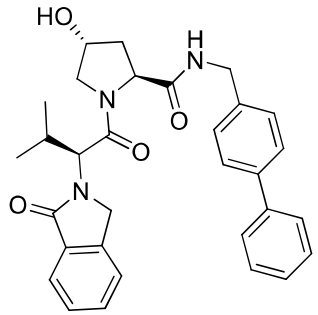


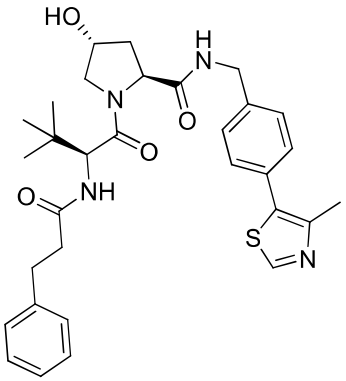


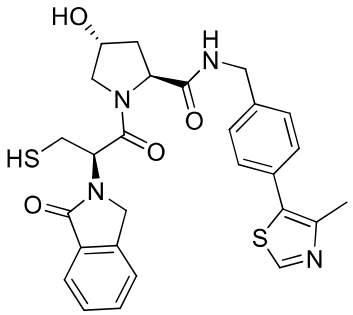


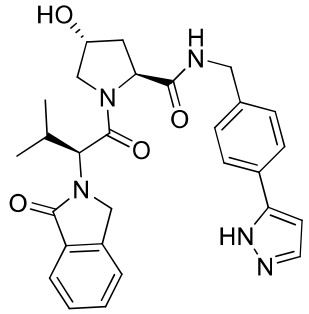


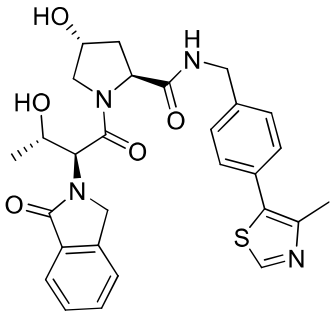


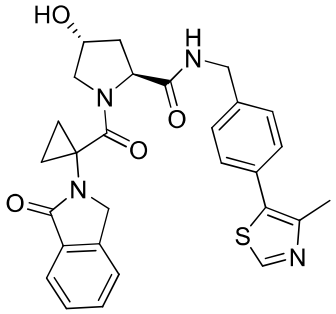


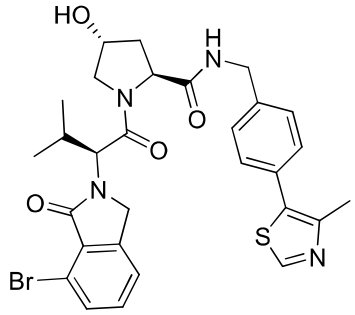


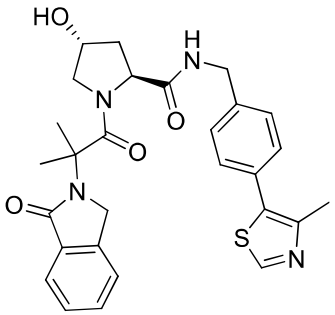


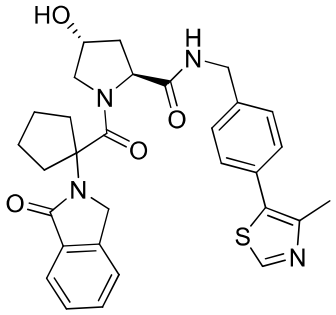


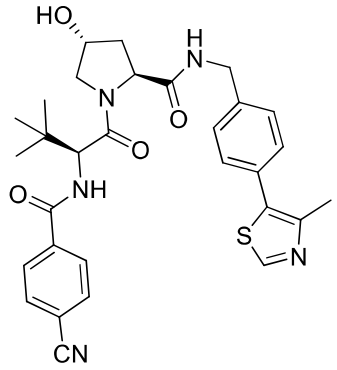


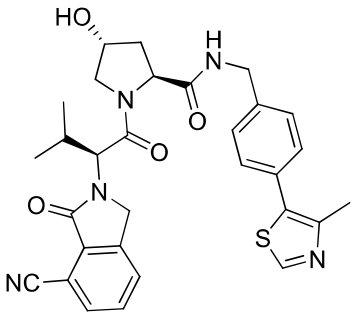


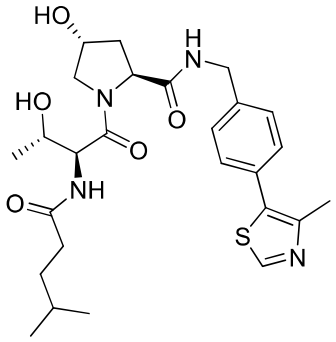


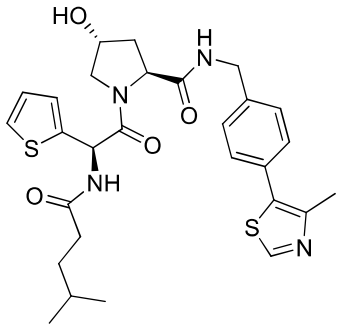


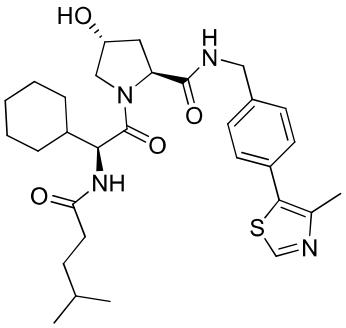


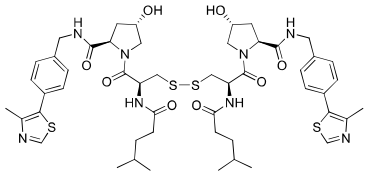


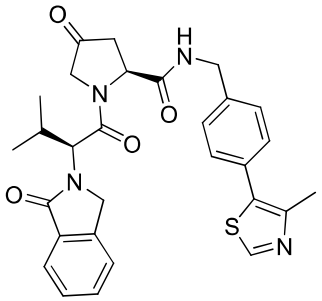


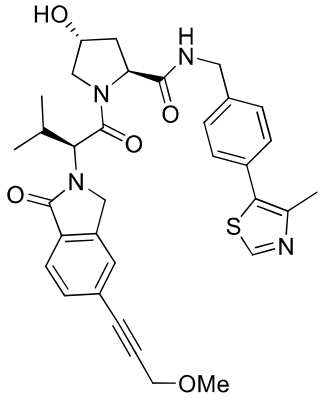


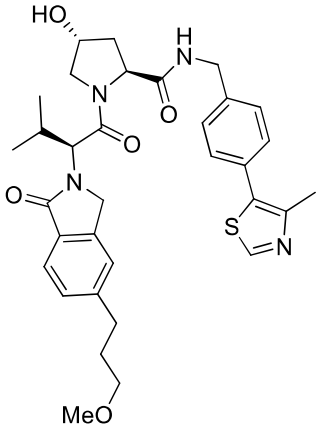


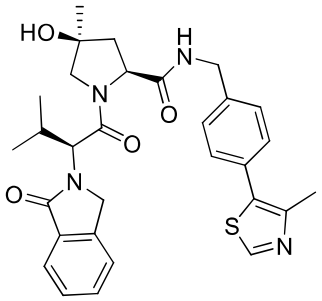


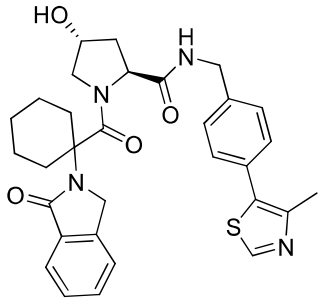


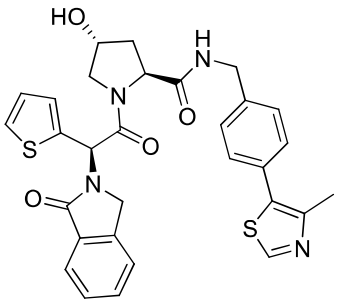


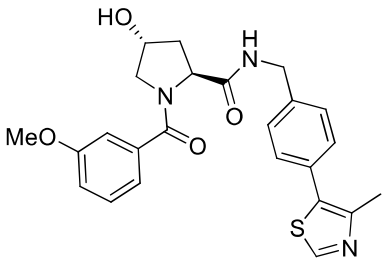

OMe

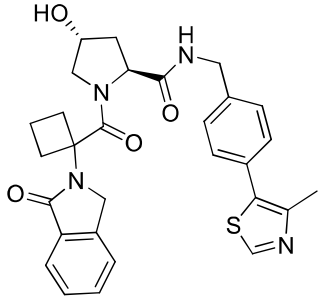

MeO

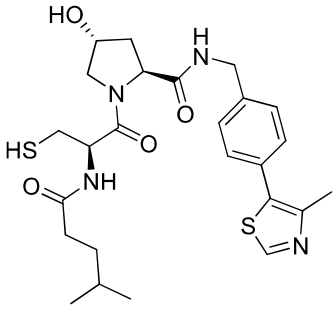


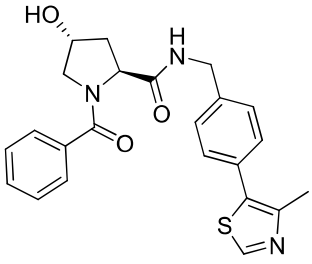


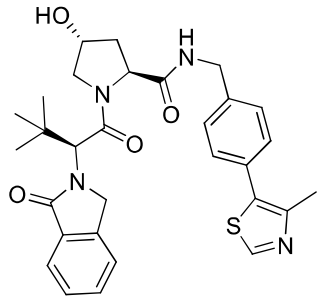


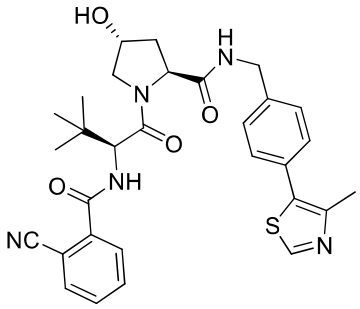

MeO

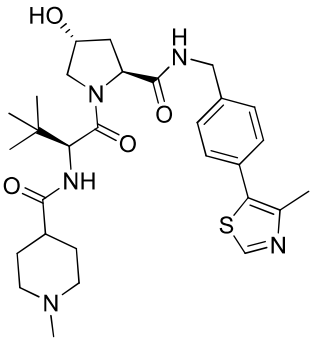


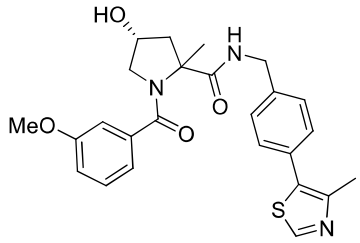

HS

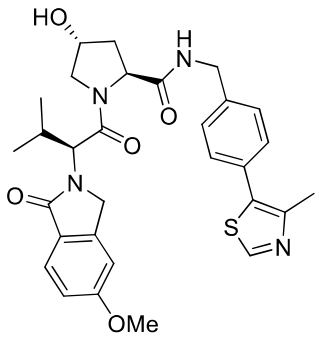


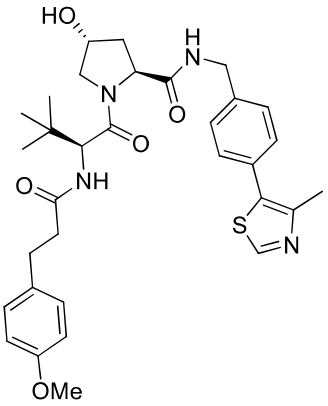


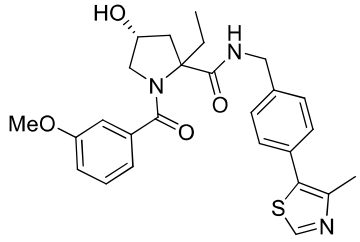


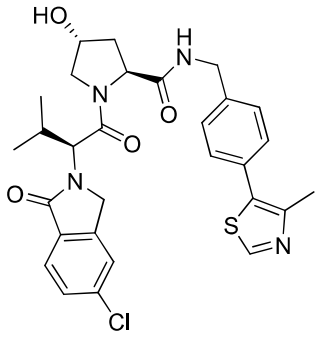


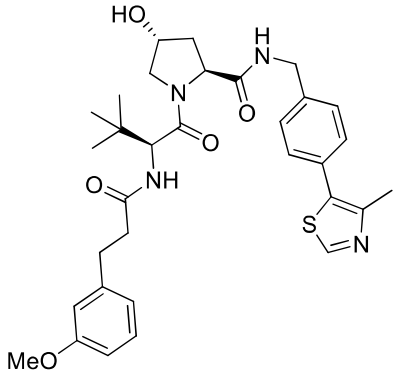


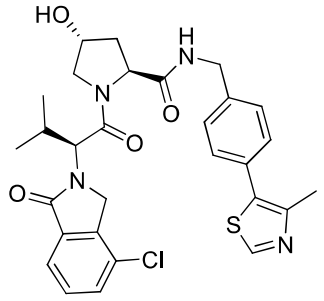


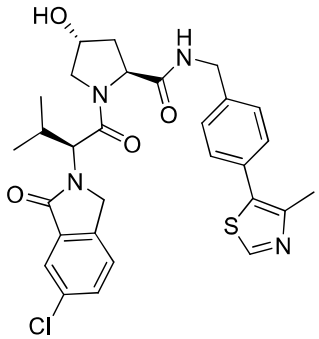


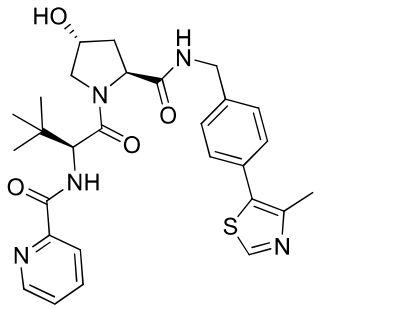


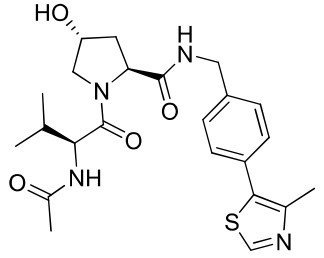


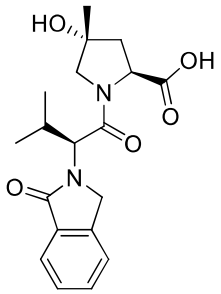


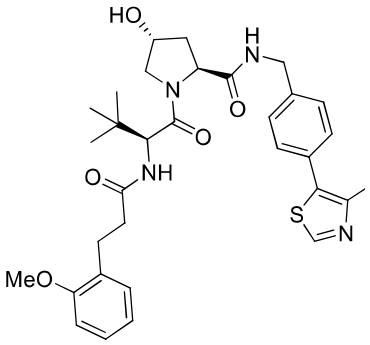


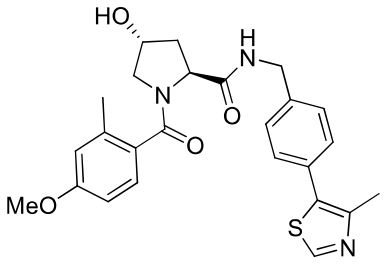


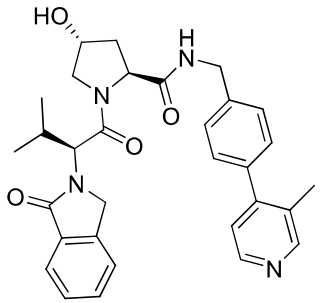


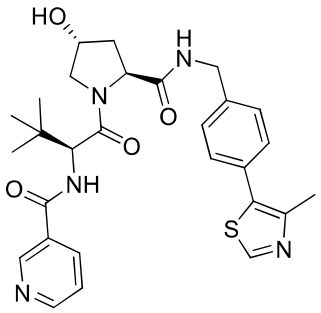


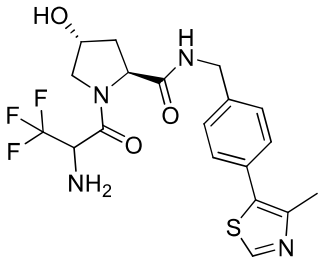


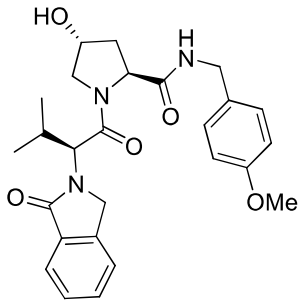


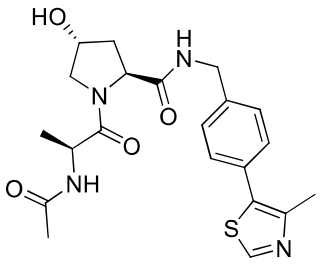


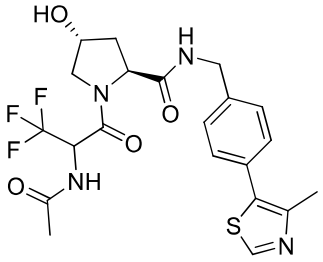


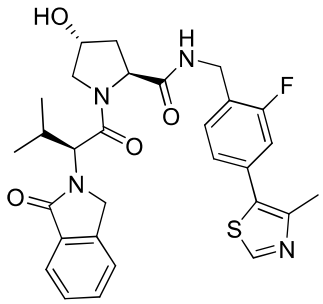


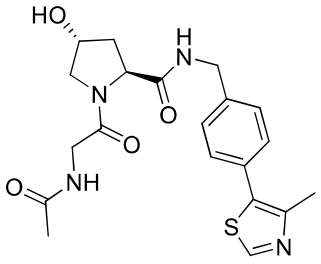


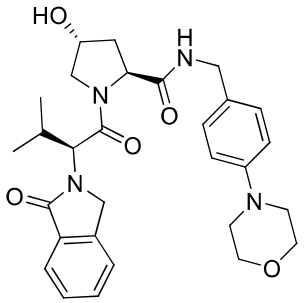


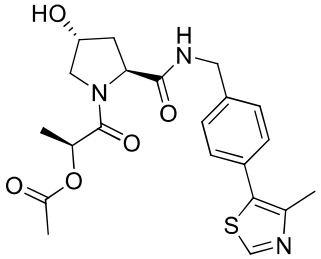


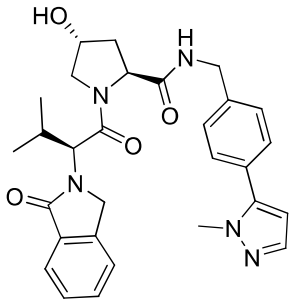


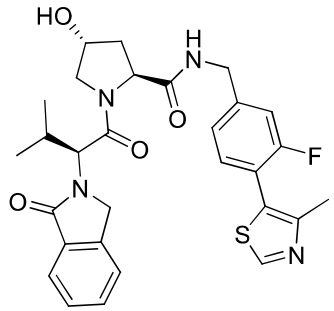
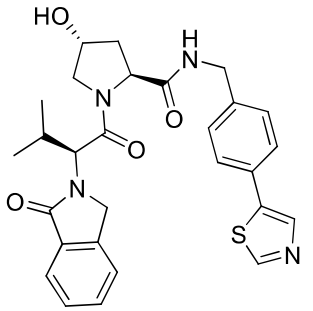
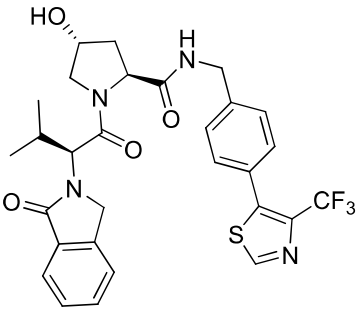
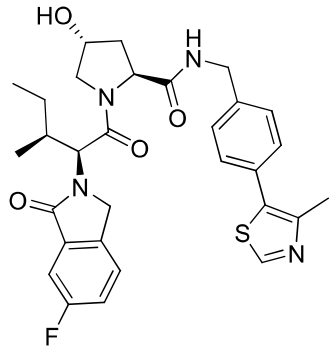
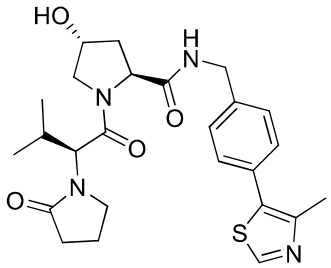
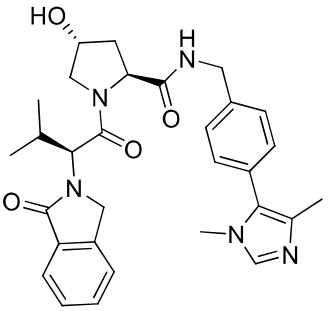
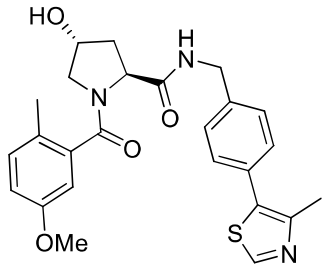
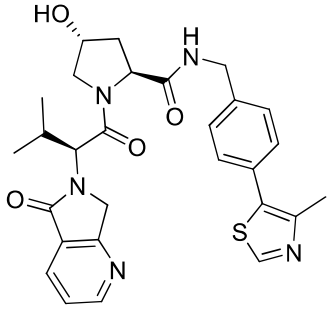
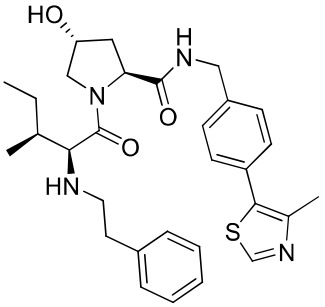
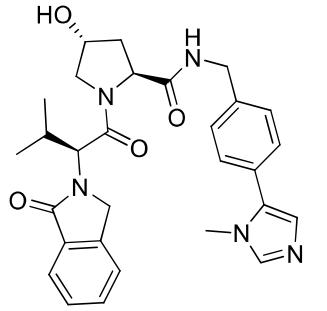
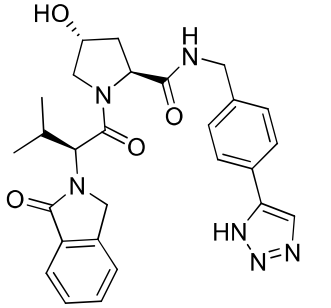
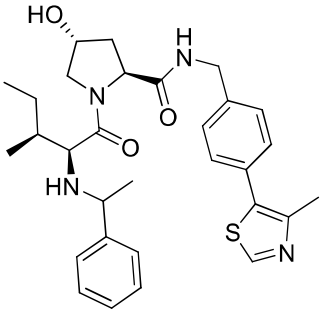
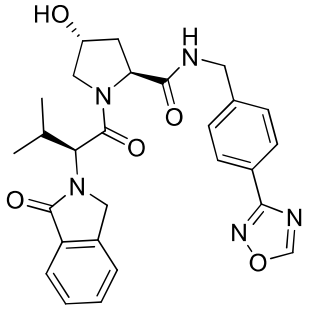


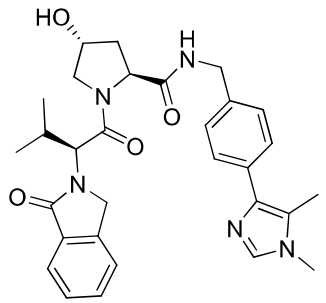
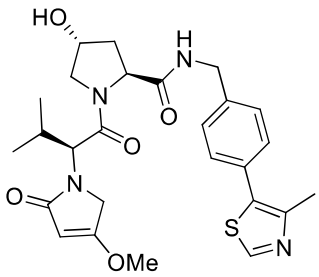
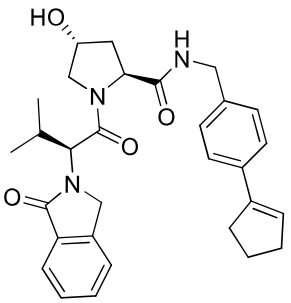
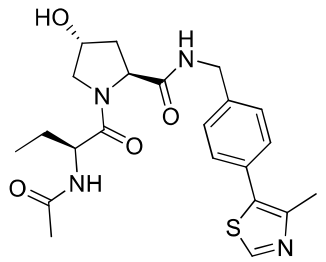
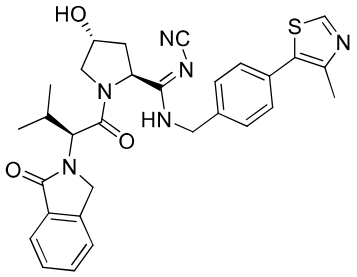
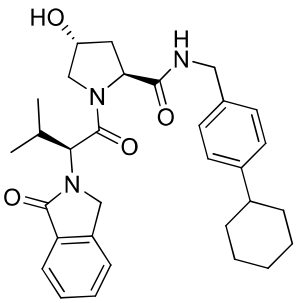
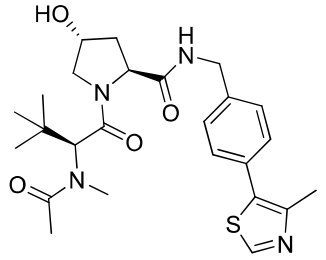
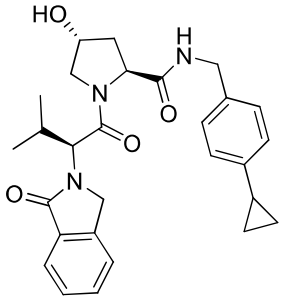
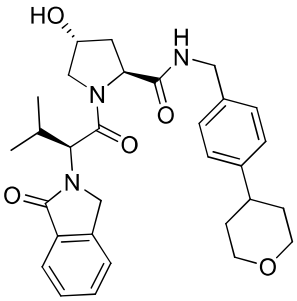
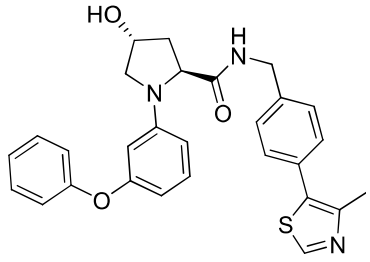
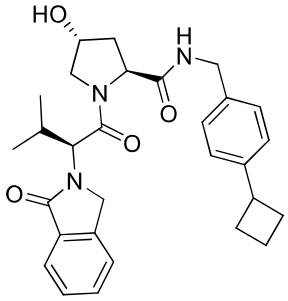
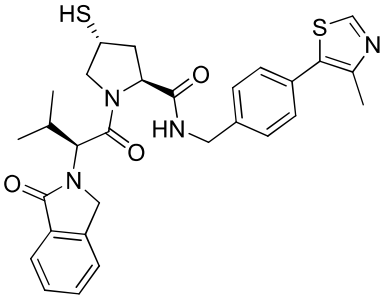
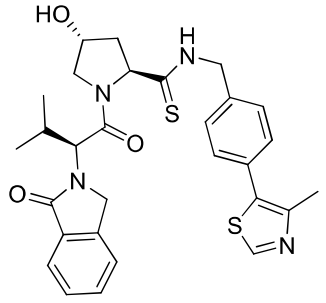
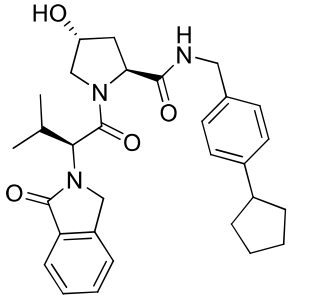
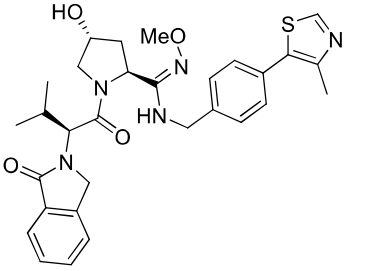


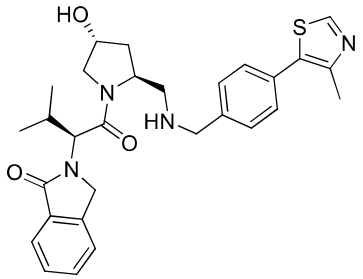
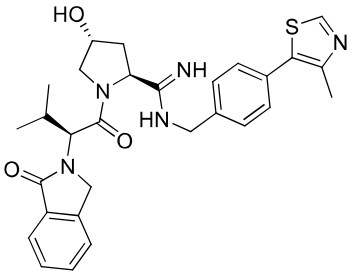
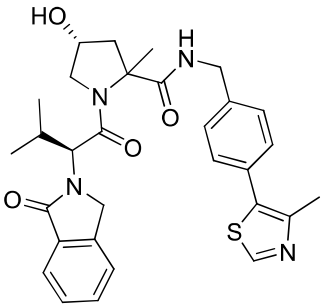
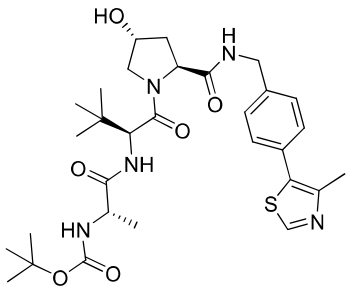
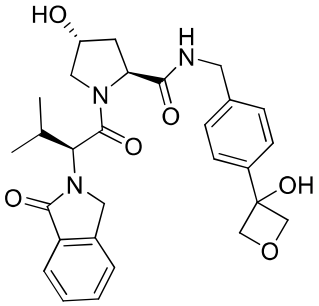
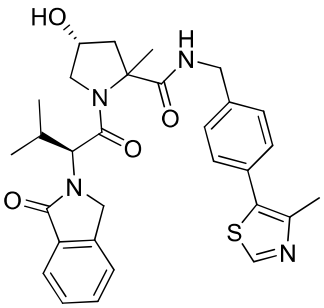
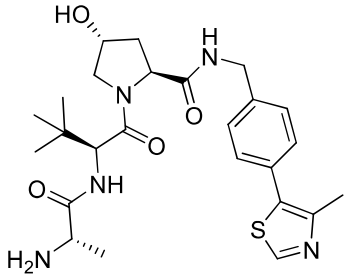
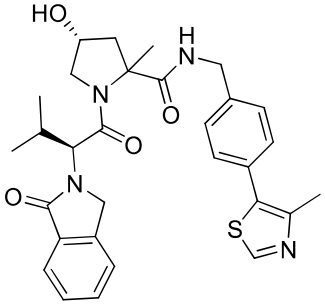
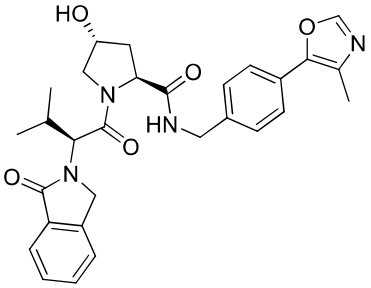
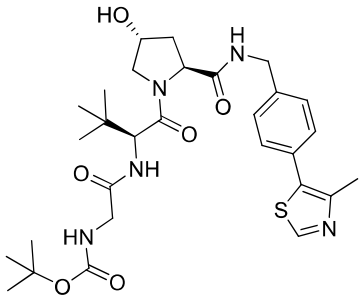
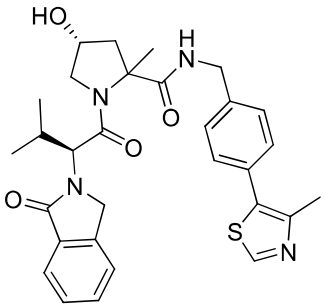
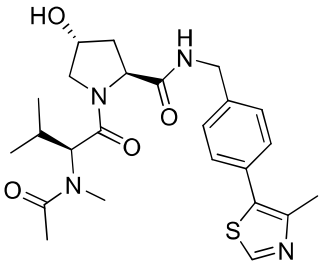
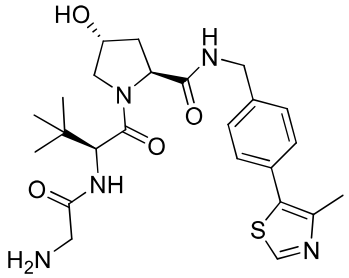
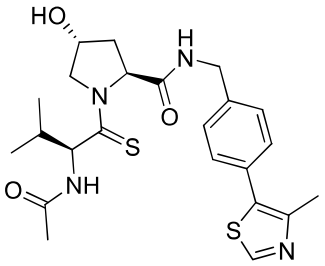
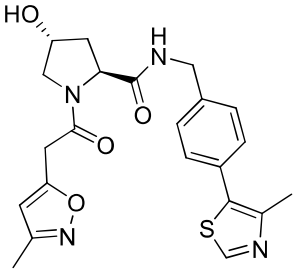


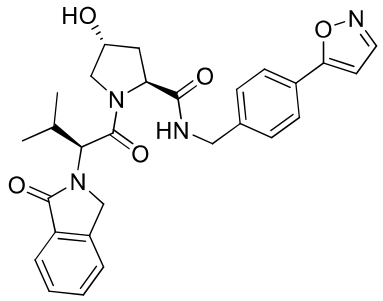
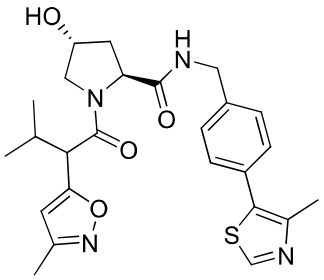
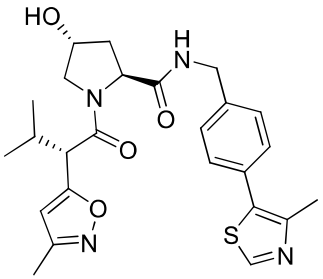
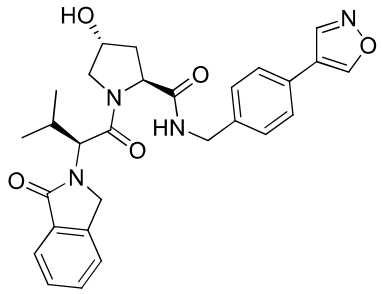
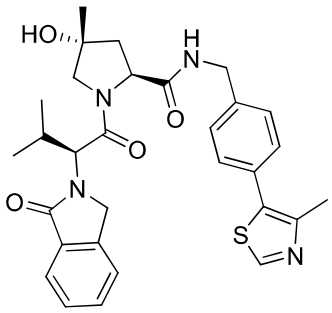
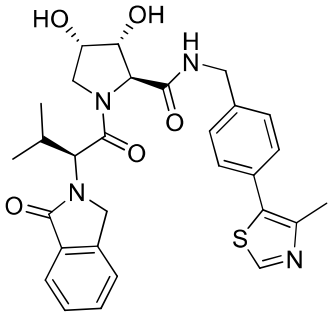
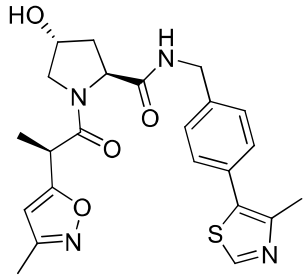
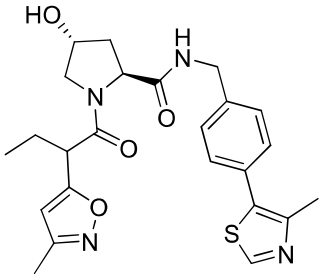
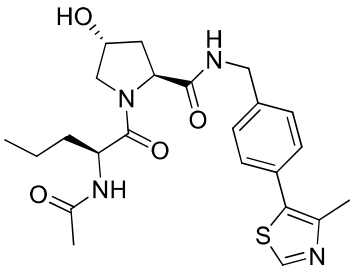
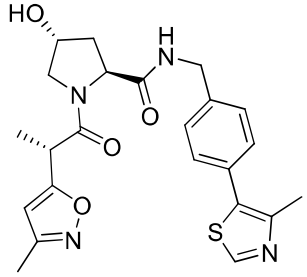
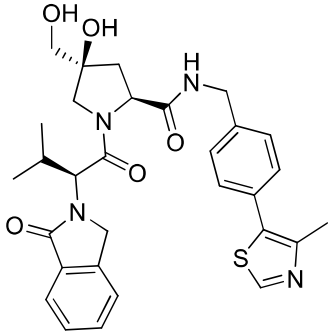
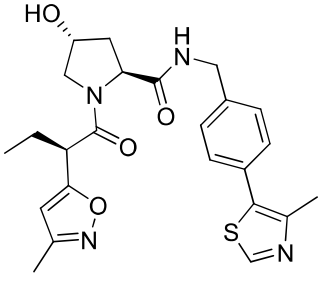
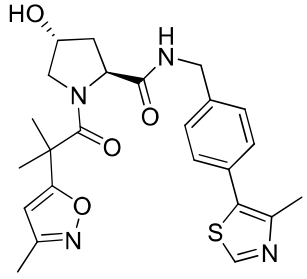
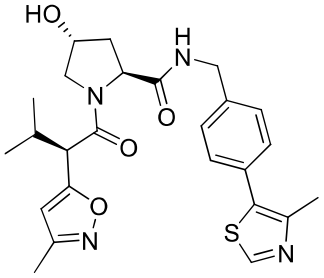
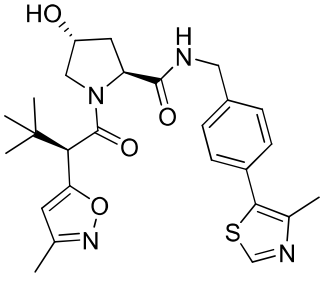


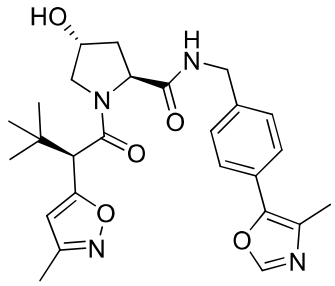
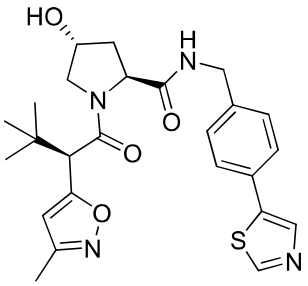
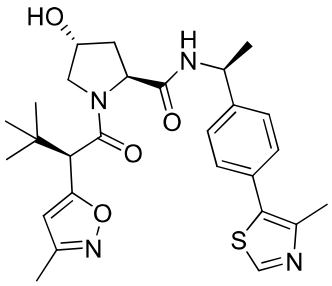
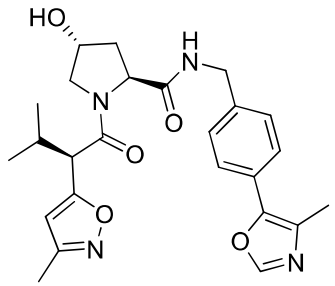
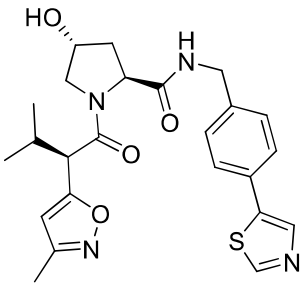
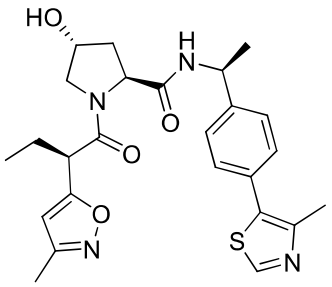
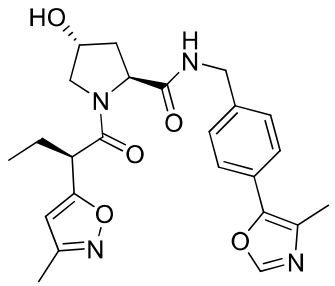
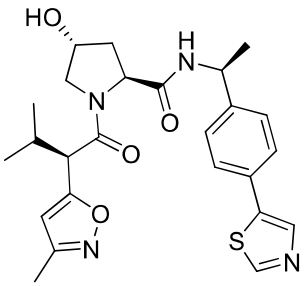
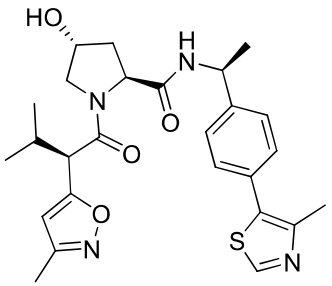
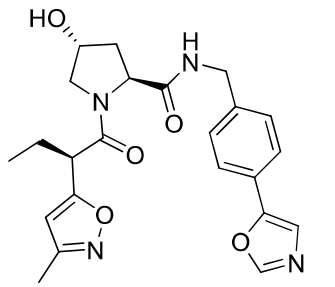
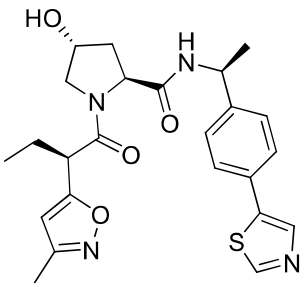
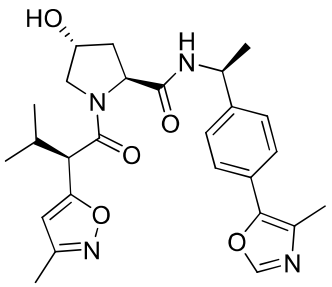
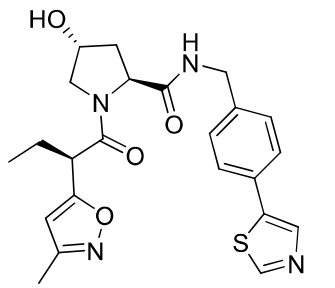
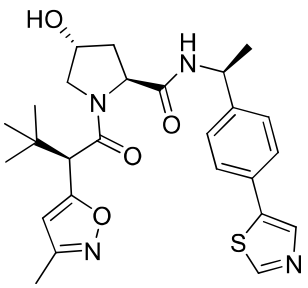
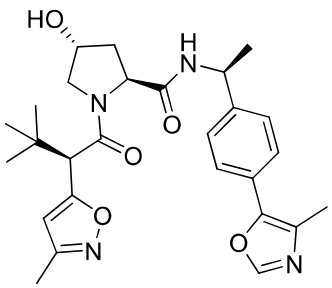


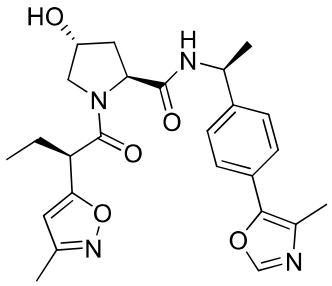
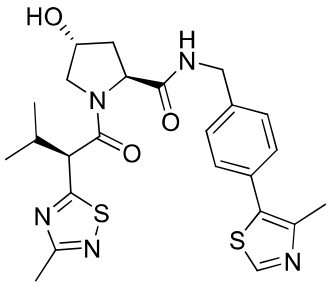
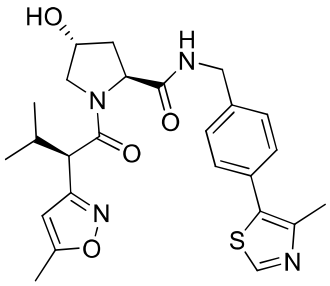
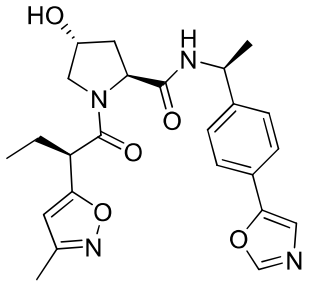
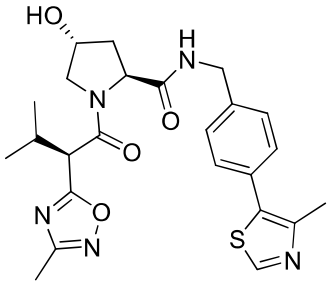
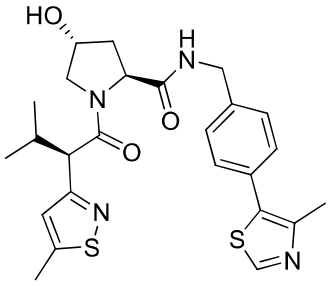
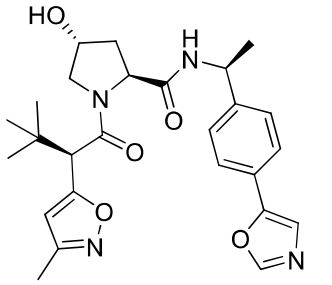
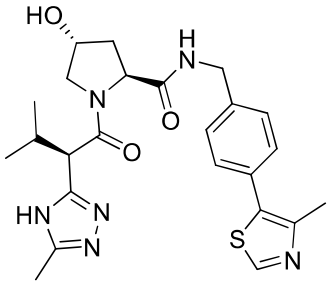
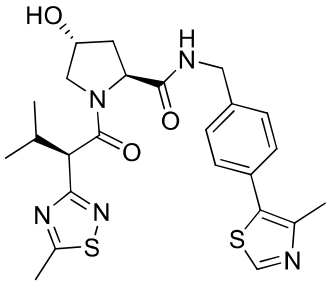
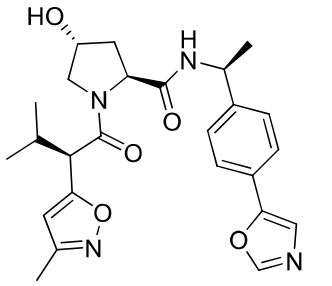
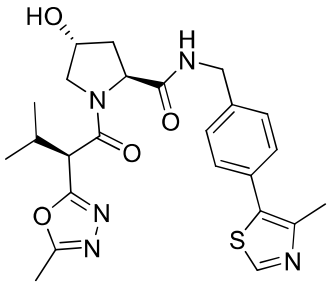
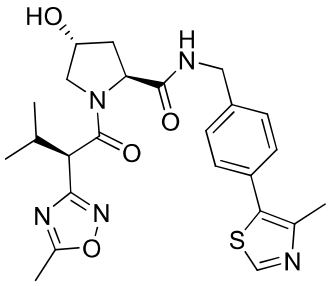
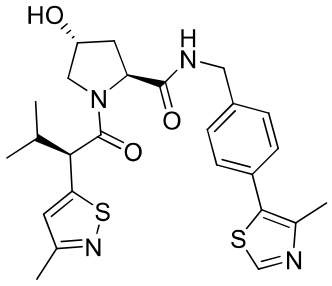
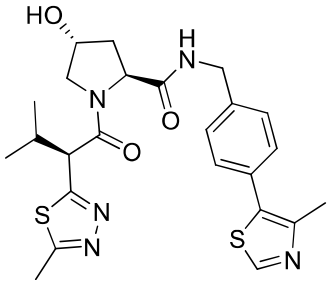
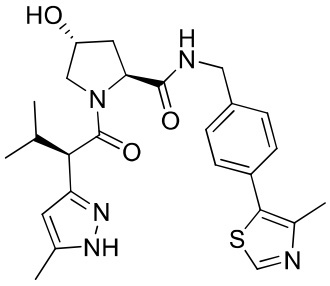














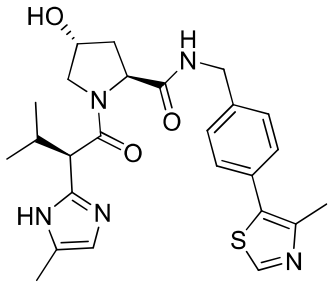
















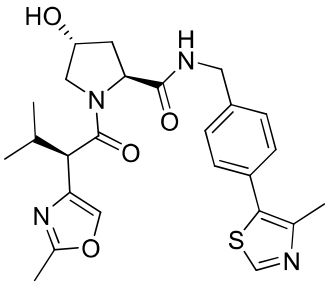
















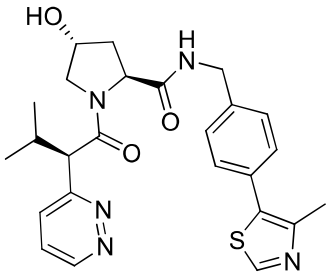
















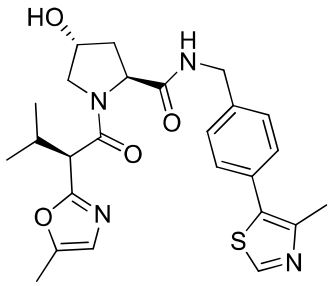
















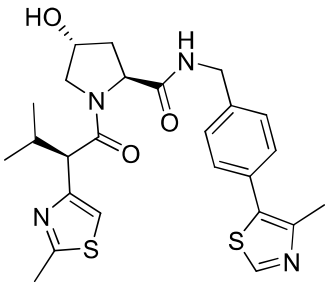
















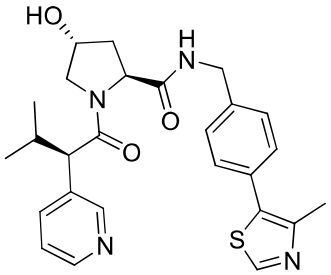


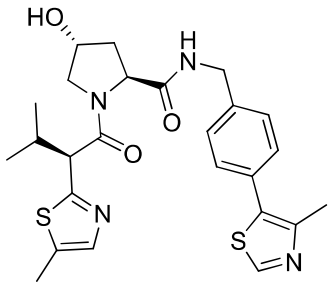


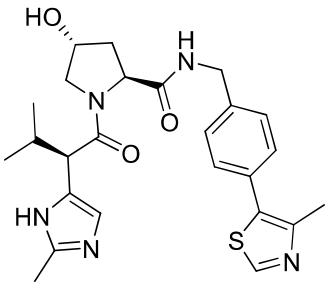


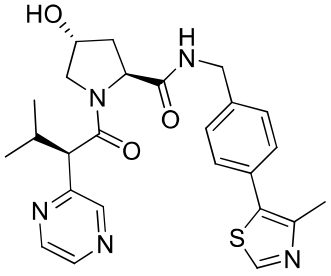


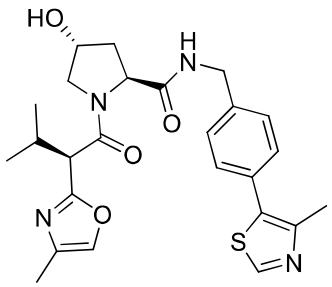


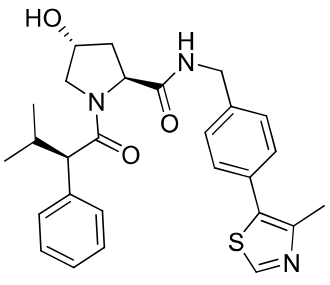


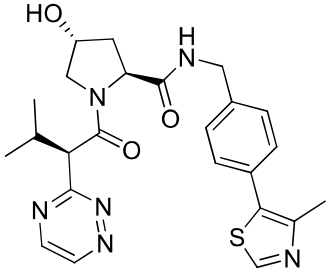


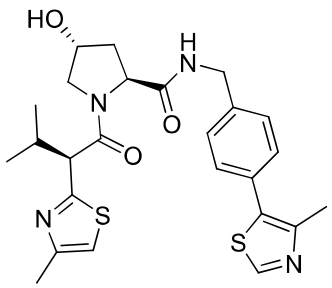


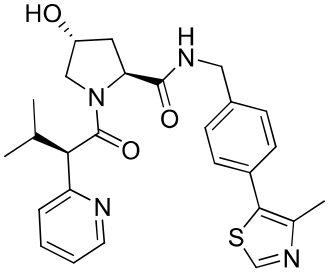




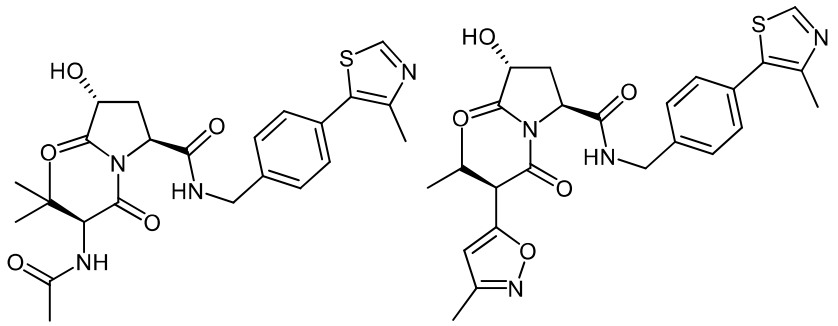


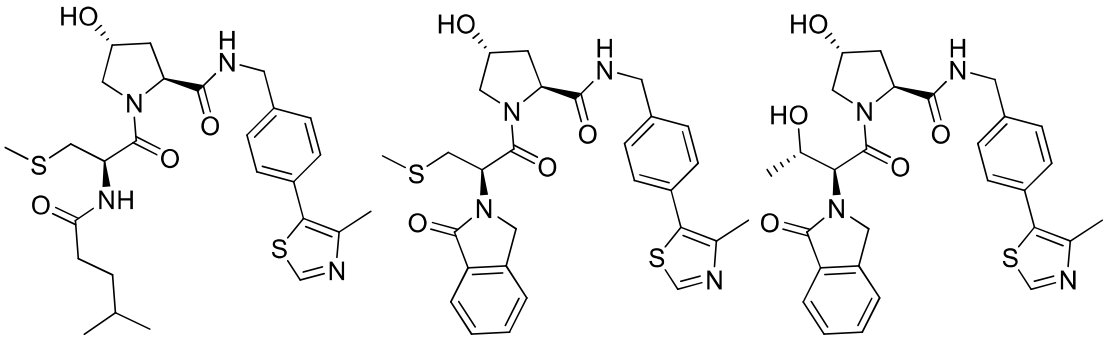


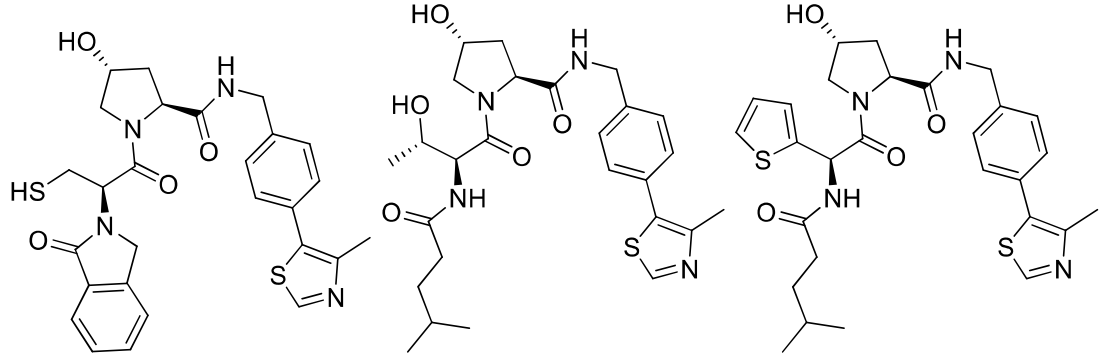


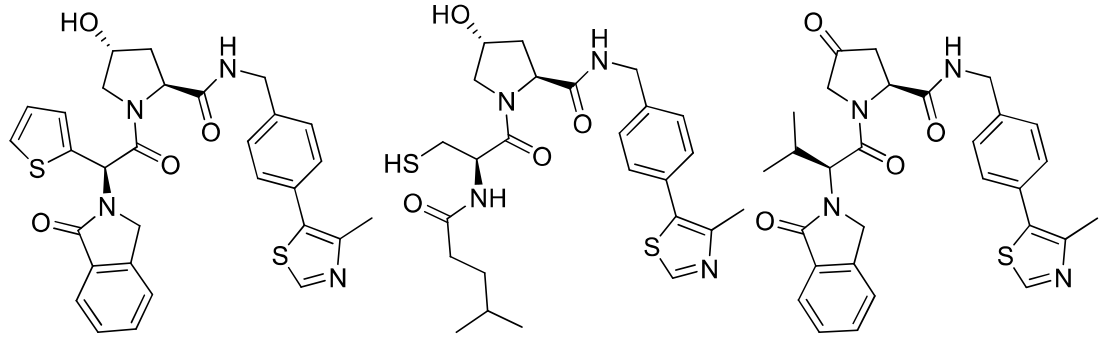


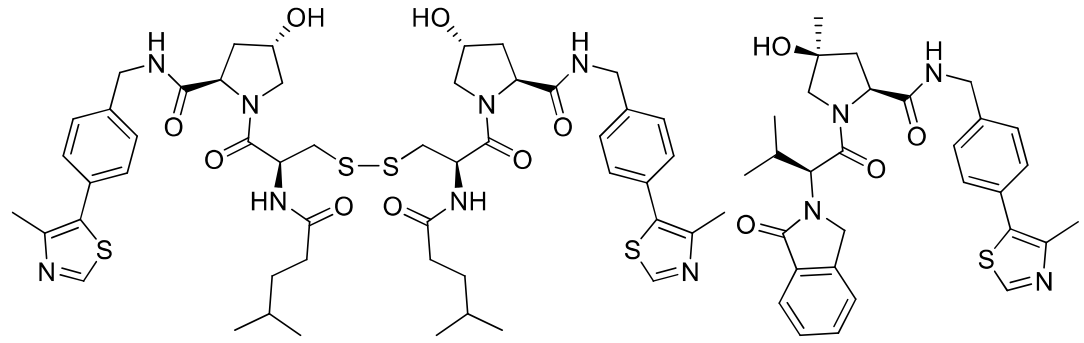
206

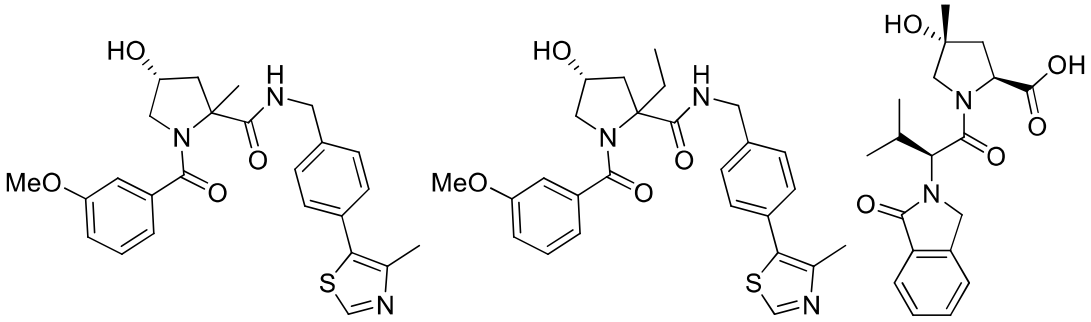


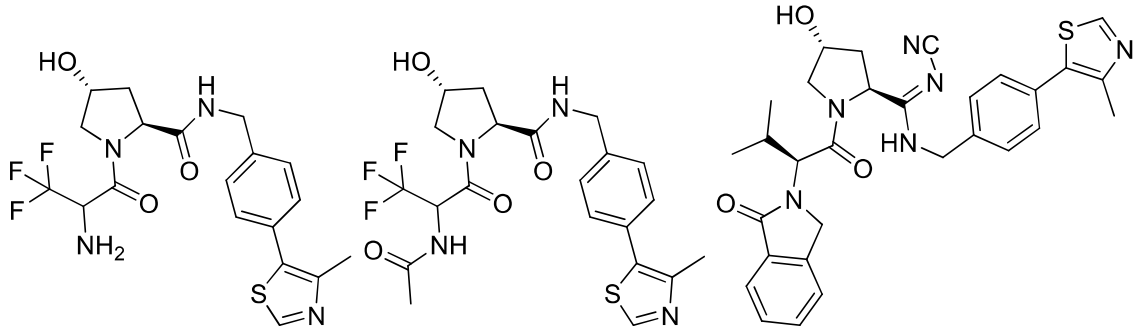


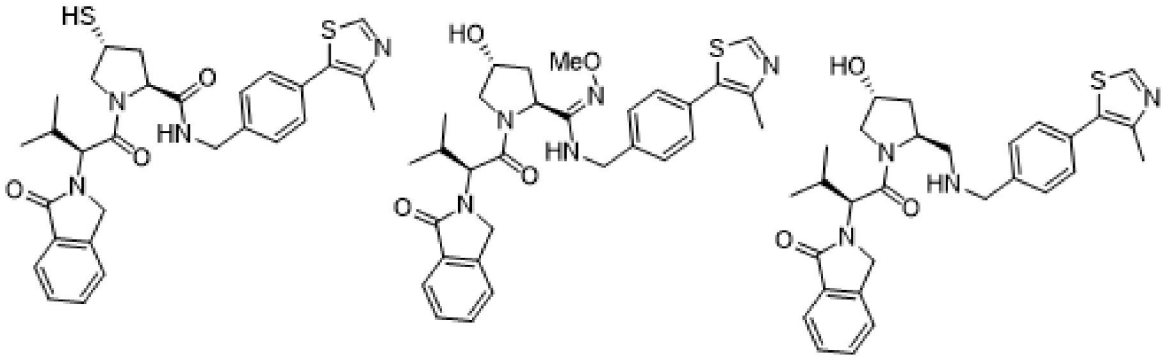


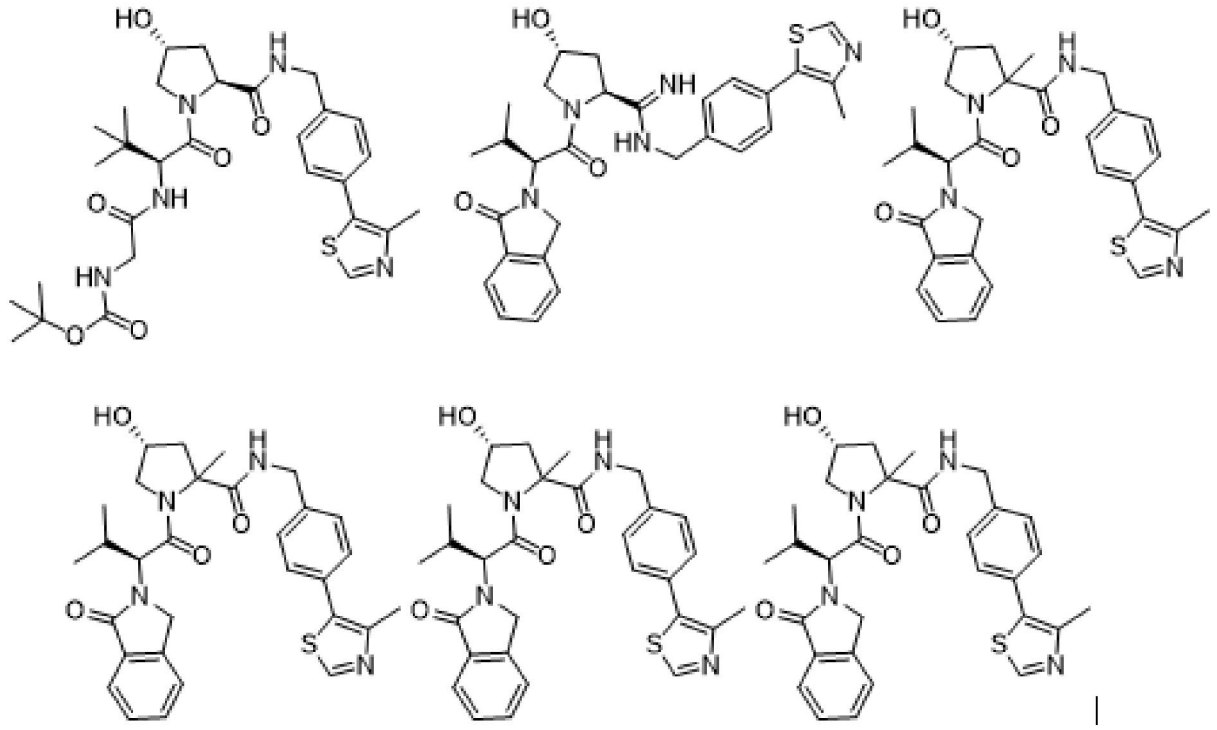


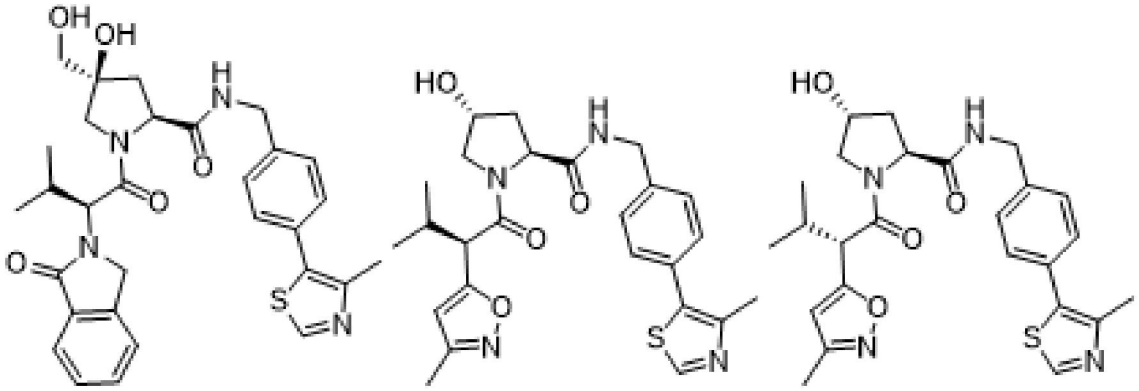


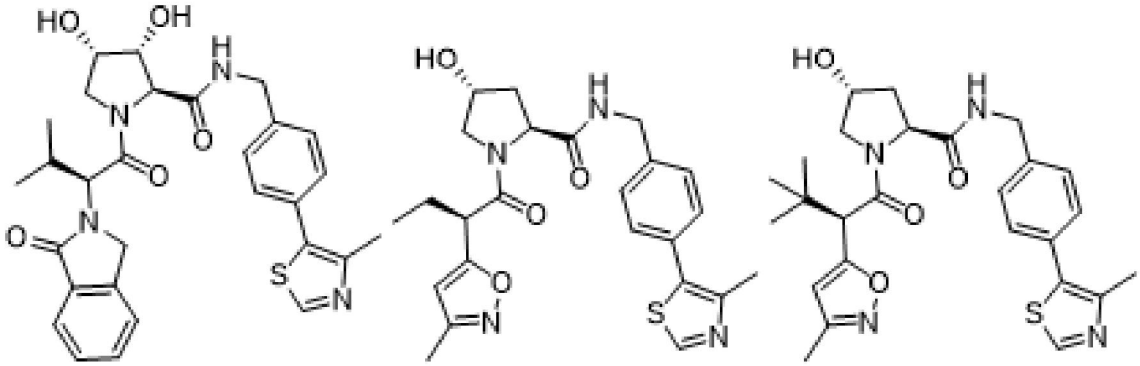


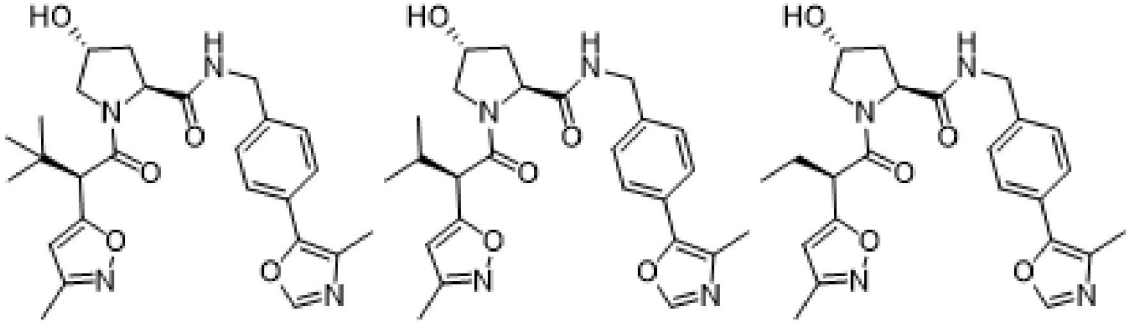


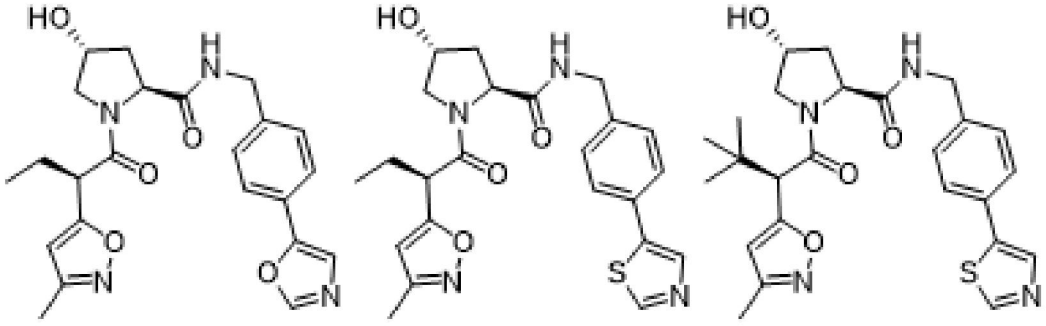


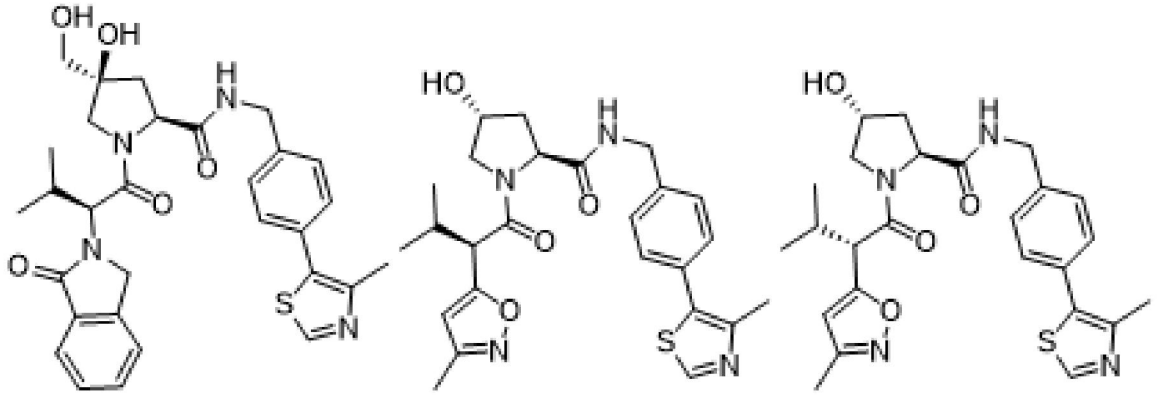


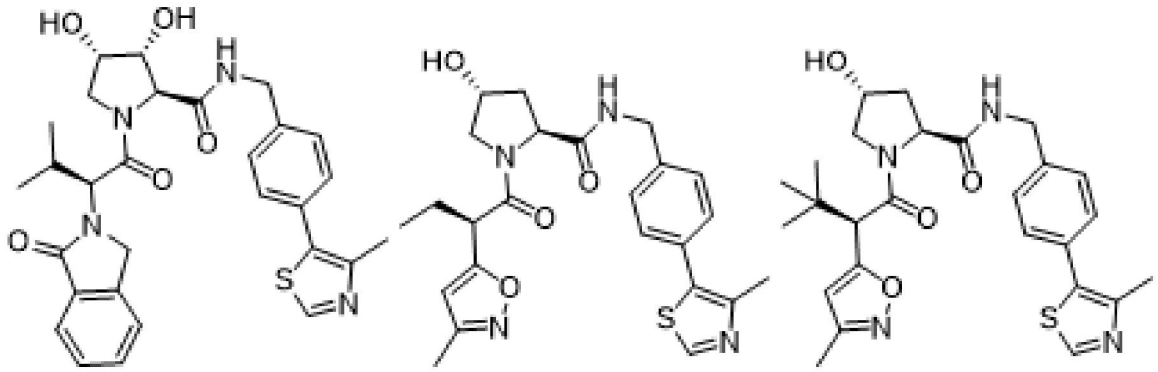


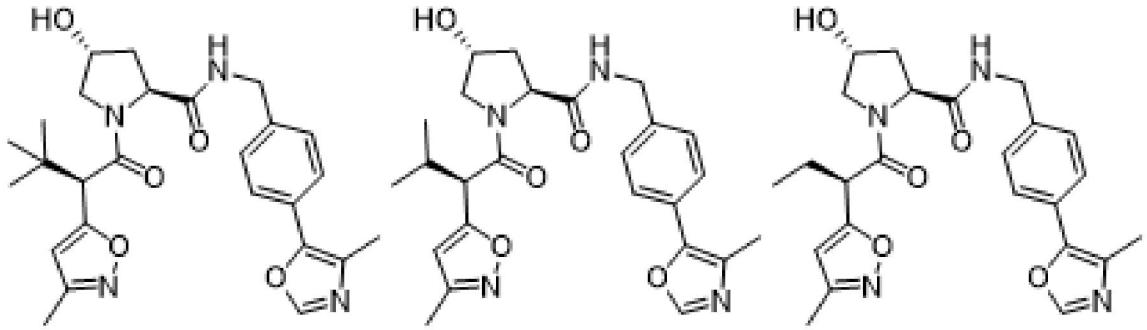


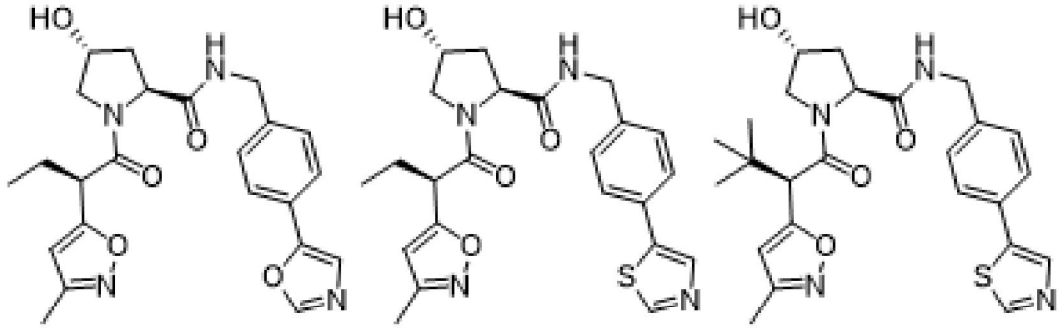


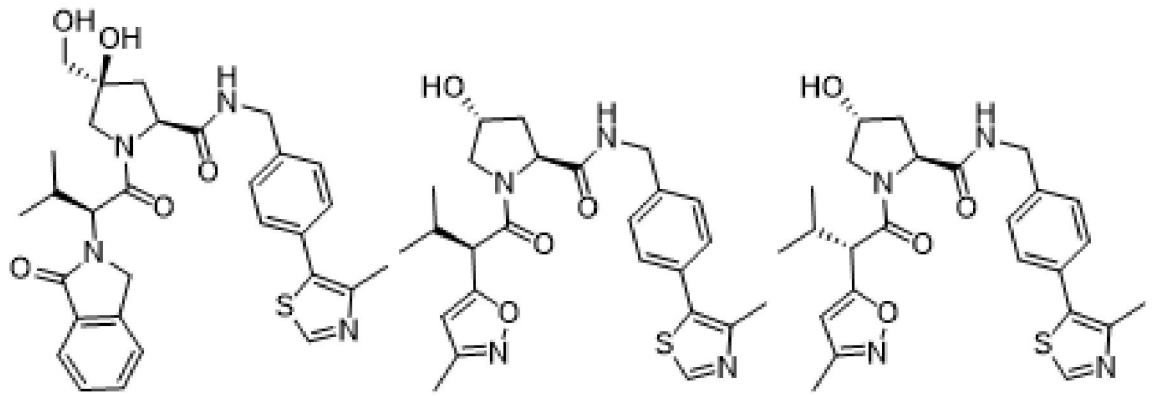


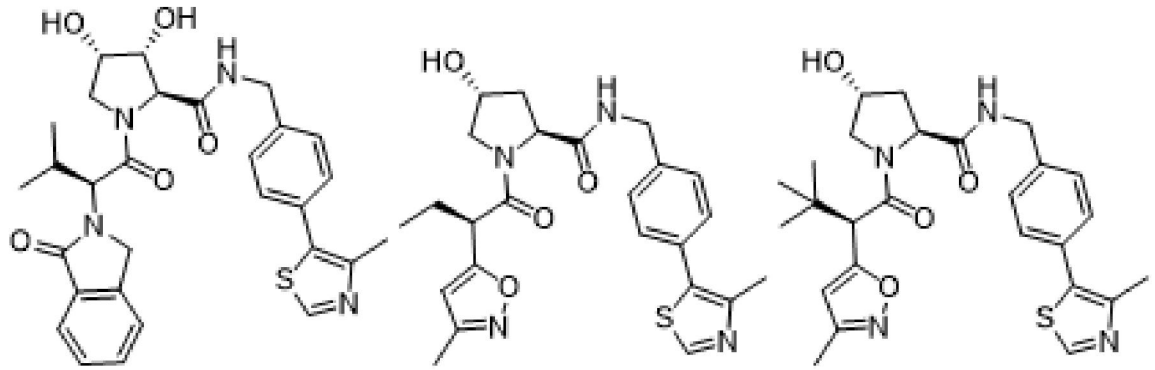


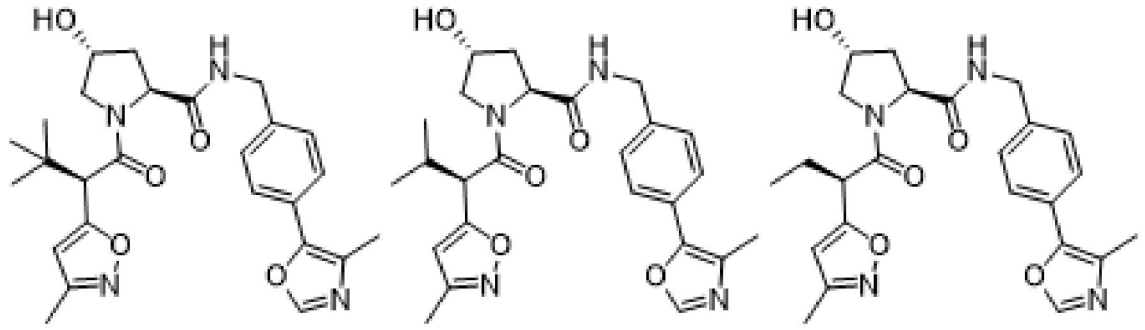


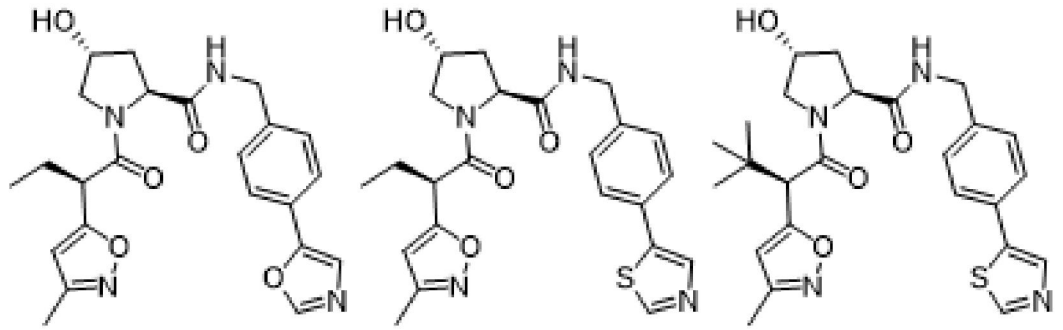


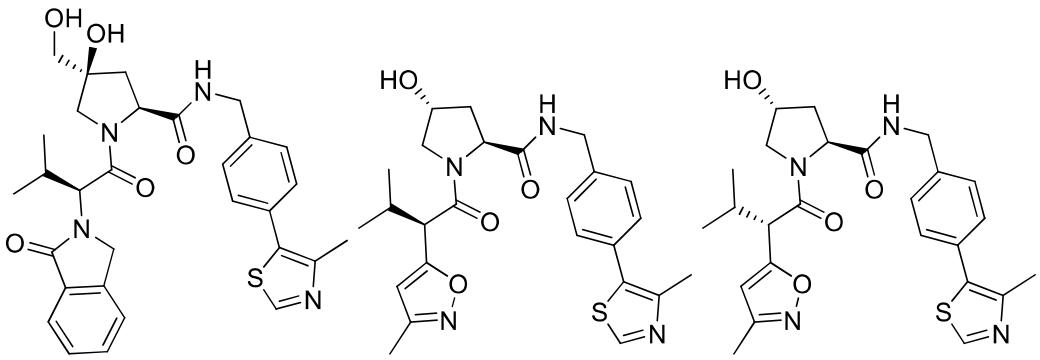


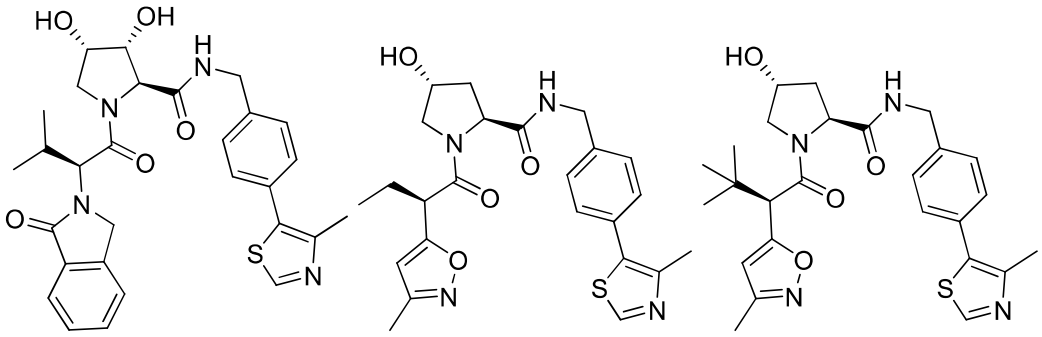


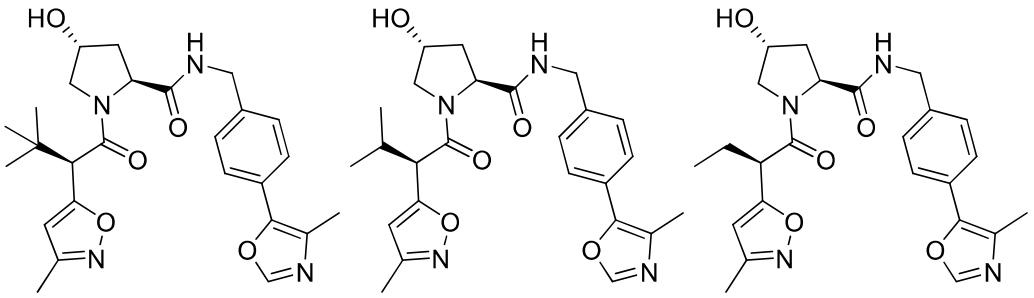


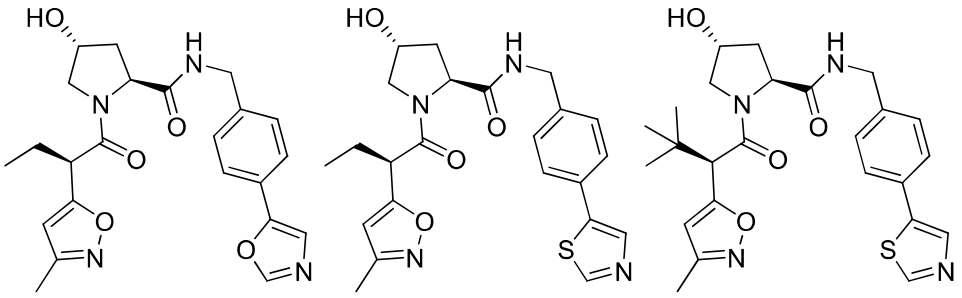


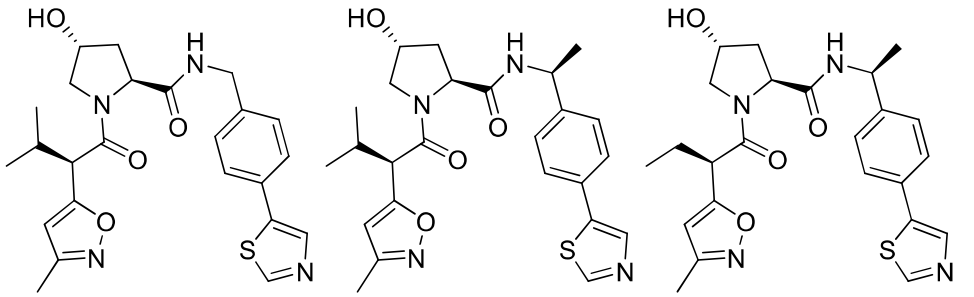


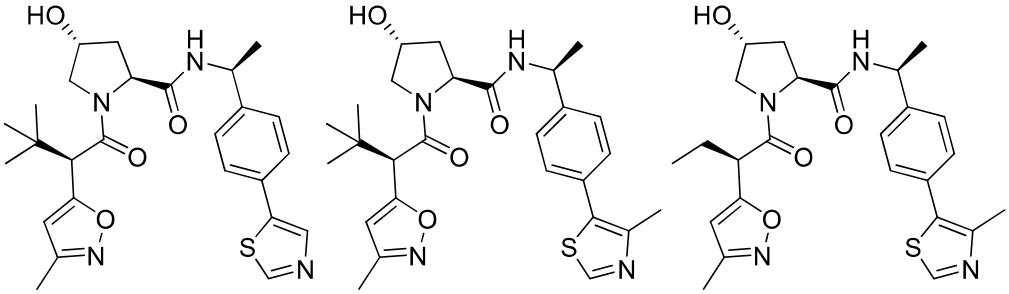


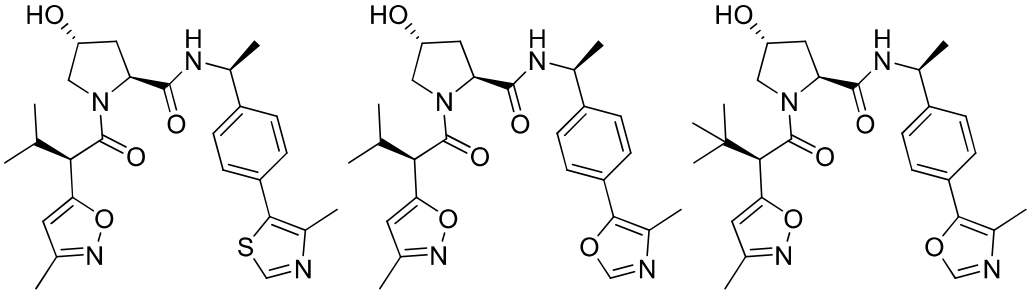


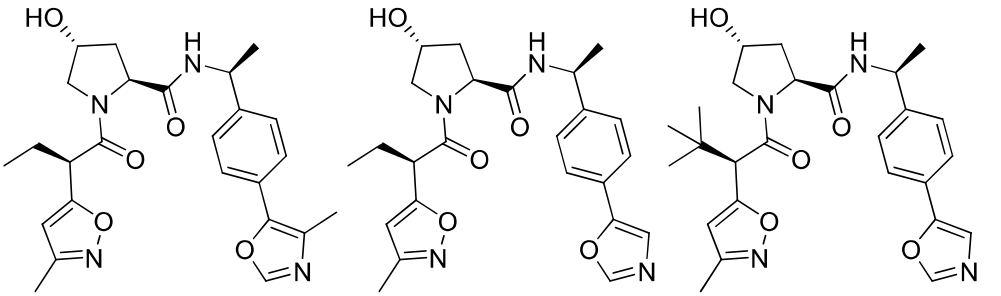


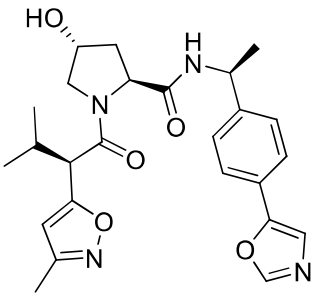
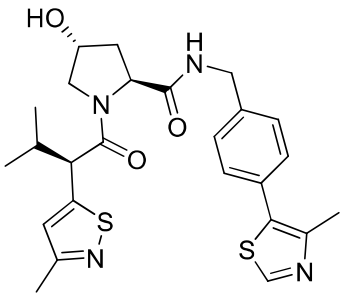
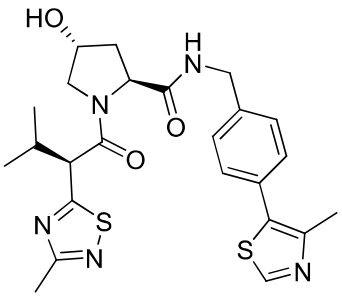
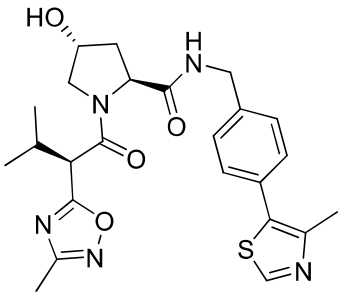
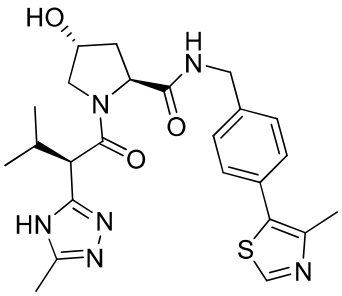
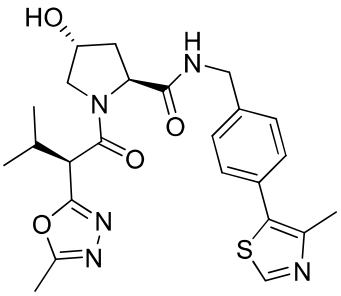
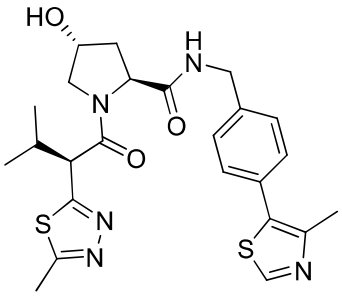
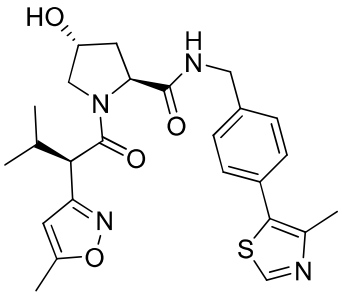
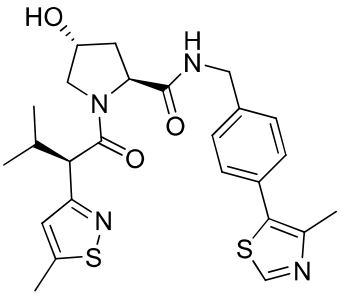
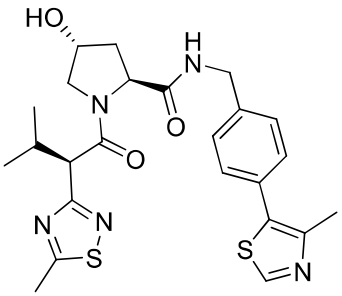
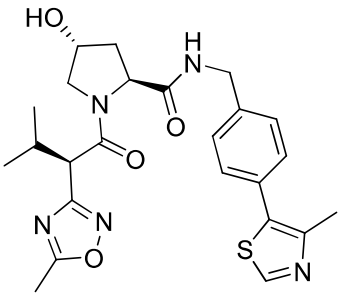
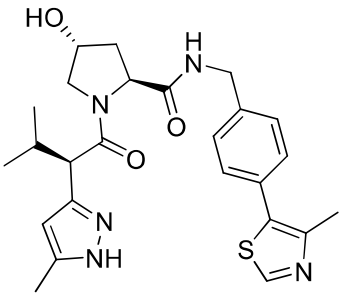


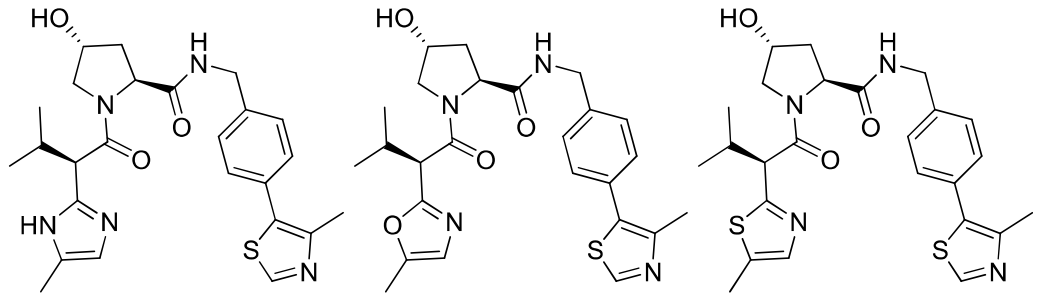


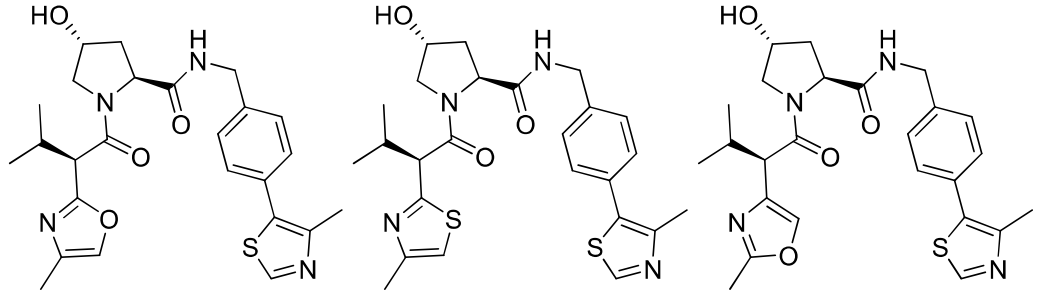


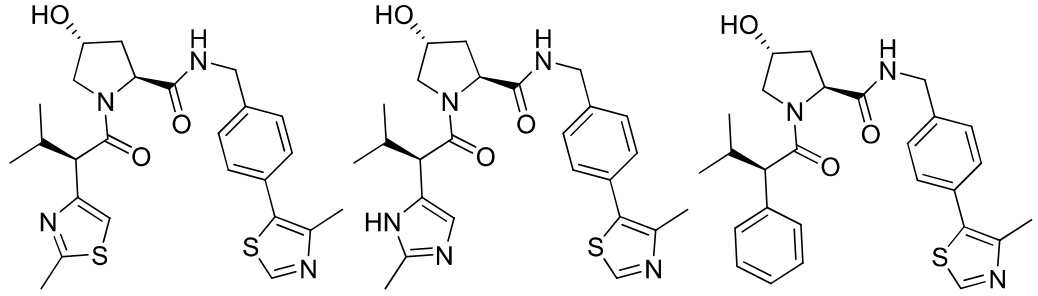


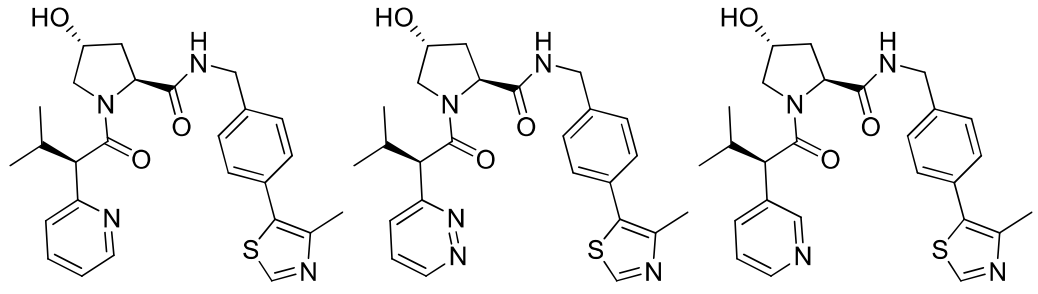


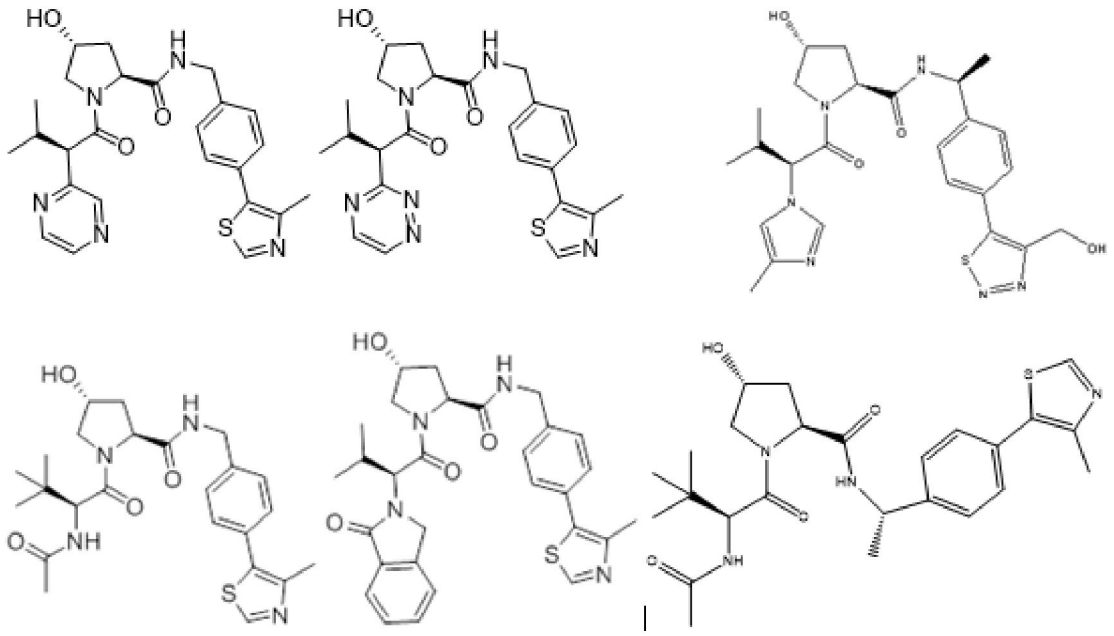













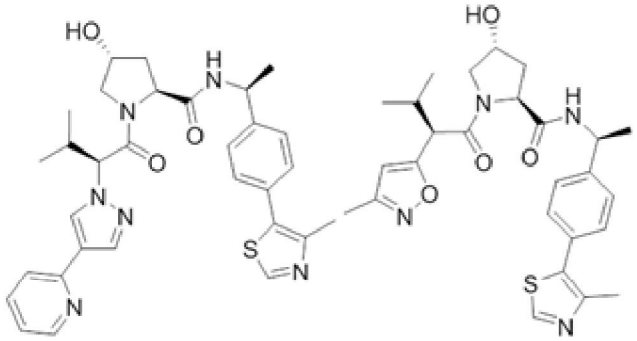


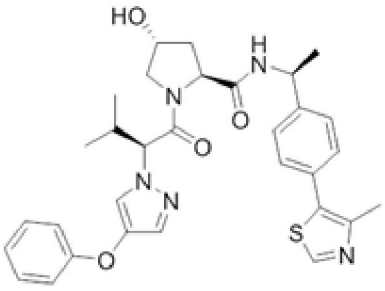
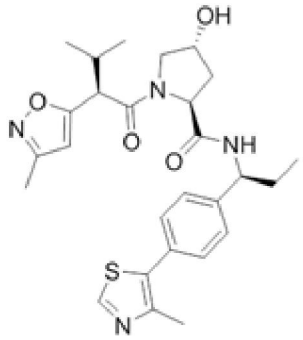
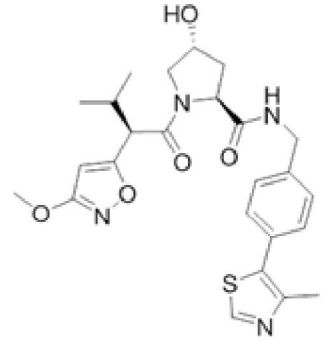
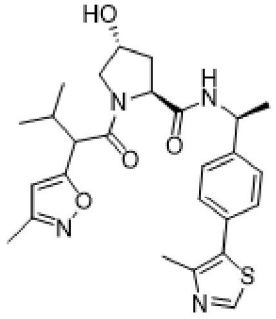


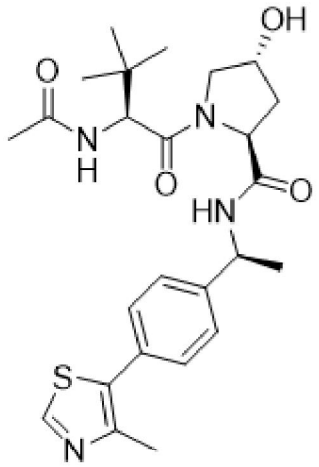












, y


.

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.

Enlazadores Ilustrativos

En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente descripción incluyen una o más PTM unidas químicamente o acopladas a una o más ULM (por ejemplo, al menos una de CLM, VLM, MLM, ILM, o una combinación de estos) mediante un enlazador químico (L). En determinadas modalidades, el grupo enlazador L es un grupo que comprende una

o más unidades estructurales unidas covalentemente (por ejemplo, -$A^L_{1...}(A^L)_q$- o –$(A^L)_q$-), en donde A^L_1 es un grupo unido a PTM, y $(A^L)_q$ es un grupo unido a ULM.

En determinadas modalidades, el grupo enlazador L es –$(A^L)_q$-:

$(A^L)_q$ es un grupo que se conecta al menos a uno de una ULM (tal como una VLM, VLM', CLM, CLM', ILM, ILM', MLM y/o MLM'), una PTM (tal como una PTM y PTM'), o una combinación de estos; y

q del enlazador es un número mayor que o igual a 1;

cada A^L se selecciona independientemente 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, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, C_{3-11}cicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R^{L1} y/o R^{L2}, C_{5-13} espirocicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos 0-9 R^{L1} y/o R^{L2}, C_{3-11}heterociclilo opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R^{L1} y/o R^{L2}, C_{5-13} espiroheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con grupos 0-8 R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R^{L1} y/o grupos 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 sustituido con grupos 0-4 R^{L5}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, C_{1-8} alquilo, 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 determinadas modalidades, q del enlazador es un entero mayor que o igual a 0. En determinadas modalidades, q es un entero mayor que o igual a 1.

En determinadas modalidades, por ejemplo, donde q del enlazador es mayor que 2, $(A^L)_q$ es un grupo que se conecta a ULM, y A^L_1 y $(A^L)_q$ se conectan mediante unidades estructurales del enlazador (L).

En determinadas modalidades, por ejemplo, donde q del enlazador es 2, $(A^L)_q$ es un grupo que se conecta a A^L_1 y a una ULM.

En determinadas modalidades, por ejemplo, donde q del enlazador es 1, la estructura del grupo enlazador L es $-A^L_1-$, y A^L_1 es un grupo que se conecta a una porción ULM y una porción PTM.

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

-NR$(CH_2)_n$-(alquilo inferior)-, -NR$(CH_2)_n$-(alcoxi inferior)-, -NR$(CH_2)_n$-(alcoxi inferior)-OCH_2-, -NR$(CH_2)_n$-(alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-OCH_2-, -NR$(CH_2)_n$-(cicloalquilo)-(alquilo inferior)-OCH_2-, -NR$(CH_2)_n$-(hetero cicloalquilo)-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-O-CH_2-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-(hetero cicloalquilo)-O-CH_2-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-Arilo-O-CH_2-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-(hetero arilo)-O-CH_2-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-(ciclo alquilo)-O-(hetero arilo)-O-CH_2-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-(ciclo alquilo)-O-Arilo-O-CH_2-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-NH-Arilo-O-CH_2-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-O-Arilo-CH_2, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquilo-O-Arilo-, -NR$(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquilo-O-(heteroarilo)l-, -NR$(CH_2CH_2)_n$-(cicloalquilo)-O-(heterociclo)-CH_2, -NR$(CH_2CH_2)_n$-(heterociclo)-(heterociclo)-CH_2, -N(R1R2)-(heterociclo)-CH_2; donde

n del enlazador puede ser 0 a 10;

R del enlazador puede ser H, alquilo inferior;

R1 y R2 del enlazador pueden formar un anillo con la conexión N.

En determinadas 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-,

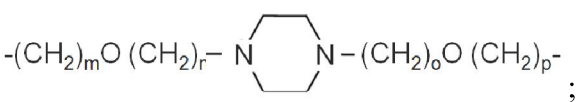
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-,

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

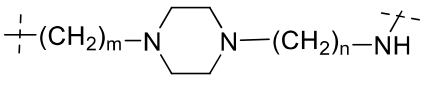
-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

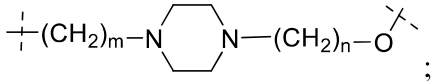
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

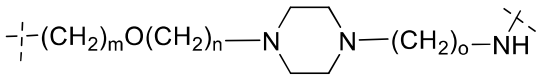
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-;

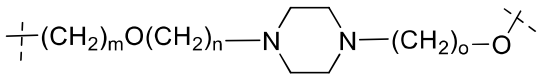


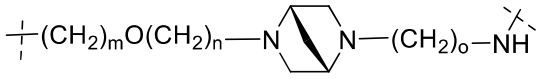
;

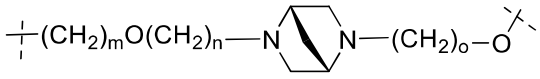

;

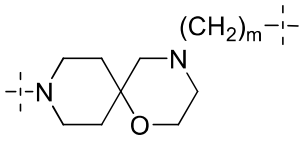

;

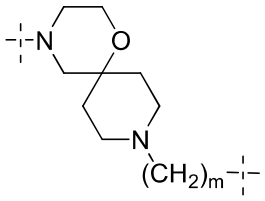

;

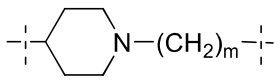

;

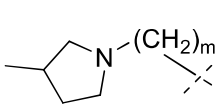

;

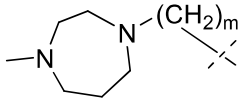

;

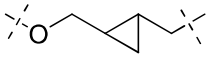

;

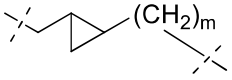

;

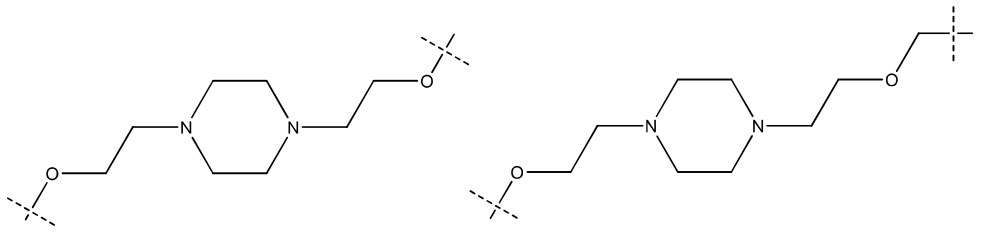

;

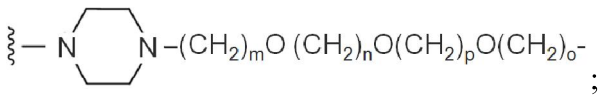

;

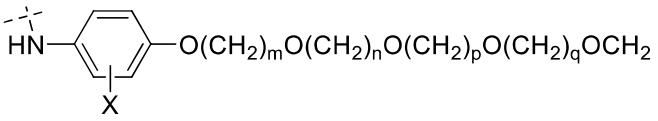


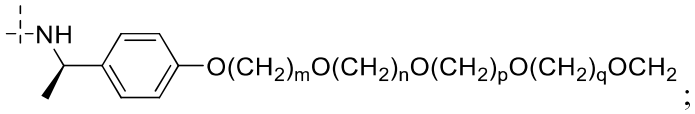

;

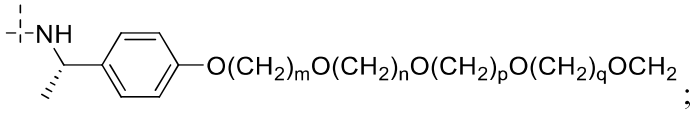

;

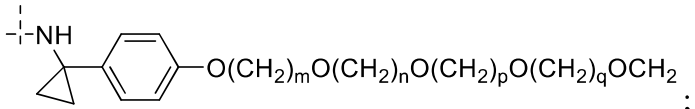

;

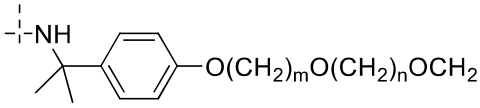

;

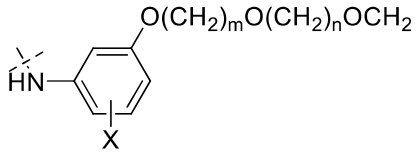

;

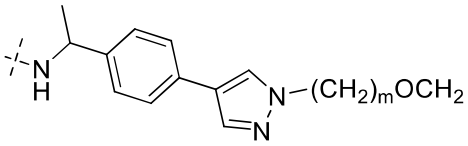

;


;


;


;


; y

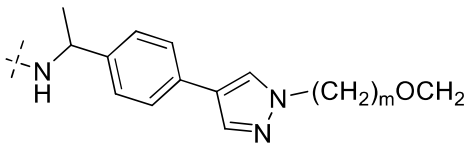

; en donde

m, n, o, p, q, y r del enlazador son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20;

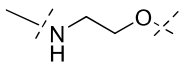
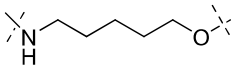
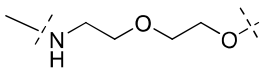
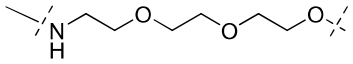
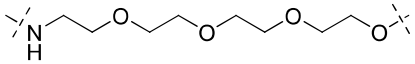
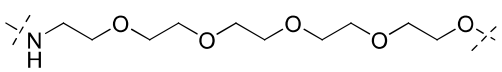
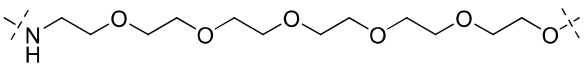
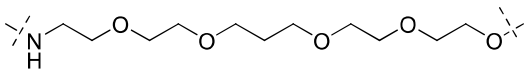
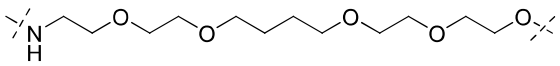
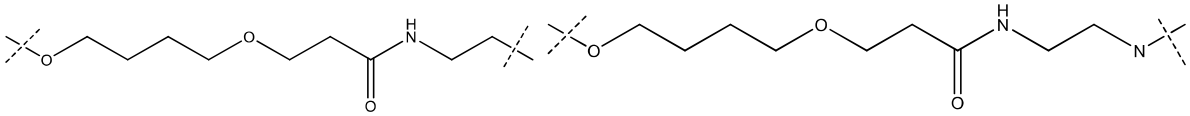
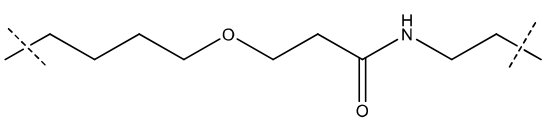
cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O

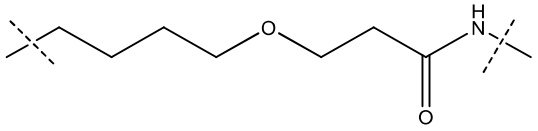
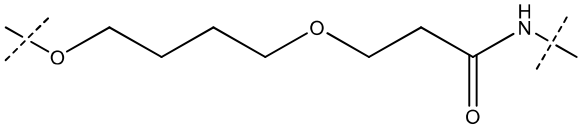
R del enlazador es H, metilo y etilo;

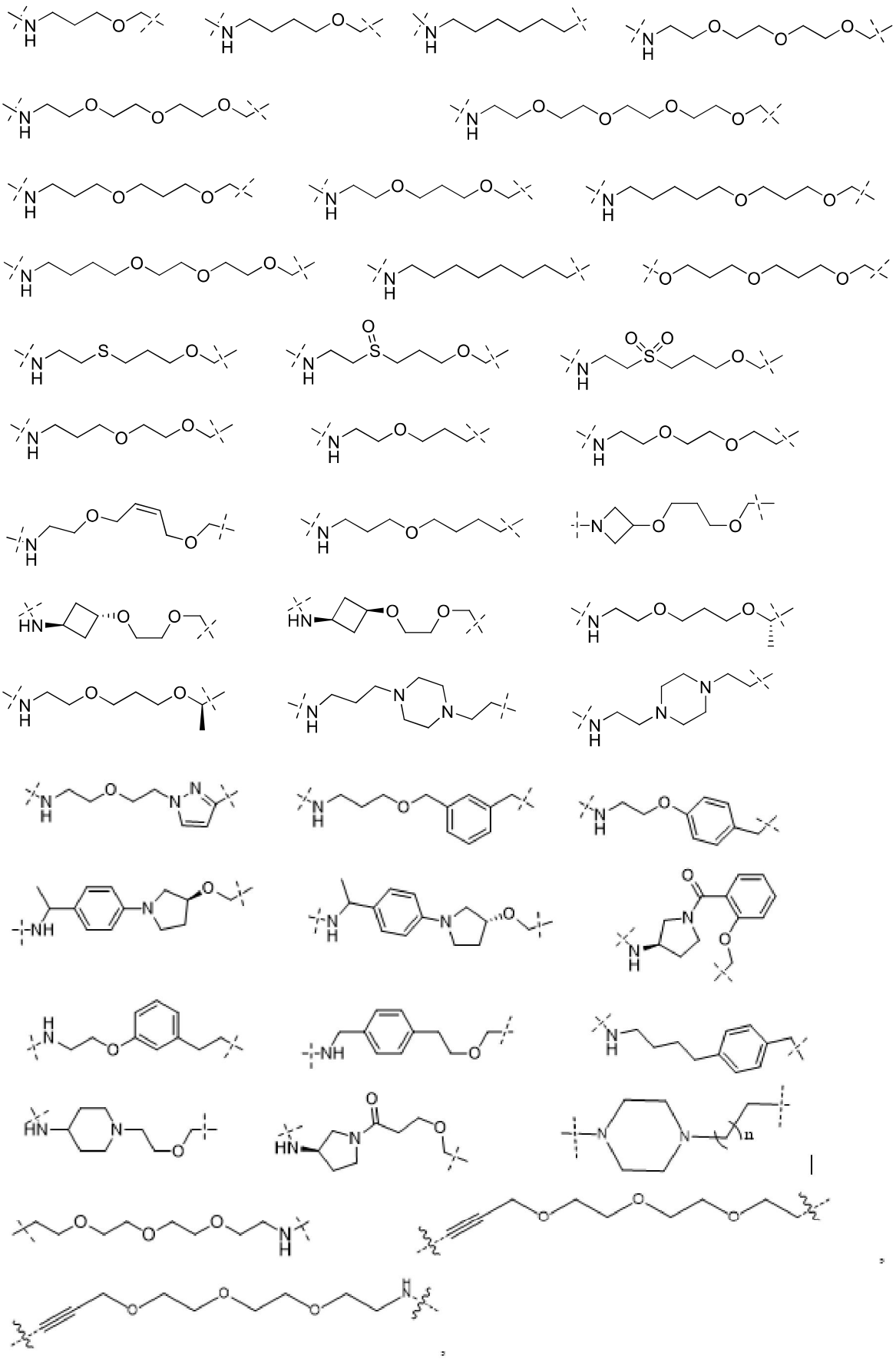
X del enlazador es H y F

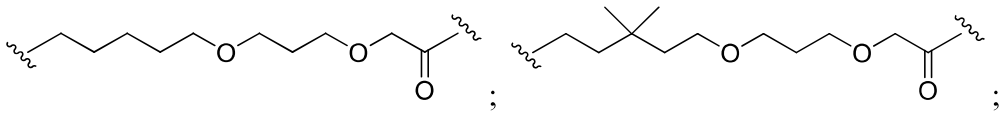
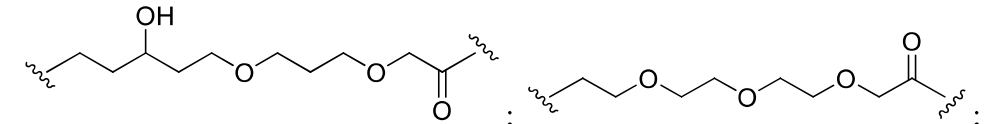
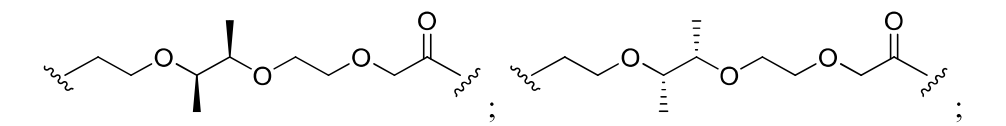
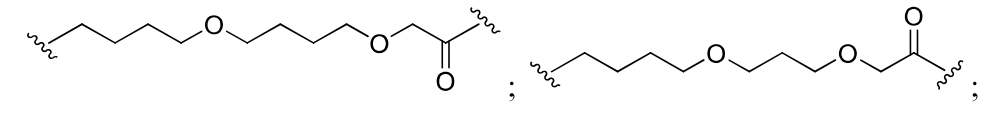
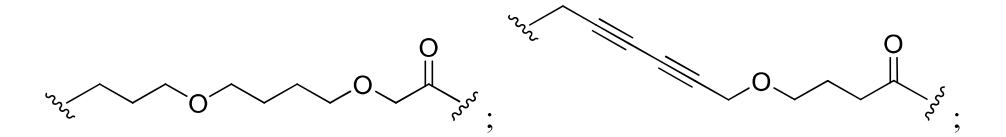
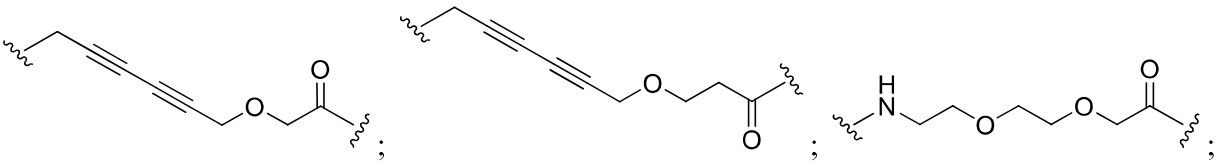
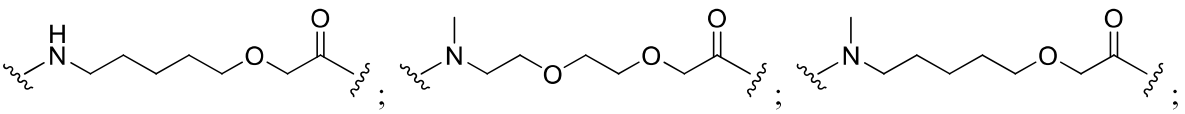
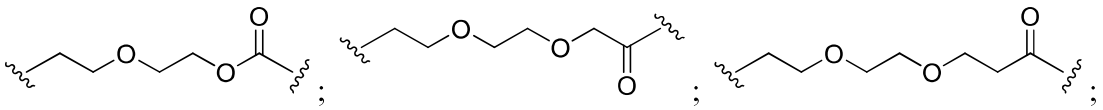
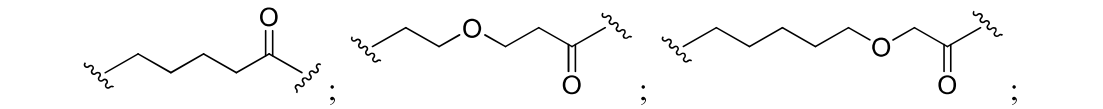
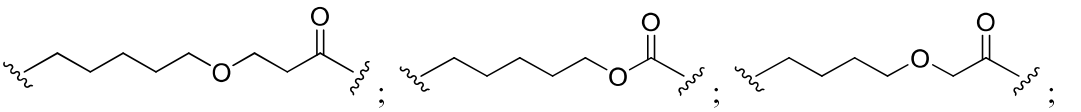
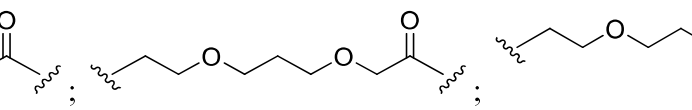


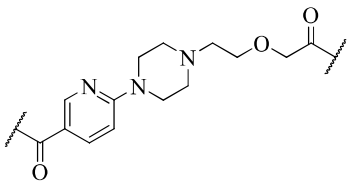
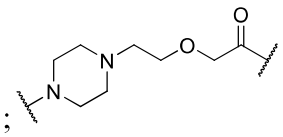
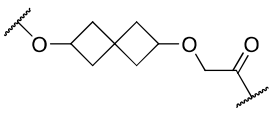
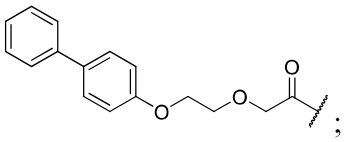
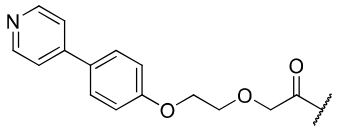
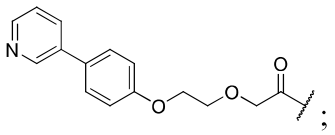
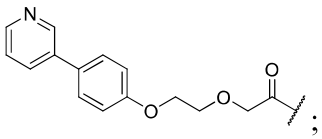
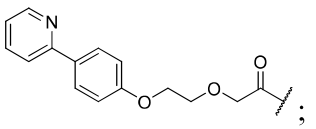
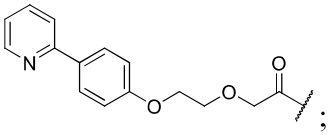
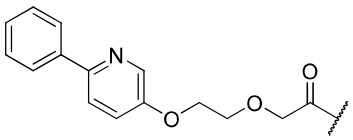
donde m del enlazador puede ser 2, 3, 4, 5

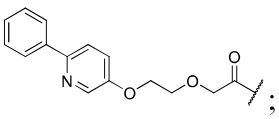
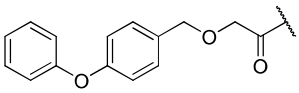
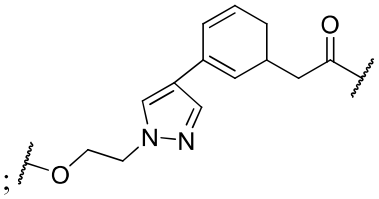
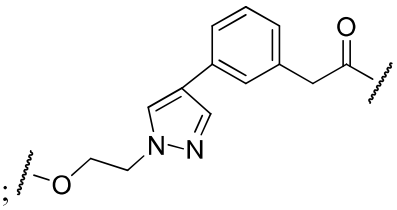
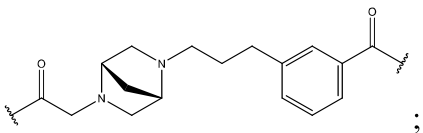
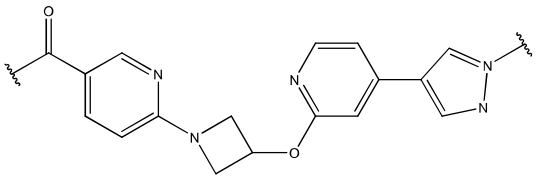
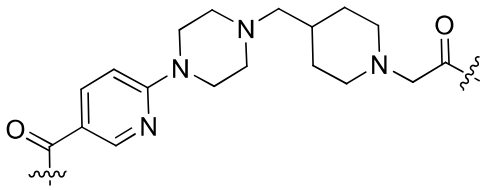
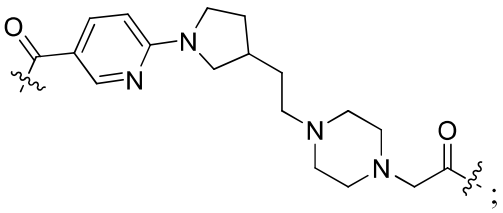
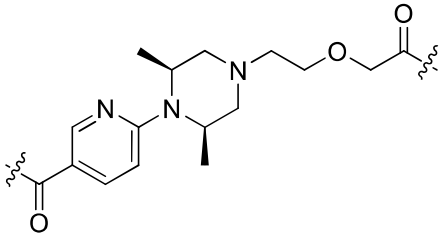
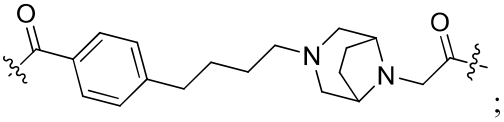












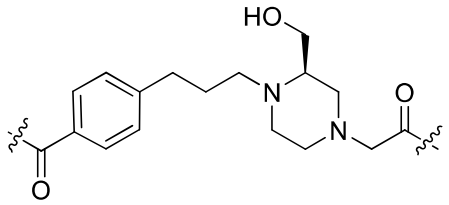
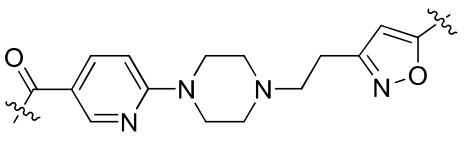
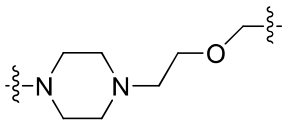
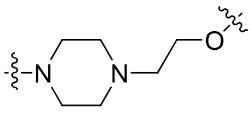
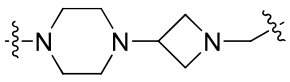
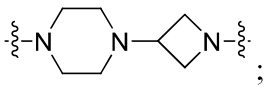
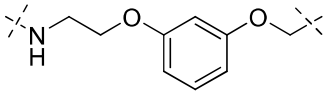
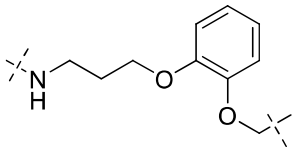
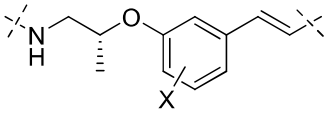
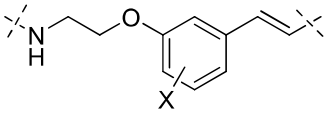
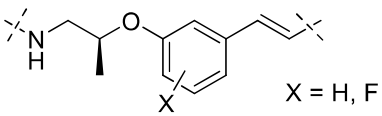
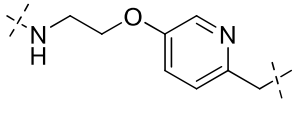
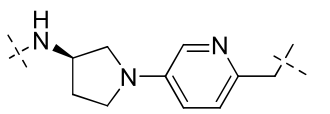
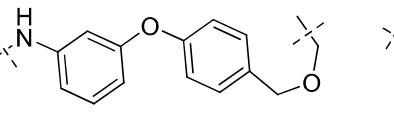
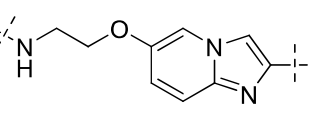
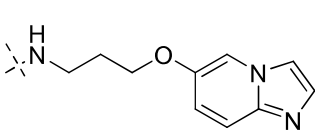
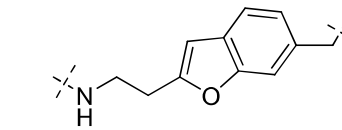
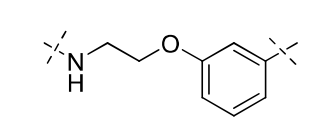
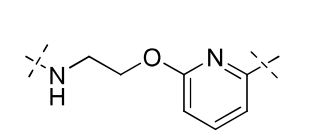
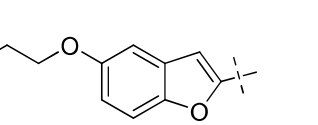
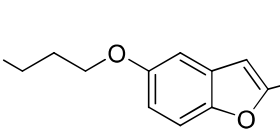
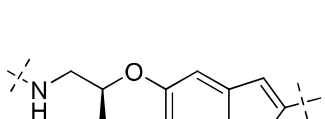
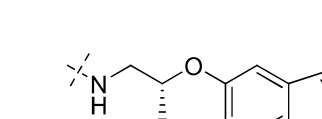
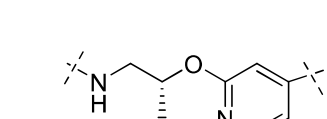
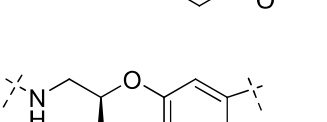
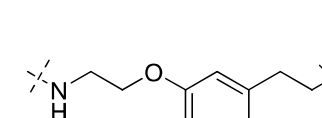
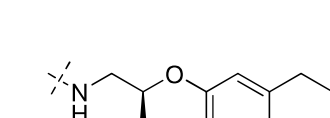
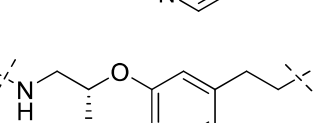
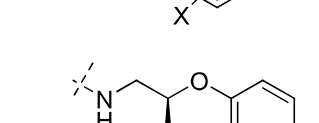
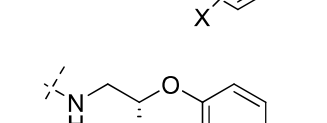
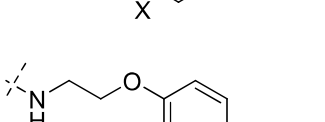
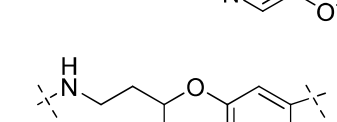
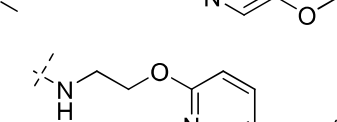





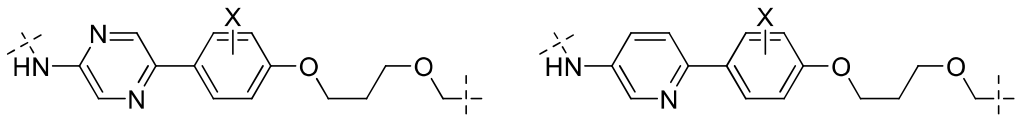












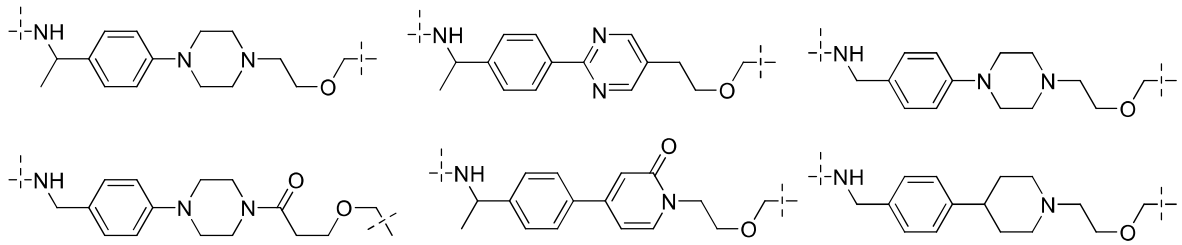











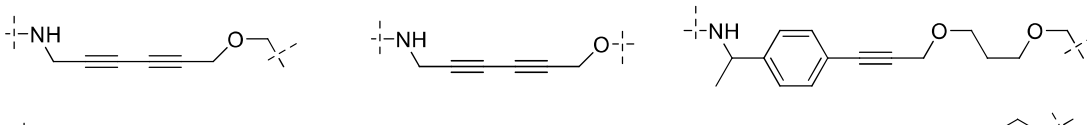











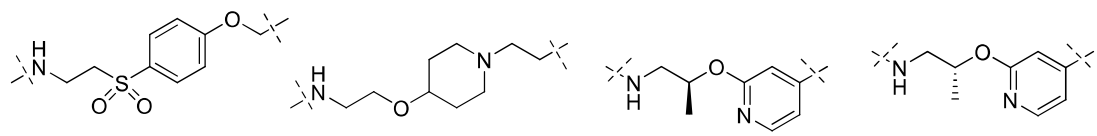


































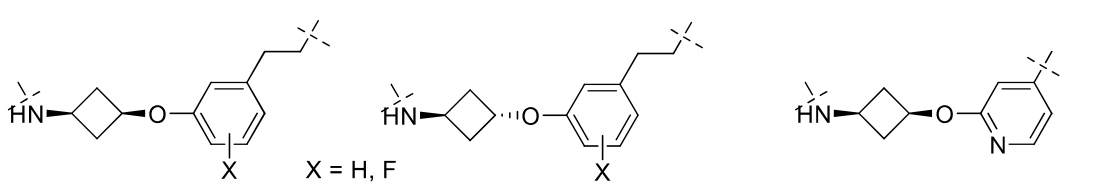
X = H, F

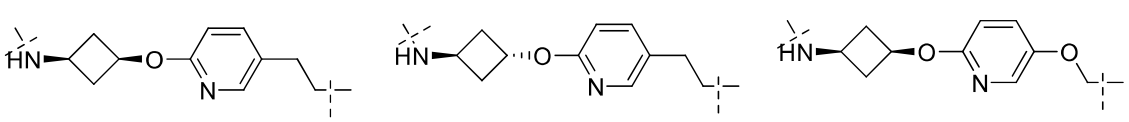


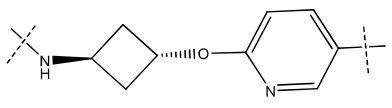


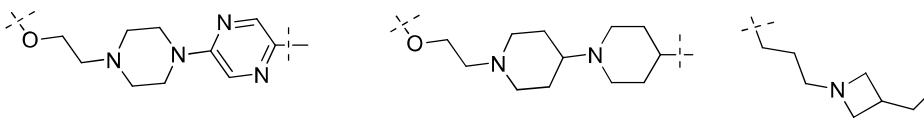




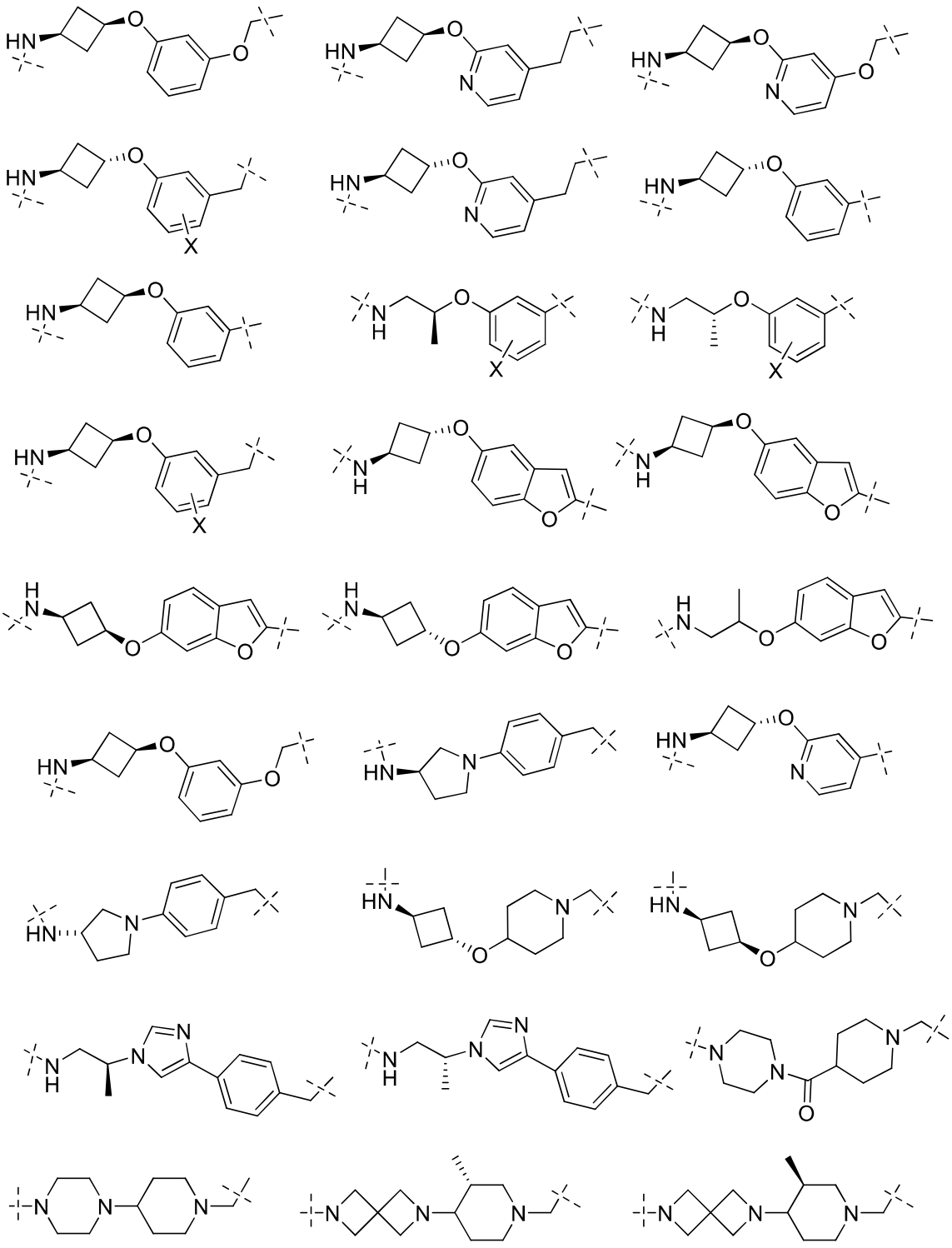

X = H, F

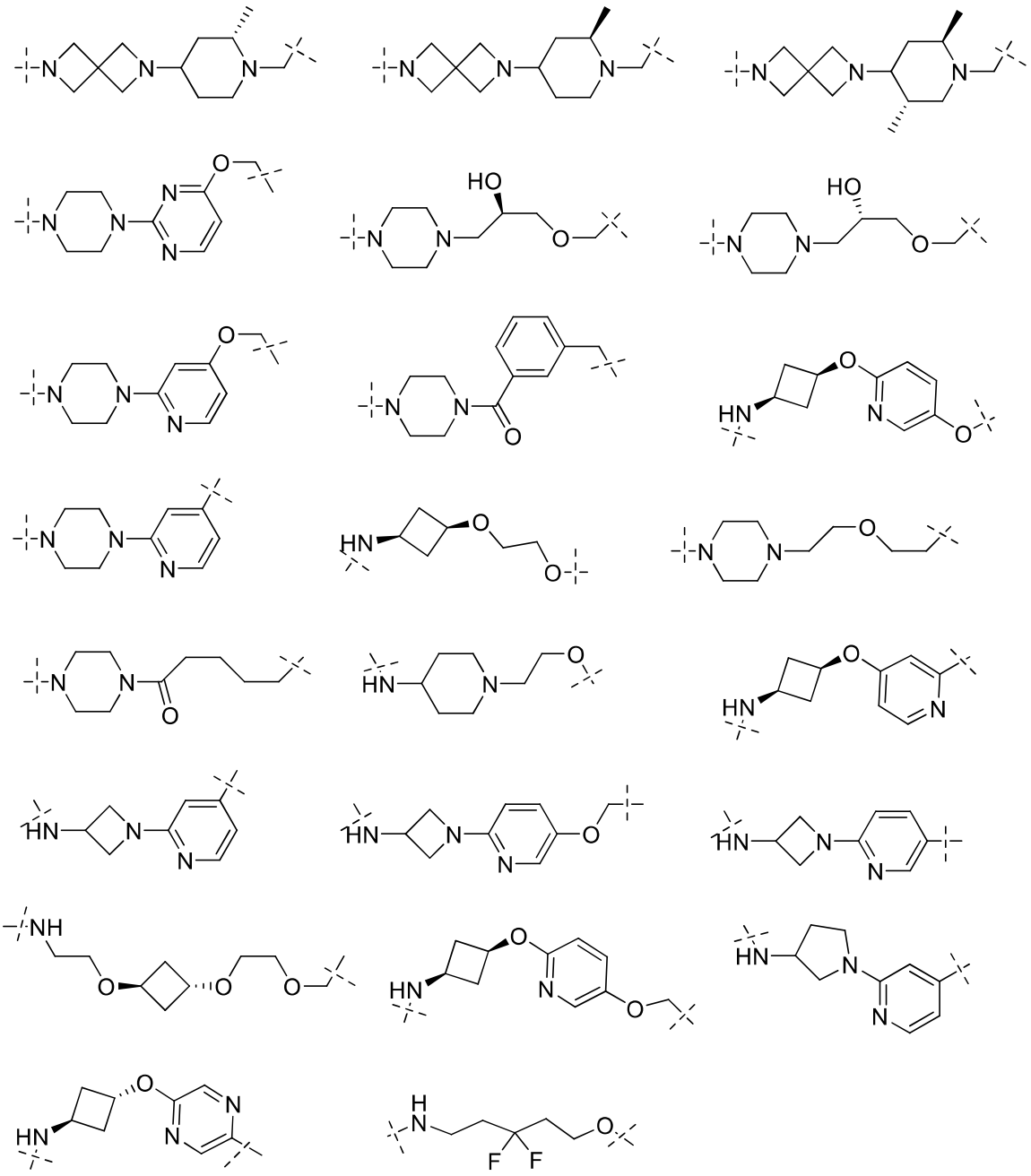






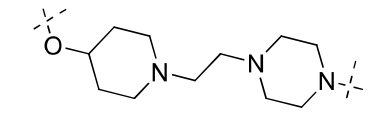
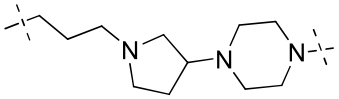
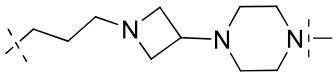
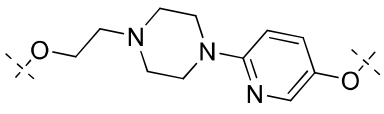
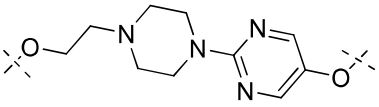
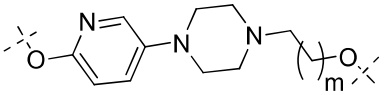
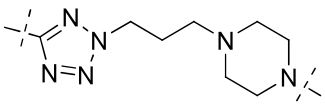
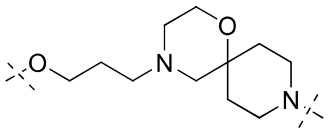
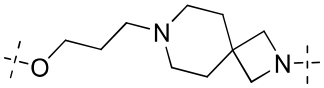
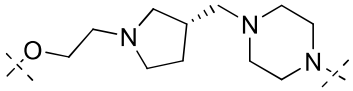
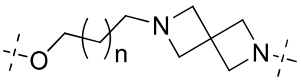
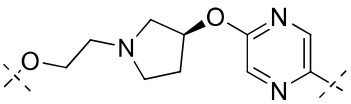
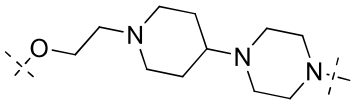
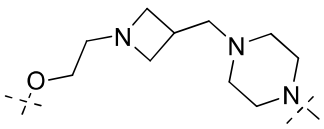
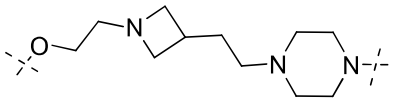
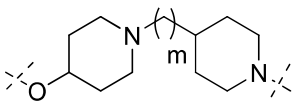
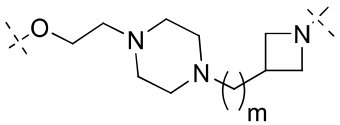
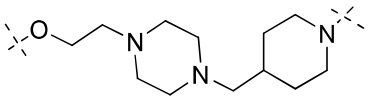
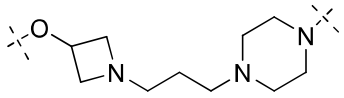
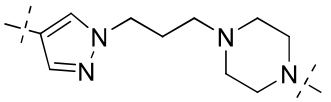
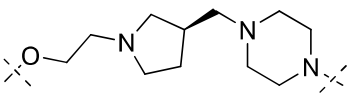
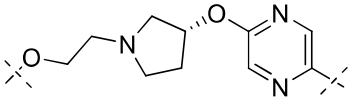
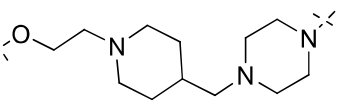
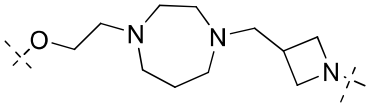
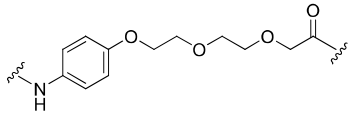
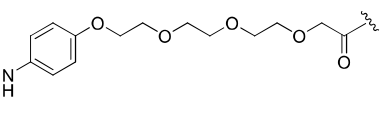
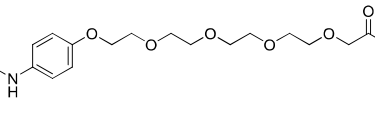
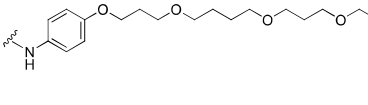
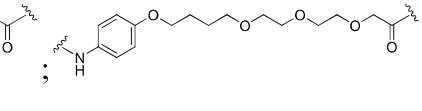
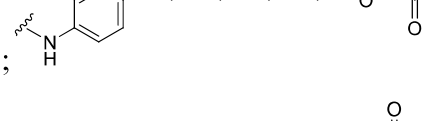
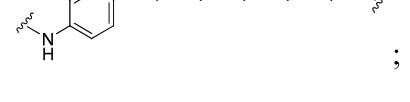




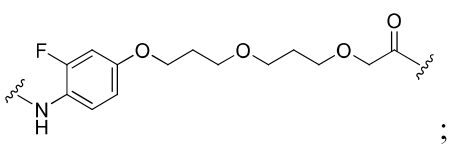
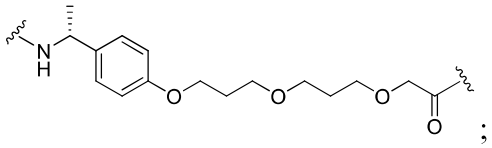
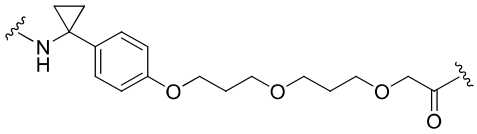
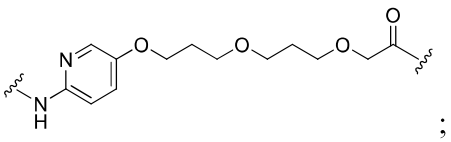
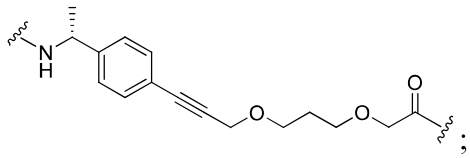
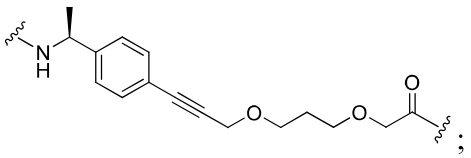
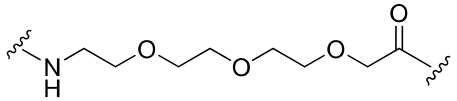
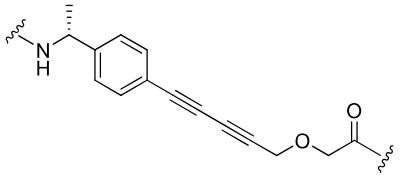
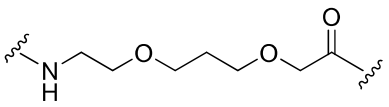
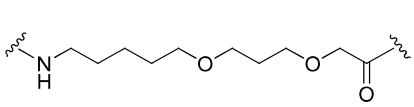
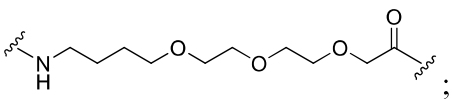
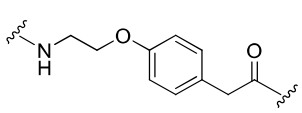
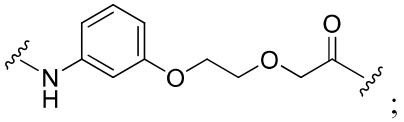
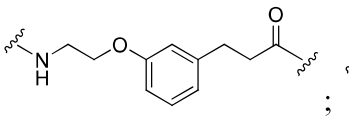
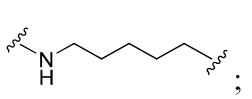
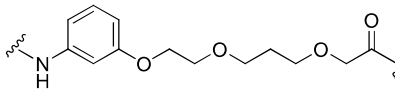
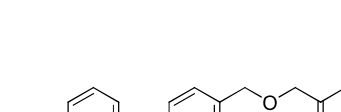
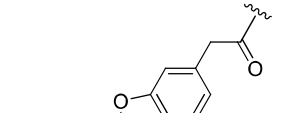


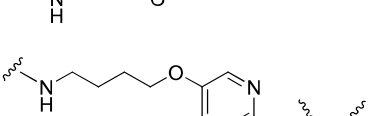
en donde cada n y m del enlazador puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

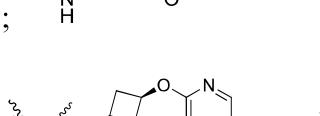
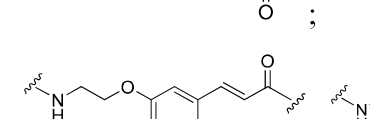
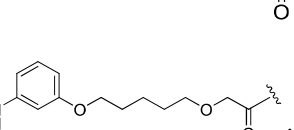
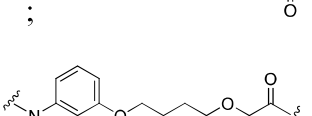
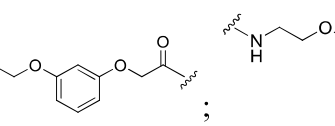
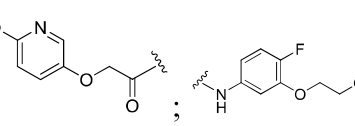
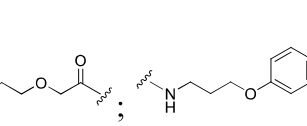
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

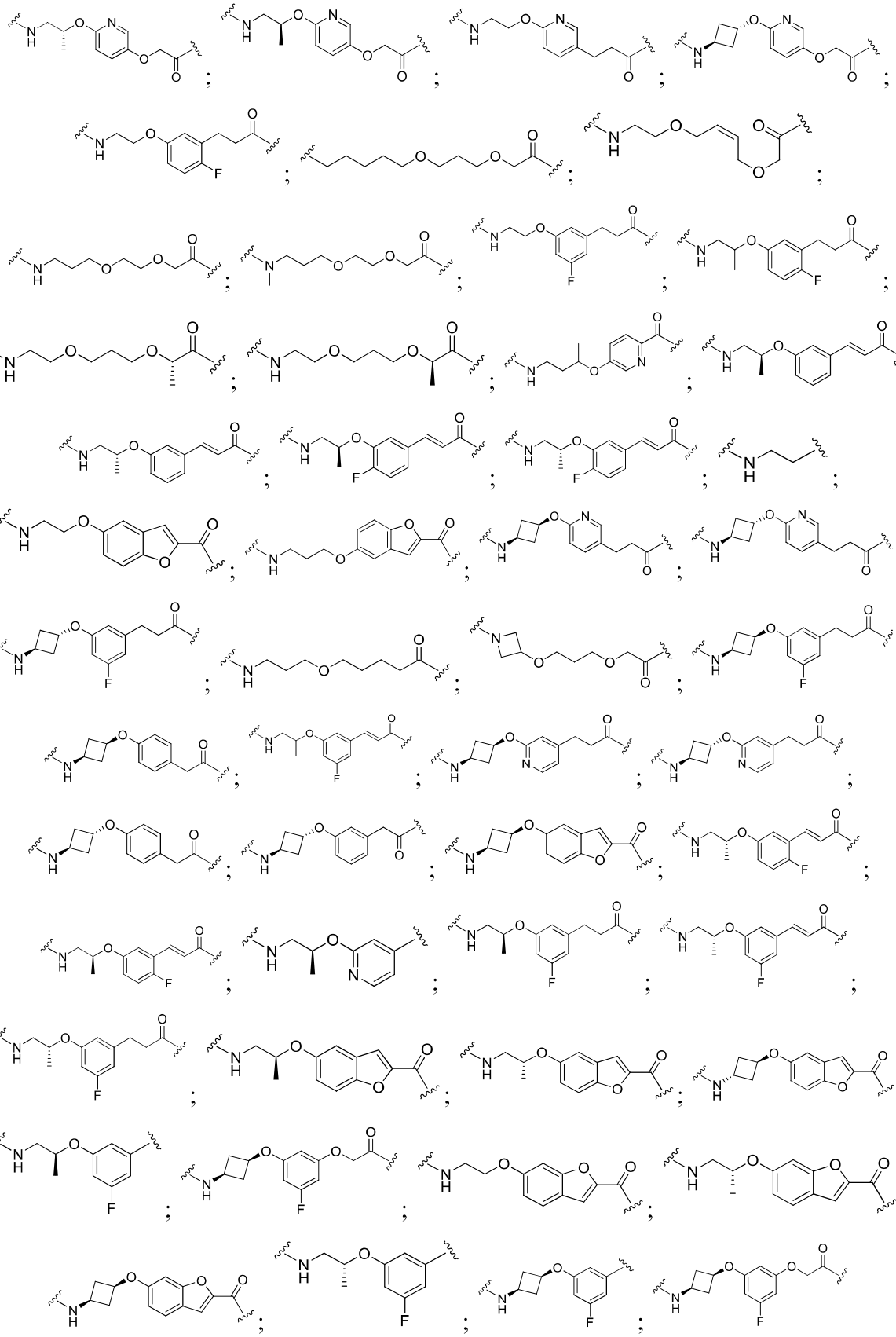
;

;

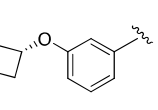
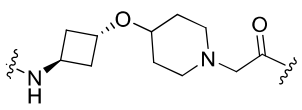
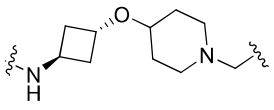
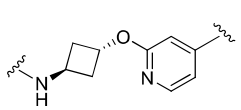
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

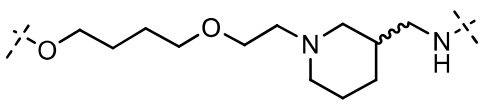
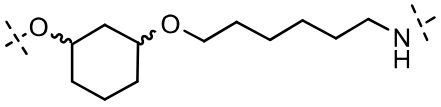
;

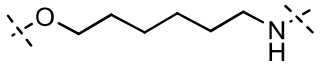
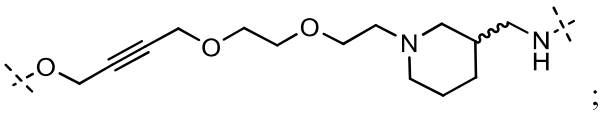


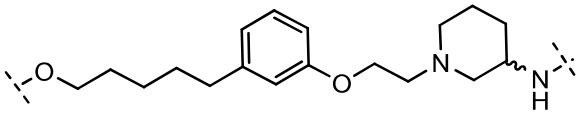
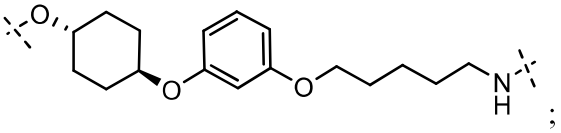
;  ;  ;  y  ,

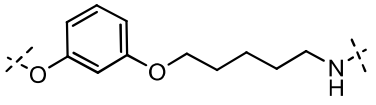
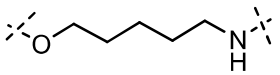
en donde cada m y n se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

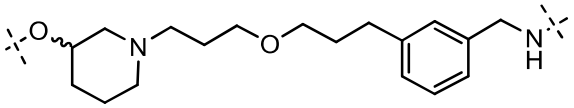
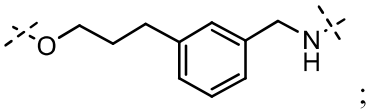
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

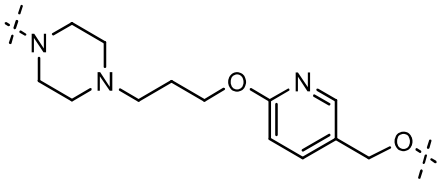
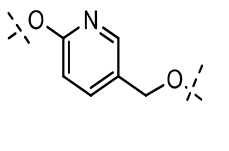
 ;  ;

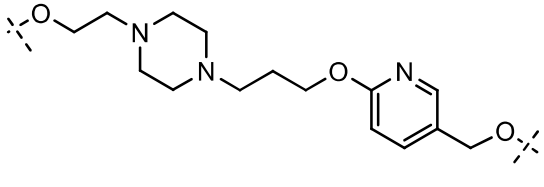
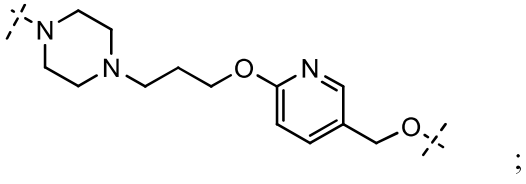
 ;  ;

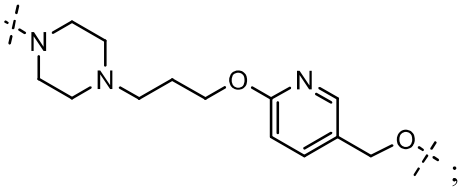
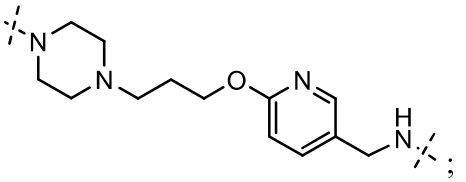
 ;  ;

 ;  ;

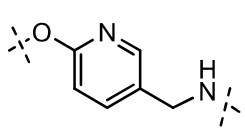
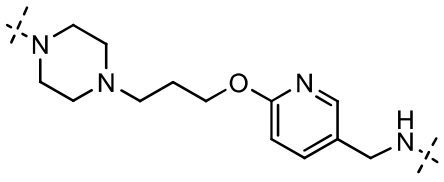
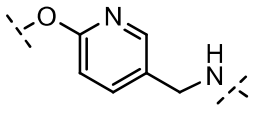
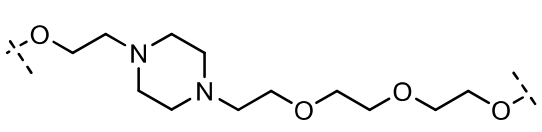
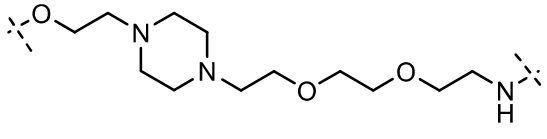
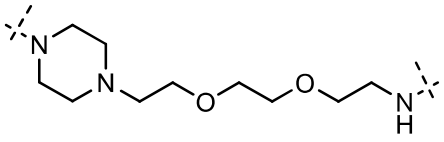
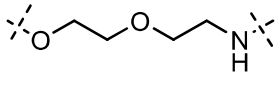
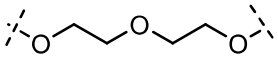
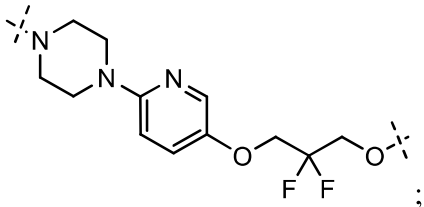
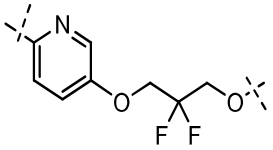
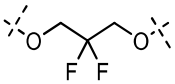
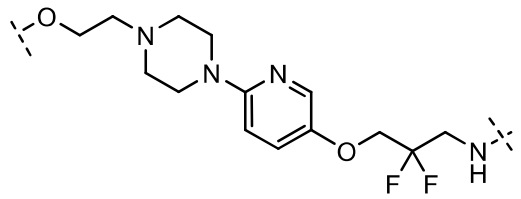
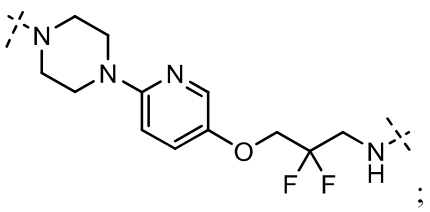
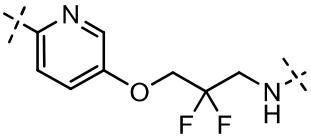
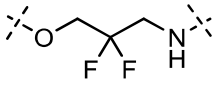
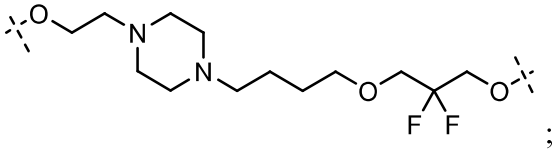
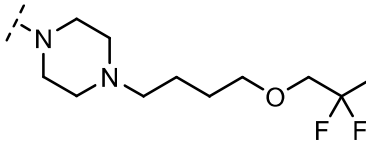
 ;  ;

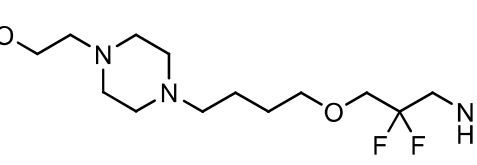
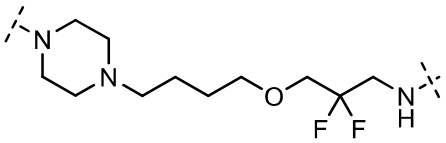
 ;  ;

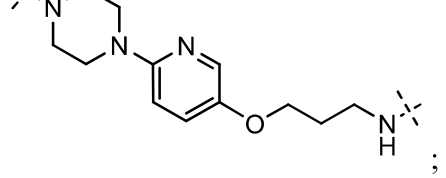
 ;  ;

 ;  ;

 ;  ;

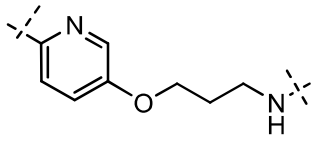
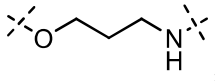

;

;

;

;

;

;

;


;

;


;

;

;

;

;

;

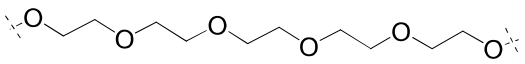
;

;

;

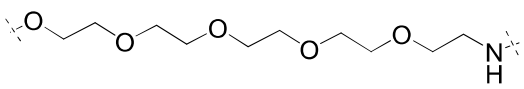
;

;

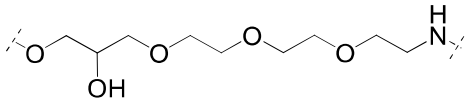
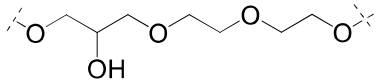
;

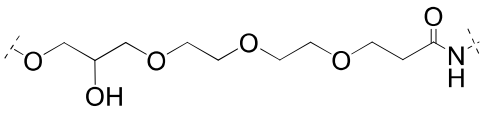
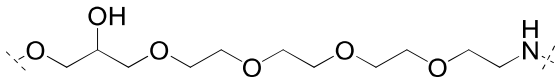
;

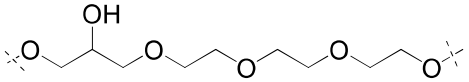
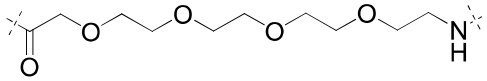

;

;

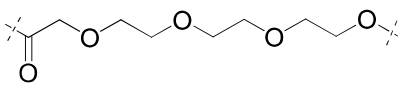
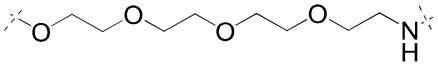

;

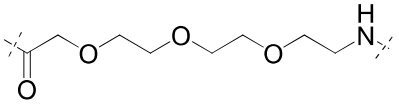
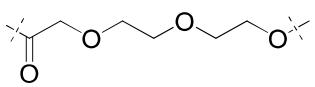
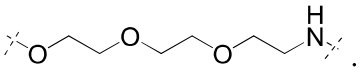


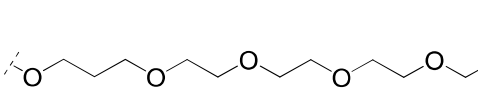
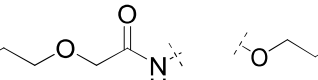

;

;

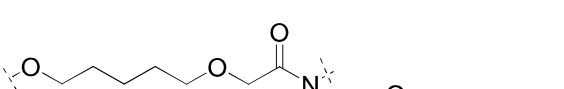
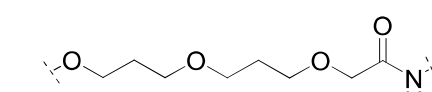

;

;

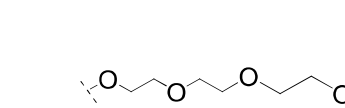
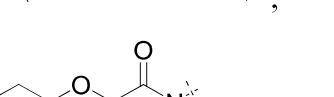

;

;


;

;

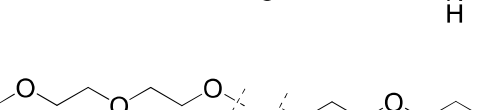
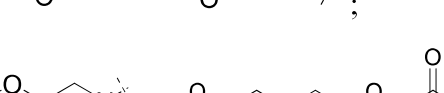

;

;

;

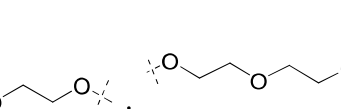
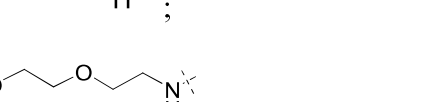

;

;


;

;


;

;

;


;

;


;

;

;


;

;

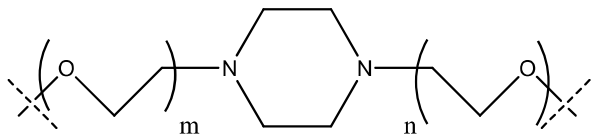
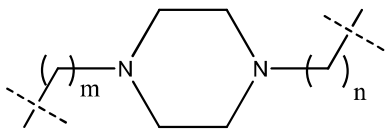
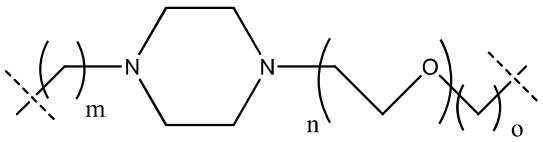
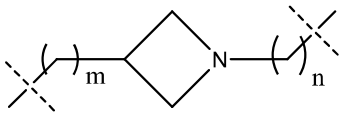
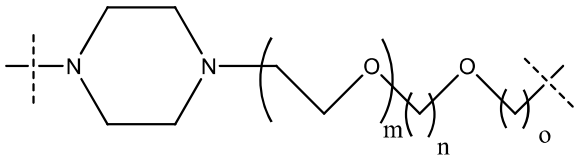
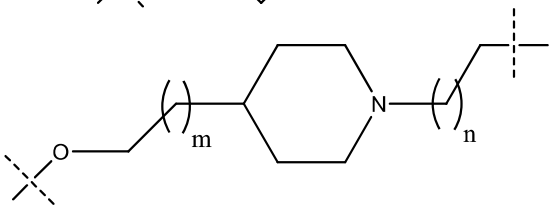
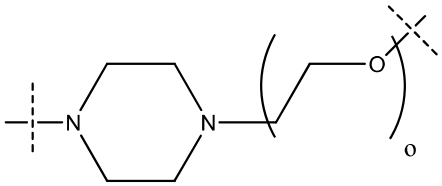
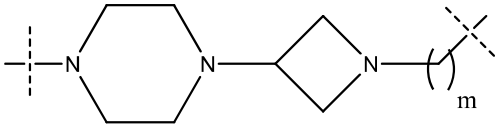
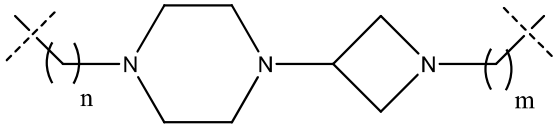
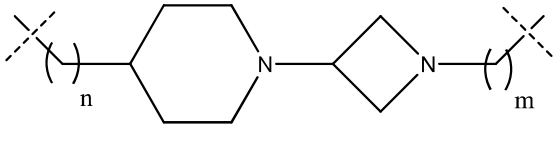
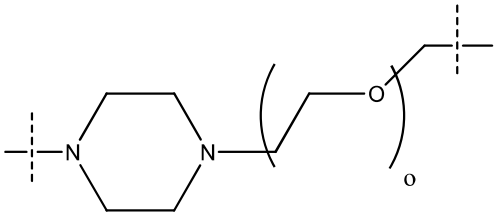
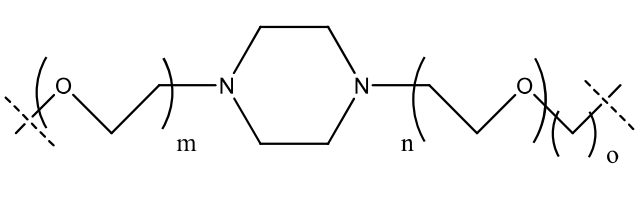
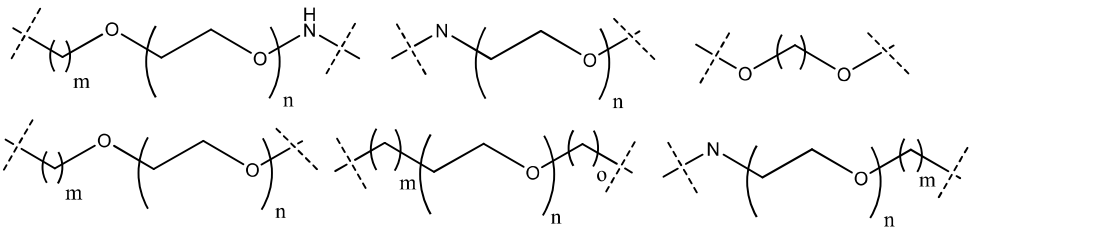
;

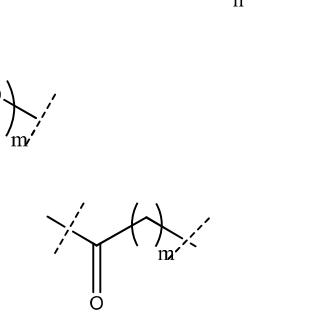
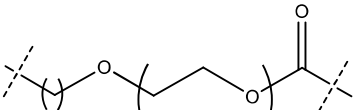
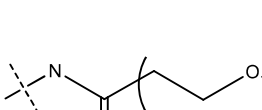
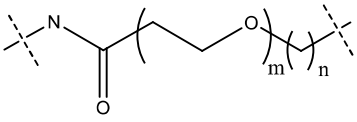
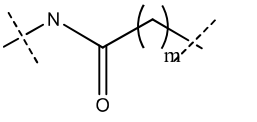
;

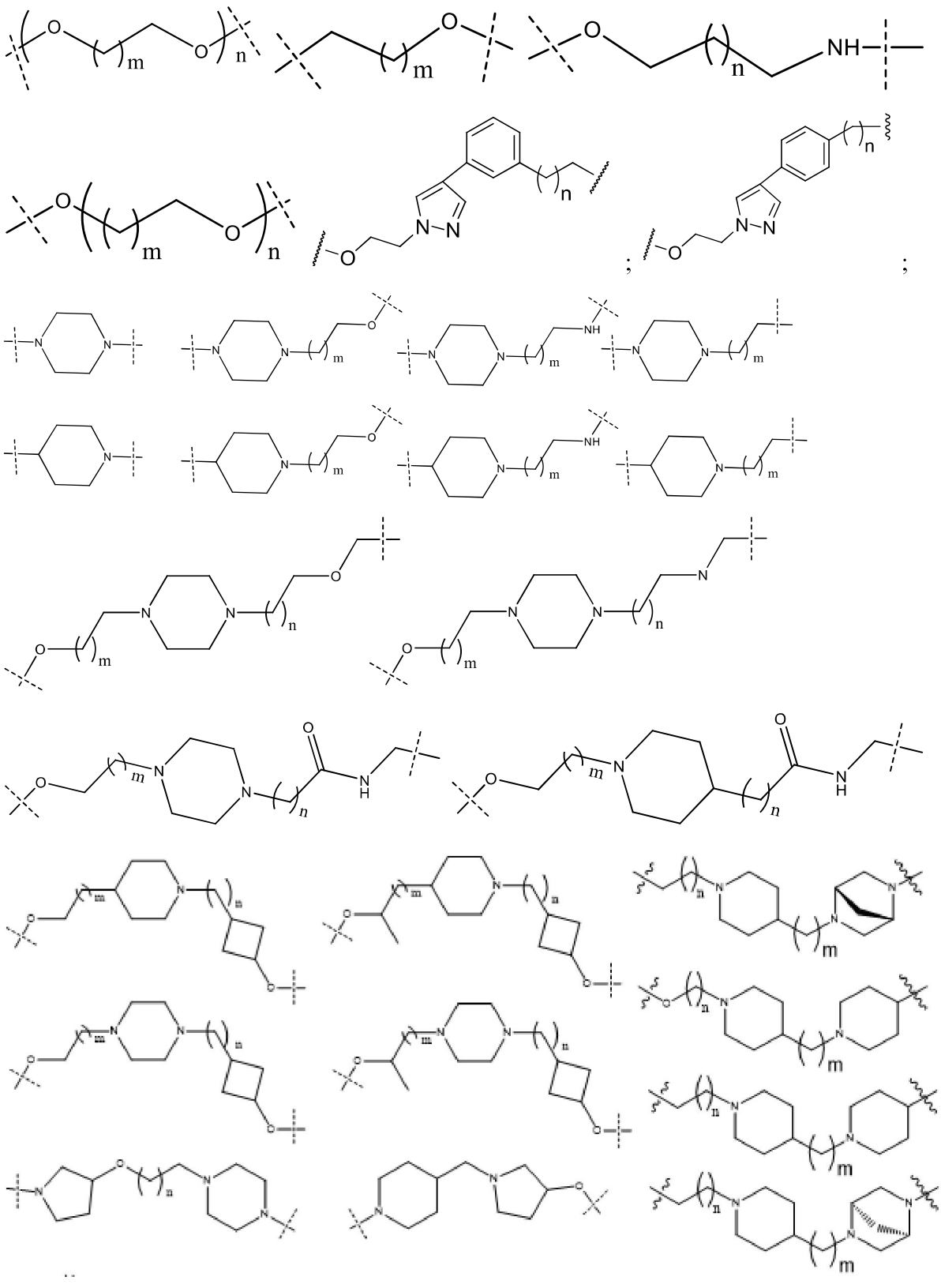
;

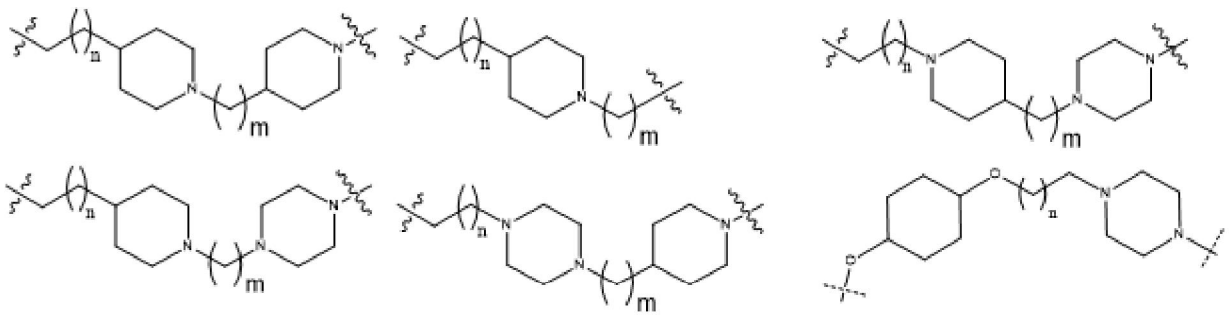
;

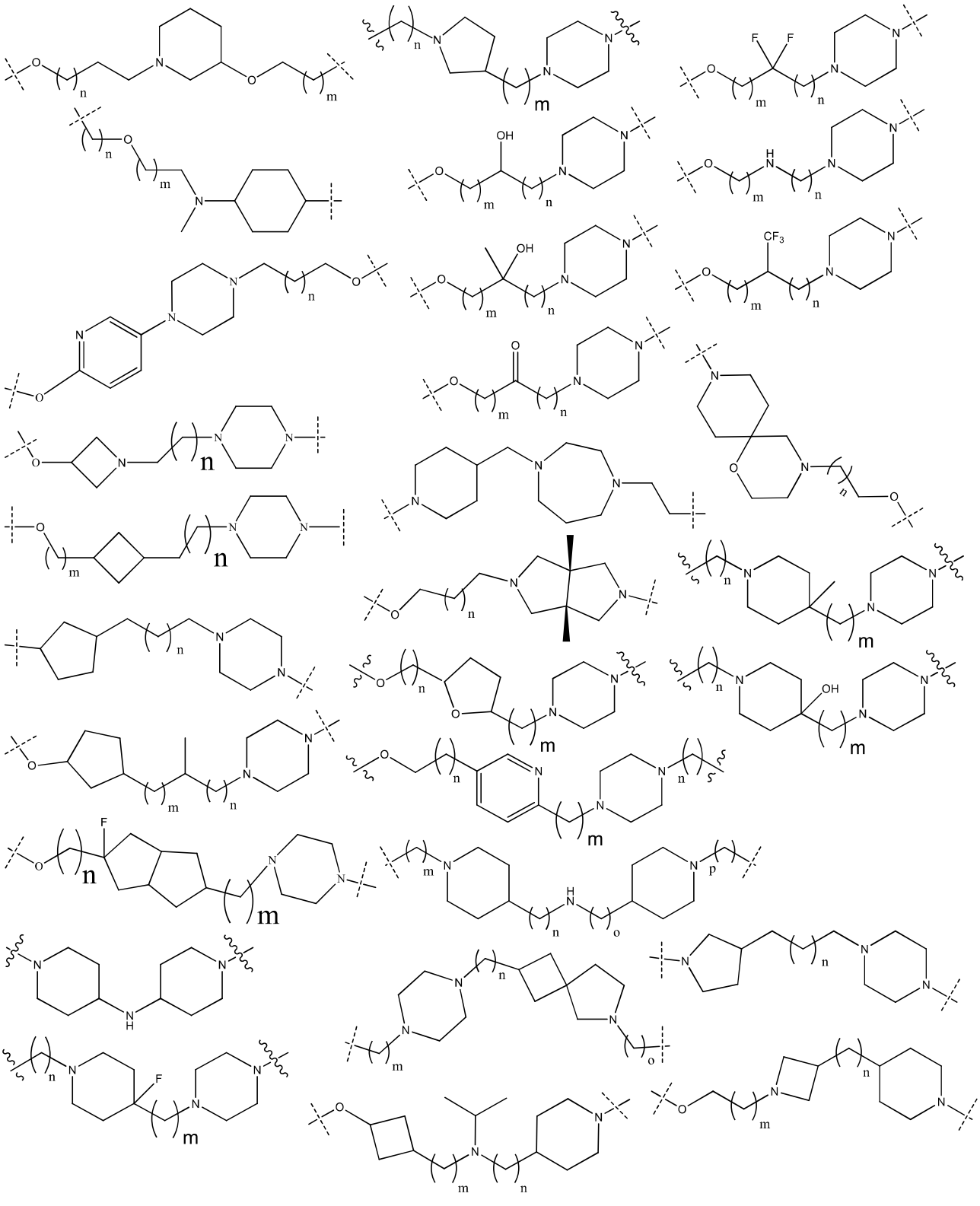
;

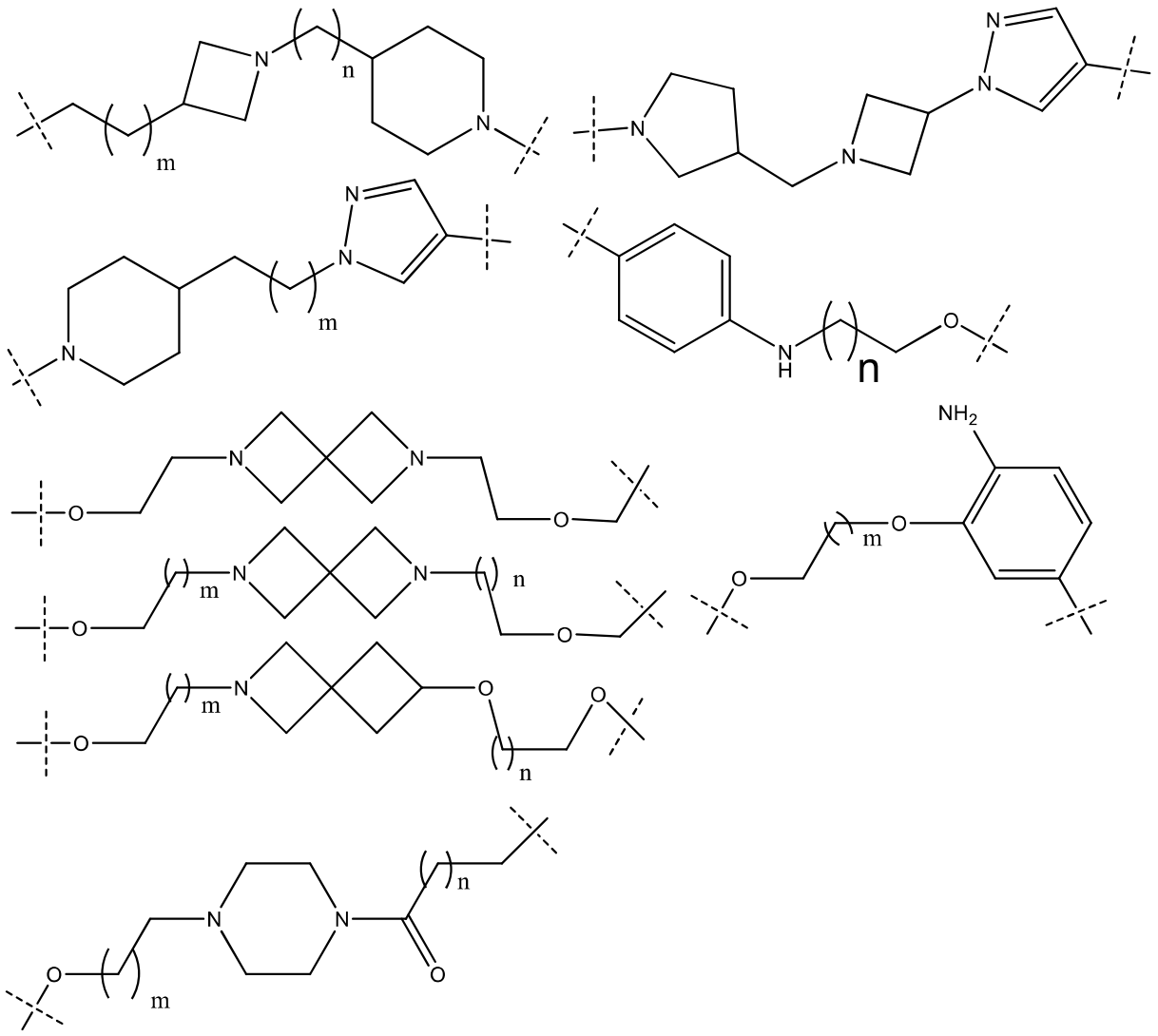














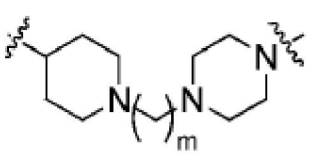
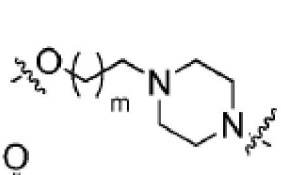
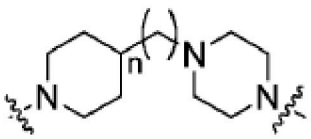
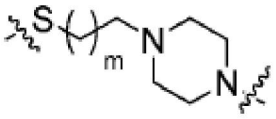
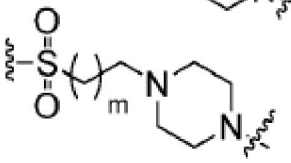
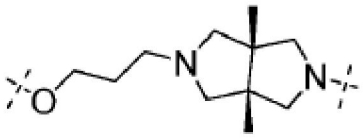
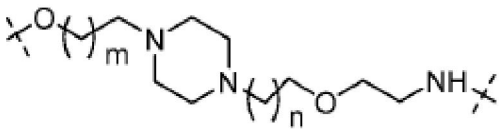






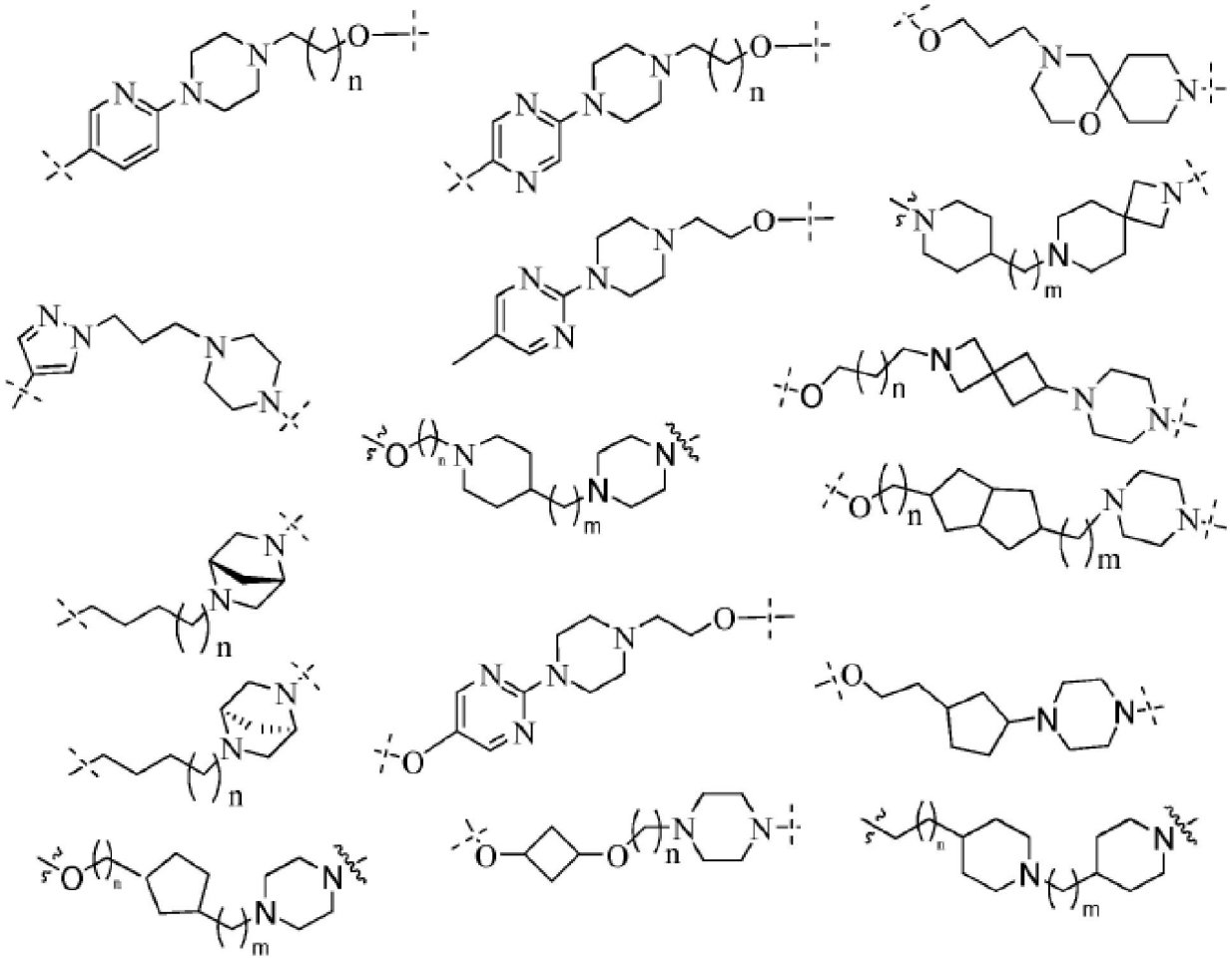


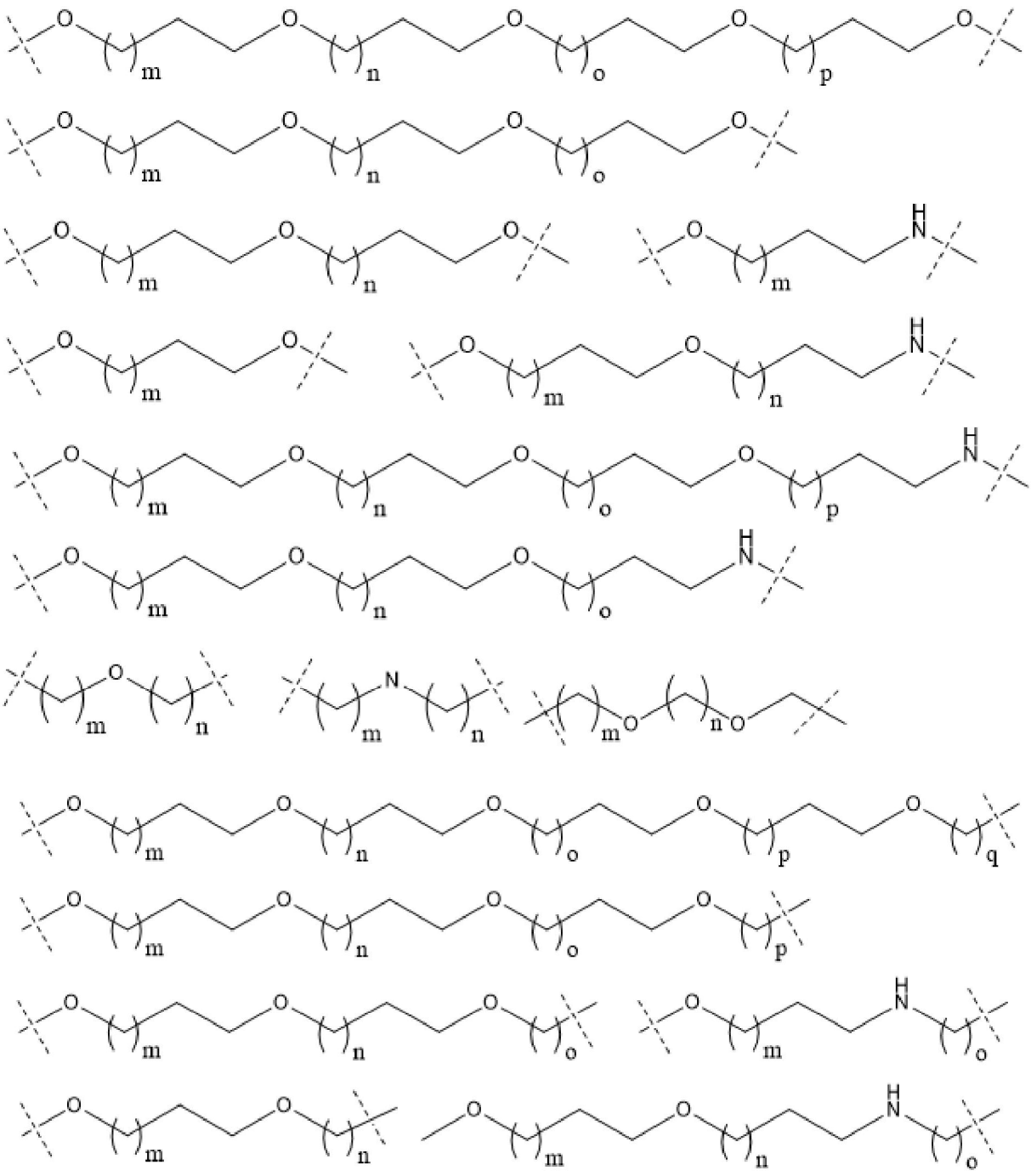


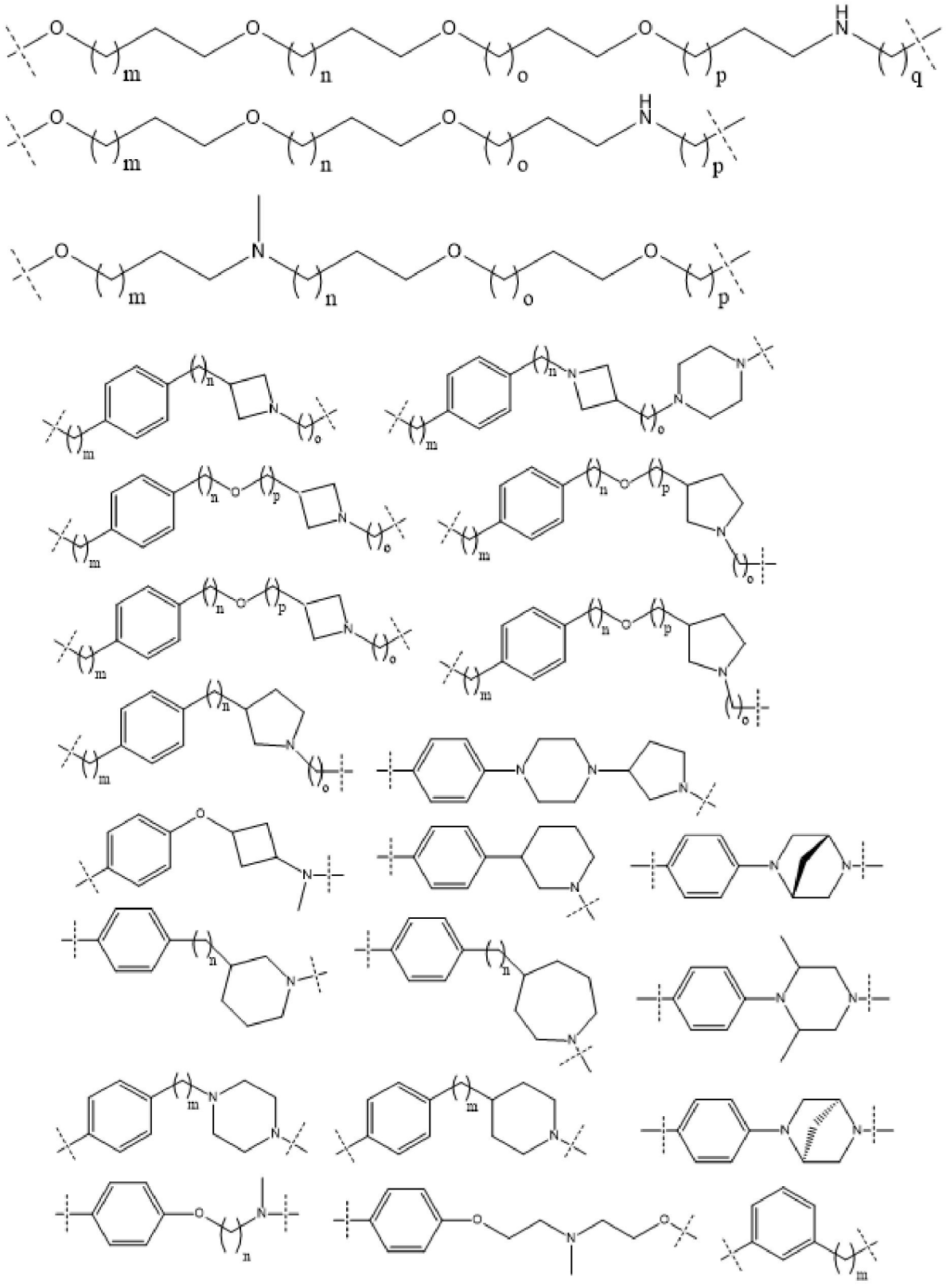


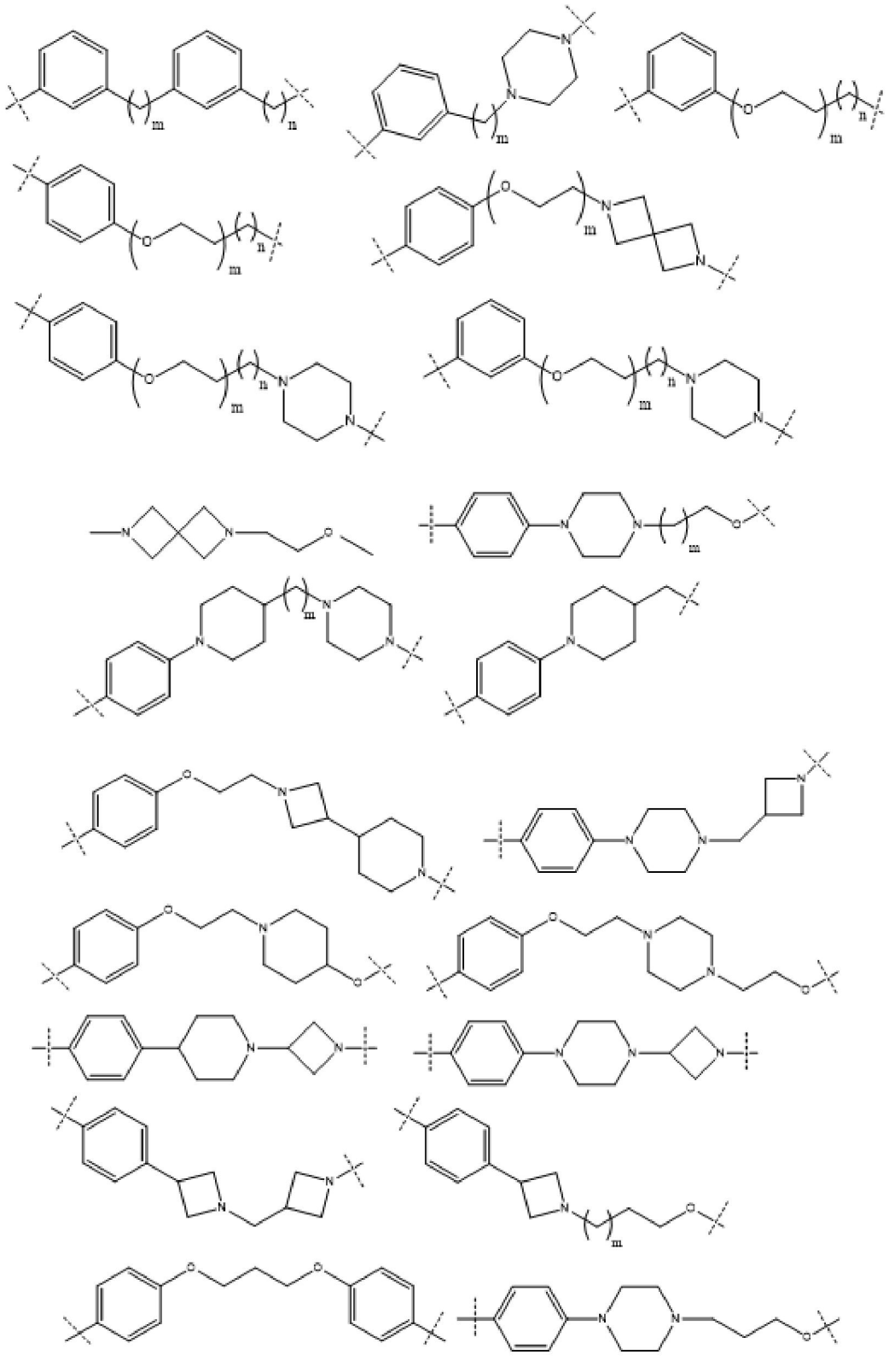


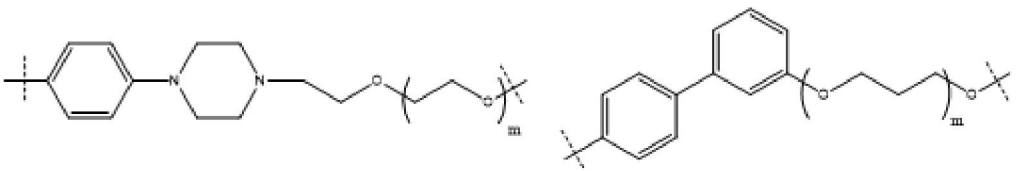








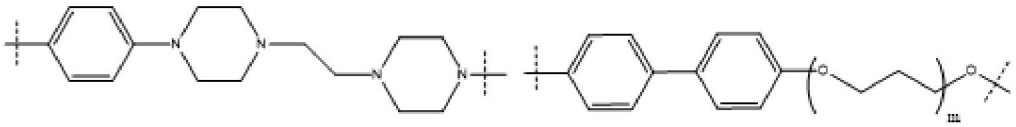


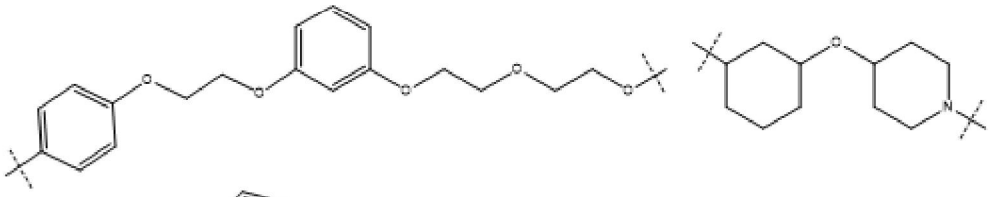


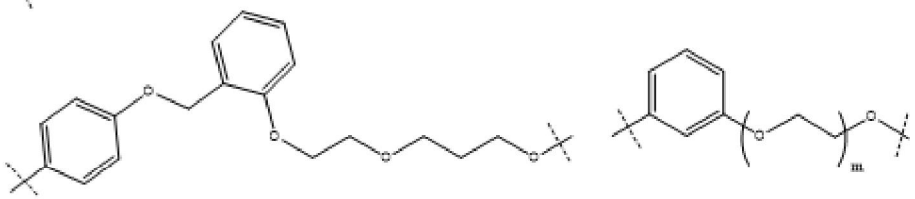


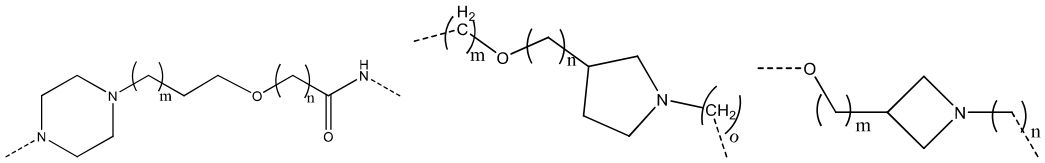


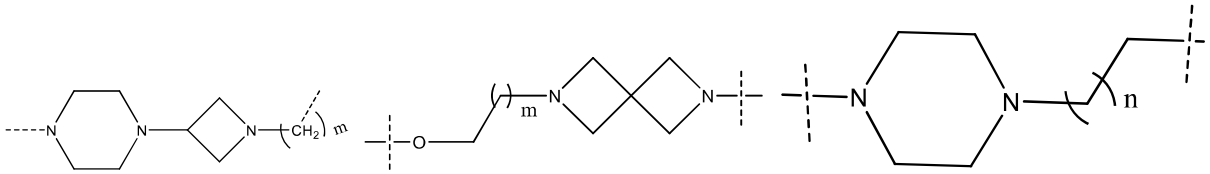


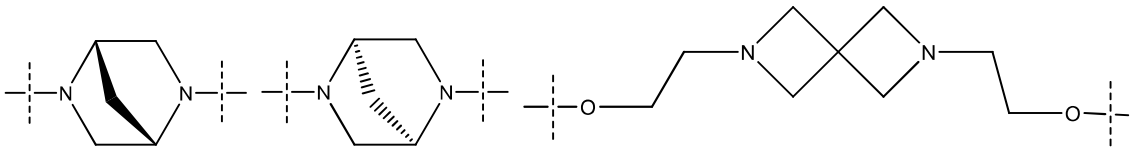


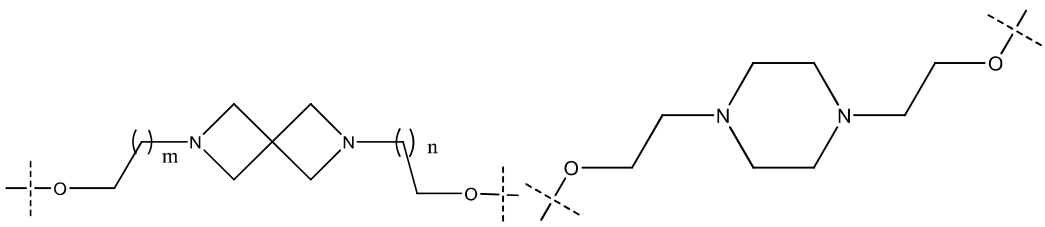


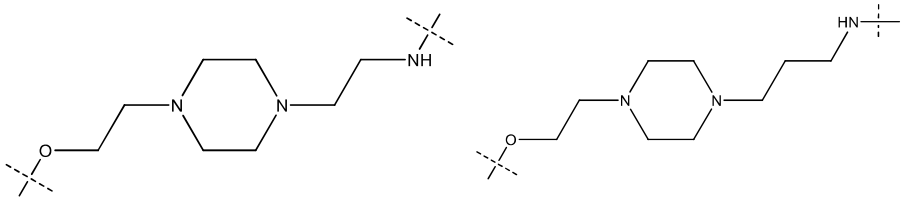


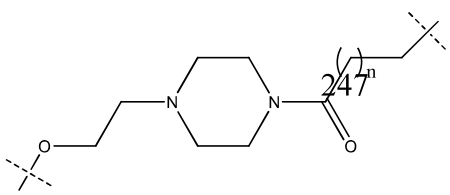


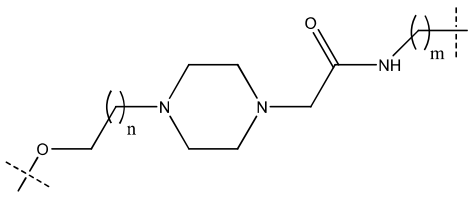


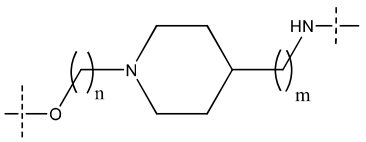


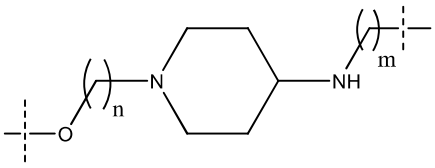


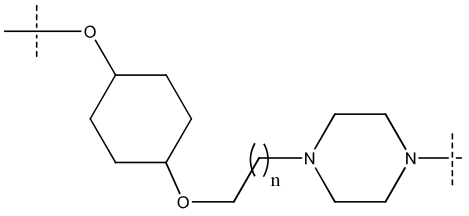


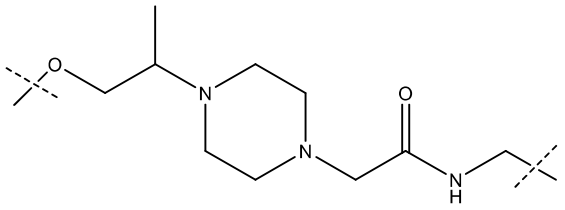


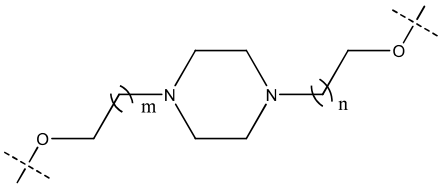


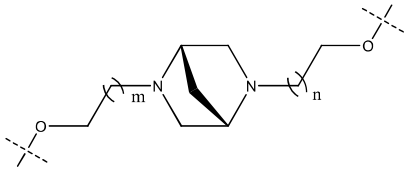


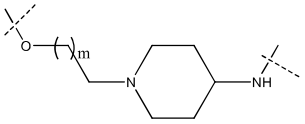


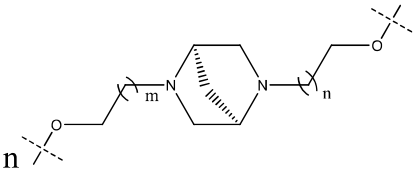


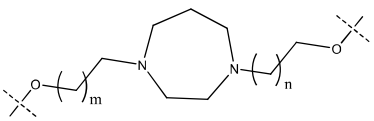


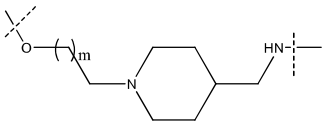


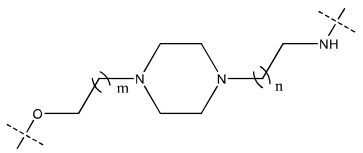


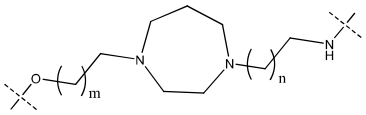


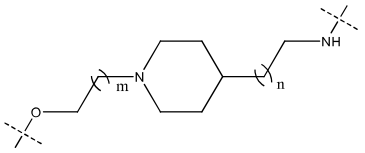


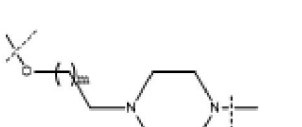


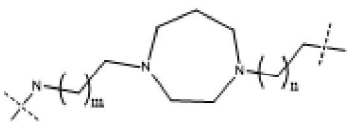


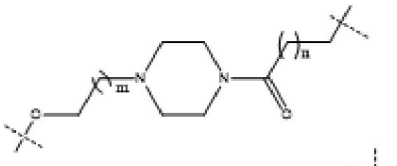


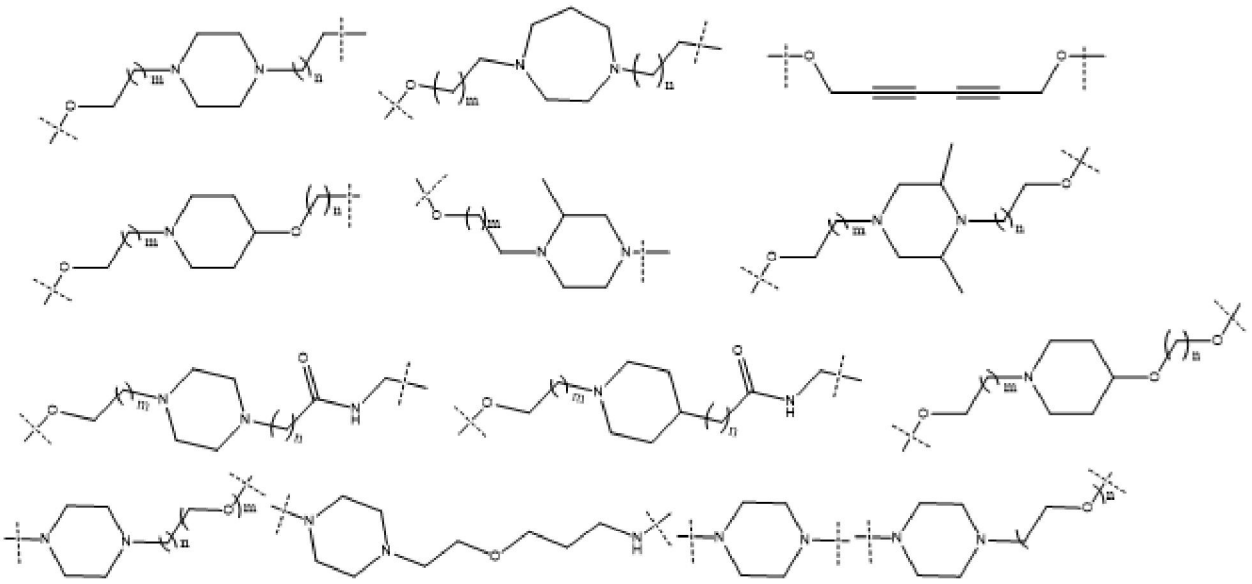


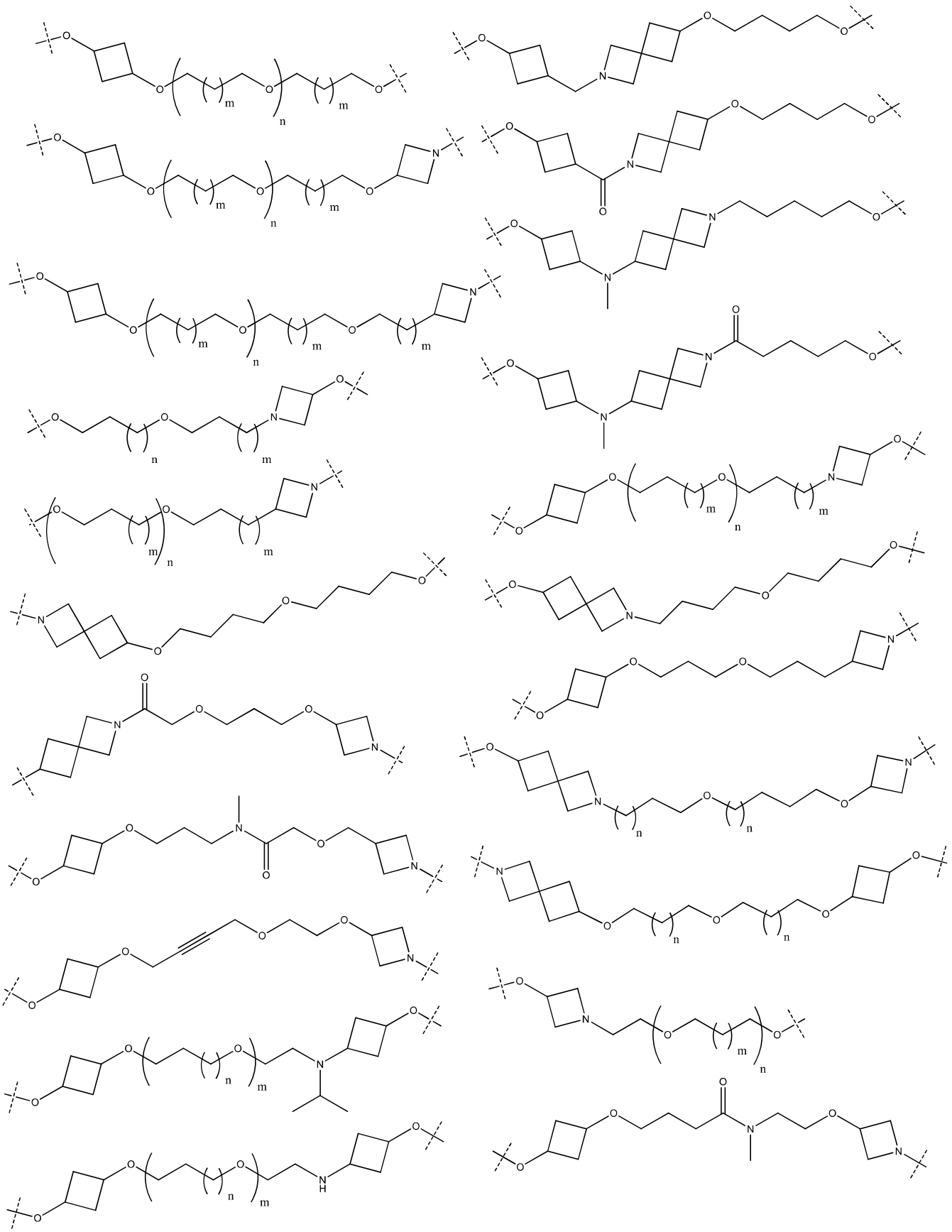


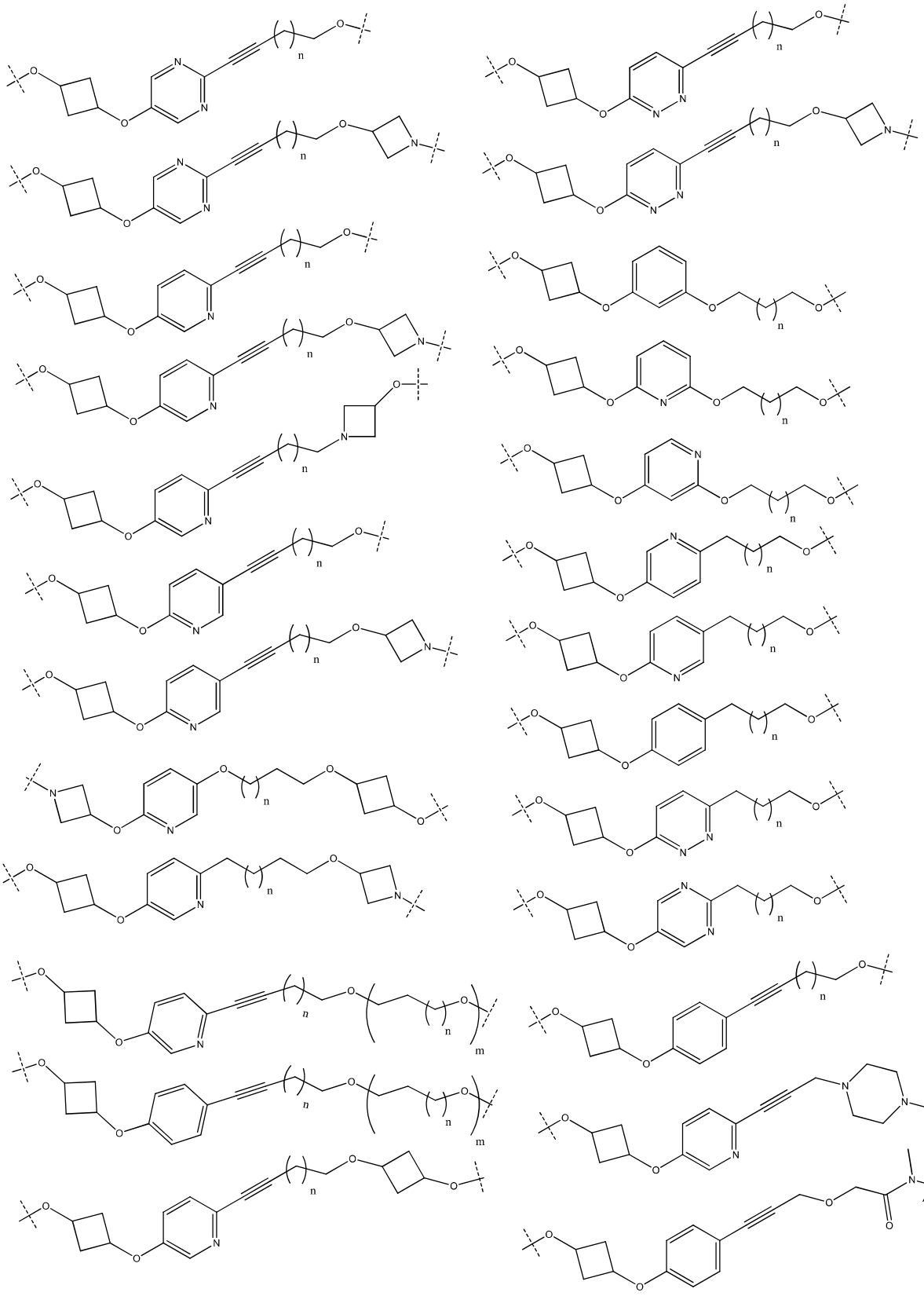


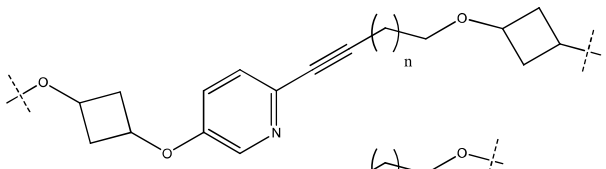


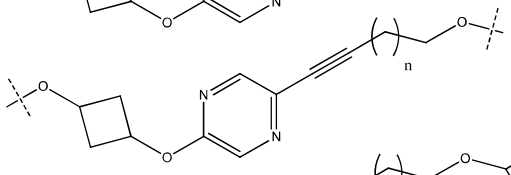


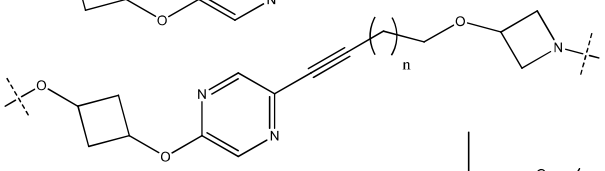


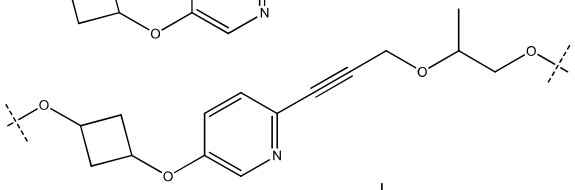


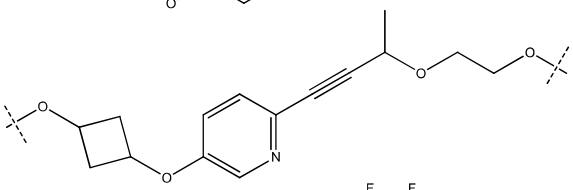


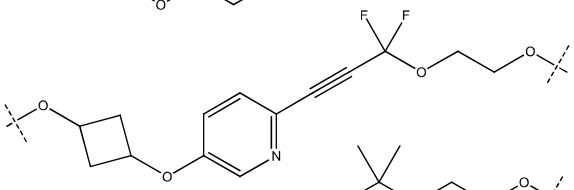


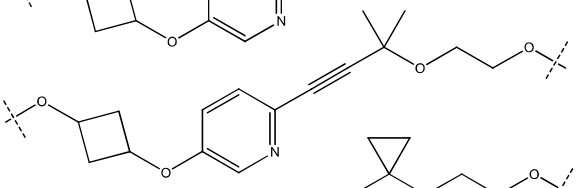


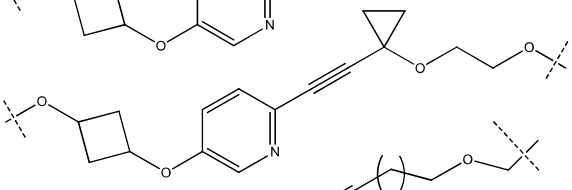


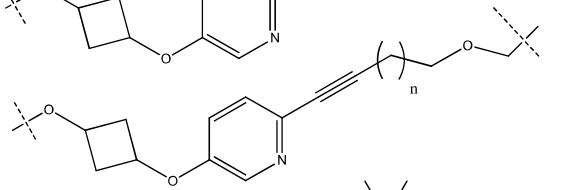


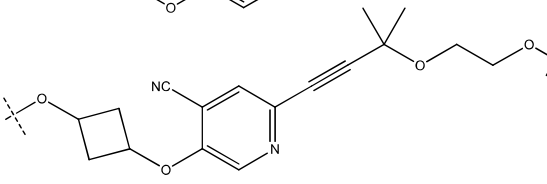


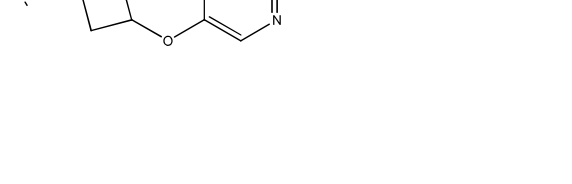


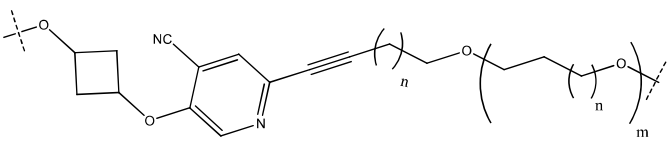


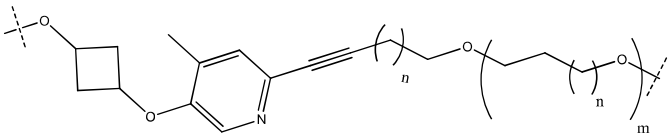


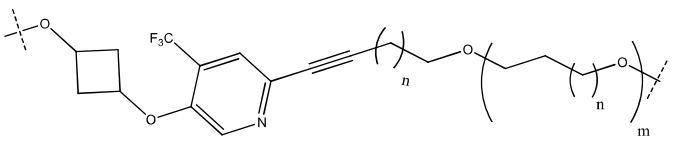


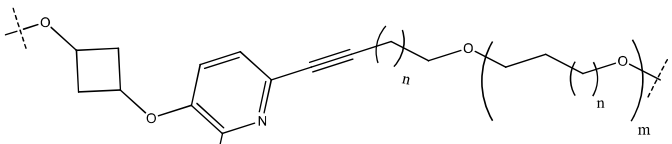


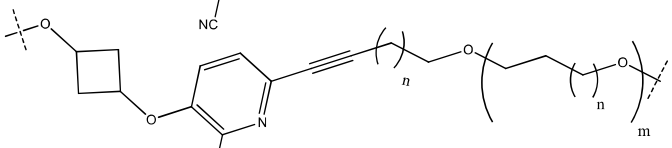


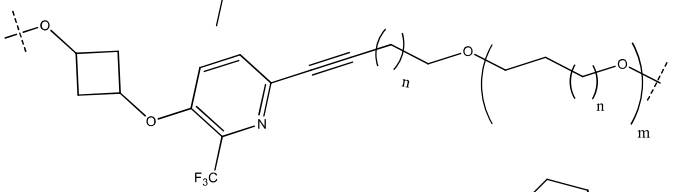


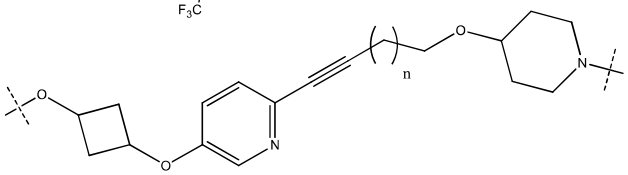


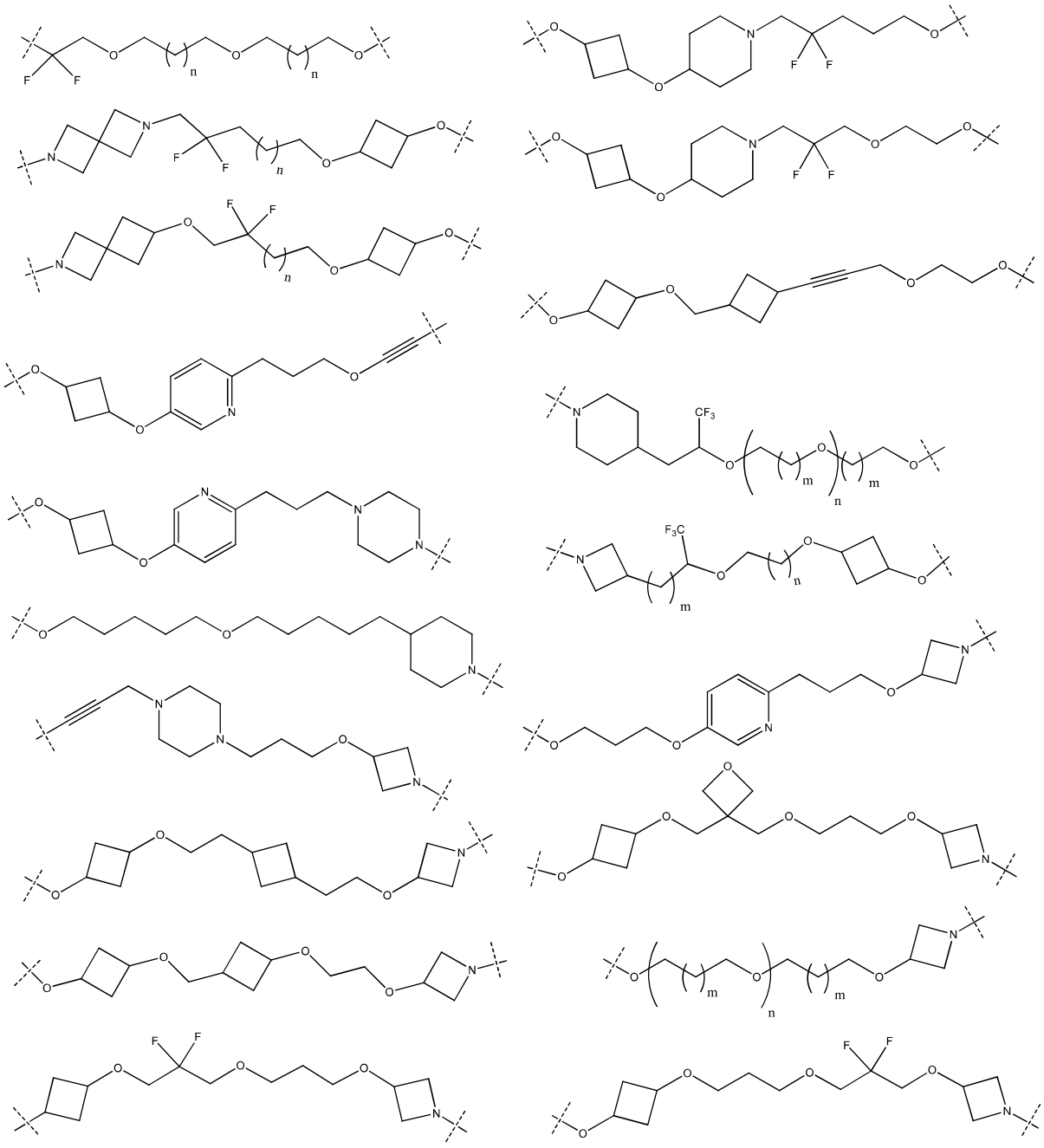


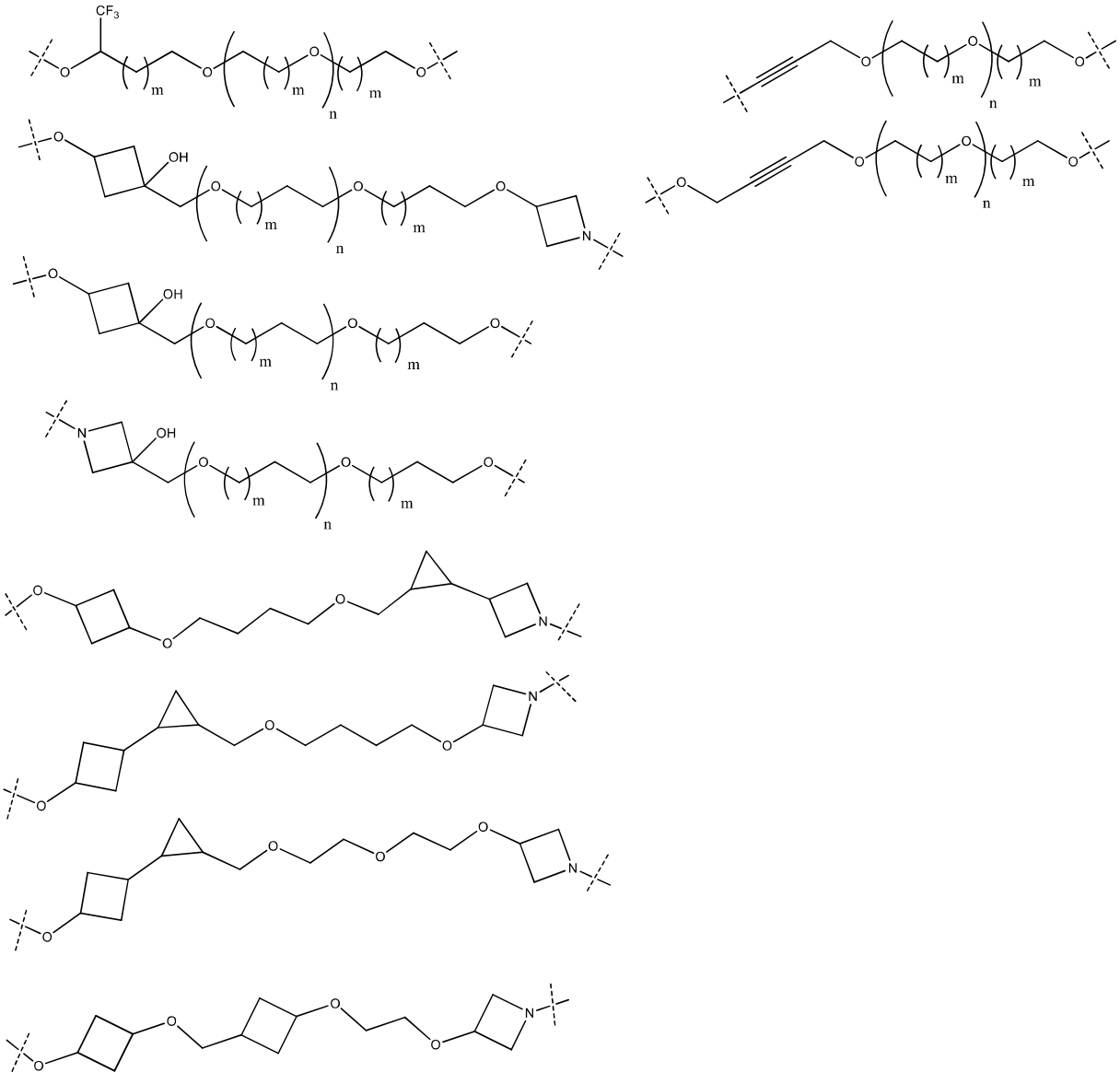


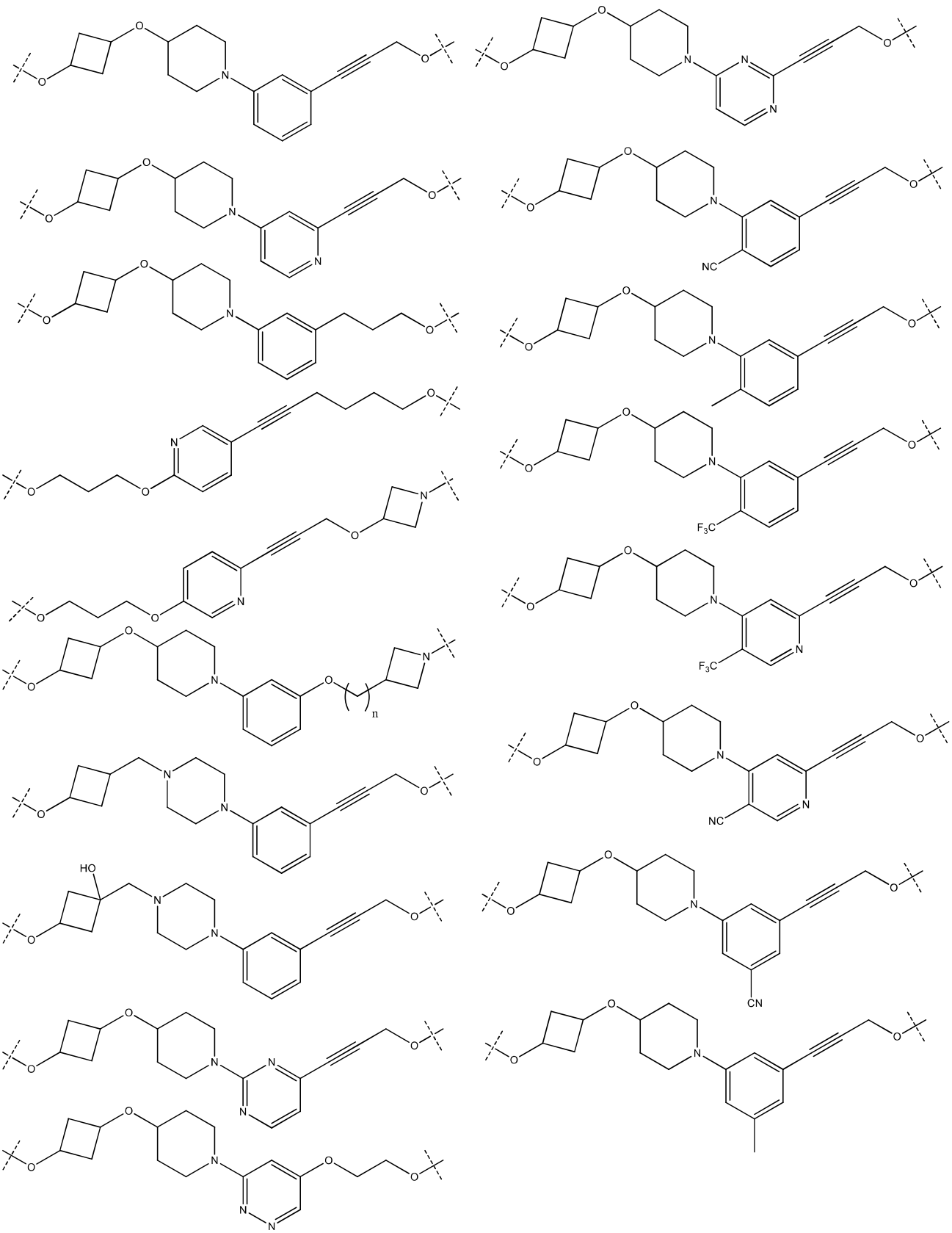


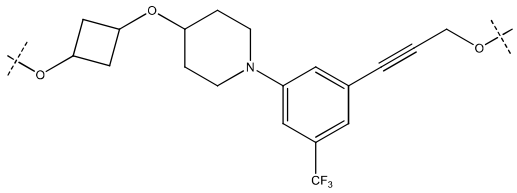


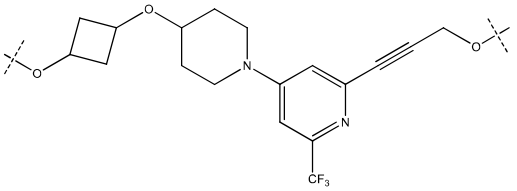


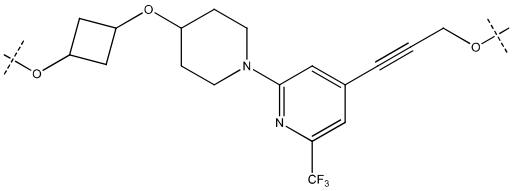


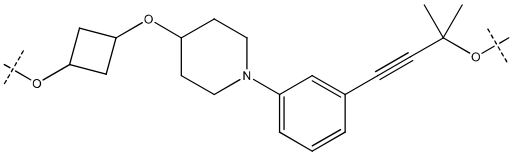


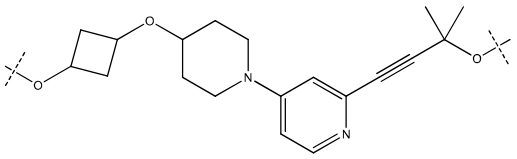


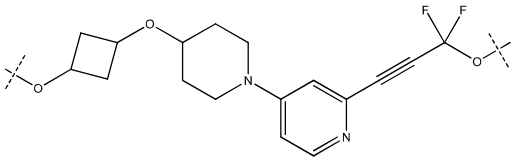


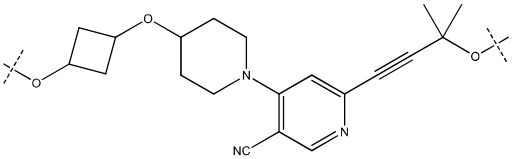


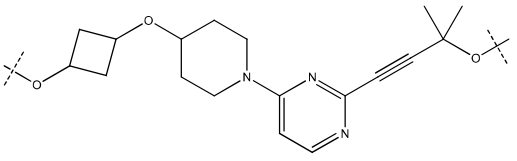


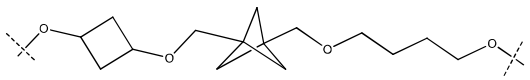


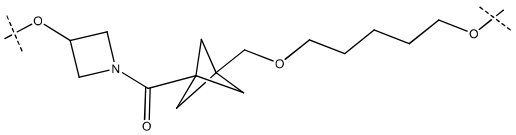




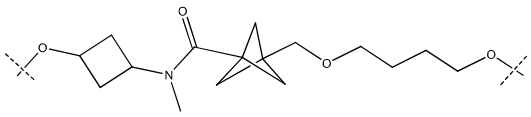


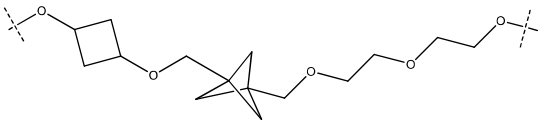




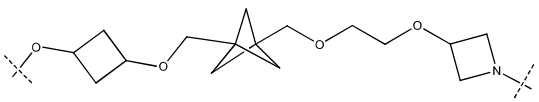


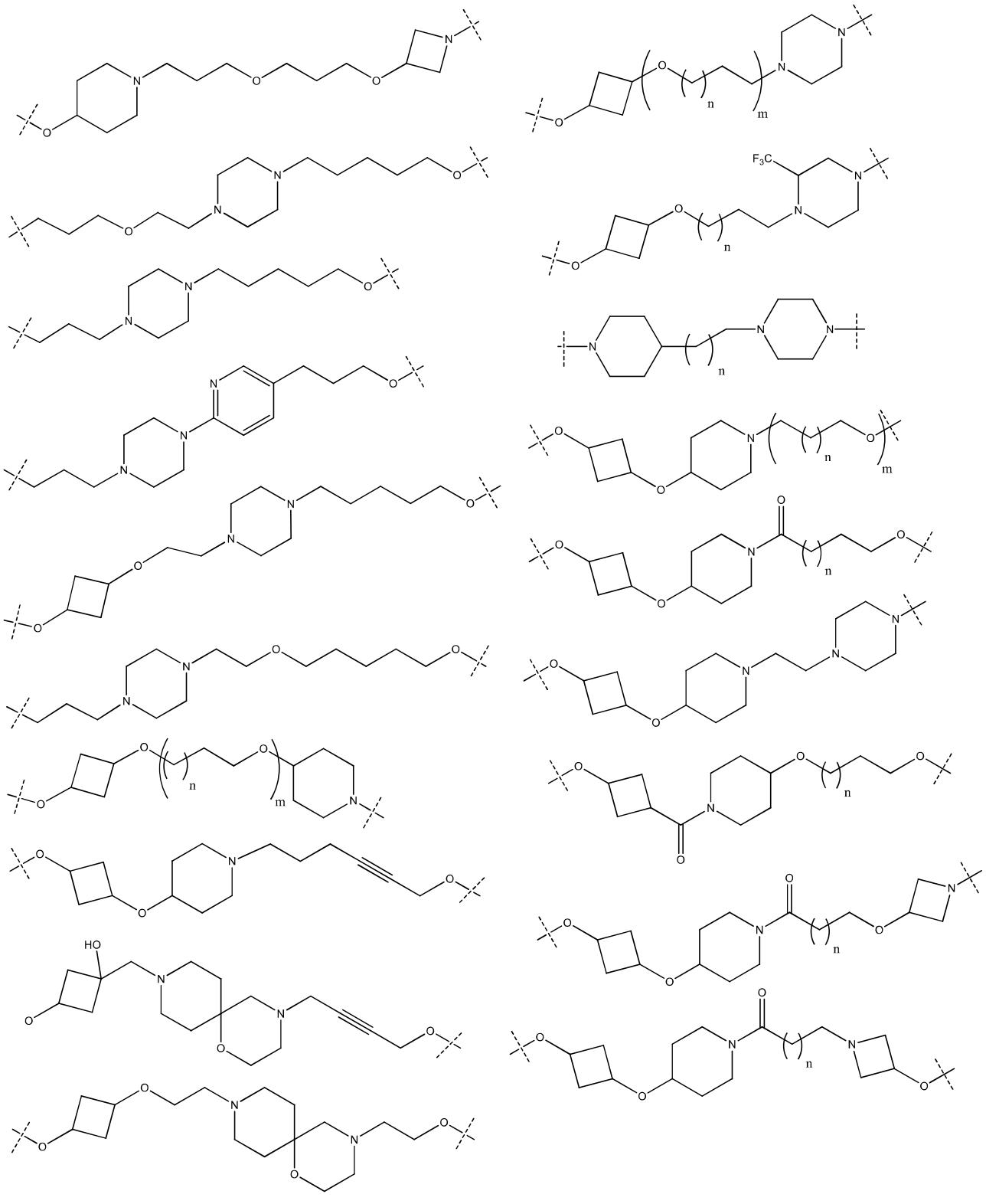


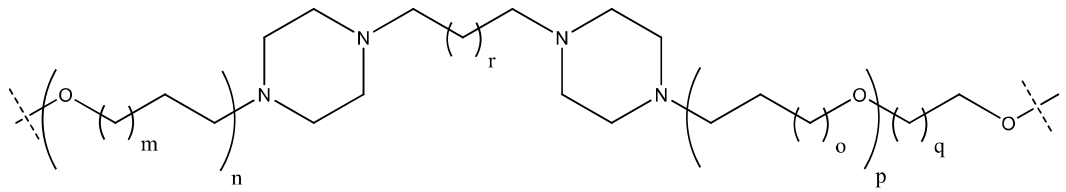


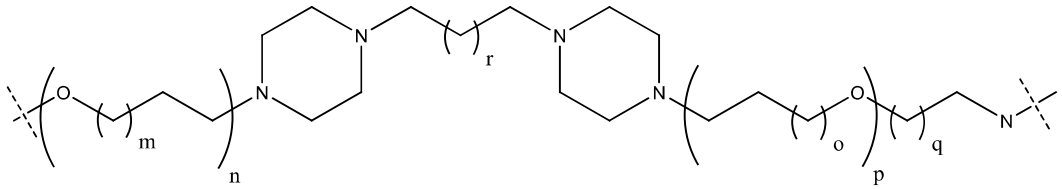


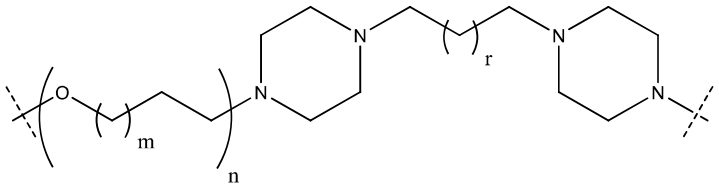


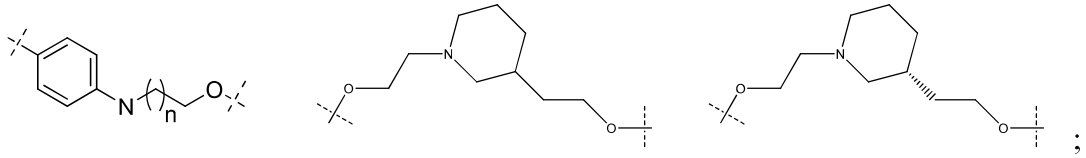


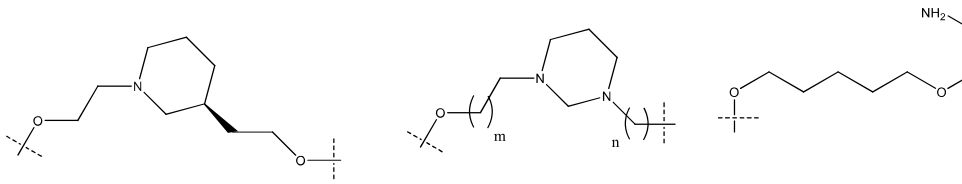


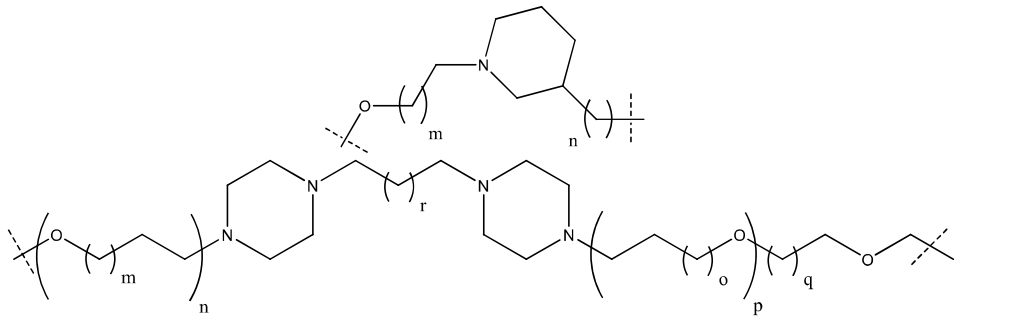


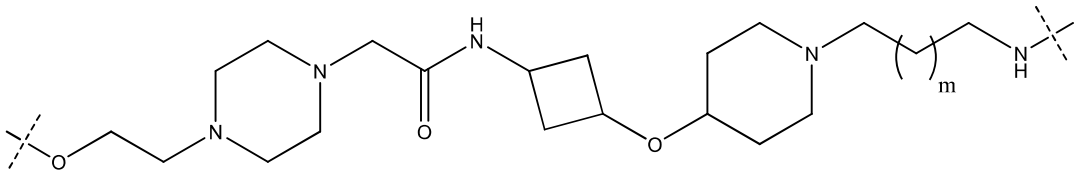


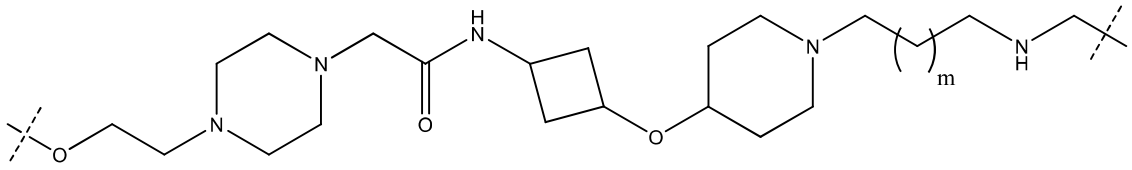


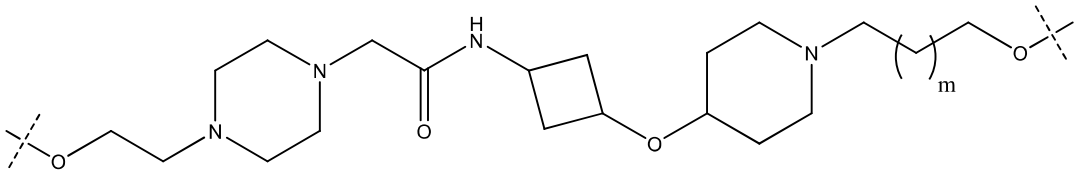


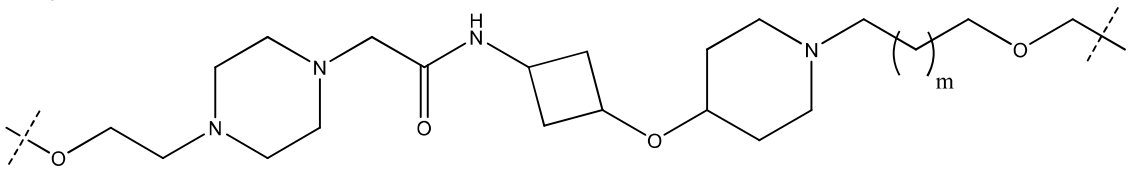


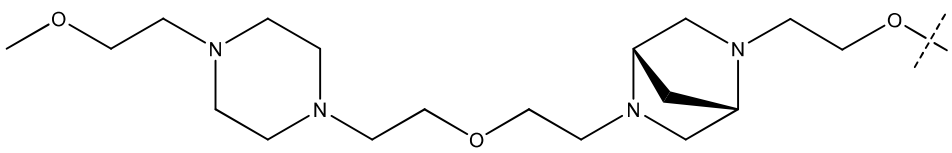


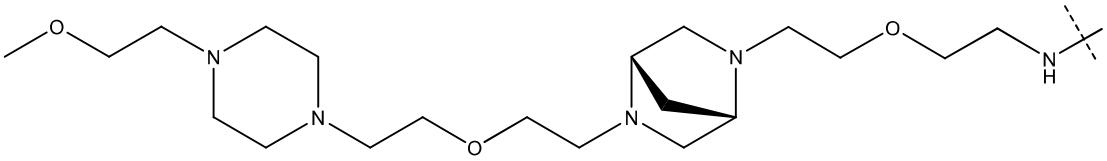


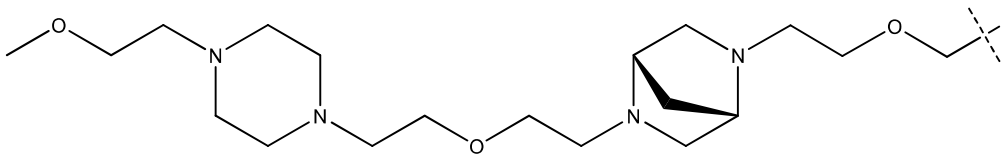


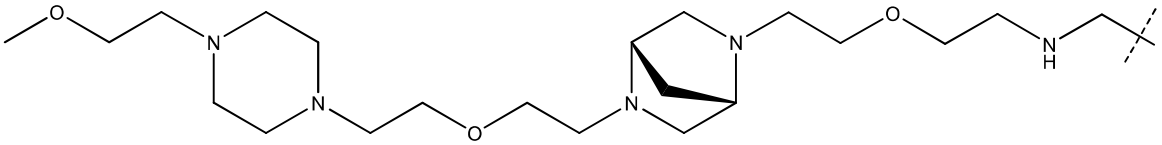


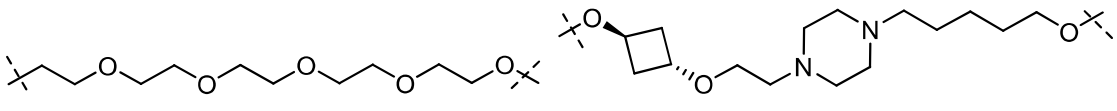


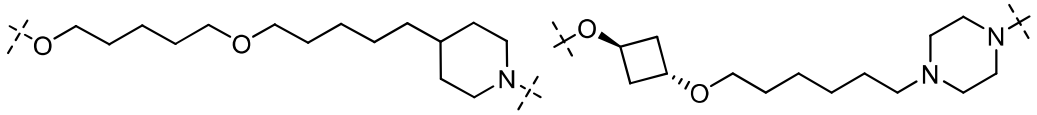


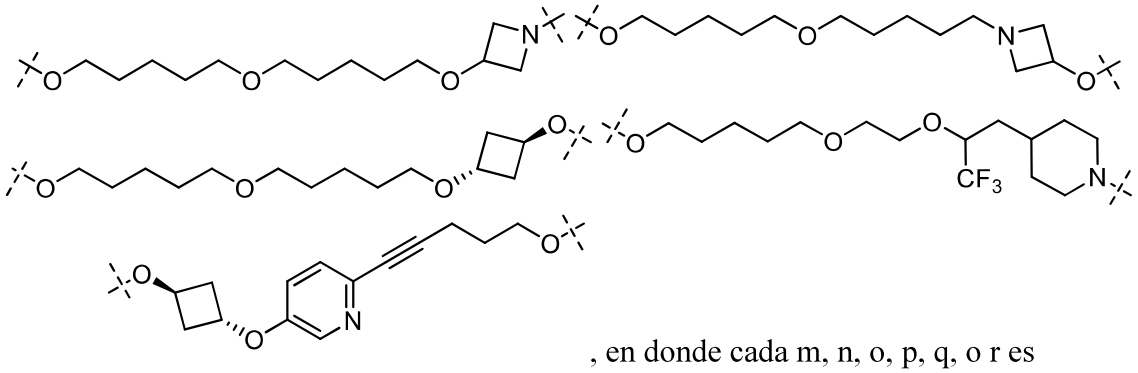






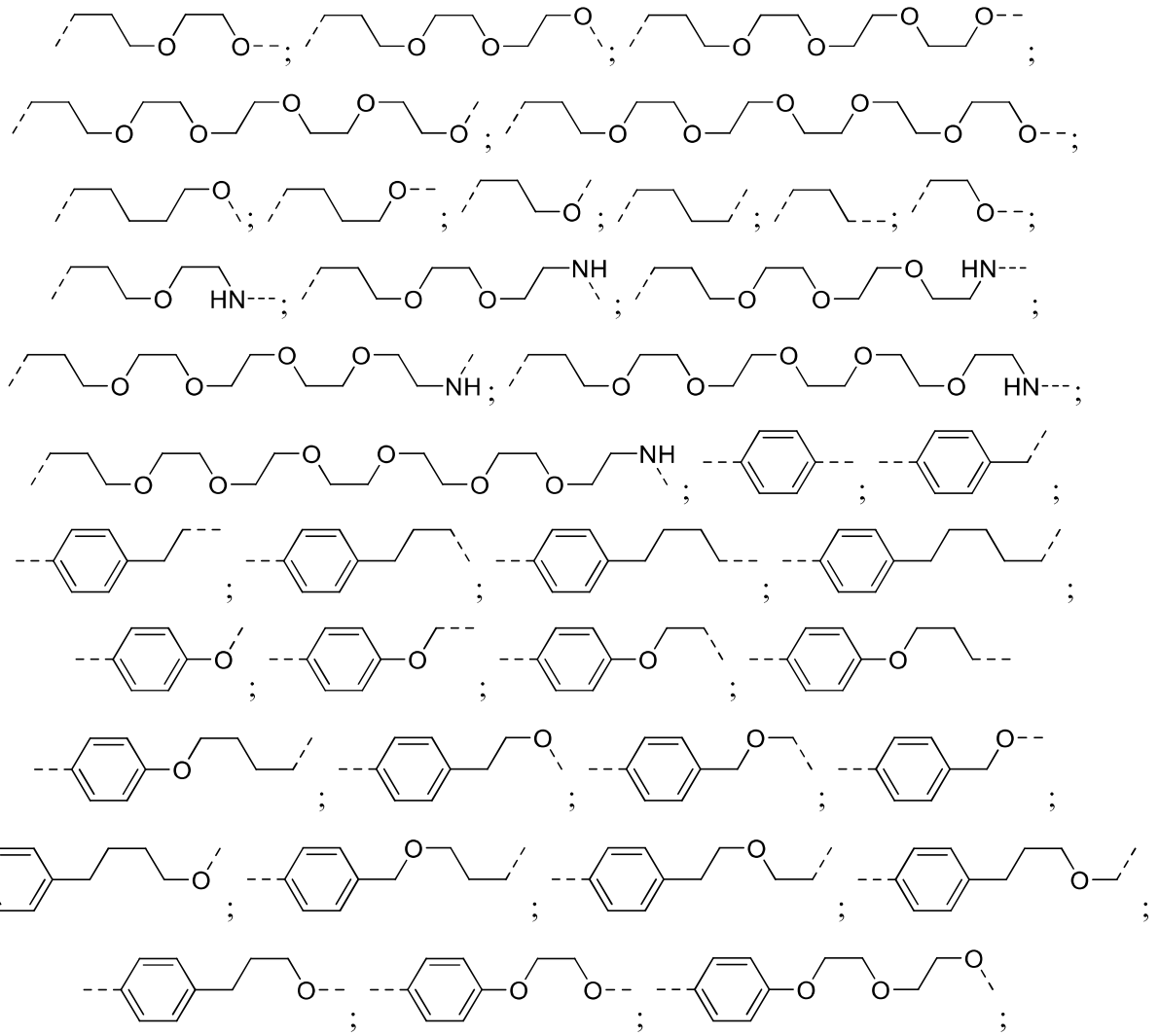


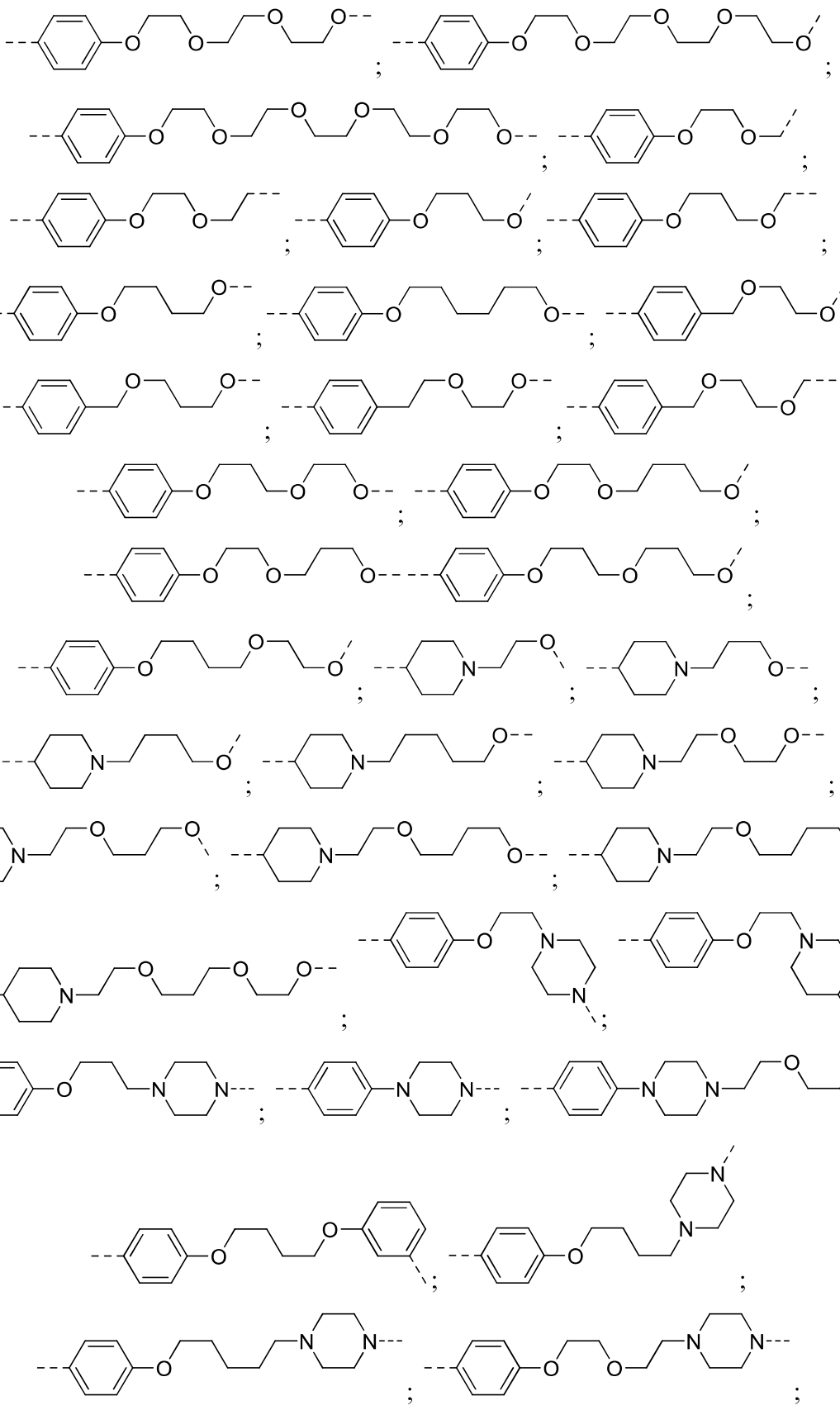


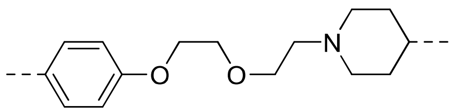


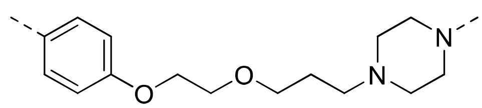
, en donde cada m, n, o, p, q, o r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

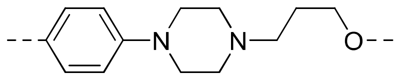
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, L se selecciona del grupo que consiste en:

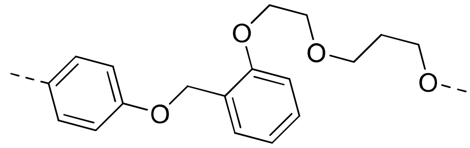


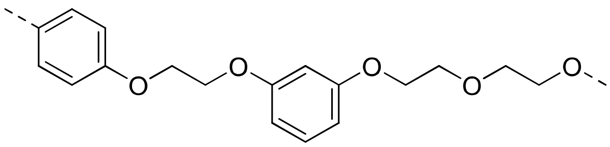


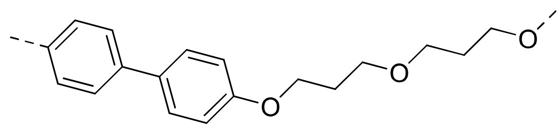
 ;

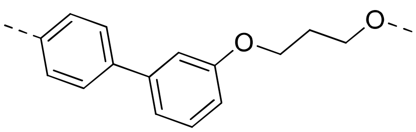
 ;

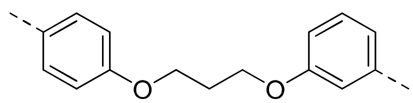
 ;

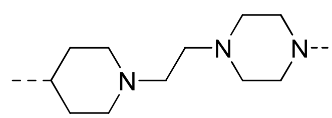
 ;

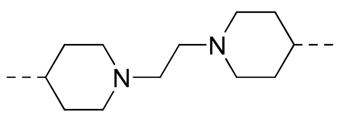
 ;

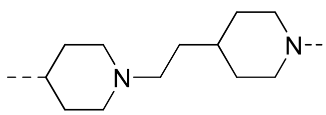
 ;

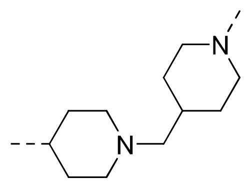
 ;

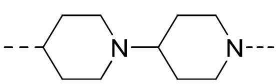
 ;

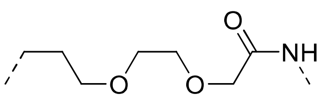
 ;

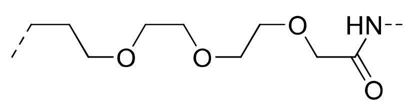
 ;

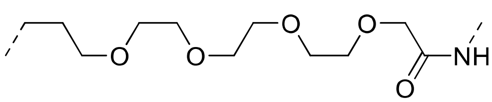
 ;

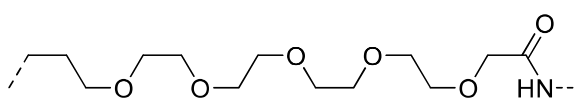
 ;

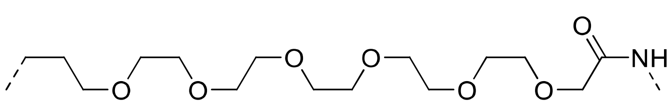
 ;

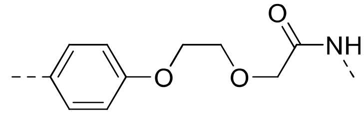
 ;

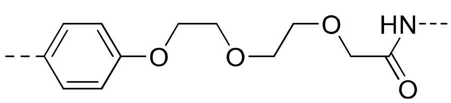
 ;

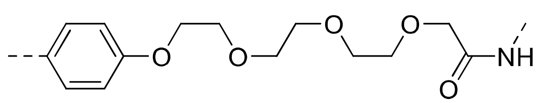
 ;

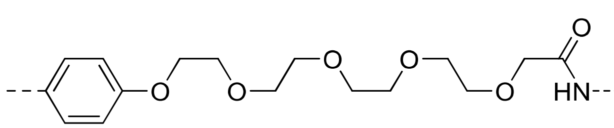
 ;

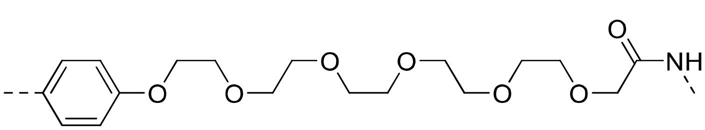
 ;

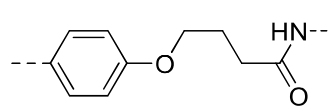
 ;

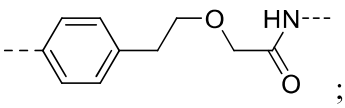
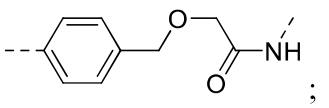
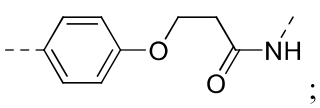
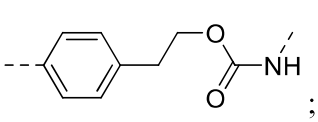
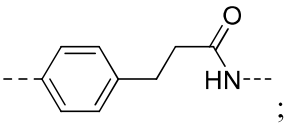
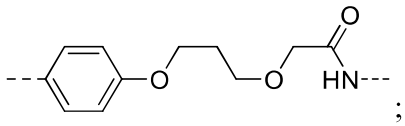
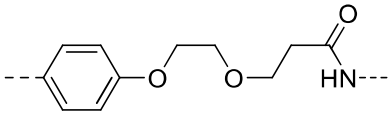
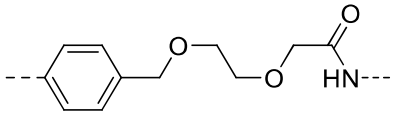
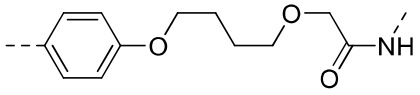
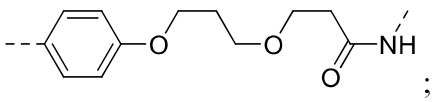
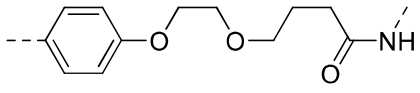
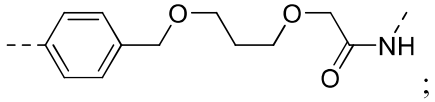
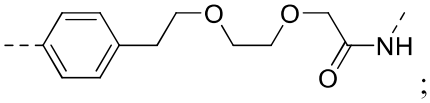
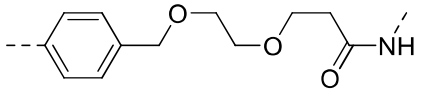
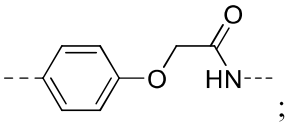
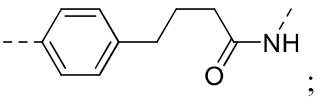
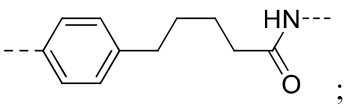
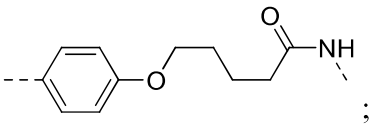
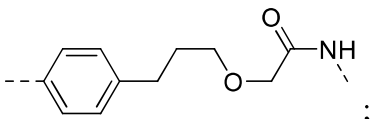
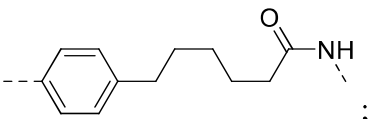
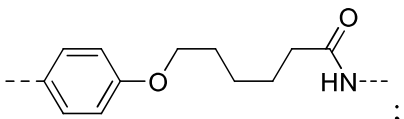
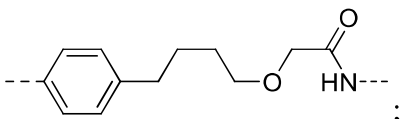
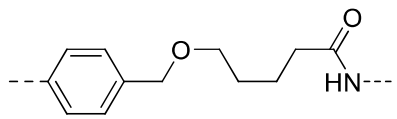
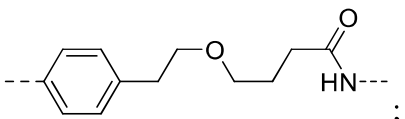
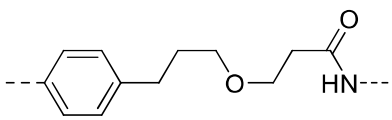
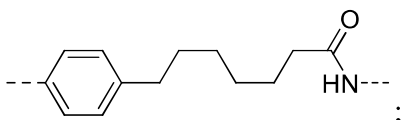
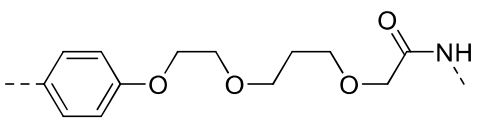
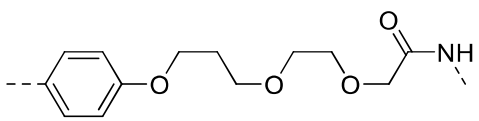
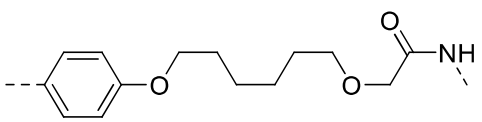
 ;

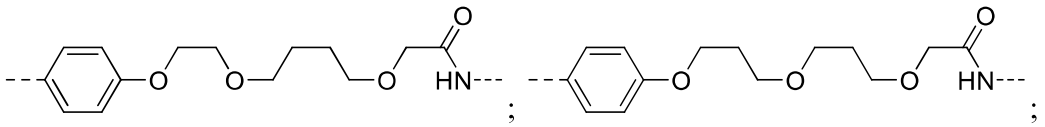
 ;

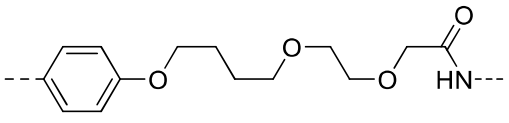
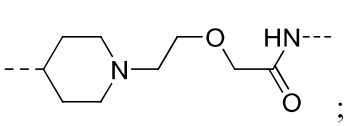
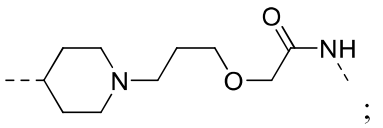
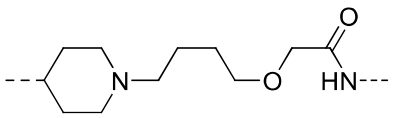
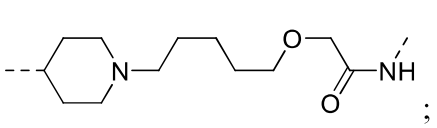
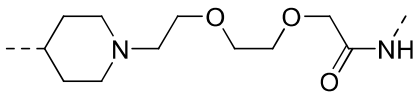
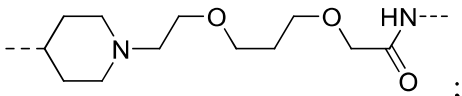
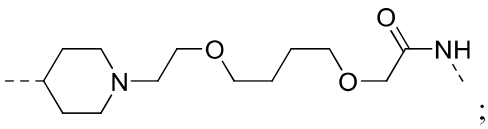
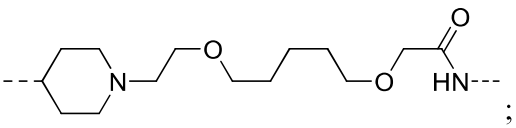
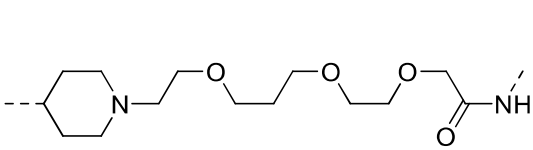
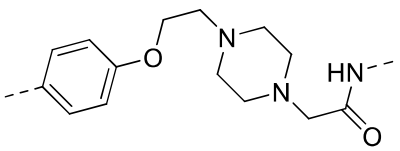
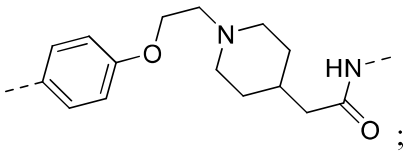
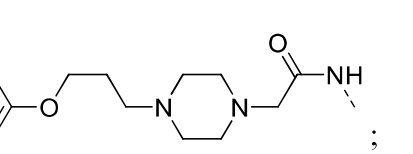
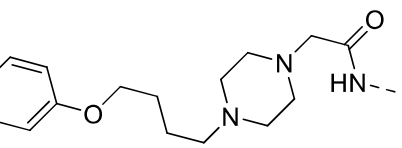
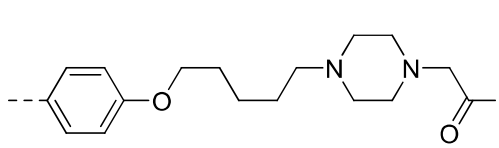
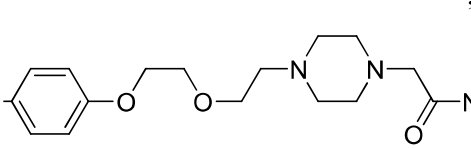
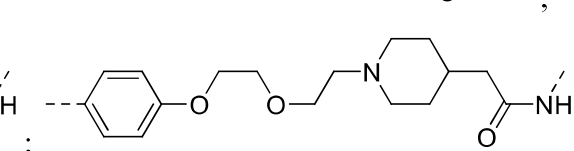
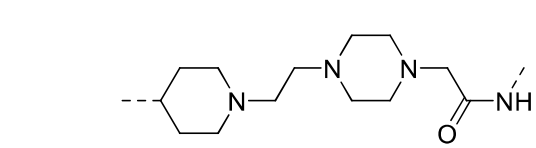
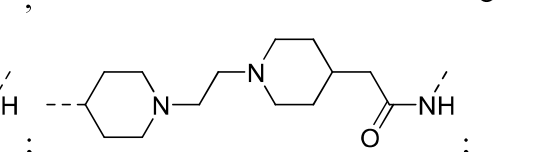
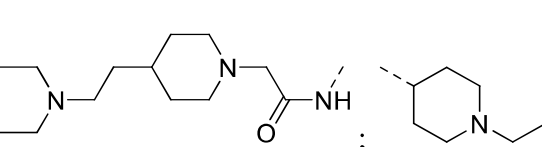
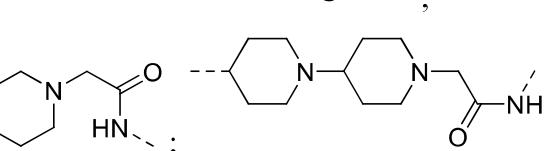
 ;

 ;

 ;

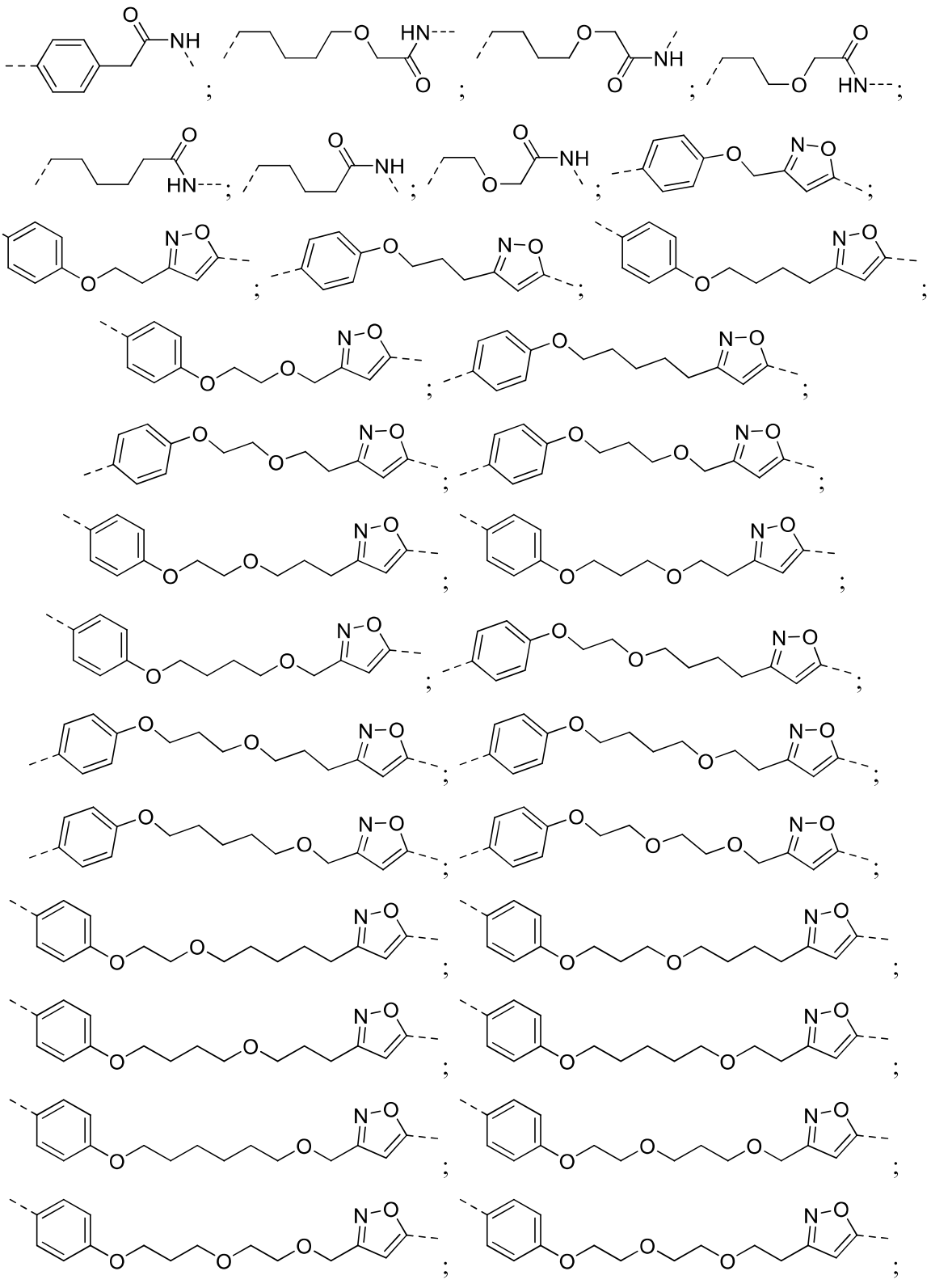

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

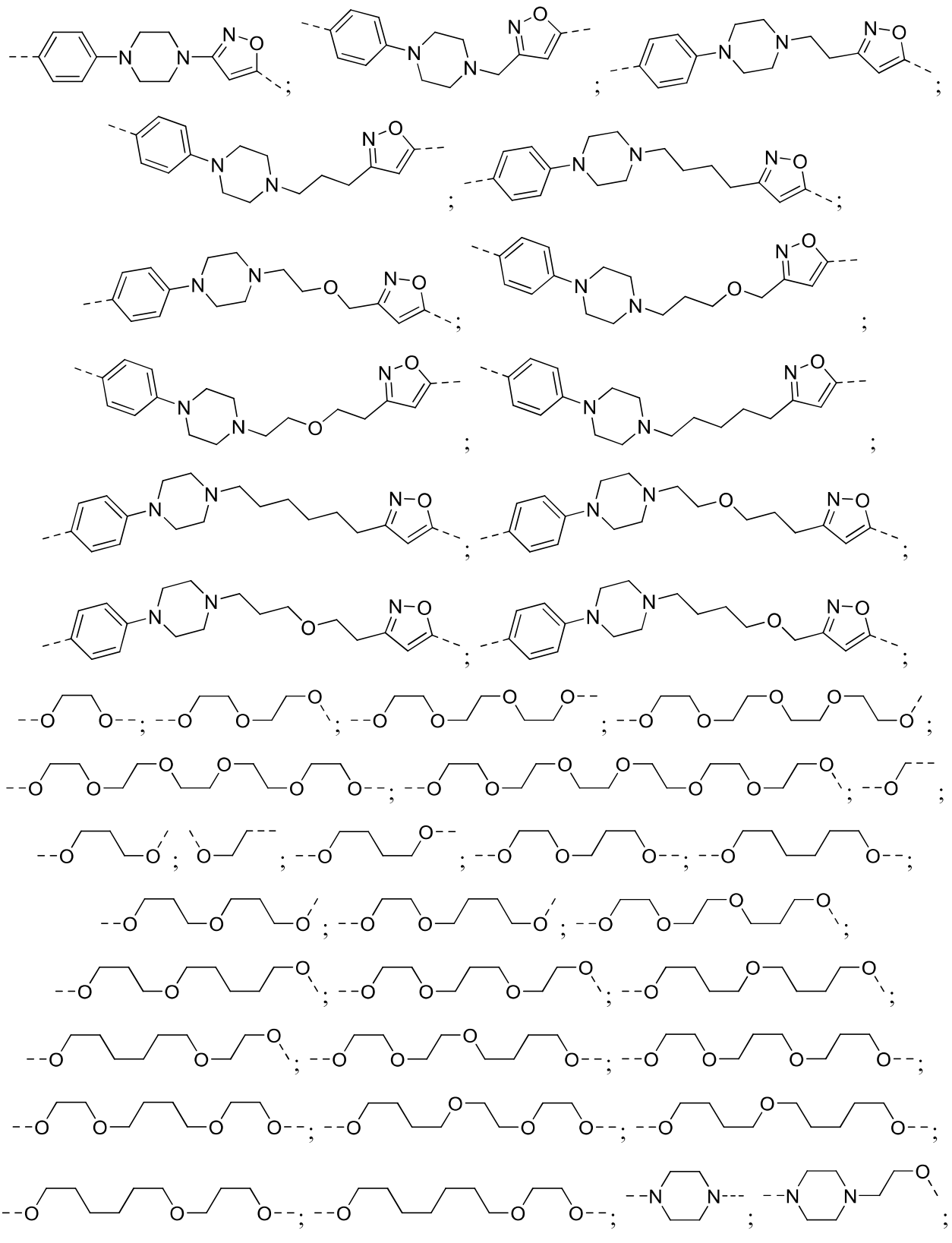

;

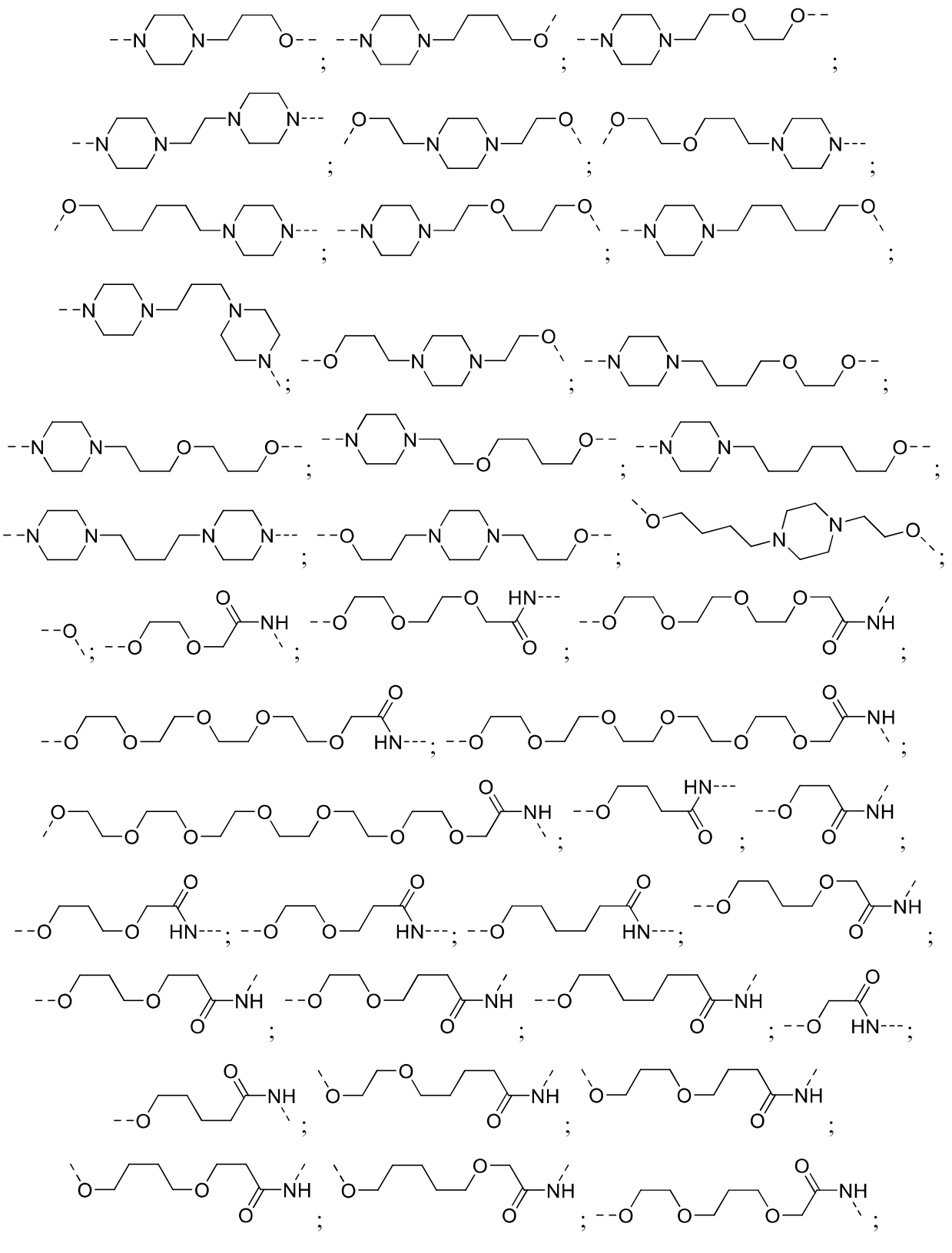
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

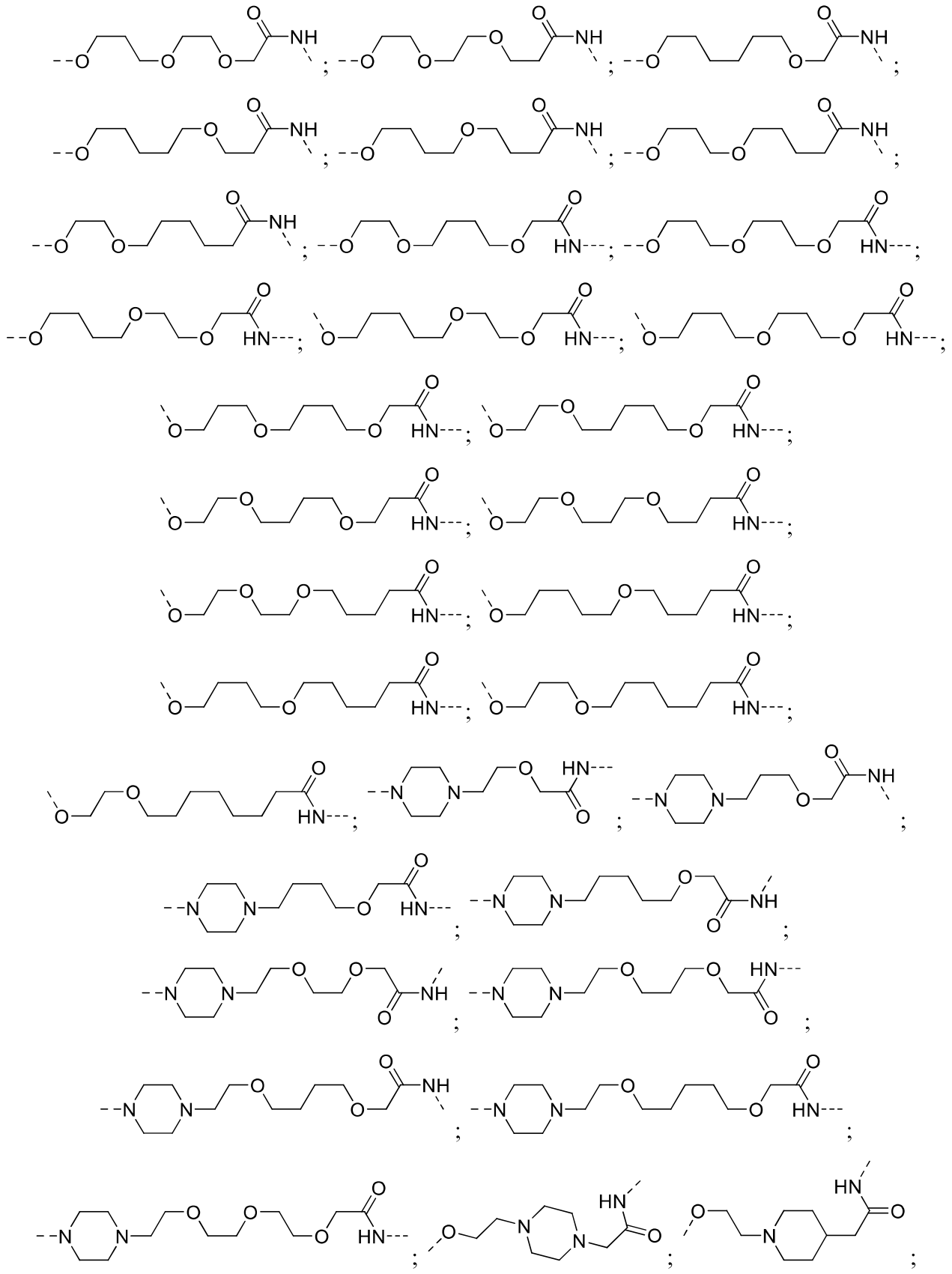
;

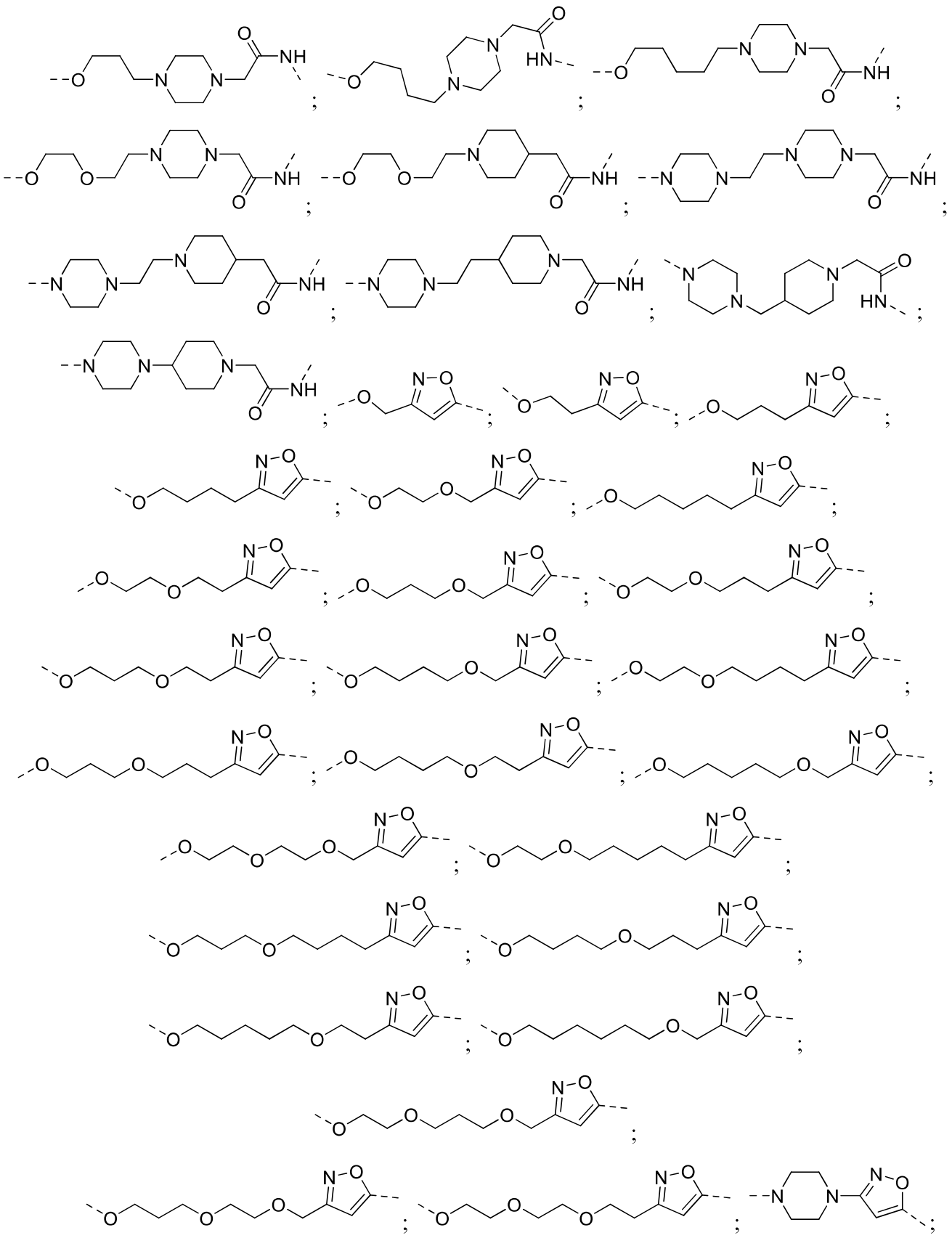
;

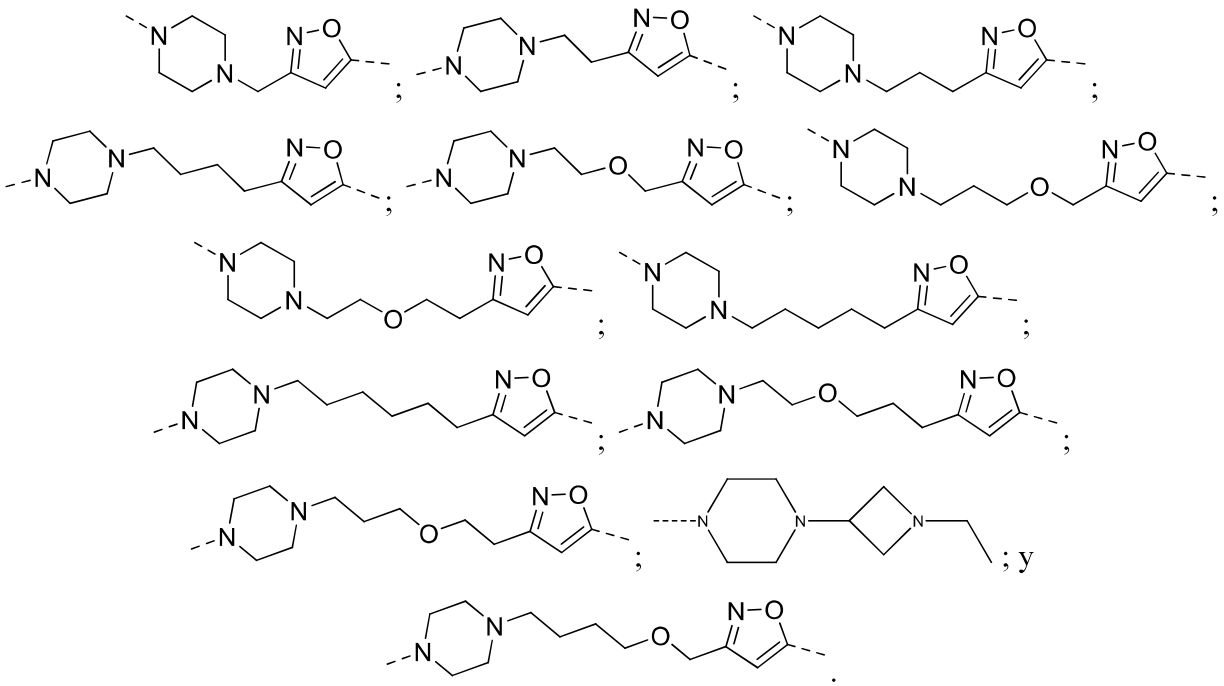




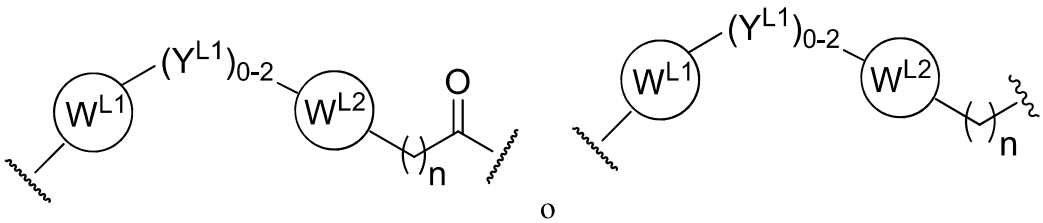








En modalidades adicionales, el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada de, pero sin limitarse a la estructura que se muestra más abajo, donde una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o ULM.



en donde:

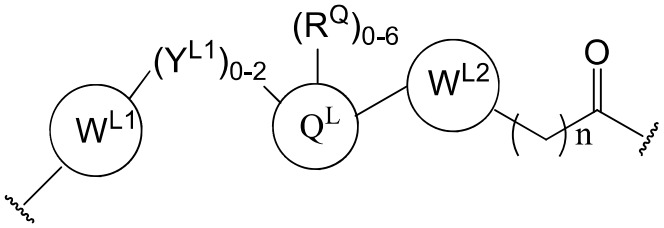
W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con R^Q, cada R^Q es independientemente un H, halo, OH, CN, CF_3, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), C_1-C_6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), 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, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; o C_1-C_6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido); y

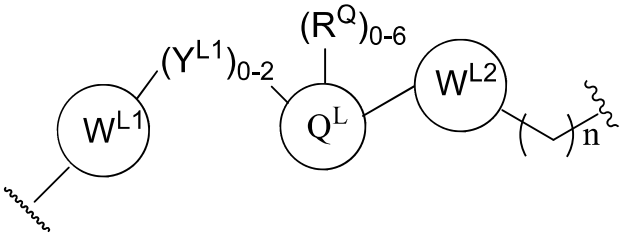
n es 0-10; y

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

En modalidades adicionales, el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada de, pero sin limitarse a la estructura que se muestra más abajo, donde una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o ULM.



o



,

en donde:

W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, C_{1-6} alquilo, 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, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), C_1-C_6 alcoxi (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 sustituyen 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, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6}) alcoxi, 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, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), 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

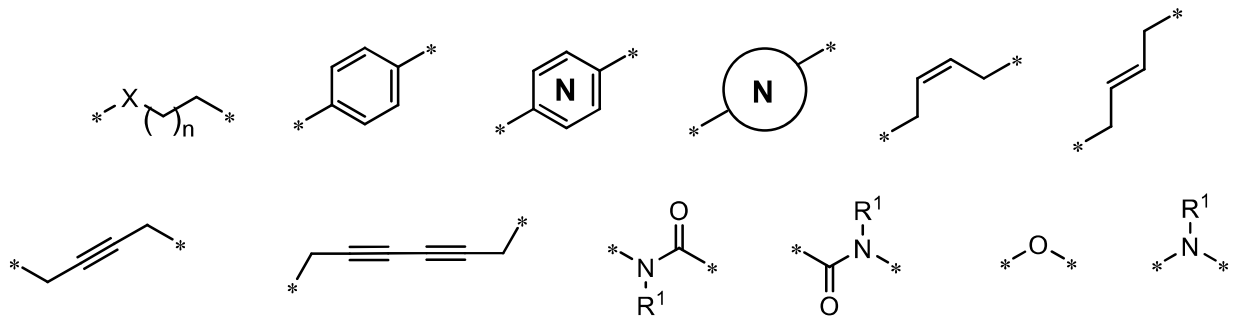
una línea discontinua indica el punto de unión a las porciones PTM o ULM.

En modalidades adicionales, el grupo enlazador es (poli)etilenglicol opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y aproximadamente 100 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 25 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 1 y 10 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 8 unidades de etilenglicol y 1 y 6 unidades de etilenglicol, entre 2 y 4 unidades de etilenglicol, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos que se interdispersan con átomos O, N, S, P o Si opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, el enlazador se sustituye con un grupo arilo, fenilo, bencilo, alquilo, alquileno o heterocíclico. En determinadas modalidades, el enlazador puede ser asimétrico o simétrico.

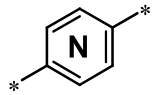
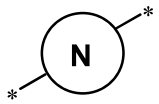
En cualquiera de las modalidades de los compuestos descritos en la presente descripción, el grupo enlazador puede ser cualquier porción adecuada como se describe en la presente descripción. En una modalidad, el enlazador es un grupo polietilenglicol sustituido o no sustituido que varía en tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 10 unidades de etilenglicol, aproximadamente 2 aproximadamente 6 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 2 y 5 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 2 y 4 unidades de etilenglicol.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un compuesto que comprende un grupo PTM como se describió anteriormente, que se une a una proteína o polipéptido diana (por ejemplo, receptor de estrógeno), que está ubiquitinado por una ubiquitina ligasa y está enlazado químicamente directamente al grupo ULM o a través de la porción de enlazador L, o PTM es alternativamente un grupo ULM' que es, además, una porción de unión de la ubiquitina ligasa, que puede ser igual o diferente al grupo ULM como se describió anteriormente y se une directamente al grupo ULM o a través de la porción enlazadora; y L es una porción de enlazador como se describió anteriormente que puede estar presente o ausente y que une químicamente (covalentemente) ULM a la PTM, o una sal aceptable farmacéuticamente, enantiómero, estereoisómero, solvato, o polimorfo de este.

En determinadas modalidades, el grupo enlazador L es un grupo que comprende una o más unidades estructurales conectadas covalentemente seleccionadas del grupo que consiste en:



.

La X se selecciona del grupo que consiste en O, N, S, S(O) y SO_2; n es un entero de 1 a 5; R^{L1} es hidrógeno o alquilo,  es un arilo o heteroarilo mono o bicíclico opcionalmente sustituido con 1–3 sustituyentes seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o ciano;  es un cicloalquilo mono o bicíclico o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1–3 sustituyentes seleccionados de alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o ciano; y el fragmento de anillo fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, alcoxi y ciano. En una modalidad, el grupo enlazador L comprende hasta 10 unidades estructurales conectadas covalentemente, como se describió anteriormente.

Aunque el grupo ULM y el grupo PTM pueden enlazarse covalentemente al grupo enlazador a través de cualquier grupo que sea apropiado y estable a la química del enlazador, en aspectos preferidos de la presente descripción, el enlazador se une de manera independiente covalentemente al grupo ULM y al grupo PTM preferentemente a través de un grupo amida, éster, tioéster, ceto, carbamato (uretano), carbono o éter, cada uno de cuyos grupos puede insertarse en cualquier posición sobre el grupo ULM y el grupo PTM para proporcionar una máxima unión del grupo ULM en la ligasa de ubiquitina y el grupo PTM en la proteína diana que va a degradarse. (Se observa que en determinados aspectos donde el grupo PTM es un grupo ULM, la proteína diana que va a degradarse puede ser la propia ligasa de ubiquitina). En determinados aspectos preferidos,

el enlazador puede enlazarse a un alquilo opcionalmente sustituido, alquileno, alqueno o grupo alquino, un grupo arilo o un grupo heterocíclico en los grupos ULM y/o PTM.

PTM ilustrativos

En aspectos preferidos de la descripción, el grupo PTM es un grupo, que se une a proteínas diana. Las dianas del grupo PTM son numerosas en tipos y se seleccionan de proteínas que se expresan en una célula de manera que al menos una porción de las secuencias se encuentra en la célula y puede unirse a un grupo PTM. El término "proteína" incluye secuencias de oligopéptidos y polipéptidos de longitud suficiente que pueden unirse a un grupo PTM de acuerdo con la presente descripción. Cualquier proteína en un sistema eucariota o un sistema microbiano, que incluye un virus, bacterias u hongos, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, son dianas para la ubiquitinación mediada por los compuestos de acuerdo con la presente descripción. Preferentemente, la proteína diana es una proteína eucariota.

Los grupos PTM de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, cualquier porción que se une a una proteína específicamente (se une a una proteína diana) e incluye los siguientes ejemplos no limitantes de moléculas pequeñas de las porciones de proteína diana: Inhibidores de Hsp90, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, inhibidores de quinasas, inhibidores de HDM2 y MDM2, compuestos dirigidos a proteínas que contienen bromodominio BET humano, inhibidores de HDAC, inhibidores de lisina metiltransferasa humana, inhibidores de angiogénesis, compuestos de receptores de hormonas nucleares, compuestos inmunosupresores, y compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburo de arilo (AHR), entre muchos otros. Las composiciones descritas más abajo ejemplifican algunos de los miembros de las moléculas pequeñas de las porciones de unión a proteínas diana. Tales moléculas pequeñas de las porciones de unión a proteínas diana 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. Estas porciones de unión se unen a la porción de unión de la ligasa de ubiquitina, preferentemente, a través de un enlazador para presentar una proteína diana (a la que se une la porción de proteína diana) en proximidad a la ligasa de ubiquitina para la ubiquitinación y degradación.

Cualquier proteína, que puede unirse a una porción de direccionamiento a proteína o grupo PTM y que quede sobre o se degrade por una ligasa de ubiquitina es una proteína diana de acuerdo con la presente descripción. En general, las proteínas diana pueden incluir, por ejemplo, proteínas estructurales, receptores, enzimas, proteínas de la superficie celular, proteínas relevantes a la

función integrada de una célula, que incluyen proteínas implicadas en actividad catalítica, actividad de aromatasa, actividad motora, actividad de helicasa, procesos metabólicos (anabolismo y catabolismo), actividad antioxidante, proteólisis, biosíntesis, proteínas con actividad quinasa, actividad oxidoreductasa, actividad transferasa, actividad hidrolasa, actividad liasa, actividad isomerasa, actividad ligasa, actividad de regulador de la actividad enzimática, actividad de transducción de señales, actividad de molécula estructural, actividad de unión (proteína, lípidos, carbohidratos), actividad de receptor, motilidad celular, fusión de membranas, comunicación celular, regulación de procesos biológicos, desarrollo, diferenciación celular, respuesta a estímulos, proteínas del comportamiento, proteínas de adhesión celular, proteínas implicadas en la muerte celular, proteínas implicadas en el transporte (que incluye las proteínas de la actividad de transporte, transporte nuclear, la actividad del transporte de iones, la actividad del transporte a través de canales, la actividad de portadores, la actividad de permeasas, la actividad de secreción, la actividad de transporte de electrones, patogénesis, la actividad reguladora de las chaperonas, la actividad de unión a los ácidos nucleicos, la actividad reguladora de la transcripción, la actividad de organización extracelular y biogénesis, y la actividad reguladora de la traducción. Las proteínas de interés pueden incluir proteínas de eucariotas y procariotas, que incluyen humanos, como dianas para la terapia farmacológica, otros animales, que incluyen animales domesticados, microbianos para la determinación de las dianas para antibióticos y otros antimicrobianos y plantas, e incluso virus, entre otros.

La presente descripción puede usarse para tratar una cantidad de estados y/o afecciones de enfermedades, que incluyen cualquier estado y/o afección de enfermedad en la que las proteínas se desregulan y donde un paciente se beneficiaría de la degradación y/o inhibición de proteínas.

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 portador, aditivo o excipiente aceptable farmacéuticamente, y opcionalmente un agente bioactivo. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación y/o la inhibición de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un humano, y pueden usarse para tratar o mejorar estados o afecciones de enfermedad que se modulan a través de la proteína degradada/inhibida. En determinadas modalidades, las composiciones terapéuticas como se describen en la presente descripción pueden usarse para efectuar la degradación de proteínas de interés para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, por ejemplo, el cáncer. En determinadas modalidades adicionales, la enfermedad es al menos una de cáncer de mama, cáncer de útero,

cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, endometriosis, o una combinación de estos.

En aspectos alternativos, la presente descripción se refiere a un método para tratar un estado de enfermedad o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite mediante la degradación de una proteína o polipéptido a través del cual se modula un estado o afección de la enfermedad que comprende administrar a dicho paciente o sujeto una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad con eficacia terapéutica, de al menos un compuesto como se describe anteriormente en la presente descripción, opcionalmente en combinación con un portador, aditivo o excipiente aceptable farmacéuticamente, y opcionalmente un agente bioactivo adicional, en donde la composición es efectiva para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma de esta en el sujeto. El método de acuerdo con la presente descripción puede usarse para tratar un gran número de estados o afecciones de enfermedades que incluyen cáncer, en virtud de la administración de cantidades eficaces de al menos un compuesto descrito en la presente descripción. 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, que conduce a un estado y/o afección de una enfermedad.

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.

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 moléculas pequeñas de las porciones de unión a proteínas diana 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. Estas porciones de unión se unen al menos a un grupo ULM (por ejemplo VHL, CLM, ILM, y/o MLM) a través de al menos un grupo enlazador L.

Las proteínas diana, que pueden unirse a la porción de direccionamiento de la proteína y degradarse mediante la ligasa a la que se une la porción de unión a la ligasa de ubiquitina, incluyen cualquier proteína o péptido, que incluye fragmentos de estos, análogos de estos, y/u homólogos de estos. Las proteínas diana incluyen proteínas y péptidos que tienen cualquier función o actividad biológica que incluye estructural, reguladora, hormonal, enzimática, genética, inmunológica,

contráctil, almacenamiento, transportación y de transducción de la señal. Más específicamente, una cantidad de dianas farmacológicas para productos terapéuticos humanos representan dianas de proteínas a las que la porción de direccionamiento a proteínas puede unirse e incorporarse en compuestos de acuerdo con la presente descripción. Estas incluyen proteínas que pueden usarse para restaurar la función en numerosas enfermedades poligénicas, que incluyen, por ejemplo, B7.1 y B7, TINFRlm, TNFR2, NADPH oxidasa, BclIBax y otros pares en la vía de la apoptosis, receptor C5a, HMG-CoA reductasa, PDE tipo V fosfodiesterasa, PDE tipo 4 fosfodiesterasa, PDE I, PDEII, PDEIII, inhibidor de escualeno ciclasa, CXCR1, CXCR2, óxido nítrico (NO) sintasa, ciclo-oxigenasa 1, ciclo-oxigenasa 2, receptores 5HT, receptores de dopamina, proteínas G, es decir, Gq, receptores de histamina, 5-lipoxigenasa, triptasa serina proteasa, timidilato sintasa, purina nucleósido fosforilasa, GAPDH tripanosomal, glucógeno fosforilasa, anhidrasa Carbónica, receptores de quemoquinas, JAW STAT, RXR y similares, proteasa de HIV 1, integrasa de HIV 1, influenza, neuramimidasa, reverso transcriptasa de hepatitis B, canales de sodio, resistencia a múltiples fármacos (MDR), proteína P-glicoproteína (y MRP), tirosina quinasas, CD23, CD124, tirosina quinasas p56 lck, CD4, CD5, receptor de IL-2, receptor de IL-1, TNF-alfaR, ICAM1, canales de Ca+, VCAM, VLA-4 integrina, selectinas, CD40/CD40L, neoquininas y receptores, inosina monofosfato deshidrogenasa, p38 MAP quinasa, vía de RaslRaflMEWERK, enzima convertidora de interleucina-1, caspasa, HCV, NS3 proteasa, HCV NS3 RNA helicasa, glicinamida ribonucleótido formil transferasa, proteasa de rhinovirus 3C, proteasa de herpes simple virus-1 (HSV-I), proteasa de citomegalovirus (CMV), poli (ADP-ribosa) polimerasa, quinasa dependiente de ciclina, factor de crecimiento del endotelio vascular, receptor de oxitocina, inhibidor de la proteína de transferencia microsomal, inhibidor del transporte de ácidos biliares, inhibidores de 5 alfa reductasa, angiotensina 11, receptor de glicina, receptor de la recaptación de noradrenalina, receptores de endotelina, neuropéptido Y y receptor, receptores de estrógeno (ER), receptores de andrógeno, receptores de adenosina, receptores de adenosina quinasa y AMP deaminasa, receptores purinérgicos (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), farnesiltransferasas, geranilgeranil transferasa, un receptor TrkA para NGF, beta-amiloide, tirosina quinasa Flk-IIKDR, receptor de vitronectina, receptor de integrina, Her-21 neu, inhibición de telomerasa, fosfolipasa A2 citosólica y receptor tirosina quinasa de EGF. Las dianas de proteínas adicionales incluyen, por ejemplo, ecdisona 20-monooxigenasa, ER, canal iónico del canal de cloruro controlado con GABA, acetilcolinesterasa, proteína de canal de sodio sensible al voltaje, canal de liberación de calcio y

canales de cloruro. Aún otras proteínas diana incluyen Acetil-CoA carboxilasa, adenilsuccinato sintetasa, protoporfirinógeno oxidasa, y enolpiruvilshikimato-fosfato sintasa.

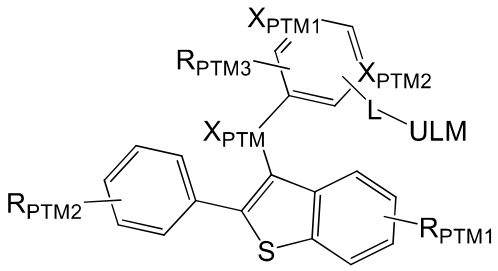
Estas diversas proteínas diana pueden usarse en las búsquedas que identifican porciones de compuestos que se unen a la proteína y mediante la incorporación de las porciones en los compuestos de acuerdo con la presente descripción, el nivel de actividad de la proteína puede alterarse para obtener un resultado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

El término "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 las porciones de unión a proteínas diana de molécula pequeña incluyen moduladores selectivos del receptor de estrógenos, inhibidores de Hsp90, inhibidores de quinasa, inhibidores de MDM2, compuestos dirigidos a proteínas que contienen Bromodominio BET humano, inhibidores de HDAC, inhibidores de lisina metiltransferasa humana, inhibidores de angiogénesis, compuestos inmunosupresores, y compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburos de arilo (AHR), entre muchos otros. Las composiciones descritas más abajo ejemplifican algunos de los miembros de las proteínas diana de moléculas pequeñas.

Las porciones dirigidas a proteínas diana ilustrativas según la presente descripción incluyen, inhibidores de haloalcano halogenasa, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, inhibidores de Hsp90, inhibidores de quinasa, inhibidores de MDM2, compuestos dirigidos a proteínas que contienen bromodominio BET humano, inhibidores de HDAC, inhibidores de lisina metiltransferasa humana, inhibidores de angiogénesis, compuestos inmunosupresores y compuestos dirigidos al receptor de hidrocarburos de arilo (AHR).

Las composiciones descritas en la presente descripción ilustran algunos de los miembros de estos tipos de porciones de unión a proteínas diana de moléculas pequeñas. Tales moléculas pequeñas de las porciones de unión a proteínas diana 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. Las referencias citadas en la presente descripción más abajo se incorporan como referencias en la presente descripción en su totalidad.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la PTM puede estar representada por la Fórmula PTM-I:



PTM-I

en donde:

X_{PTM} es O o C =O;

cada uno de X_{PTM1} y X_{PTM2} se seleccionan independientemente de N o CH;

R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, O(CO)R_{PTM}, O-alquilo inferior, en donde R_{PTM} es un grupo alquilo o arilo en el éster;

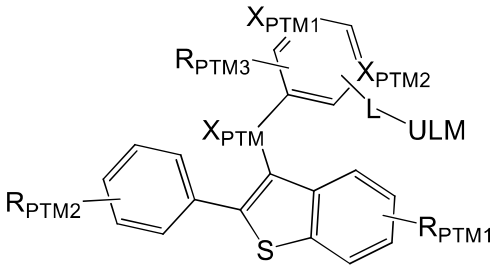
al menos una R_{PTM2}, cada una se selecciona independientemente de H, OH, halógeno, CN, CF_3, SO_2-alquilo, O-alquilo inferior;

al menos una R_{PTM3}, cada una se selecciona independientemente de H, halógeno;

ULM es una porción de unión a la ligasa E3 como se describe en la presente descripción; y

L es un enlace o una porción de enlazador como se describe en la presente descripción.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la PTM puede estar representada por la Fórmula PTM-I:



PTM-I

en donde:

X_{PTM} es O o C =O;

cada uno de X_{PTM1} y X_{PTM2} se seleccionan independientemente de N o CH;

R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, O(CO)R_{PTM}, O-alquilo inferior, en donde R_{PTM} es un grupo alquilo o arilo en el éster;

cada R_{PTM2} se selecciona independientemente de H, OH, halógeno, CN, CF_3, SO_2-alquilo, O-alquilo inferior;

cada R_{PTM3} se selecciona independientemente de H, halógeno;

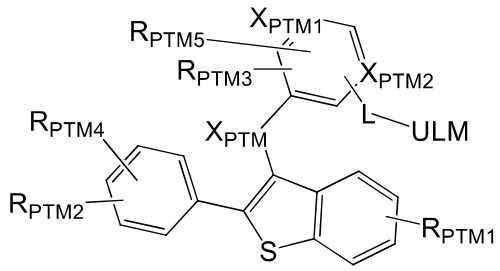
ULM es una porción de unión a la ligasa E3 como se describe en la presente descripción;

L es un enlace o una porción de enlazador como se describe en la presente descripción;

la PTM-I comprende al menos uno de R_{PTM2}, al menos una R_{PTM3}, o una combinación de estos en los anillos respectivos.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la PTM-I tiene al menos uno de: dos R_{PTM2}, dos R_{PTM3}, o una combinación de estos.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, la PTM puede representarse mediante la Fórmula PTM-II:



,

PTM-II

en donde:

X_{PTM} es O o C =O;

cada uno de X_{PTM1} y X_{PTM2} se seleccionan independientemente de N o CH;

R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, $O(CO)R_{PTM}$, O-alquilo inferior, en donde R_{PTM} es un grupo alquilo o arilo en el éster;

R_{PTM2} y R_{PTM4} se seleccionan independientemente de H, OH, halógeno, CN, CF_3, SO_2-alquilo, O-alquilo inferior;

R_{PTM3} y R_{PTM5} se seleccionan independientemente de H, halógeno;

ULM es una porción de unión a la ligasa E3 como se describe en la presente descripción; y

L es un enlace o una porción de enlazador como se describe en la presente descripción.

En determinadas modalidades, $O(CO)R_{PTM}$ funciona como un profármaco del fenol correspondiente en la Fórmula PTM-I o PTM-II.

En cualquier modalidad o aspecto descrito en la presente descripción, el O-alquilo inferior de PTM-I o PTM-II es una cadena de alquilo con número de carbonos 1 a 3.

Composiciones Terapéuticas

Las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de una cantidad eficaz de al menos un compuesto bifuncional como se describe en 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 portador, aditivo o excipiente, representan un aspecto adicional de la presente descripción.

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 compuestos como se describe en la presente descripción. Los ácidos que se usan para preparar las sales ácidas de adición aceptables farmacéuticamente de la base de los compuestos mencionados anteriormente útiles de acuerdo con este aspecto 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-toluenosulfonato 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.

Los compuestos como se describe en la presente descripción pueden, de acuerdo con la descripción, 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 de acuerdo con la presente descripción como aspersiones, nebulizaciones o aerosoles para la administración nasal, intratraqueal o pulmonar. Por lo tanto, la presente descripción se refiere, además, a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción, opcionalmente en combinación con un portador, aditivo o excipiente aceptable farmacéuticamente. Los compuestos de acuerdo con 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 composiciones como se describen en la presente descripción pueden formularse en una manera convencional mediante el uso de uno o más portadores 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, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones como se describen en la presente descripción pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, tópicamente, por las vías rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. 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.

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.

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 como se describen en la presente 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 portadores. 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 como se describe en la presente 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.

La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción que puede combinarse con los materiales del portador para producir una forma de dosificación única variará en dependencia del huésped y de la enfermedad a tratar, el modo

particular de administración. Preferentemente, las composiciones deben formularse para contener entre aproximadamente 0.05 miligramos a aproximadamente 750 miligramos o más, con mayor preferencia aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos, e incluso con mayor preferencia aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de ingrediente activo, solos o en combinación con al menos otro compuesto de acuerdo con la presente descripción.

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 de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción, puede tratarse mediante la administración al paciente (sujeto) de una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la presente descripción que incluye sales, solvatos o polimorfos aceptables farmacéuticamente de este, opcionalmente en un portador o diluyente aceptable farmacéuticamente, ya sea solo, o en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos como se identificaron de cualquier otra manera en la presente descripción.

Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, que incluye la vía transdérmica, en forma líquida, crema, gel o forma sólida, o mediante forma de aerosol.

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 a 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.

Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un portador 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. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición.

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.

El compuesto activo o sales farmacéuticamente aceptables de estos, además, pueden mezclarse con otros materiales activos que no perjudican la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como agentes anticancerosos, entre otros. En determinados aspectos preferidos de la descripción, uno o más compuestos de acuerdo con la presente descripción se coadministra con otro agente bioactivo, tal como un agente anticanceroso o un agente cicatrizante, que incluye un antibiótico, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción.

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.

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.

Métodos Terapéuticos

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 portador 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.

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 o afecciones de la enfermedad, que incluye el cáncer, que pueden tratarse mediante el uso de los compuestos de acuerdo con la presente descripción se exponen anteriormente.

La descripción proporciona composiciones terapéuticas como se describe en la presente descripción para efectuar la degradación de proteínas de interés para el tratamiento o mejorar una enfermedad, por ejemplo, cáncer. En determinadas modalidades adicionales, la enfermedad es cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, endometriosis, o una combinación de estos. Como tal, en otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para la ubiquitinación/degradación de una proteína diana en una célula. En determinadas modalidades, el método comprende administrar un compuesto bifuncional, como se describe en la presente descripción, que comprende, por ejemplo, una ULM y una PTM, preferentemente unidas mediante una porción enlazadora, como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, en donde la ULM se une a la PTM y en donde la ULM reconoce una proteína de la vía de la ubiquitina (por ejemplo, una ligasa de ubiquitina, tal como una ligasa de ubiquitina E3 que incluye cereblon, VHL, IAP, y/o MDM2) y la PTM reconoce la

proteína diana de manera que la degradación de la proteína diana ocurrirá cuando la proteína diana se ubica en proximidad con la ligasa de ubiquitina, por lo tanto 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 la célula, por ejemplo, células de un paciente. En determinadas modalidades, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente descripción, que incluye opcionalmente un excipiente, portador, adyuvante aceptable farmacéuticamente, otro agente bioactivo o combinaciones de estos.

En modalidades adicionales, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, trastorno o síntoma de esta en un sujeto o un paciente, por ejemplo, un animal tal como un humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad con eficacia terapéutica, de un compuesto como se describe en la presente descripción o una forma de sal de este, y un excipiente, portador, adyuvante, otro agente bioactivo o sus combinaciones aceptables farmacéuticamente, en donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma de esta en el sujeto.

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.

Aún en otra modalidad, la presente descripción se dirige a un método para tratar a un paciente humano que lo necesite, para un estado o afección de una enfermedad modulada a través de una proteína donde la degradación de esa proteína producirá un efecto terapéutico en el 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, que conduce a un estado y/o afección de una enfermedad

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 ER expresado en un paciente es elevada) y donde la degradación de una o más proteínas 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 enfermedades que pueden tratarse mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, diversos cánceres, ciliopatías, paladar hendido, diabetes, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad inflamatoria intestinal, retraso mental, trastorno del ánimo, obesidad, error de refracción, infertilidad, síndrome de Angelman, enfermedad de Canavan, enfermedad Celiaca, enfermedad de Charcot–Marie–Tooth, Fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, Hemocromatosis, Hemofilia, síndrome de Klinefelter, Neurofibromatosis, Fenilcetonuria, enfermedad renal poliquística, (PKD1) o 4 (PKD2), síndrome de Prader-Willi, Sicklemia, enfermedad de Tay–Sachs, y síndrome de Turner.

El término "neoplasia" o "cáncer" se usa a lo largo de la descripción para referirse al proceso patológico que resulta en la formación y crecimiento de un neoplasma canceroso o maligno, es decir, el tejido anormal que crece por proliferación celular, frecuentemente más rápidamente que lo normal y continúa creciendo después de que los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento cesan. Las neoplasias malignas muestran una carencia, parcial o completa, de la organización estructural y la coordinación funcional con el tejido normal y la mayoría invade los tejidos circundantes, metastizan a varios sitios, y probablemente recurran después de su extirpación y provocan la muerte del paciente a menos que se trate adecuadamente. Como se usa en la presente descripción, el término neoplasia se usa para describir todos los estados de enfermedad cancerosa y abarca o contempla el proceso patológico asociado con tumores malignos hematógenos, ascíticos y sólidos. Los cánceres ilustrativos que pueden tratarse mediante los presentes compuestos, ya sea solos o en combinación con al menos un agente anticanceroso adicional incluyen carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares, y carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, intestino, mama, cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, y estómago; leucemias, linfomas benignos y malignos, particularmente linfoma de Burkitt y linfoma no Hodgkin, melanomas malignos y benignos, enfermedad mieloproliferativa, sarcomas, que incluye sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, gliobastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliomas, meduloblastomas, tumores de las células pineal, meningiomas, sarcomas meníngeos, neurofibromas y Schwannomas; cáncer de intestino, cáncer de

mama, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de testículos, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de colon, melanoma, carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms y teratocarcinomas. Los cánceres adicionales que pueden tratarse mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda de linaje T (T-ALL), linfoma linfoblástico de linaje T (T-LL), linfoma de células T periféricas, leucemia de células T de adultos, pre-B ALL, linfomas pre-B, linfoma de células B grandes, linfoma de Burkitts, ALL de células de B, ALL con cromosoma Filadelfia positivo y CML con cromosoma Filadelfia positivo.

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 presentes compuestos 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. Los agentes bioactivos preferidos para usar en la presente descripción incluyen aquellos agentes que tienen actividad farmacológica similar a esa, para la cual se usan o se administran los presentes compuestos e incluyen, por ejemplo, agentes anticancerosos, agentes antivirales, especialmente que incluyen agentes anti-HIV y agentes anti-HCV, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, etcétera.

El término "agente anticancerígeno adicional" se usa para describir un agente anticanceroso, que puede combinarse con compuestos de acuerdo con la presente descripción para tratar el cáncer. Estos agentes incluyen, por ejemplo, everolimus, trabectedin, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurin, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de EGFR TK, un inhibidor de aurora quinasa, un modulador de PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de EGFR TK, un inhibidor de IGFR-TK, un anticuerpo anti-HGF, un inhibidor de PI3 quinasa, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1/2, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control-1 o 2, un inhibidor de la quinasa de adhesión focal, un inhibidor de Map quinasa quinasa (mek), un anticuerpo atrapador de VEGF, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicin, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulin, ofatumumab, zanolimumab, edotecarin, tetrandrine, rubitecan, tesmilifene, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossypol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490,

cilengitida, gimatecan, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR$_1$ KRX-0402, lucanthone, LY317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsin, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracil, vorinostat, etoposido, gemcitabina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, 5'-deoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-Glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptothecin, irinotecan marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES(dietilstilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinametil)- indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetato de goserelina, acetato de leuprolido, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, Ionafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido hidroxámico suberoil analida, ácido valproico, tricostatin A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna del Bacillus Calmette-Guerin (BCG), adriamicina, bleomicina, buserelina, busulfán, carboplatino, carmustina, clorambucil, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gleevec, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotido, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfimer, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozotocina, teniposido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoin, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza fenilalanina, mostaza uracilo, estramustina, altretaminae, floxuridinae, 5-deooxiuridina, citosina arabinosido, 6-mercaptopurina, deoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecan, razoxin, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, squalamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxin, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasteridae, cimetidina, trastuzumab, denileukin diftitox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel libre de cremóforo, docetaxel, epitilona B, BMS- 247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR- 3339, ZK186619, topotecan, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-

(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmannin, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoetin, eritropoietina, factor estimulador de colonia de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos, histrelin, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido retinoico todo-trans, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmuno globulina, mostaza nitrógeno, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetan, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorubicina liposomal, Edwina-asparaginasa, estroncio 89, casopitant, netupitant, un antagonista del receptor NK-1, palonosetron, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoietina, epoetin alfa, darbepoetin alfa y mezclas de estos.

El término "agente anti-HIV" o "agente anti-HIV adicional" incluye, por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido (NRTI), otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (es decir, aquellos que no son representativos del presente descripción), inhibidores de proteasas, inhibidores de la fusión, entre otros, los compuestos ilustrativos de los que pueden incluirse, por ejemplo, 3TC (Lamivudina), AZT (Zidovudina), (-)-FTC, ddI (Didanosina), ddC (zalcitabina), abacavir (ABC), tenofovir (PMPA), D-D4FC (Reverset), D4T (Stavudina), Racivir, L-FddC, L-FD4C, NVP (Nevirapina), DLV (Delavirdina), EFV (Efavirenz), SQVM (Saquinavir mesilato), RTV (Ritonavir), IDV (Indinavir), SQV (Saquinavir), NFV (Nelfinavir), APV (Amprenavir), LPV (Lopinavir), inhibidores de fusión tal como T20, entre otros, fusiones y mezclas de estos, que incluyen los compuestos anti-HIV, actualmente en ensayos clínicos o en desarrollo.

Otros agentes anti-HIV que pueden usarse en administración conjunta con los compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, otros NNRTI (es decir, otros NNRTI diferentes de acuerdo con la presente descripción) pueden seleccionarse del grupo que consiste en nevirapina (BI-R6-587), delavirdina (U-90152S/T), efavirenz (DMP-266), UC-781 (N-[4-cloro-3-(3-metil-2-buteniloxi)fenil]-2metil3-furancarbotiamida), etravirina (TMC125), Trovirdina (Ly300046.HCl), MKC-442 (emivirina, coactinon), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, rilpivirina (TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, Baicalin (TJN-151) ADAM-II (Methyl 3',3'-dicloro-

4',4''-dimetoxi-5',5''-bis(metoxicarbonil)-6,6-difenilhexenoato), Metil 3-Bromo-5-(1-5-bromo-4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil)hept-1-enil)-2-metoxibenzoato (análogo Alquenildiarilmetano, análogo Adam), (5-cloro-3-(fenilsulfinil)-2'-indolecarboxamida), AAP-BHAP (U-104489 o PNU-104489), Capravirina (AG-1549, S-1153), atevirdina (U-87201E), ácido aurin tricarboxílico (SD-095345), 1-[(6-ciano-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[5-[[N-(metil)metilsulfonilamino]-2-indolilcarbonil-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[3-(Etilamino)-2-[piridinil]-4-[(5-hidroxi-2-indolil)carbonil]piperazina, 1-[(6-Formil-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[[5-(Metilsulfoniloxi)-2-indoili)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, U88204E, Bis(2-nitrofenil)sulfona (NSC 633001), Calanolida A (NSC675451), Calanolida B, 6-Benzil-5-metil-2-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-ona (DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, Foscarnet (Foscavir), HEPT (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)timina), HEPT-M (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(3-metilfenil)tio)timina), HEPT-S (1-[(2-Hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)-2-tiotimina), Inophyllum P, L-737,126, Michellamine A (NSC650898), Michellamine B (NSC649324), Michellamine F, 6-(3,5-Dimetilbenzil)-1-[(2-hidroxietoxi)metil]-5-isopropiluracilo, 6-(3,5-Dimetilbenzil)-1-(etioximetil)-5-isopropiluracilo, NPPS, E-BPTU (NSC 648400), Oltipraz (4-Metil-5-(pirazinil)-3H-1,2-ditiole-3-tiona), N-{2-(2-Cloro-6-fluorofenetil]-N'-(2-tiazolil)tiourea (PETT Cl, F derivado), N-{2-(2,6-Difluorofenetil]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tiourea {PETT derivado), N-{2-(2,6-Difluorofenetil]-N'-[2-(5-metilpiridil)]tiourea {PETT Piridil derivado), N-[2-(3-Fluorofuranil)etil]-N'-[2-(5-cloropiridil)]tiourea, N-[2-(2-Fluoro-6-etoxifenetil)]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tiourea, N-(2-fenetil)-N'-(2-tiazolil)tiourea (LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 3-[2-(4,7-Difluorobenzoxazol-2-il)etil}-5-etil-6-metil(pipridin-2(1H)-tiona (2-Piridinona Derivado), 3-[[(2-Metoxi-5,6-dimetil-3-piridil)metil]amina]-5-etil-6-metil(pipridin-2(1H)-tiona, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439 (Loviride), R90385, S-2720, Suramin Sodium, TBZ (Tiazolobenzimidazol, NSC 625487), Tiazoloisoindol-5-ona, (+)(R)-9b-(3,5-Dimetilfenil-2,3-dihidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, Tivirapina (R86183), UC-38 y UC-84, entre otros.

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.

Enfoque Sintético General

La realización y optimización sintética de las moléculas bifuncionales como se describe en la presente descripción puede acometerse de manera gradual o modular. Por ejemplo, la identificación de compuestos que se unen a las moléculas diana puede implicar campañas de análisis de alto o medio rendimiento si no hay ligandos adecuados inmediatamente disponibles. No es inusual para los ligandos iniciales requerir un diseño iterativo y ciclos de optimización para mejorar los aspectos subóptimos identificados por los datos de ensayos in vitro y farmacológicos y/o ADMET adecuados. Parte de la campaña de optimización/SAR sería de las posiciones de sonda del ligando que son tolerantes a la sustitución y que podrían ser lugares adecuados en los que se unen el enlazador químico anteriormente referido en la presente descripción. Cuando hay datos estructurales cristalográficos o de NMR, estos pueden usarse para enfocarse en dicho esfuerzo sintético.

De una manera muy análoga pueden identificarse y optimizarse ligandos para una Ligasa E3, es decir, ULM/ILM/VLm/CLM/ILM.

Con PTM y ULM (por ejemplo, ILM, VLm, CLM, y/o ILM) en mano, un experto en la técnica puede usar métodos sintéticos conocidos para su combinación con o sin una porción enlazador. Las porciones enlazadoras pueden sintetizarse con un intervalo de composiciones, longitudes y flexibilidad y funcionalizarse de manera que los grupos PTM y ULM puedan unirse secuencialmente a los extremos distales del enlazador. Por lo tanto, una biblioteca de moléculas bifuncionales puede realizarse y perfilarse en estudios farmacológicos y de ADMET/PK in vitro e in vivo. Al igual que con los grupos PTM y ULM, las moléculas bifuncionales finales pueden someterse a un diseño iterativo y ciclos de optimización para identificar moléculas con propiedades convenientes.

En algunos casos, pueden requerirse estrategias de grupos protectores y/o interconversiones de grupos funcionales (FGI) para facilitar la preparación de los materiales convenientes. Tales procesos químicos se conocen bien por el químico experto en síntesis orgánica y muchos de estos pueden encontrarse en textos tales como “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis” Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene (Wiley), y “Organic Synthesis: The Disconnection Approach” Stuart Warren y Paul Wyatt (Wiley).

Control del Nivel de Proteína

Esta descripción proporciona, además, métodos para el control de los niveles de proteínas con una célula. Esto se basa en el uso de compuestos como se describe en la presente descripción, que se conocen que interactúan con una proteína diana específica de manera que la degradación de una proteína diana *in vivo* resultará en el control de la cantidad de proteína en un sistema biológico, preferentemente, en un beneficio terapéutico particular.

Los siguientes ejemplos se usan para ayudar a describir la presente descripción, pero no deben observarse como limitantes de la presente descripción de ninguna manera.

Enfoque Sintético General

La realización y optimización sintética de las moléculas bifuncionales como se describe en la presente descripción puede acometerse de manera gradual o modular. Por ejemplo, la identificación de compuestos que se unen a las moléculas diana puede implicar campañas de análisis de alto o medio rendimiento si no hay ligandos adecuados inmediatamente disponibles. No es inusual para los ligandos iniciales requerir un diseño iterativo y ciclos de optimización para mejorar los aspectos subóptimos identificados por los datos de ensayos *in vitro* y farmacológicos y/o ADMET adecuados. Parte de la campaña de optimización/SAR sería de las posiciones de sonda del ligando que son tolerantes a la sustitución y que podrían ser lugares adecuados en los que se unen el enlazador químico anteriormente referido en la presente descripción. Cuando hay datos estructurales cristalográficos o de NMR, estos pueden usarse para enfocarse en dicho esfuerzo sintético.

De una manera muy análoga pueden identificarse y optimizarse ligandos para una Ligasa E3, es decir, ULM/VLM/CLM/ILM/MLM.

Con PTM y ULM (por ejemplo, VLM, CLM, ILM, y/o MLM) en mano, un experto en la técnica puede usar métodos sintéticos conocidos para su combinación con o sin una porción de enlazador. Las porciones enlazadoras pueden sintetizarse con un intervalo de composiciones, longitudes y flexibilidad y funcionalizarse de manera que los grupos PTM y ULM puedan unirse

secuencialmente a los extremos distales del enlazador. Por lo tanto, una biblioteca de moléculas bifuncionales puede realizarse y perfilarse en estudios farmacológicos y de ADMET/PK *in vitro* e *in vivo*. Al igual que con los grupos PTM y ULM, las moléculas bifuncionales finales pueden someterse a un diseño iterativo y ciclos de optimización para identificar moléculas con propiedades convenientes.

Los compuestos de la presente descripción [por ejemplo, la Fórmula general PTM-I o PTM-II]pueden prepararse mediante los métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica como se establece en los Ejemplos específicos descritos en la presente descripción. En todos los métodos, se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos pueden emplearse cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999) Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra Edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto mediante el uso de métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procesos, así como también las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de los compuestos de la presente descripción, que incluye los compuestos de Fórmula (I). Los esquemas descritos más abajo ilustran los métodos generales de preparación de compuestos con la estructura presentada como Fórmula (I) y Fórmula (II).

Abreviaturas:

ACN: acetonitrilo

ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

BOP: (Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DEAD: dietilo azodicarboxilato

DIEA o DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMA: N,N-dimetilacetamida

DME: Dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMP: Periodinano Dess-Martin

ES^+: electro spray con carga positiva

h: hora.

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

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

Min: minutos.

NBS: N-bromosuccinimida

NMP: N-metilpirrolidona

NMR: Resonancia magnética nuclear

RT o t_R: tiempo de retención

SFC: cromatografía supercrítica de fluidos

TBAC: cloruro de tetrabutilamonio

TCCA: Ácido tricloroisocianúrico

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano.

TIEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido

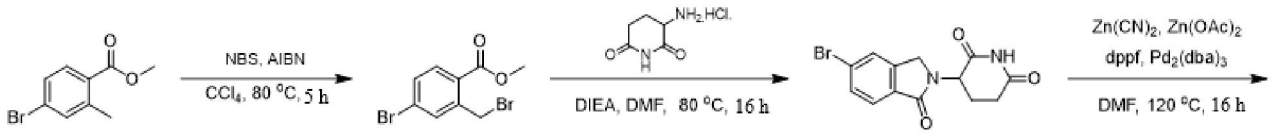
XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2'4'6'-triisopropilbifenil

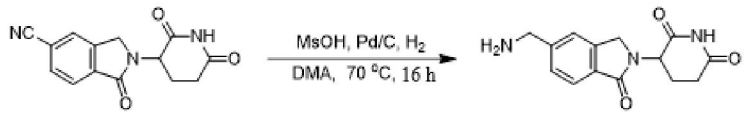
Condiciones Generales y Métodos Analíticos

Todos los solventes usados se adquirieron comercialmente y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron, típicamente, mediante el uso de solventes anhidros bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La cromatografía en columna instantánea se realizó generalmente mediante el uso de gel de sílice 60 (tamaño de partícula de 0.035-0.070 mm).

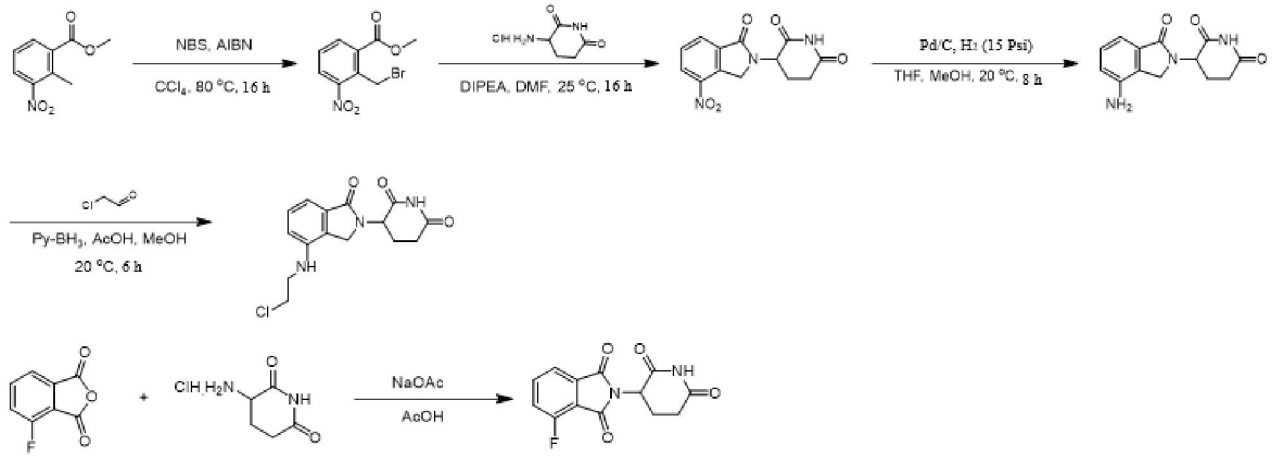
La síntesis de los compuestos reivindicados puede realizarse de acuerdo con los siguientes esquemas. Las rutas sintéticas en estos esquemas se describen como los métodos representativos. Además, otros métodos pueden usarse por los expertos en la técnica de síntesis.

Esquema sintético general 1 para preparar productos intermedios

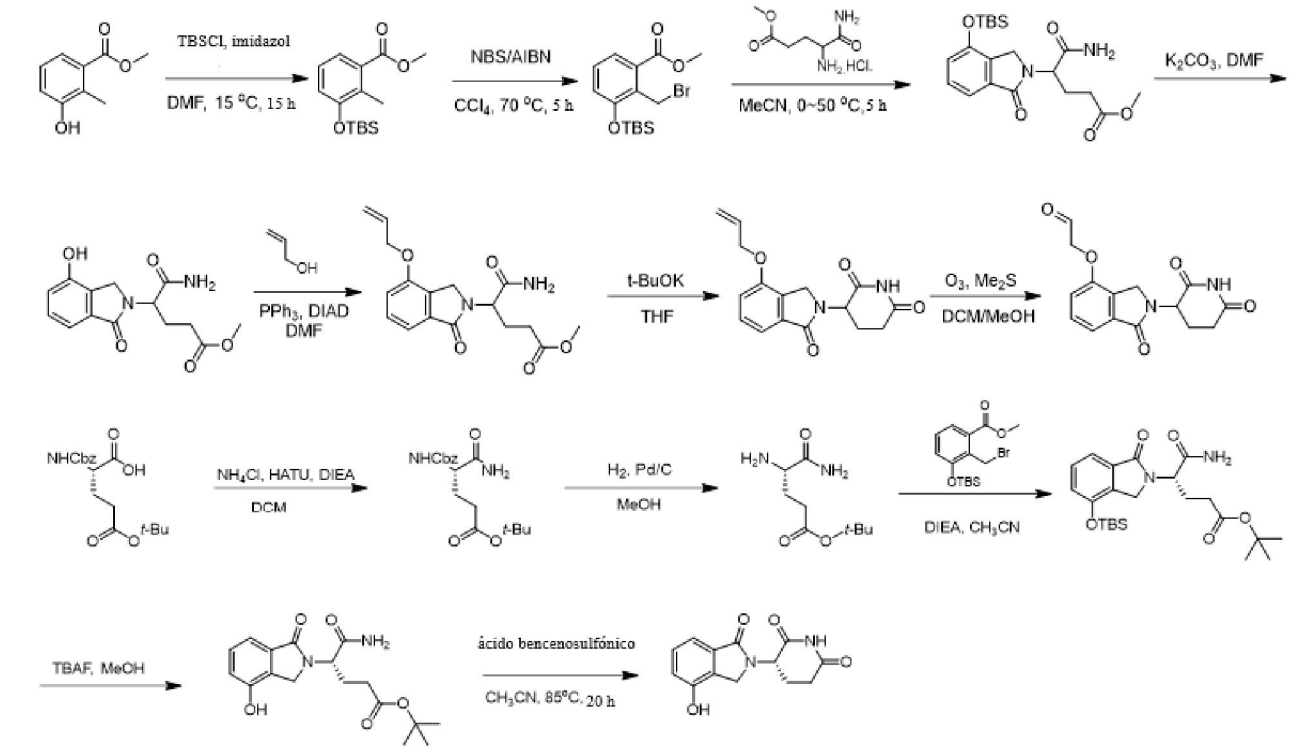




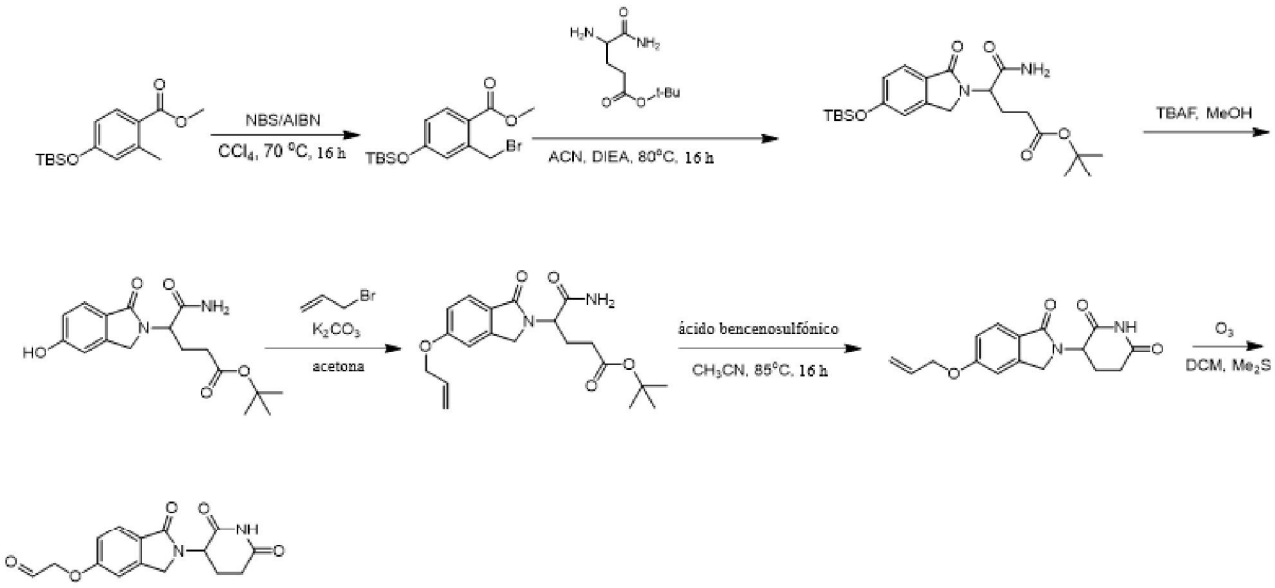
Esquema sintético general 2 para preparar productos intermedios



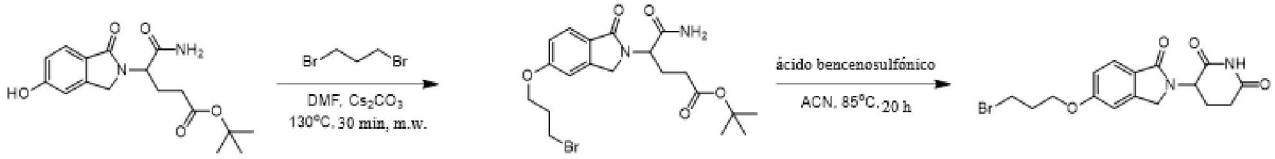
Esquema sintético general 3 para preparar productos intermedios



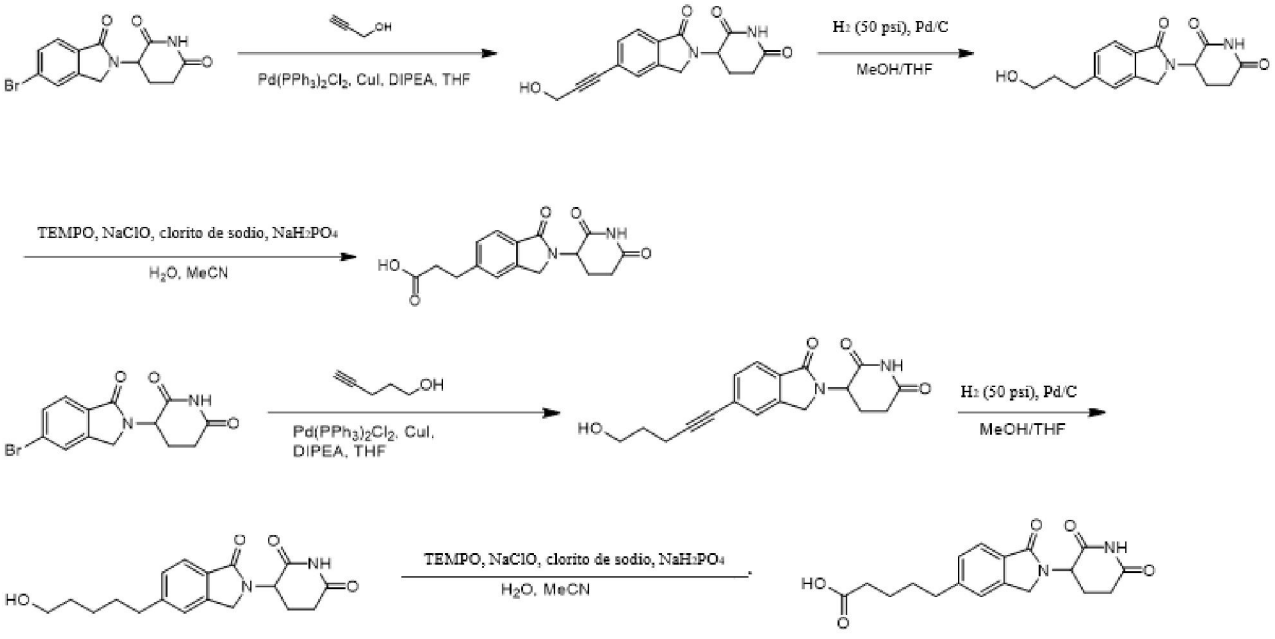
Esquema sintético general 4 para preparar productos intermedios



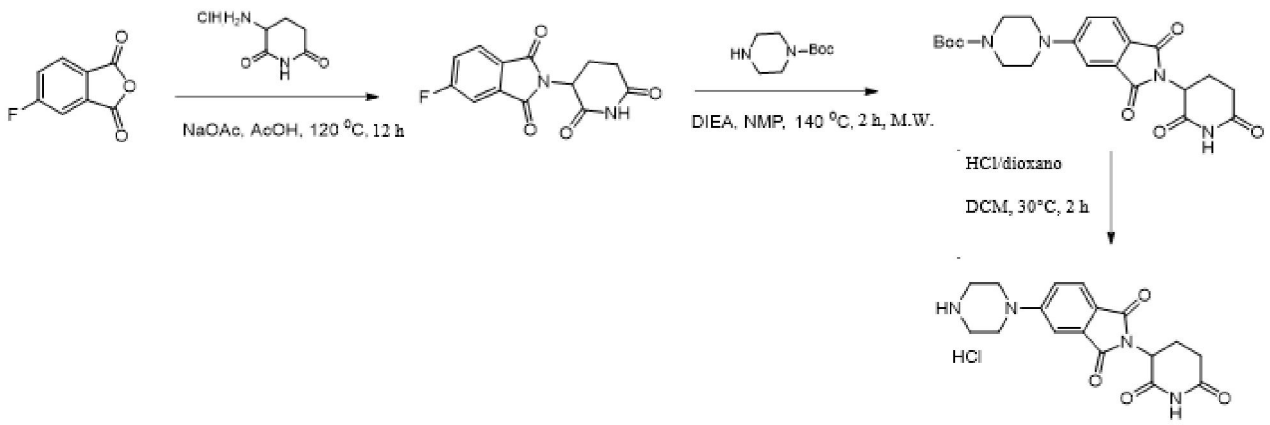
Esquema sintético general 5 para preparar productos intermedios



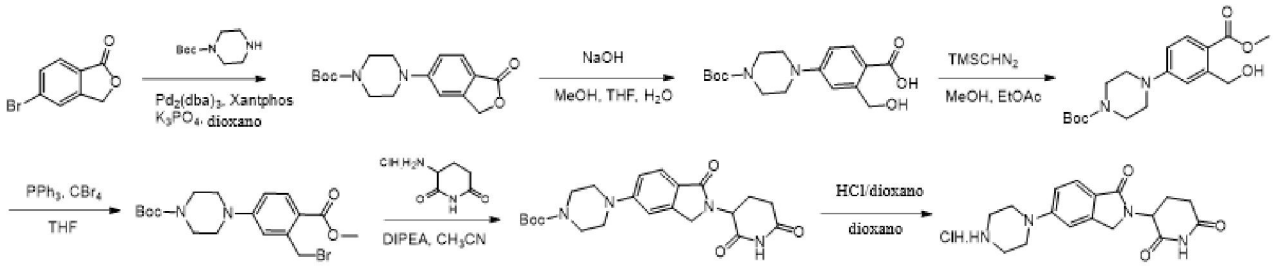
Esquema sintético general 6 para preparar productos intermedios



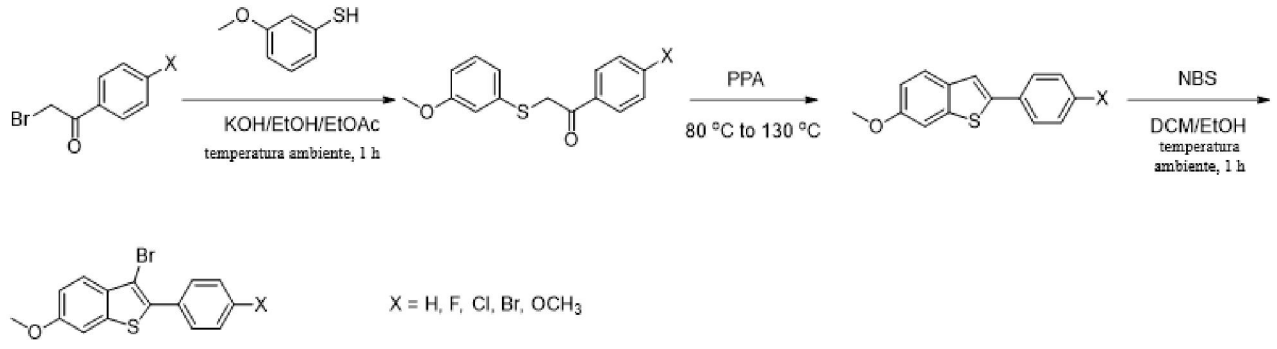
Esquema sintético general 7 para preparar productos intermedios



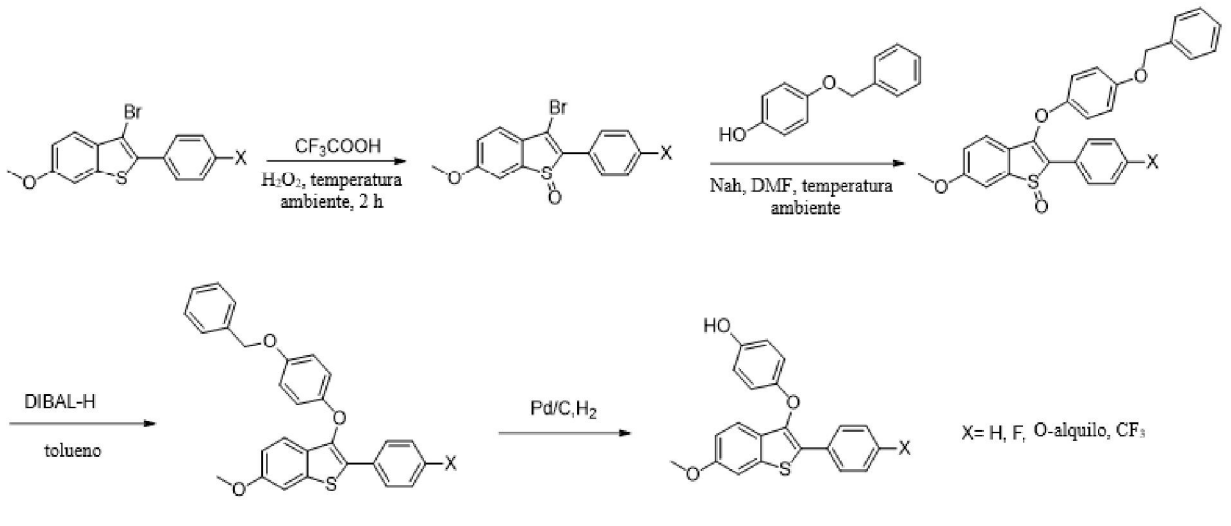
Esquema sintético general 8 para preparar productos intermedios



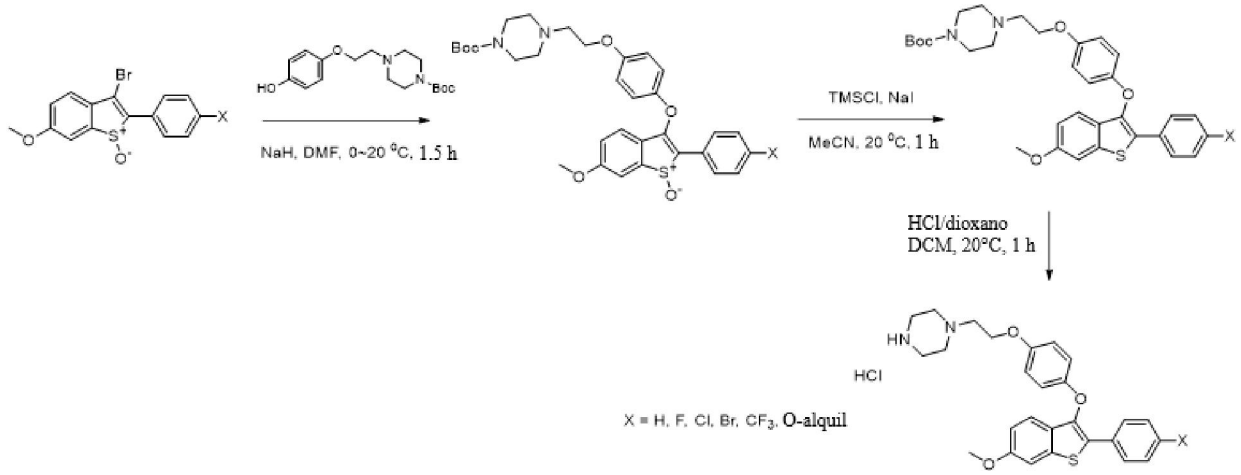
Esquema sintético general 9 para preparar productos intermedios



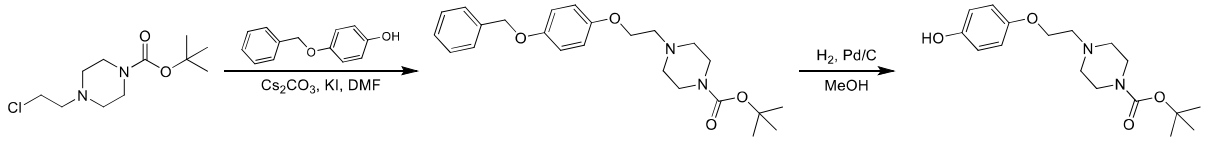
Esquema sintético general 10 para preparar productos intermedios

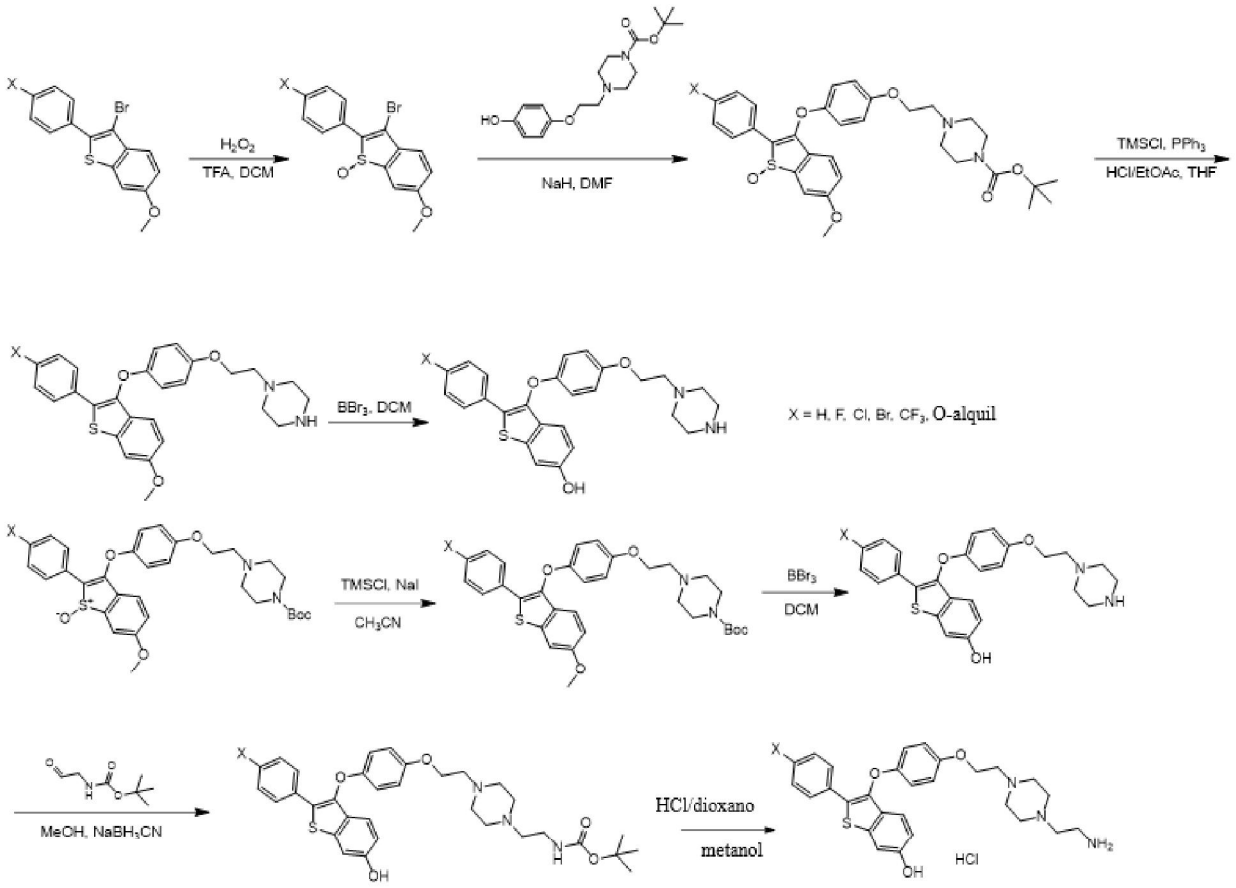


Esquema sintético general 11 para preparar productos intermedios

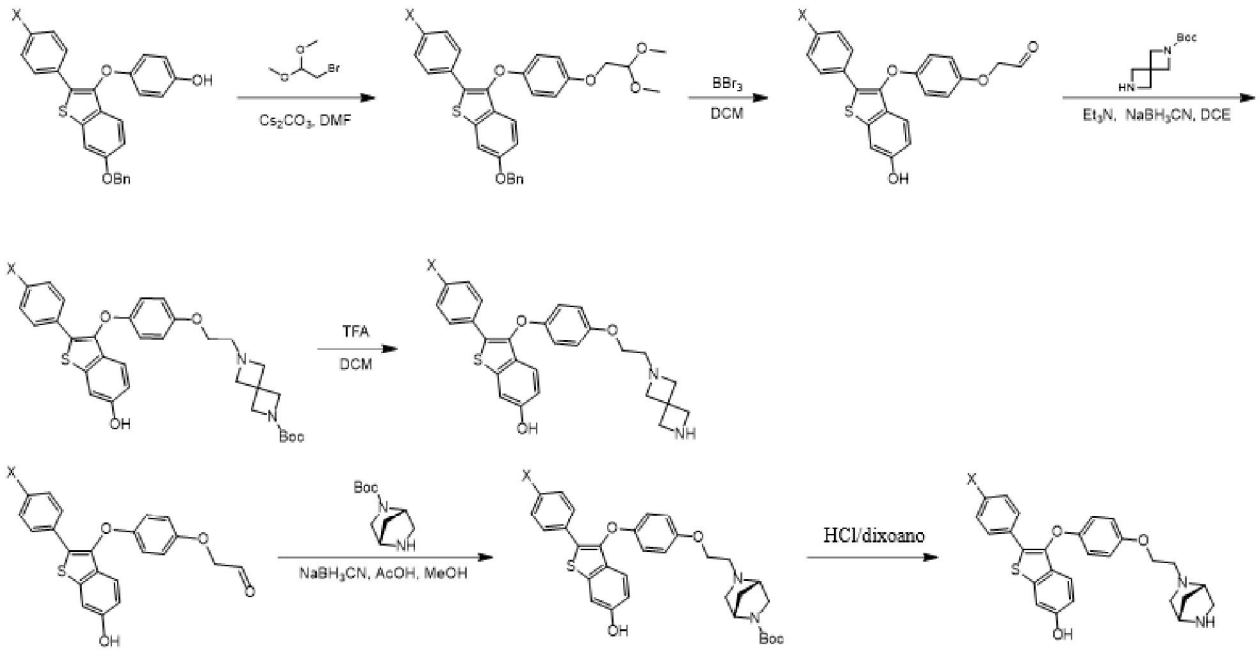


Esquema sintético general 12 para preparar productos intermedios

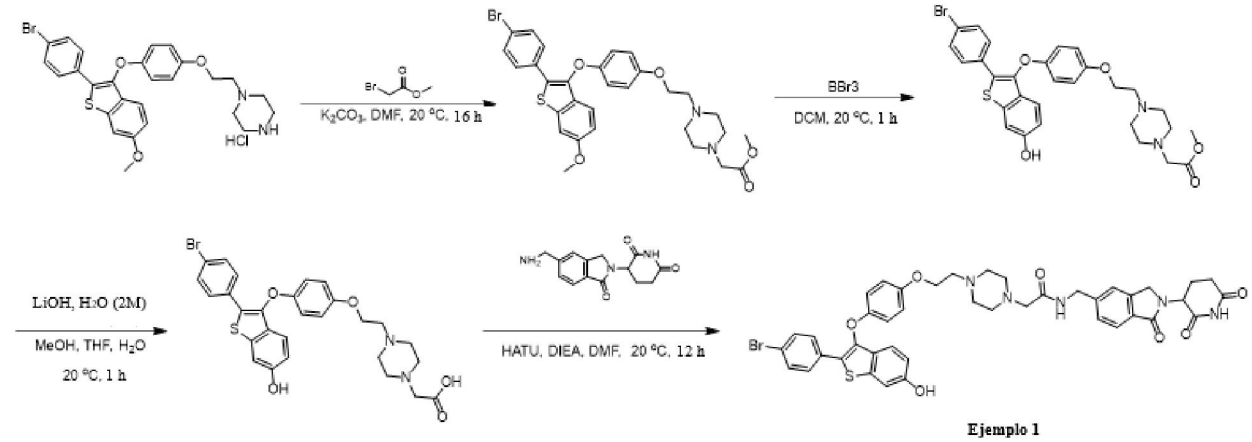




Esquema sintético general 13 para preparar productos intermedios.

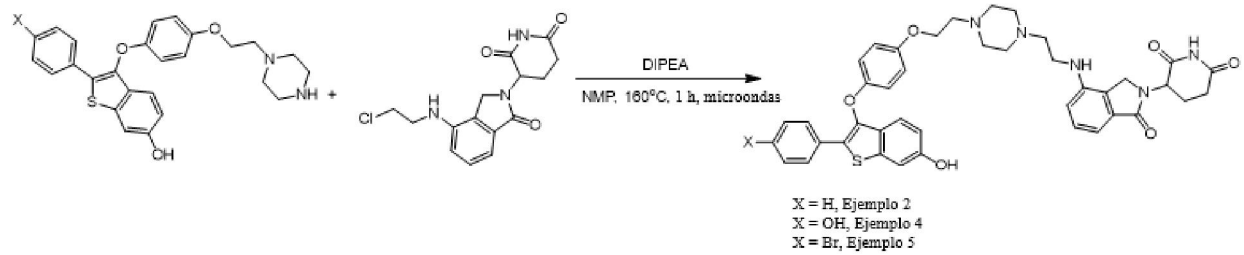


Esquema sintético general 14.



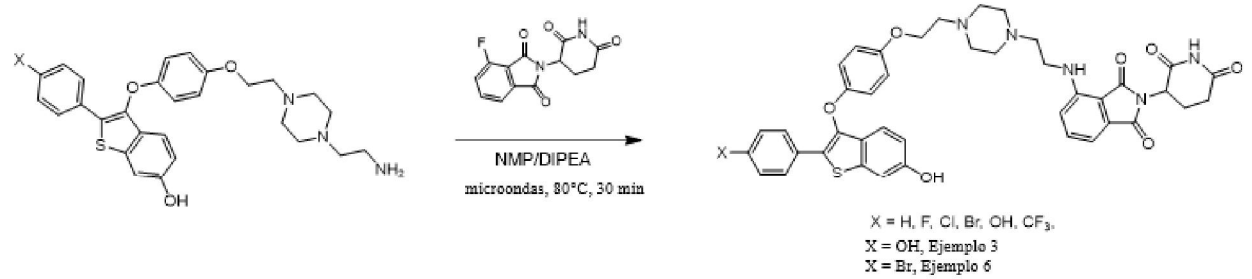
Ejemplo 1

Esquema sintético general 15.



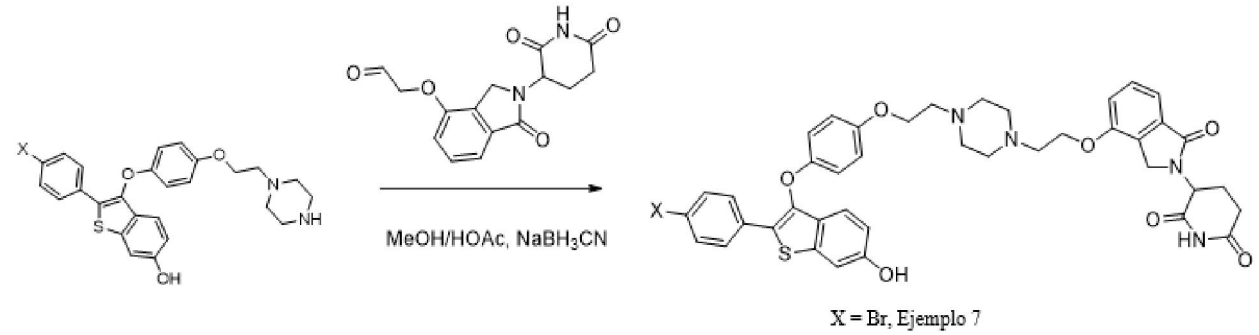
X = H, Ejemplo 2
X = OH, Ejemplo 4
X = Br, Ejemplo 5

Esquema sintético general 16.



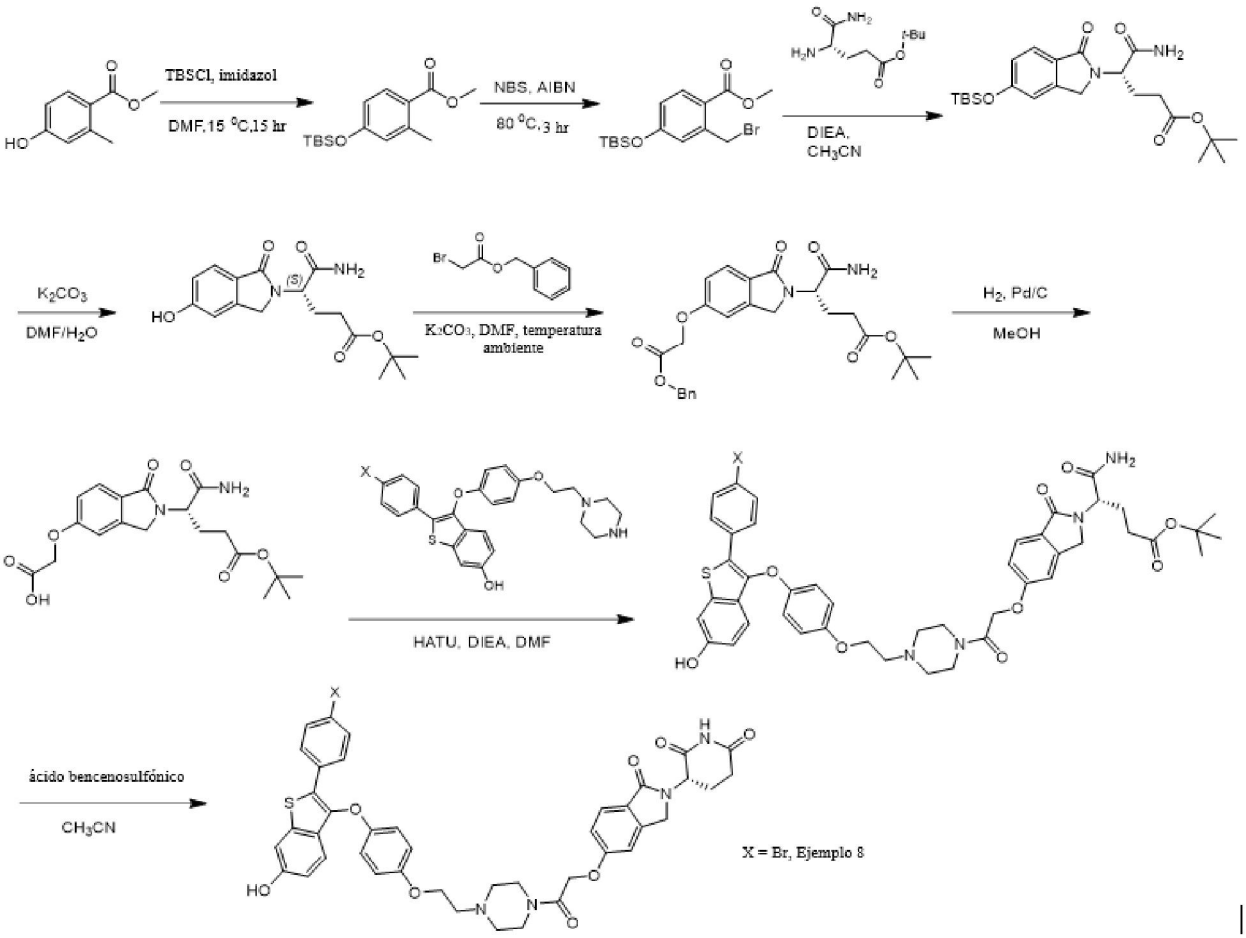
X = H, F, Cl, Br, OH, CF_3.
X = OH, Ejemplo 3
X = Br, Ejemplo 6

Esquema sintético general 17.

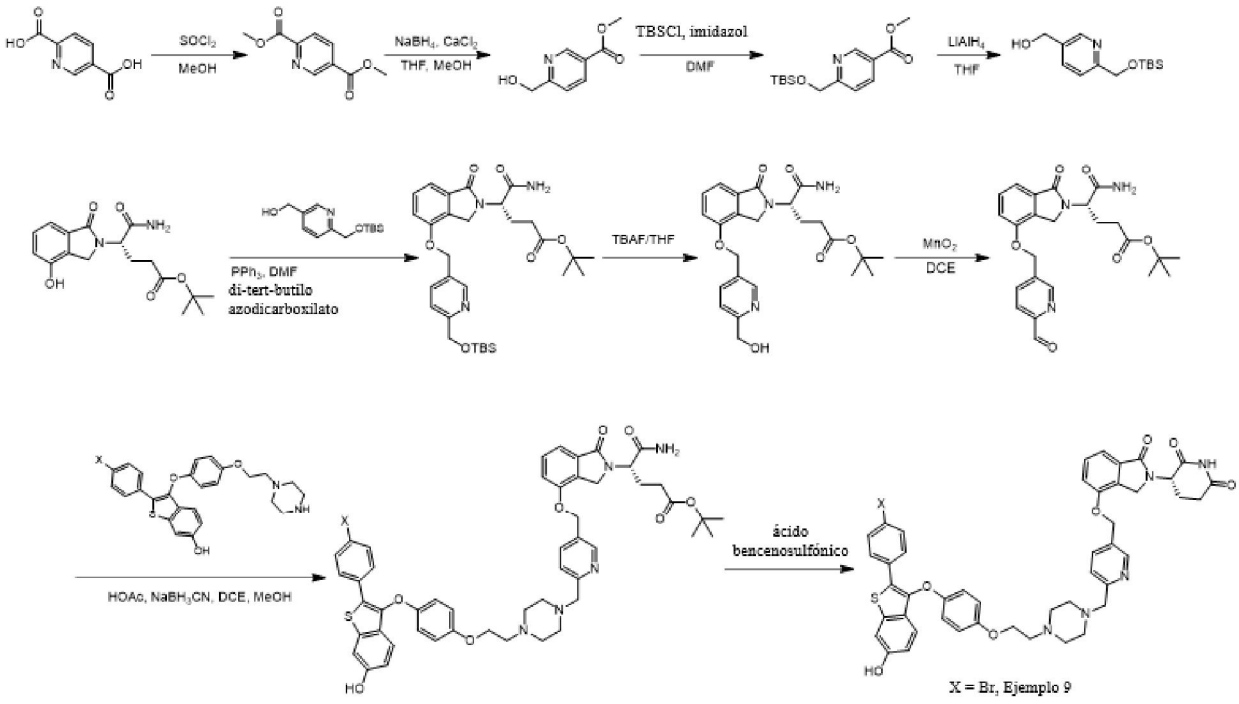


X = Br, Ejemplo 7

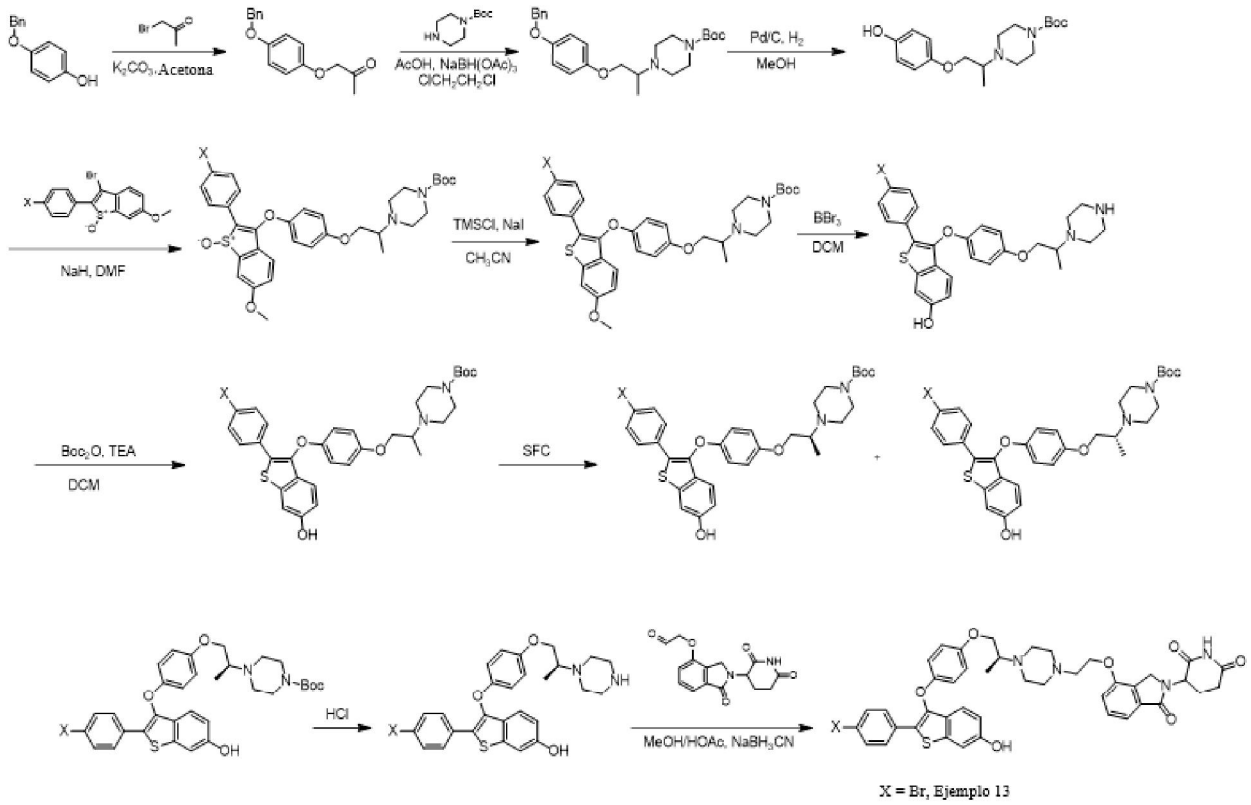
Esquema sintético general 18.



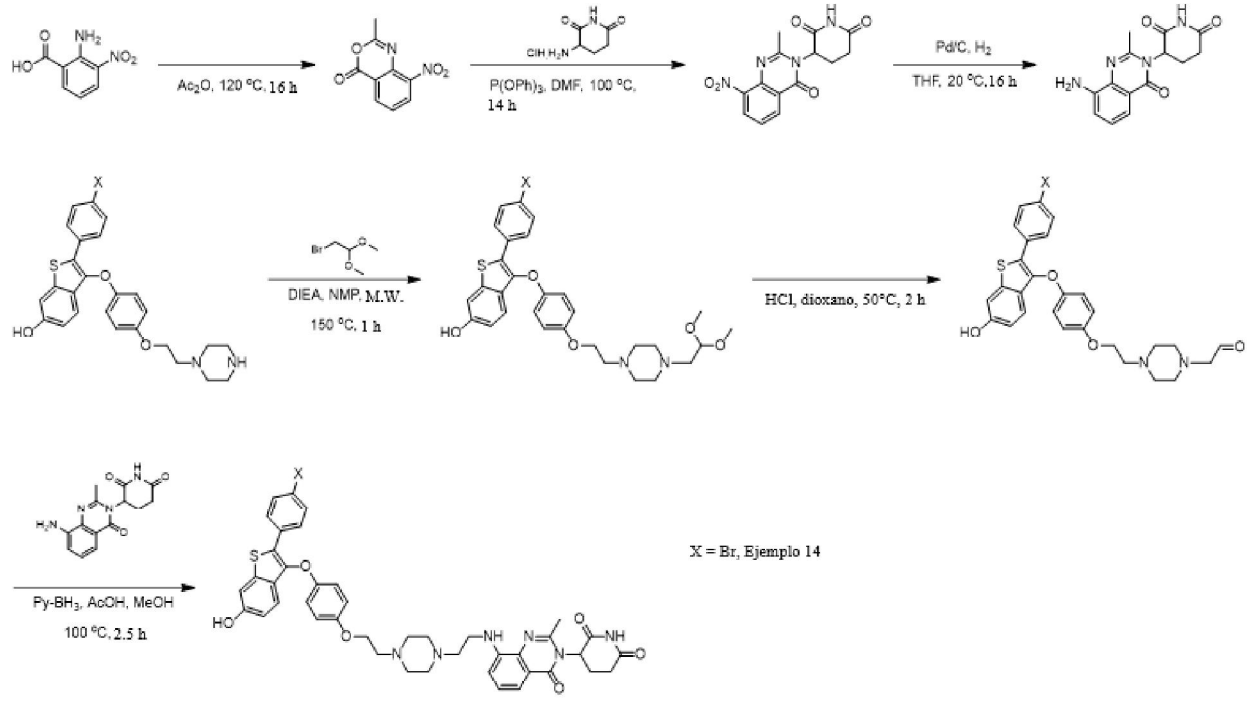
Esquema sintético general 19.



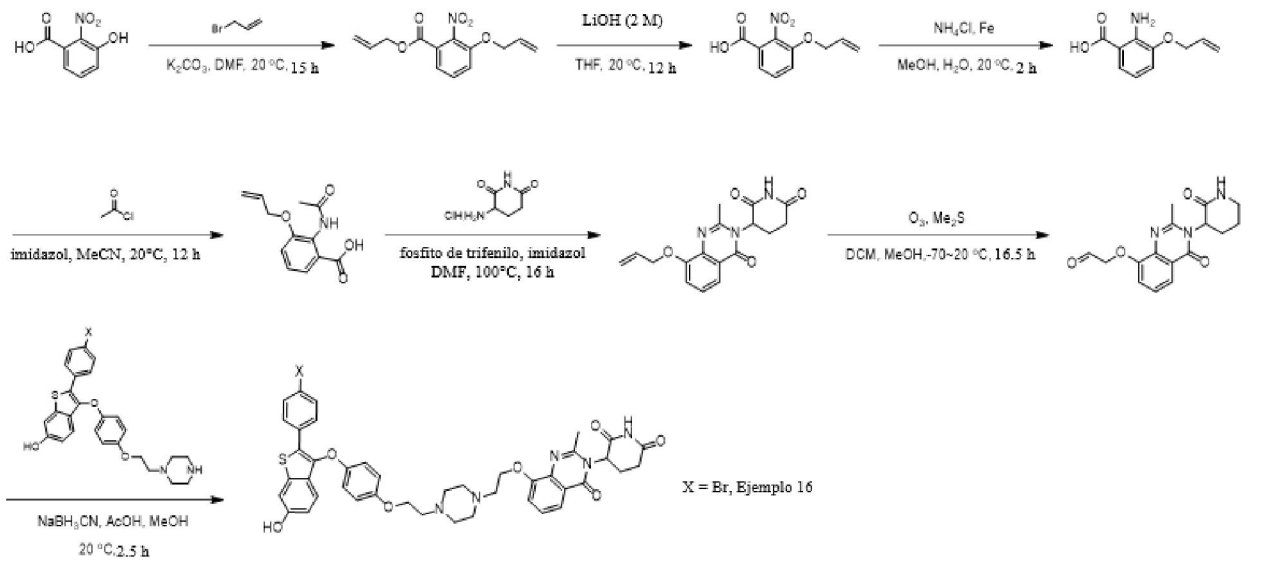
Esquema sintético general 20.



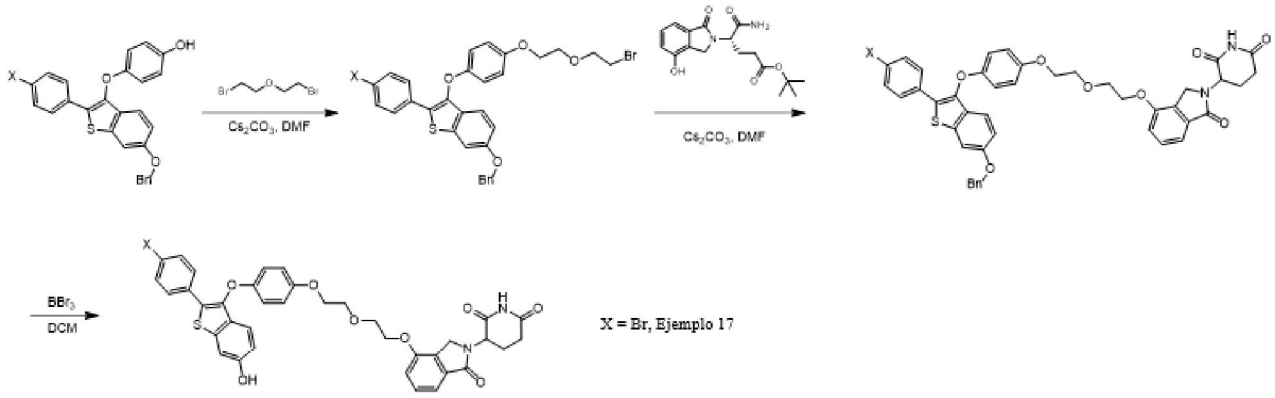
Esquema sintético general 21.



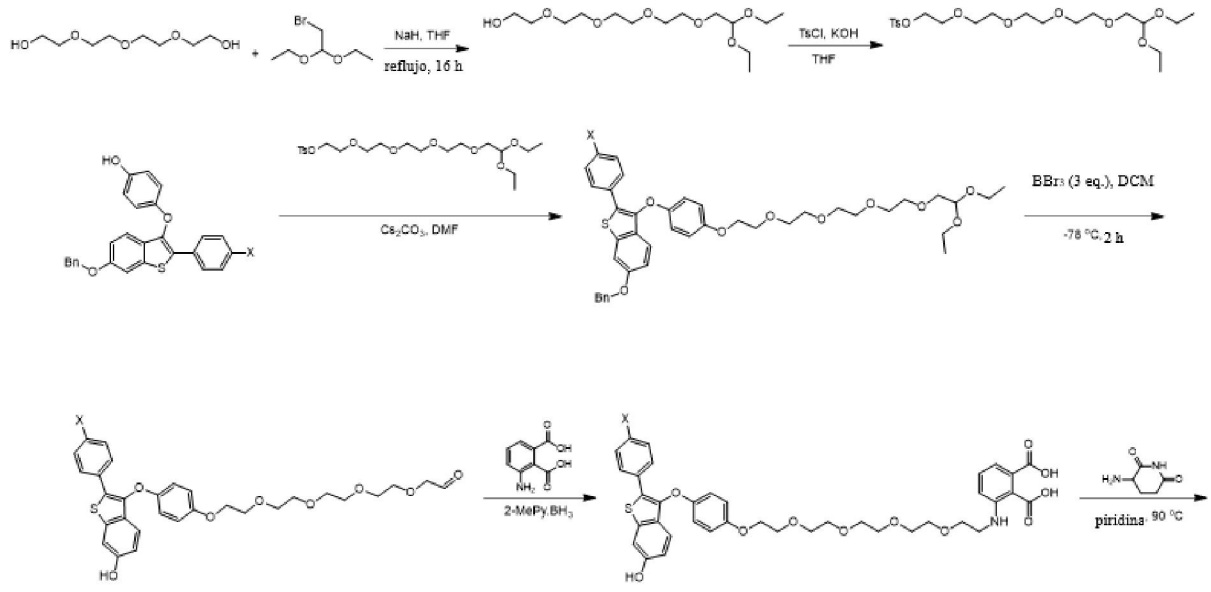
Esquema sintético general 22.

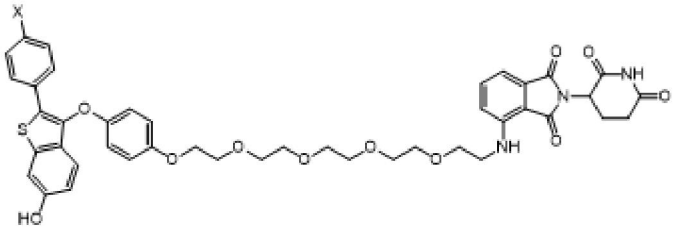


Esquema sintético general 23.

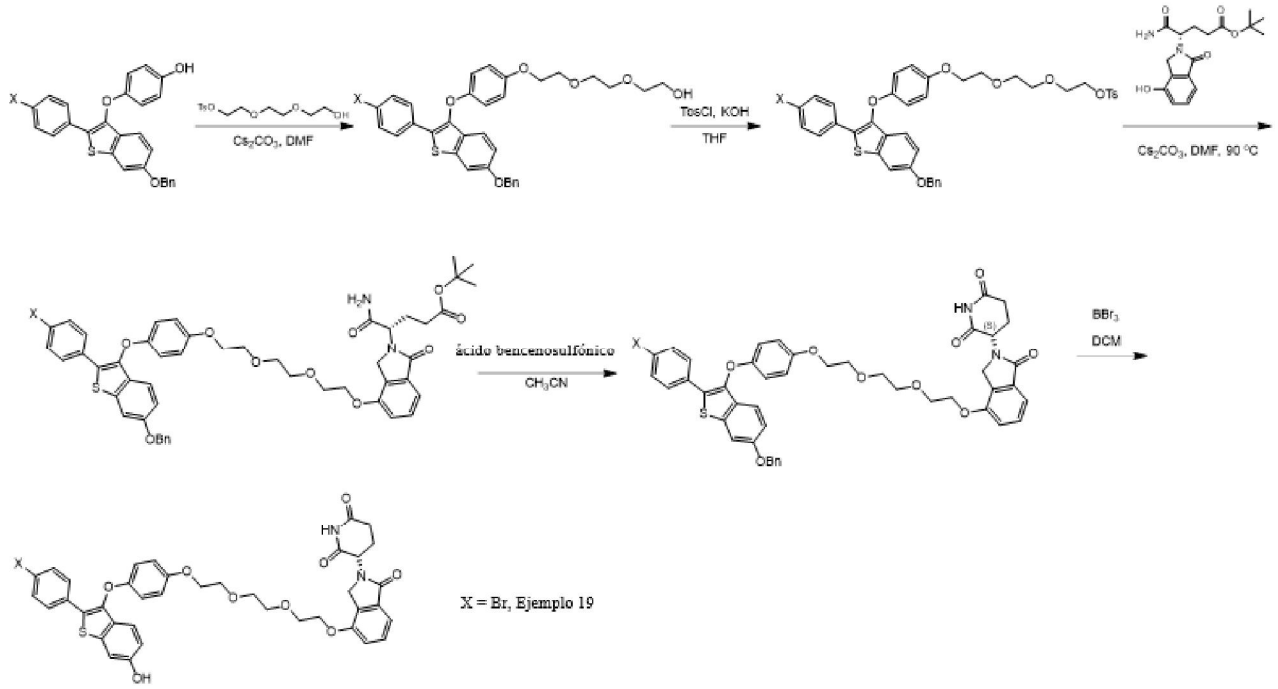


Esquema sintético general 24.

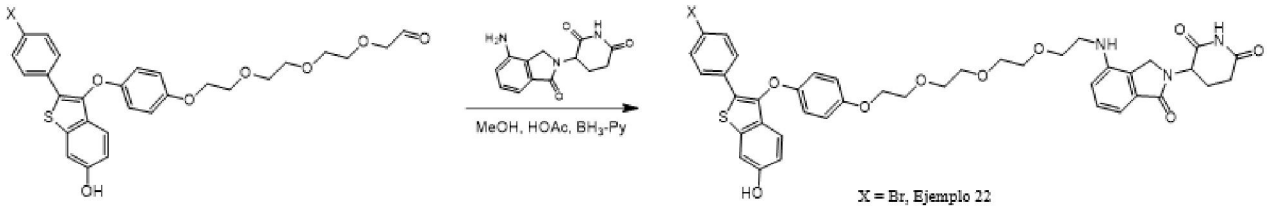




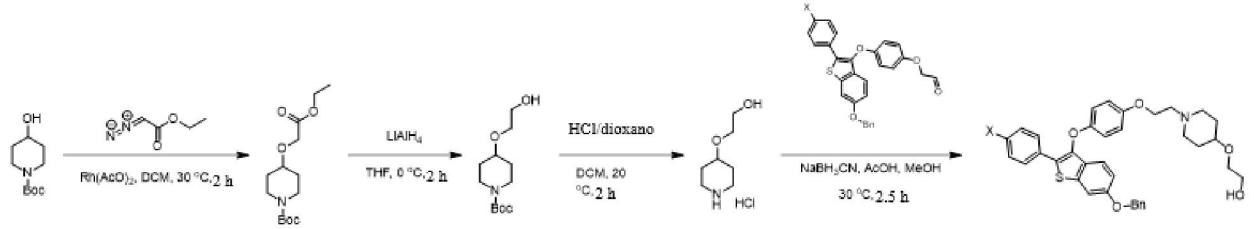
Esquema sintético general 25.

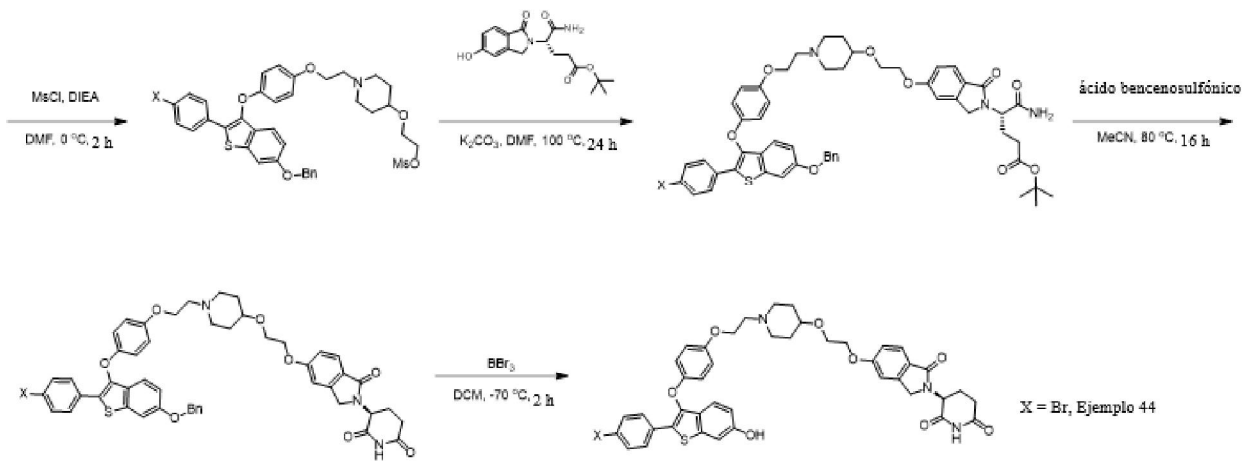


Esquema sintético general 26.

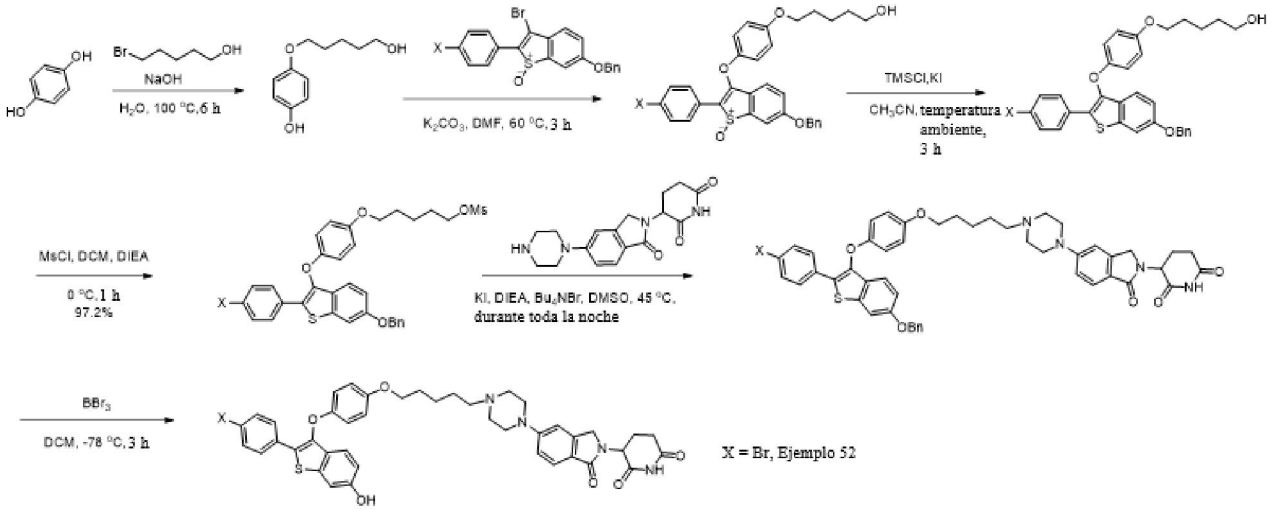


Esquema sintético general 27.

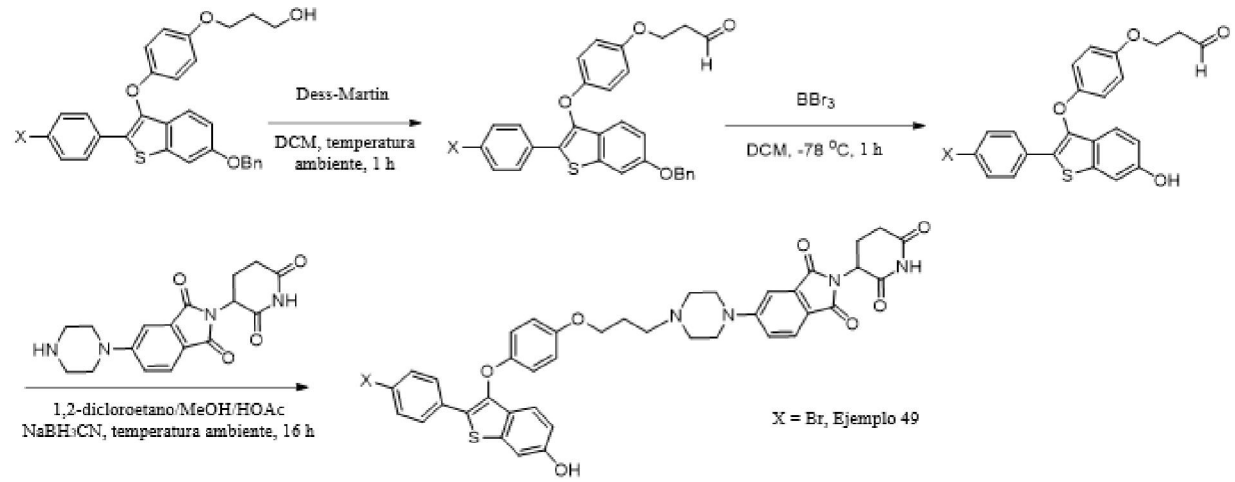




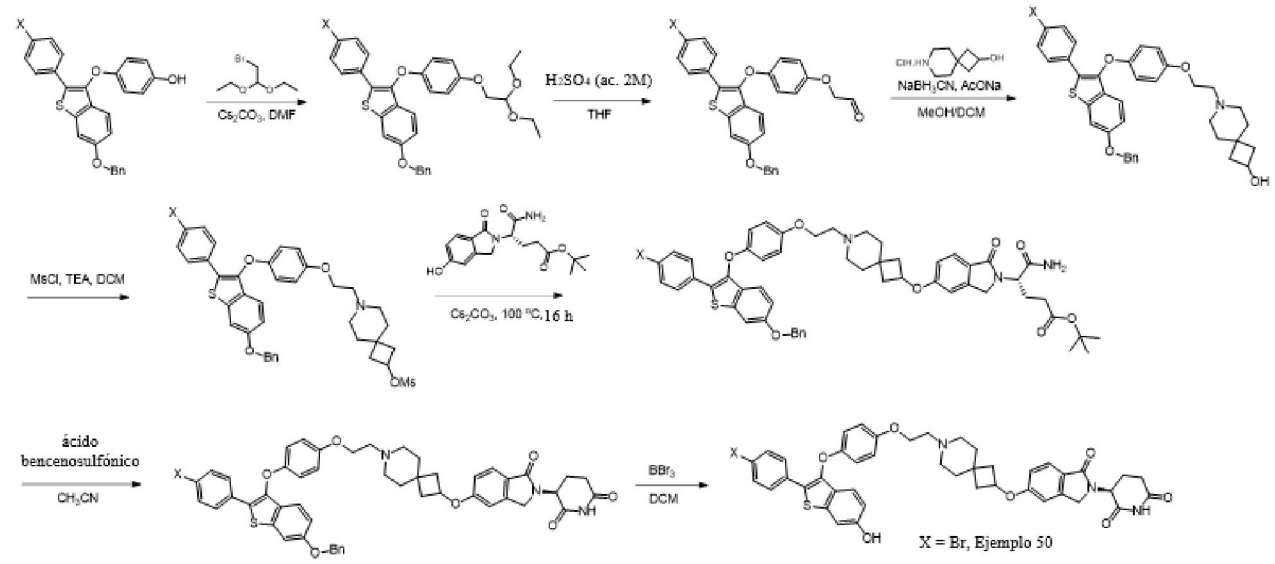
Esquema sintético general 28.



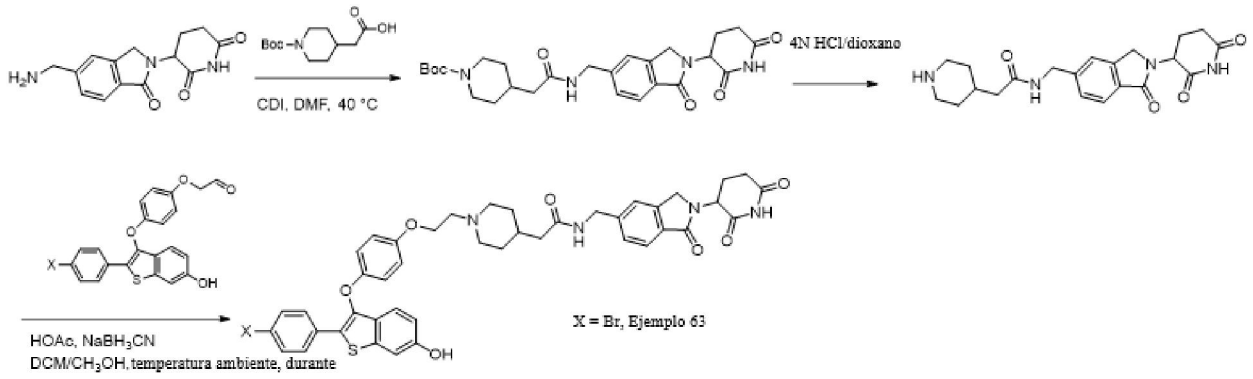
Esquema sintético general 29.



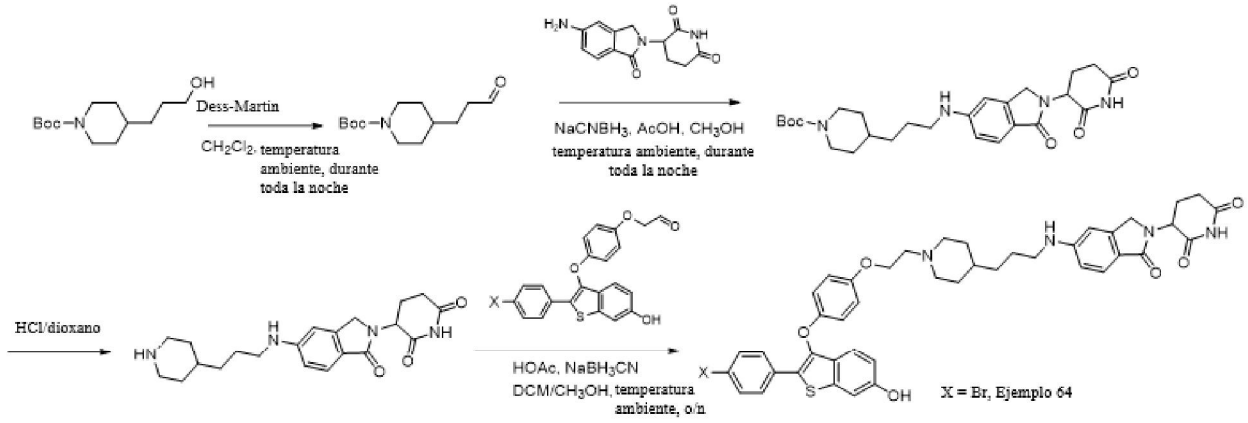
Esquema sintético general 30.



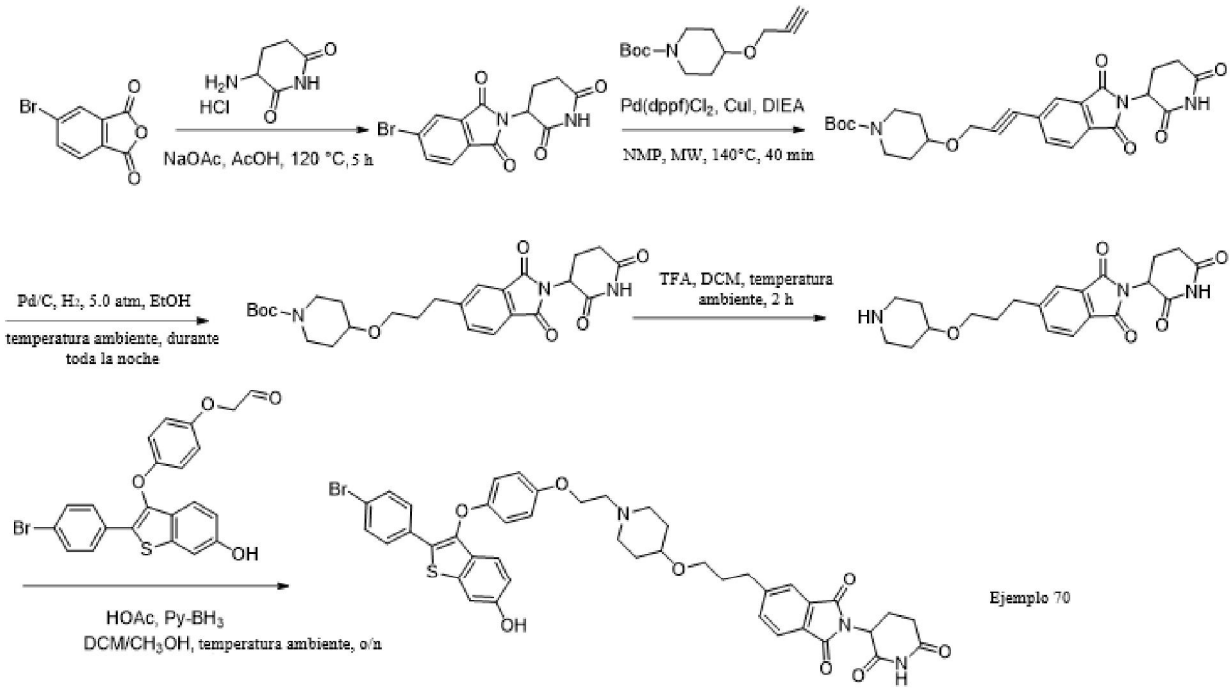
Esquema sintético general 31.



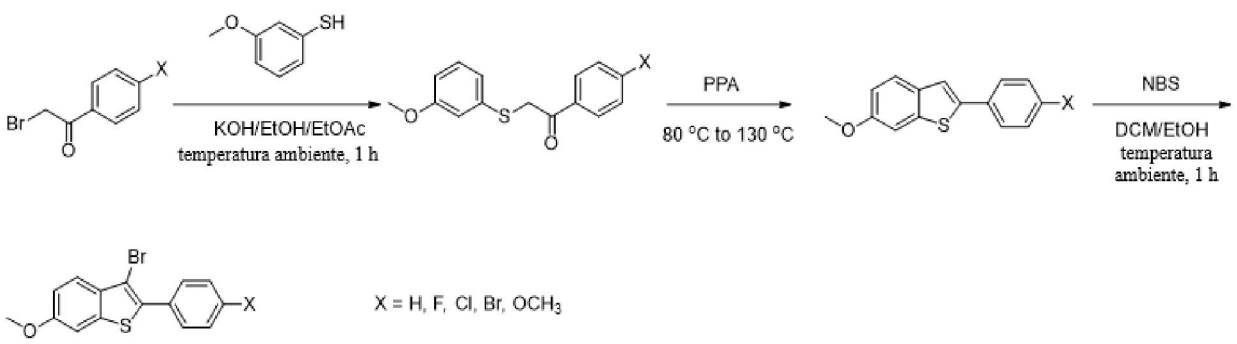
Esquema sintético general 32.



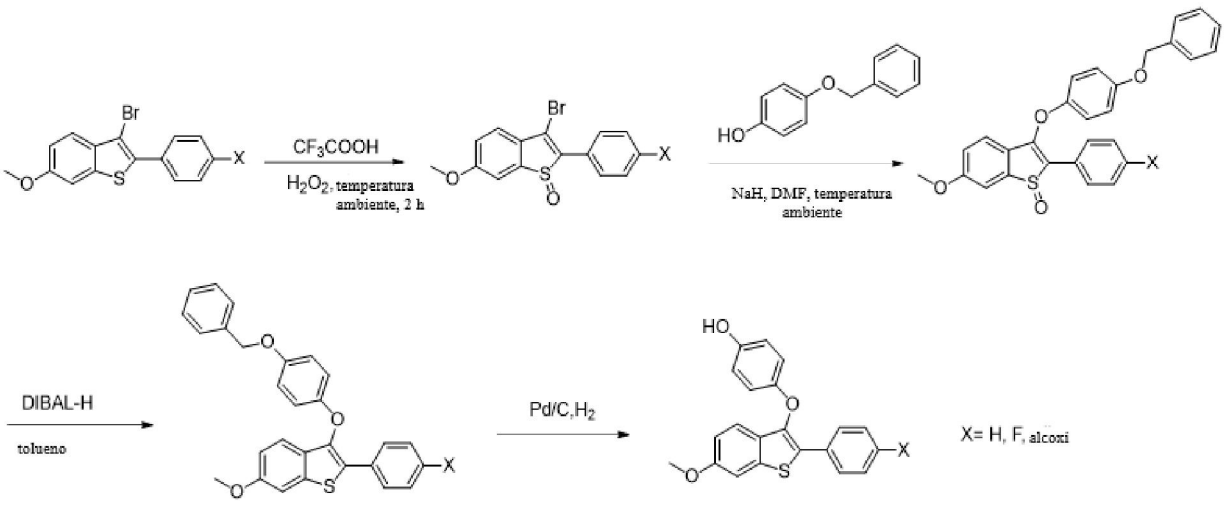
Esquema sintético general 33.



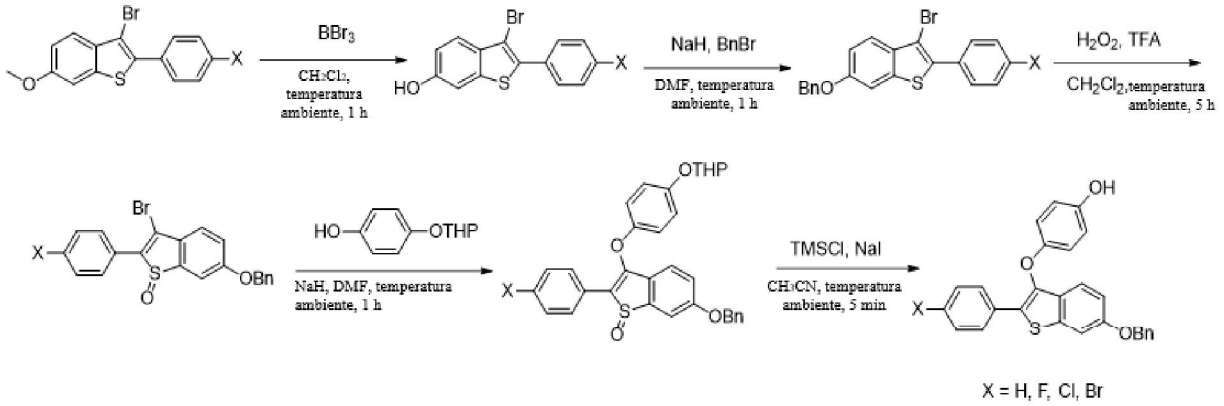
Esquema general 1A para preparar productos intermedios



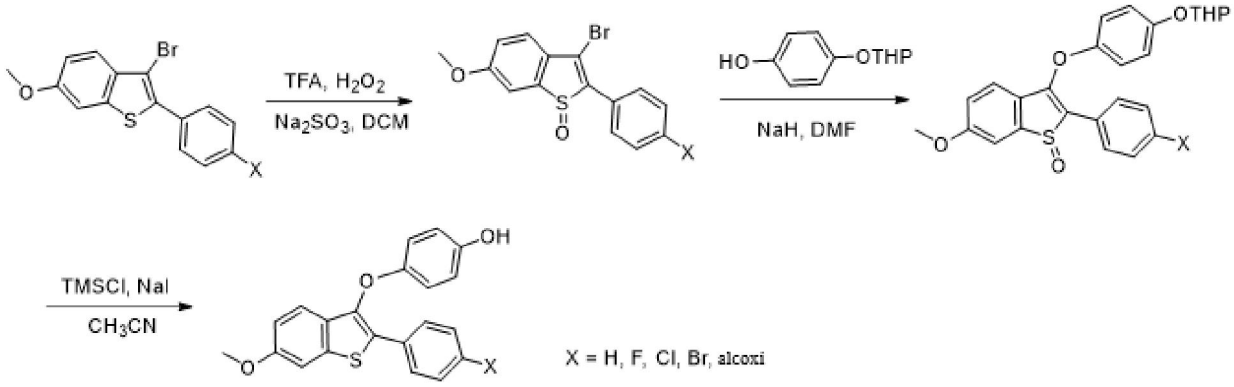
Esquema general 2A para preparar productos intermedios



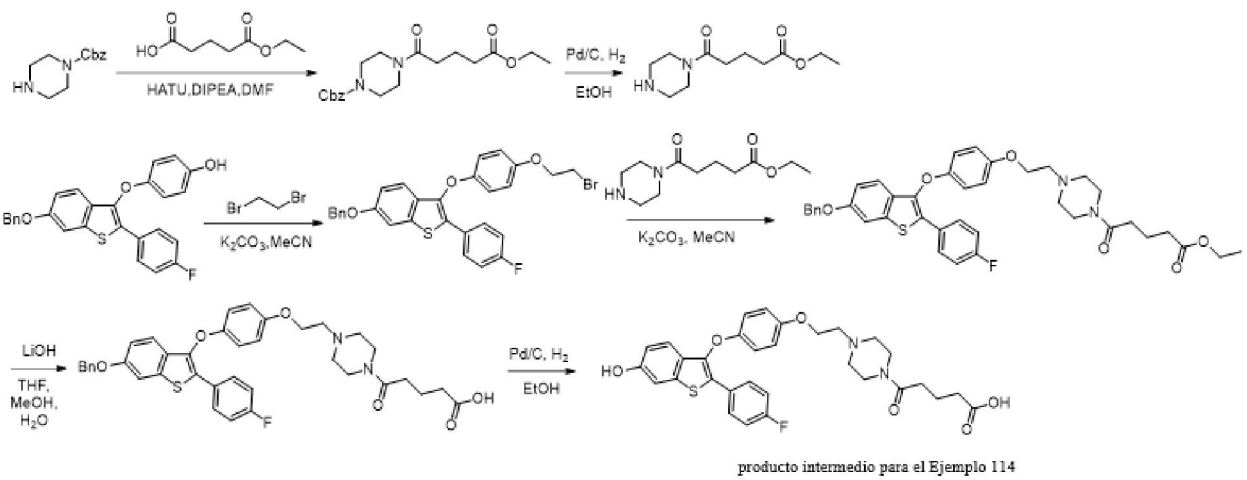
Esquema general 3A para preparar productos intermedios



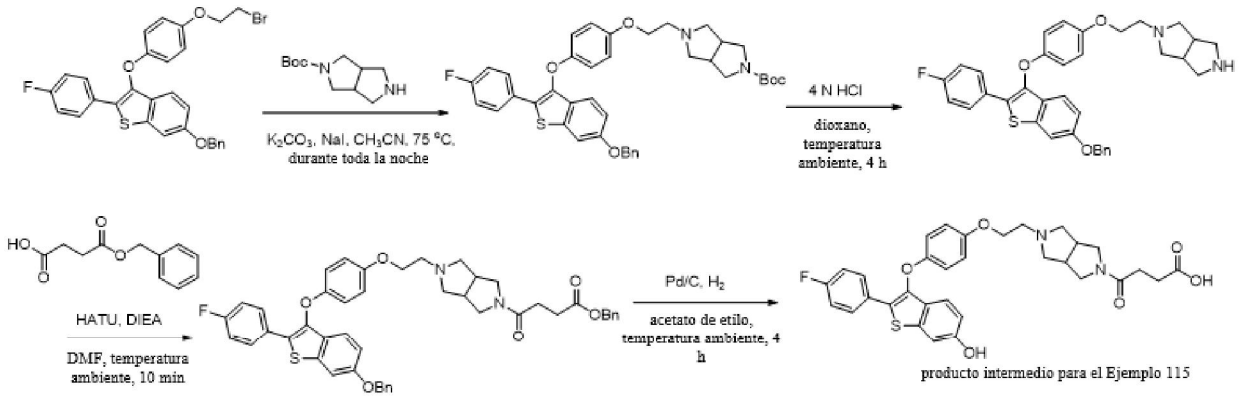
Esquema general 4A para preparar productos intermedios



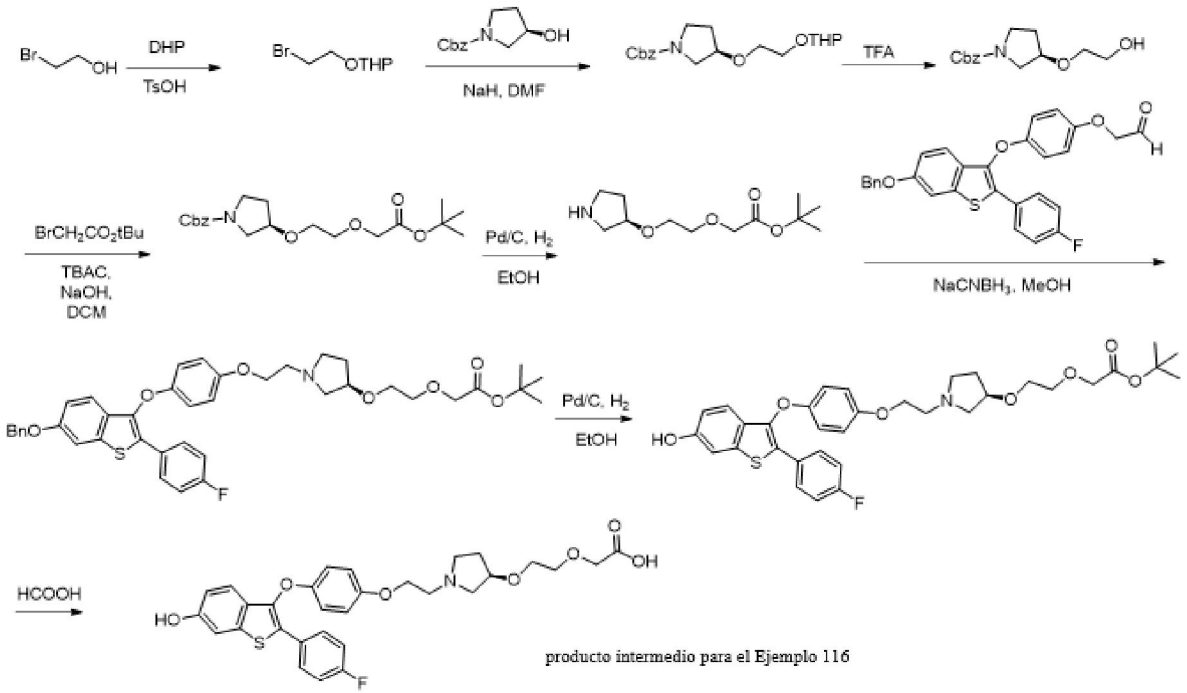
Esquema general 5A para preparar productos intermedios



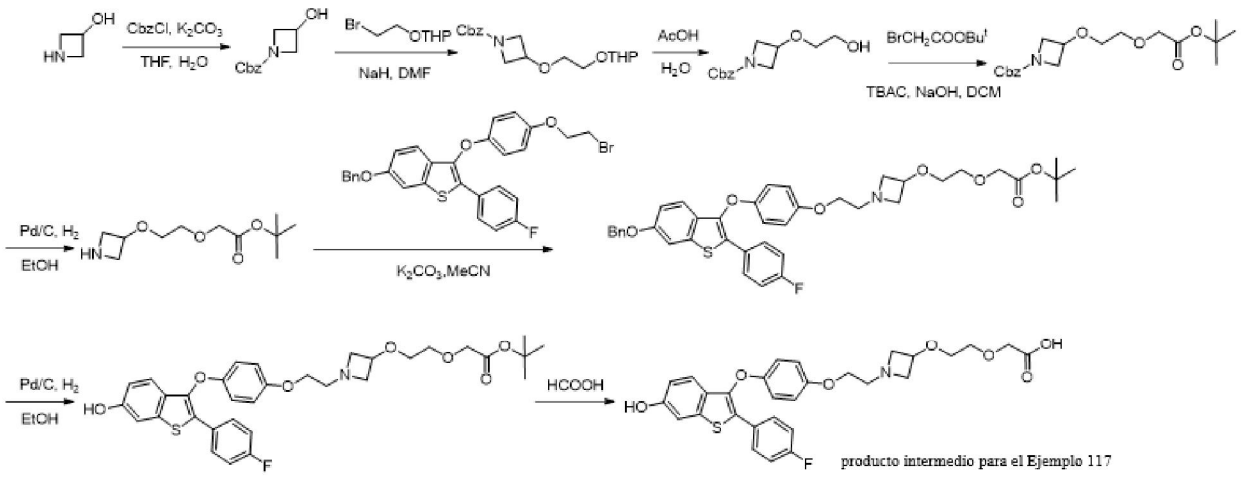
Esquema general 6A para preparar productos intermedios



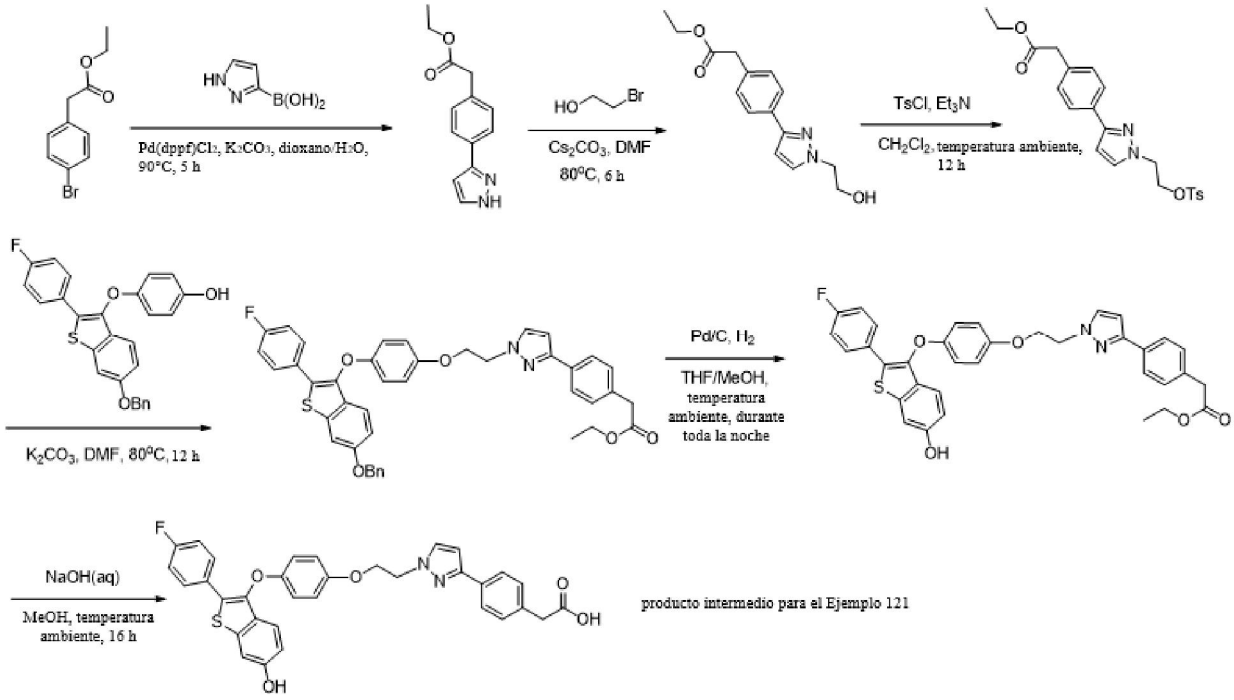
Esquema general 7A para preparar productos intermedios



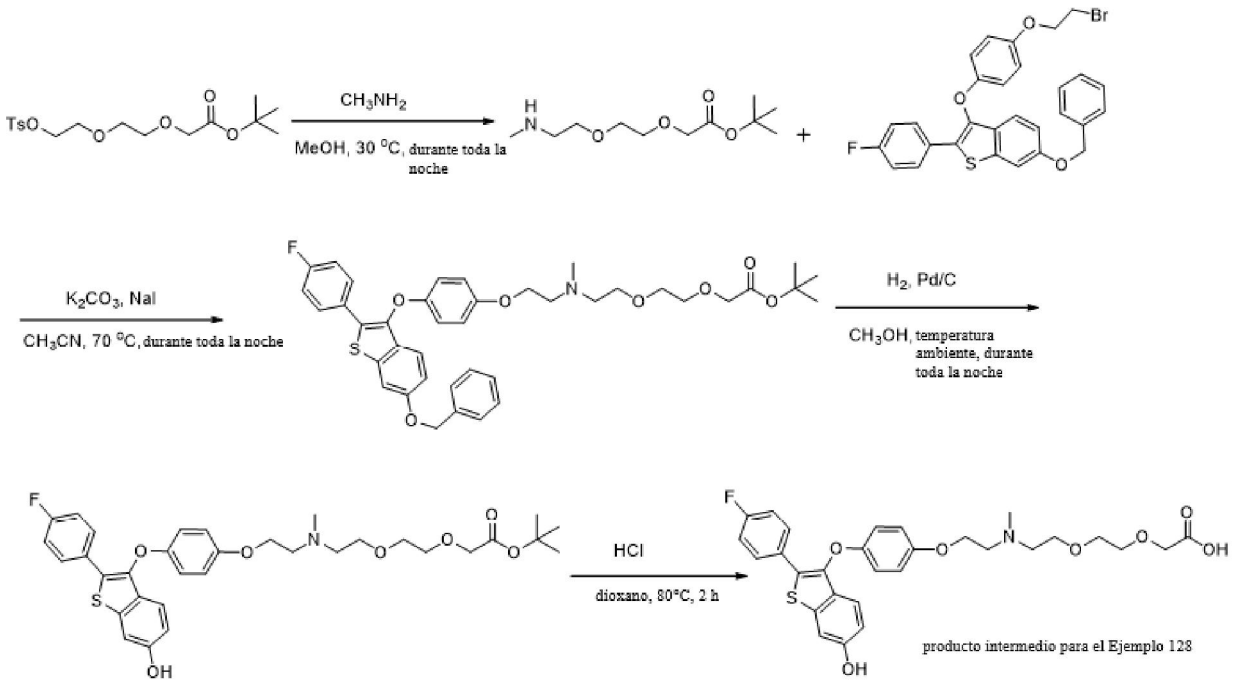
Esquema general 8A para preparar productos intermedios



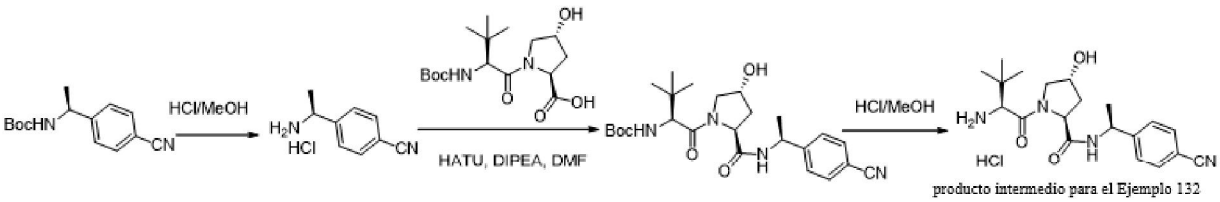
Esquema general 9A para preparar productos intermedios



Esquema general 10A para preparar productos intermedios

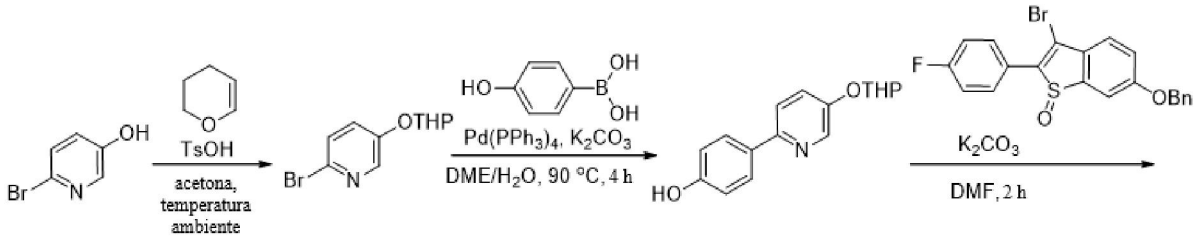


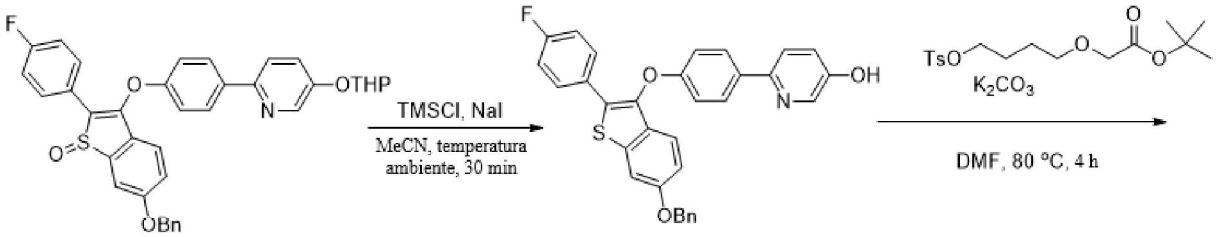
Esquema general 11A para preparar productos intermedios

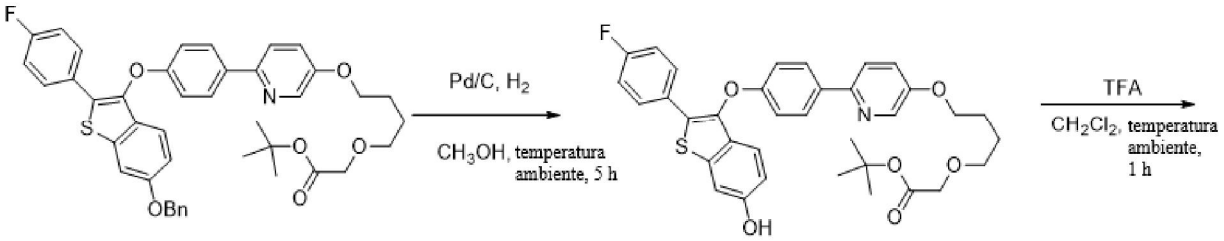


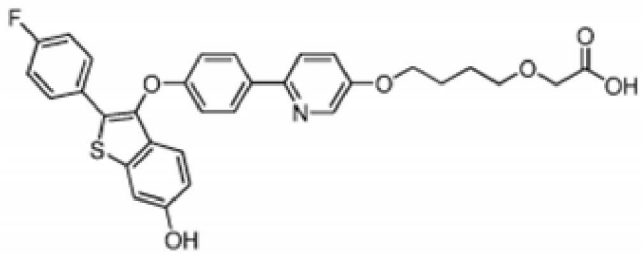
producto intermedio para el Ejemplo 132

Esquema general 12A para preparar productos intermedios



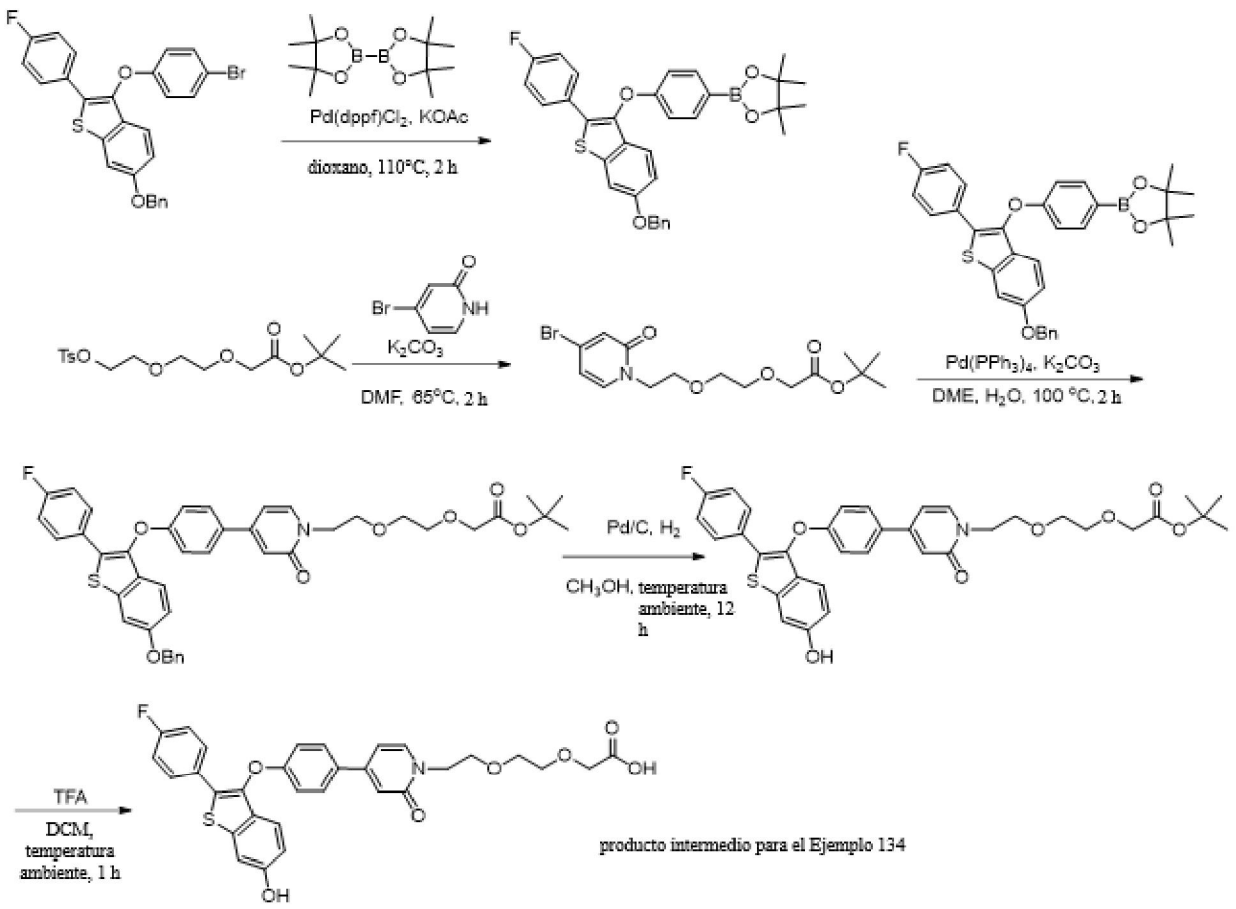




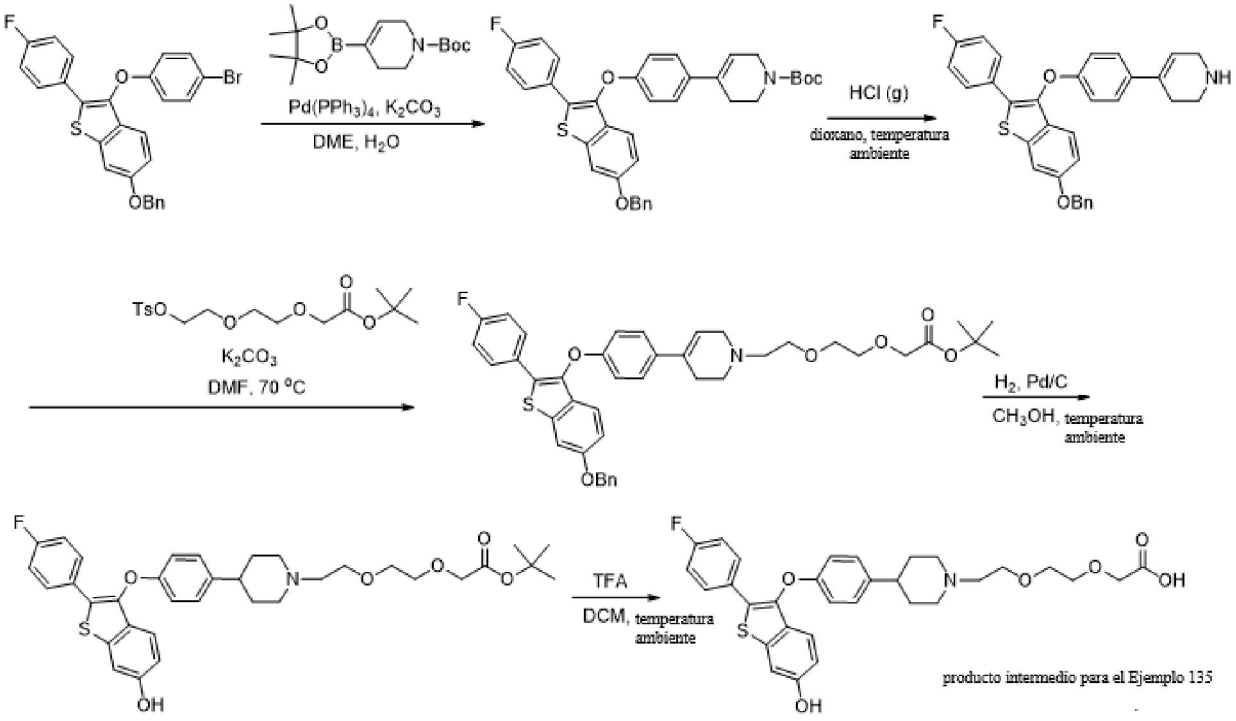


producto intermedio para el Ejemplo 133

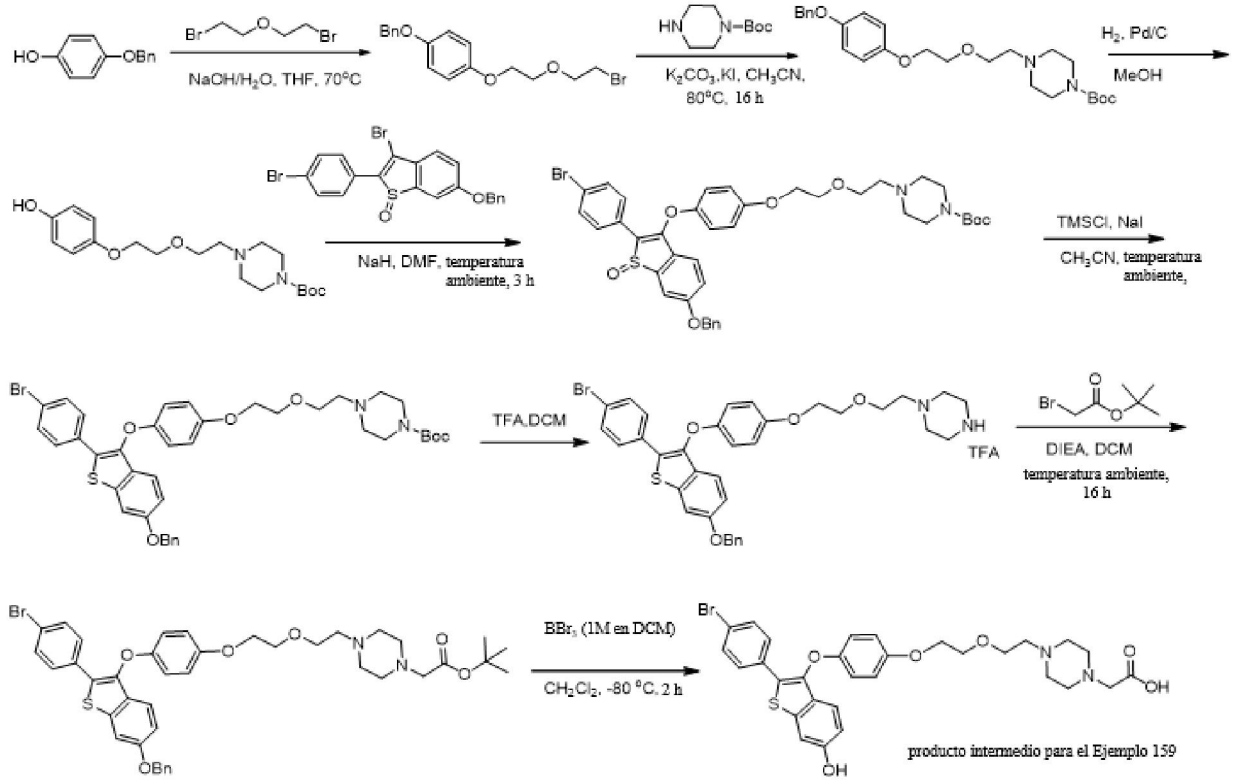
Esquema general 13A para preparar productos intermedios



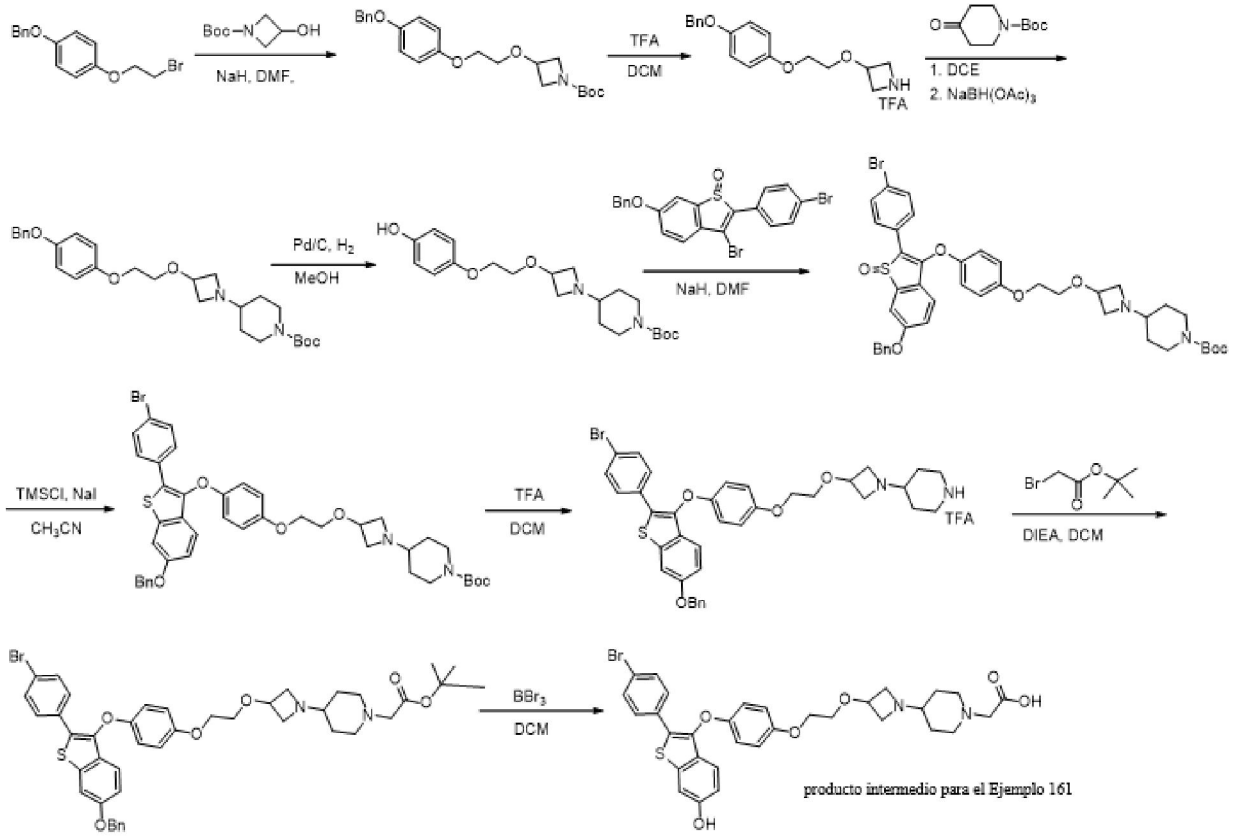
Esquema general 14A para preparar productos intermedios



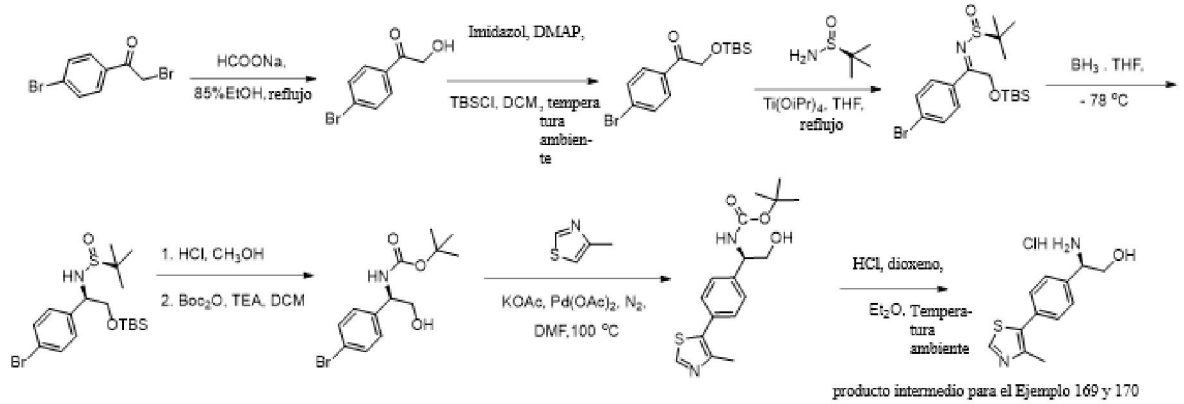
Esquema general 15A para preparar productos intermedios



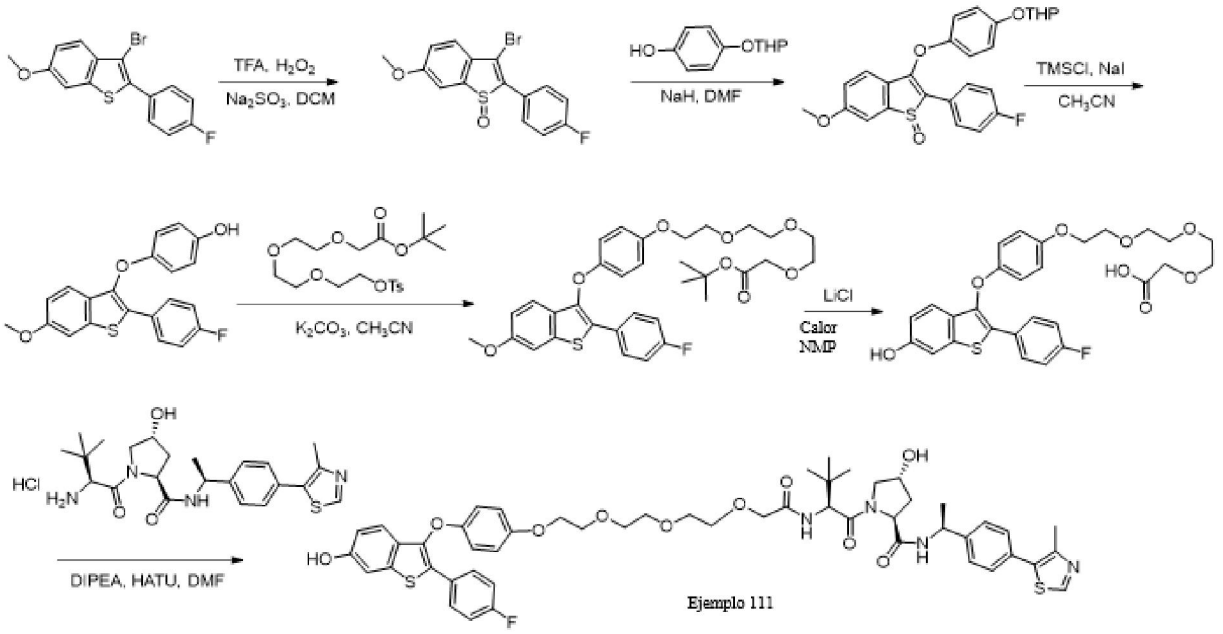
Esquema general 16A para preparar productos intermedios



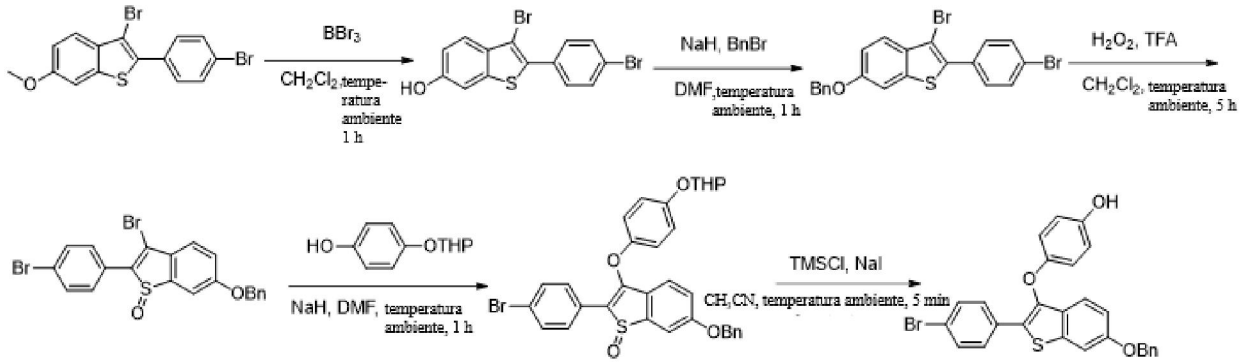
Esquema general 17A para preparar productos intermedios

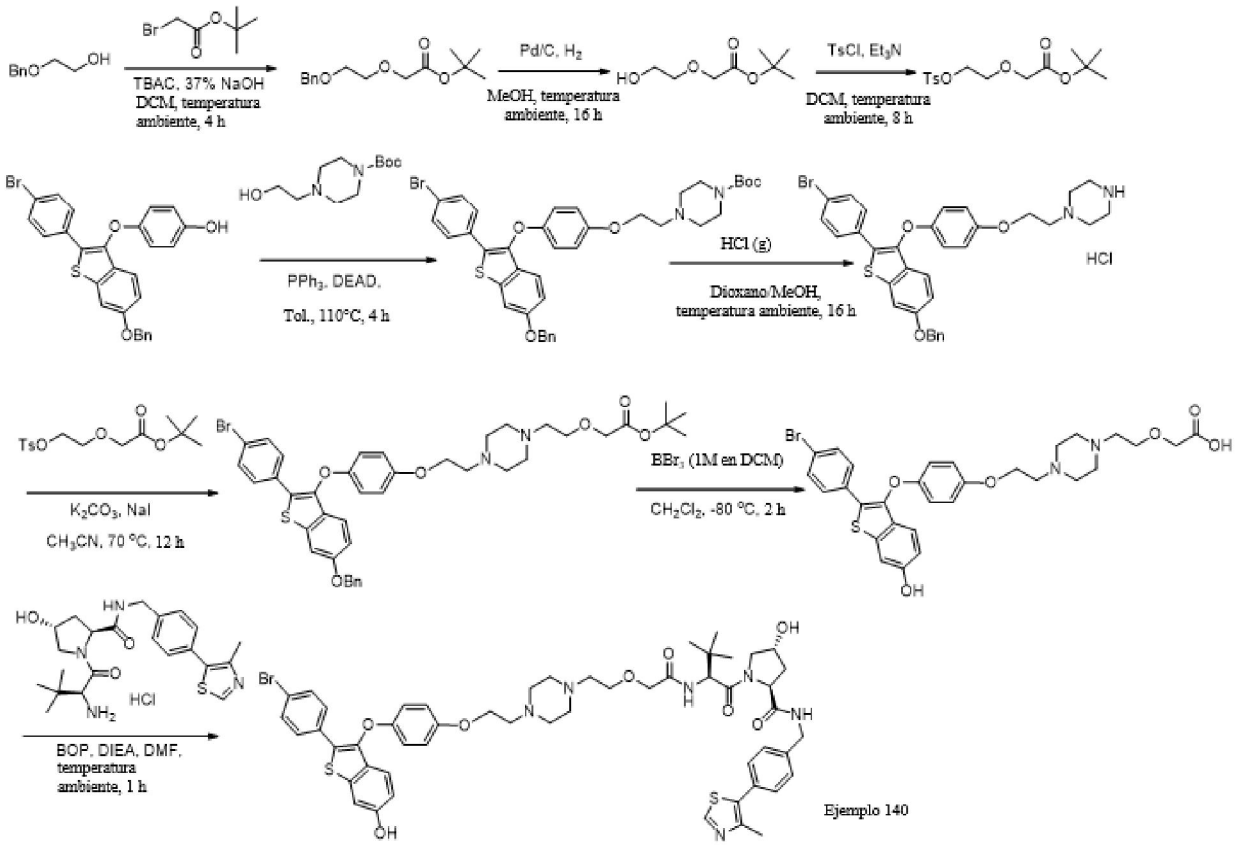


Esquema general 18A para preparar el compuesto en el Compuesto 111.

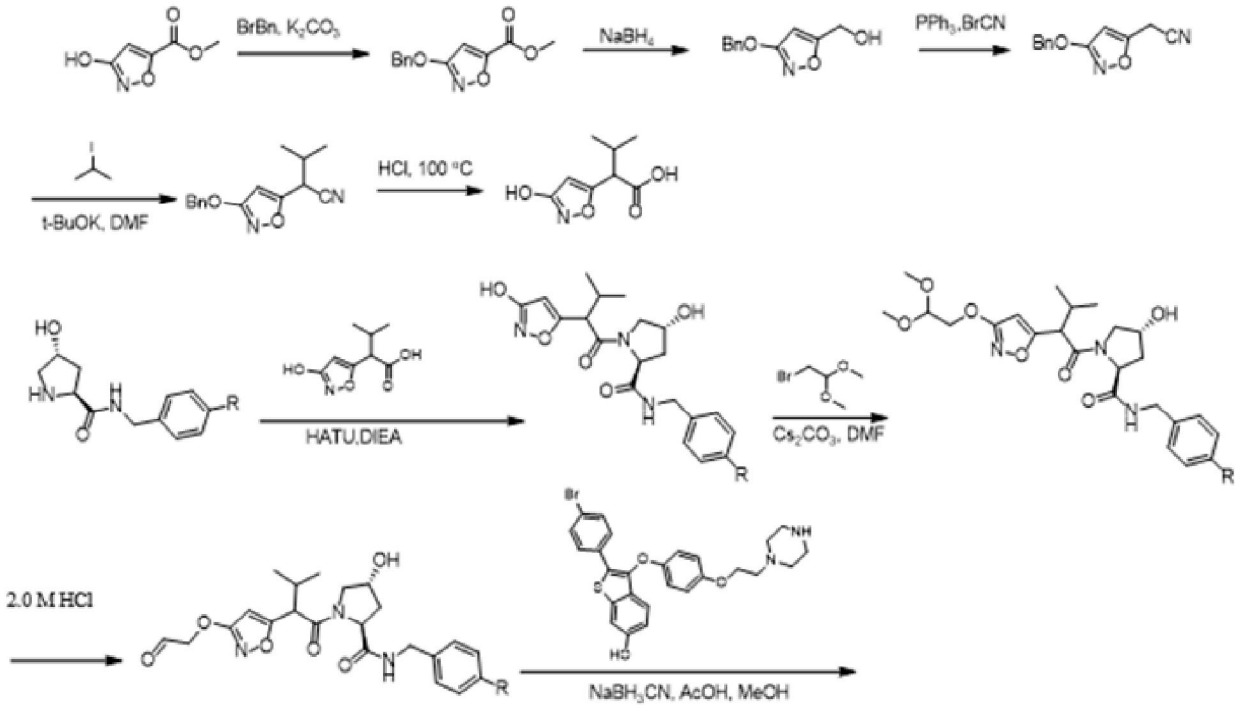


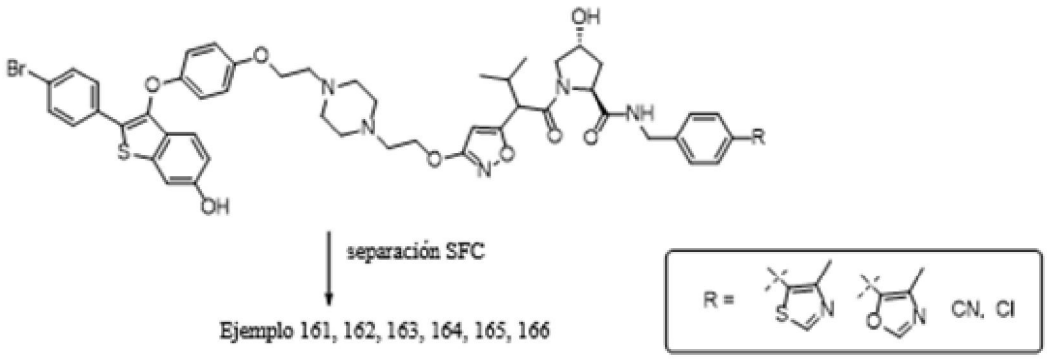
Esquema general 19A para preparar el compuesto en el Compuesto 140.



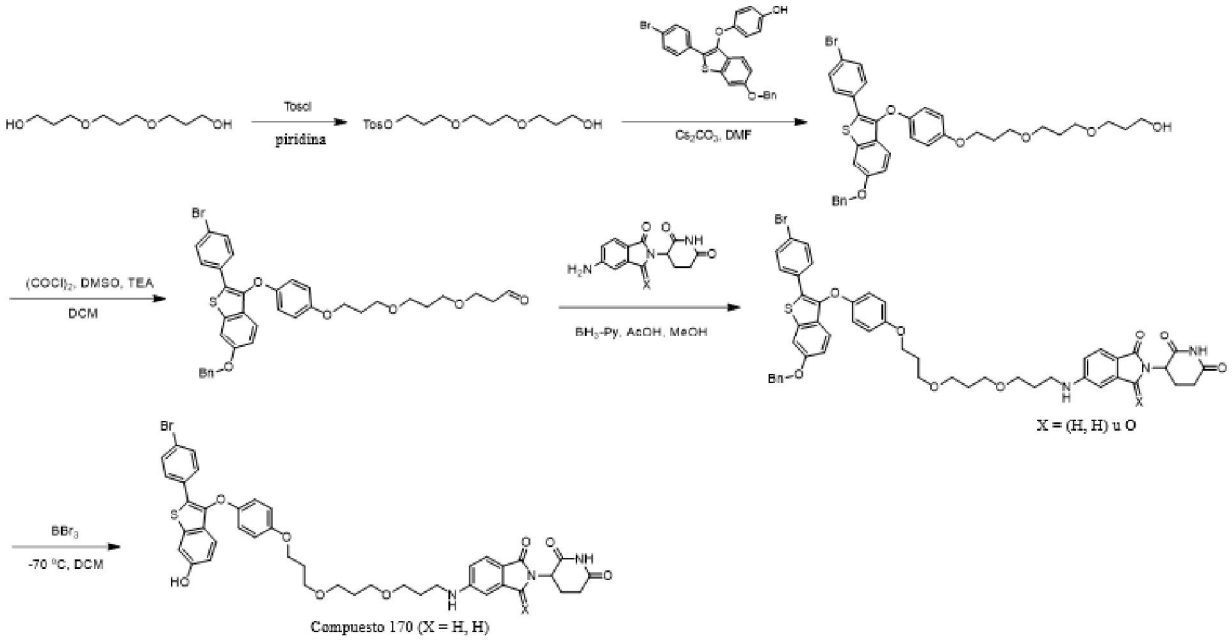


Esquema general 20A para preparar el compuesto en el Ejemplo 161, 162, 163, 164, 165 y 166.

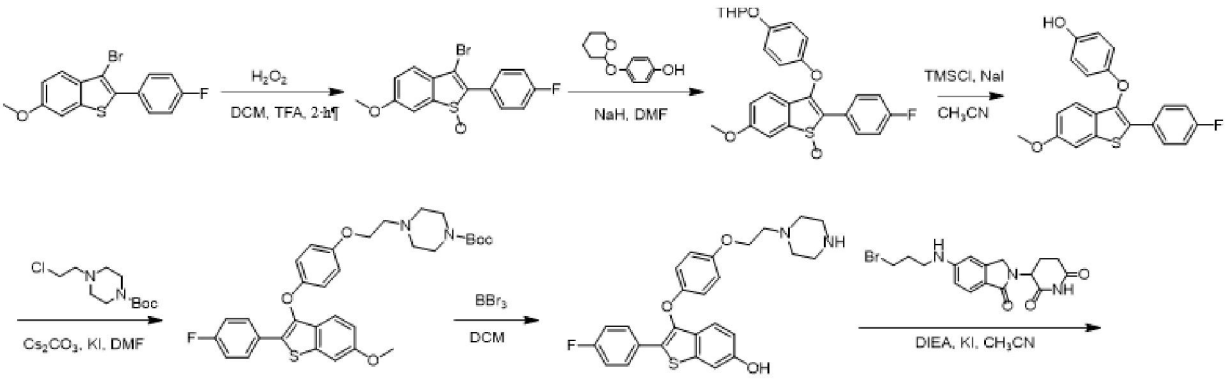


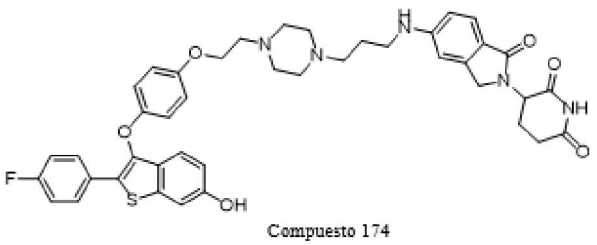


Esquema general 1B para preparar el compuesto 170.



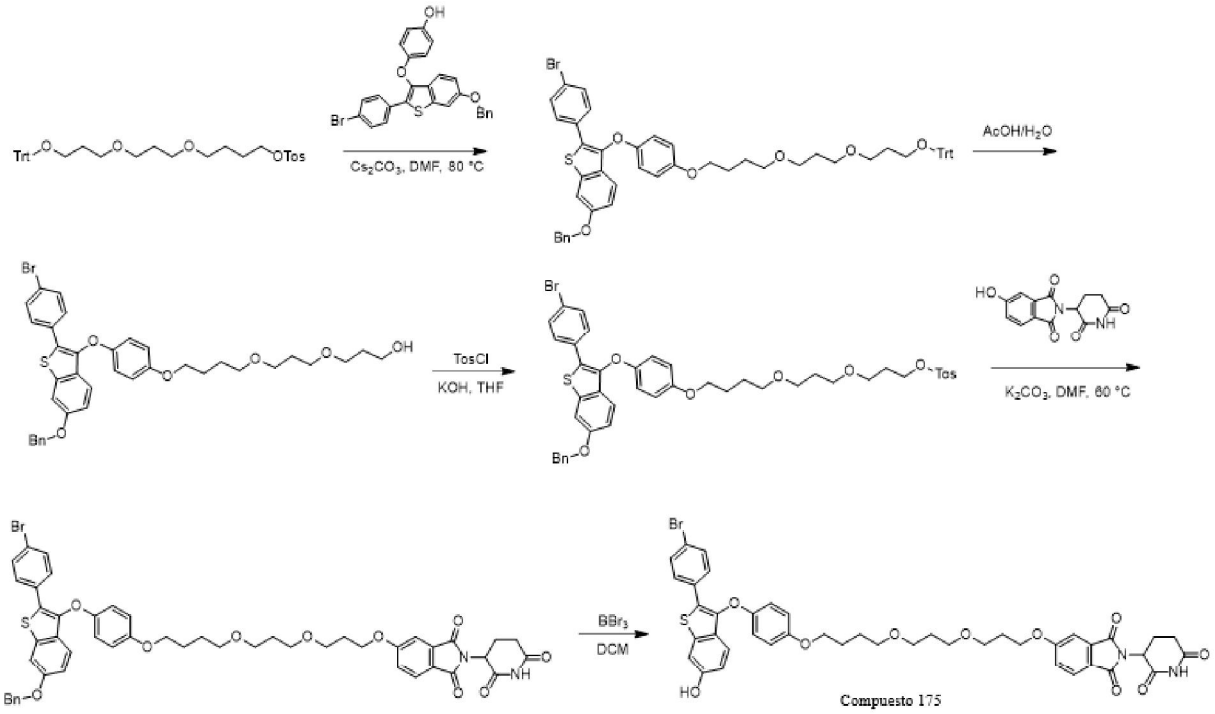
Esquema general 2B para preparar el compuesto 174.





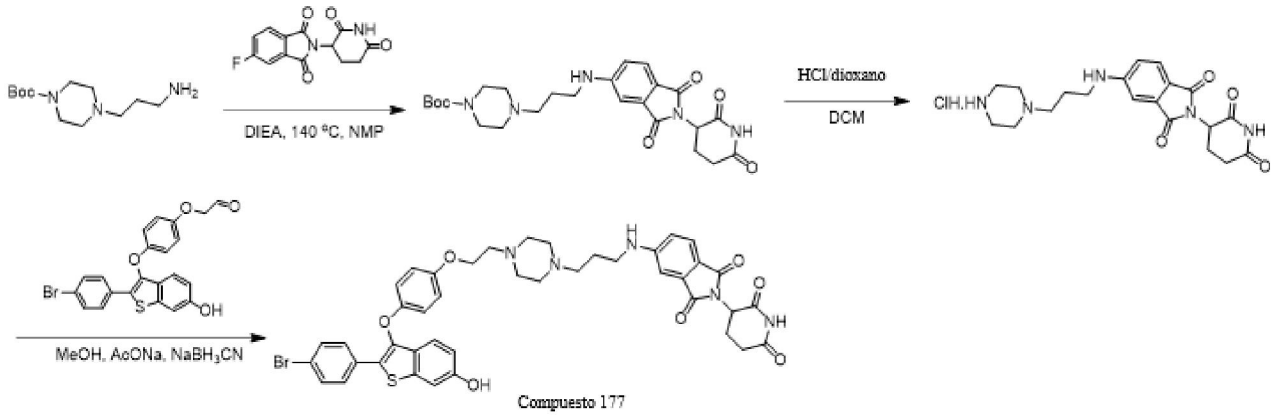
Compuesto 174

Esquema general 3B para preparar el compuesto 175.



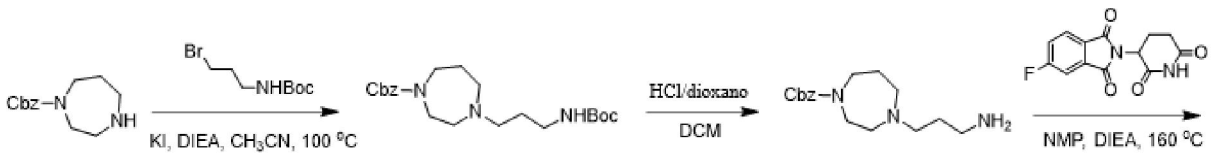
Compuesto 175

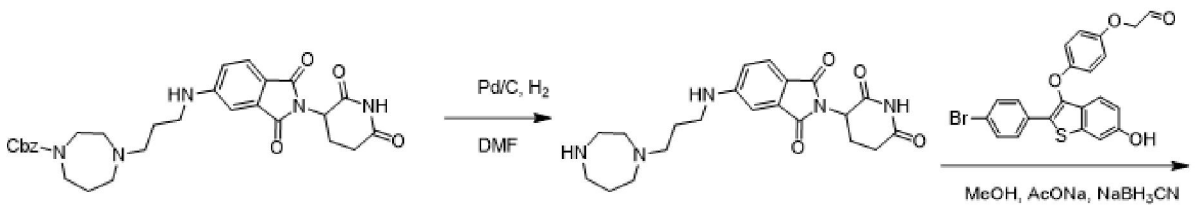
Esquema general 4B para preparar el compuesto 177.

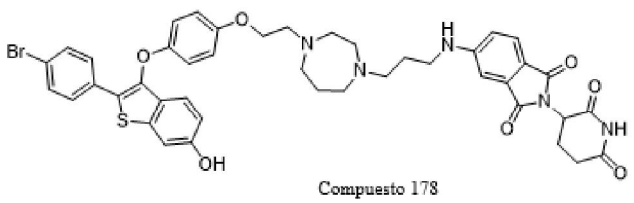


Compuesto 177

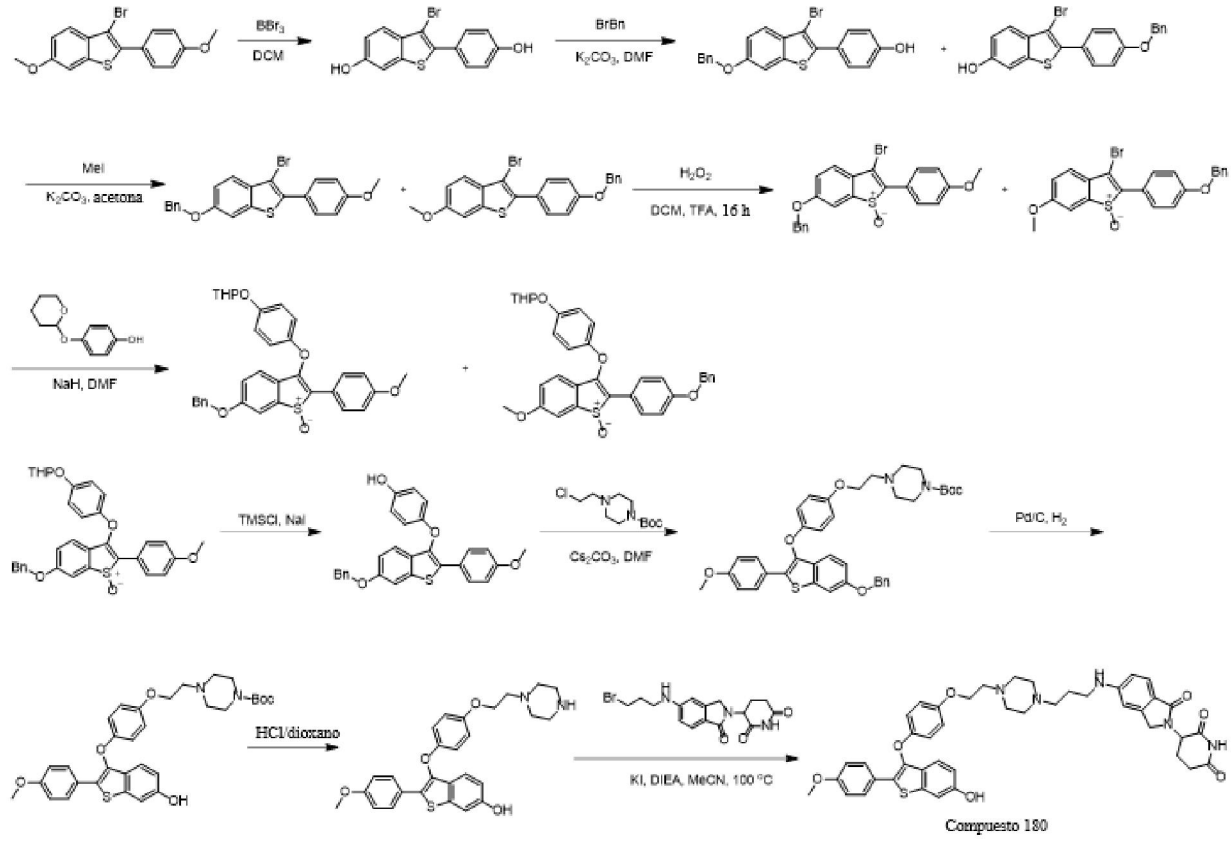
Esquema general 5B para preparar el compuesto 178.



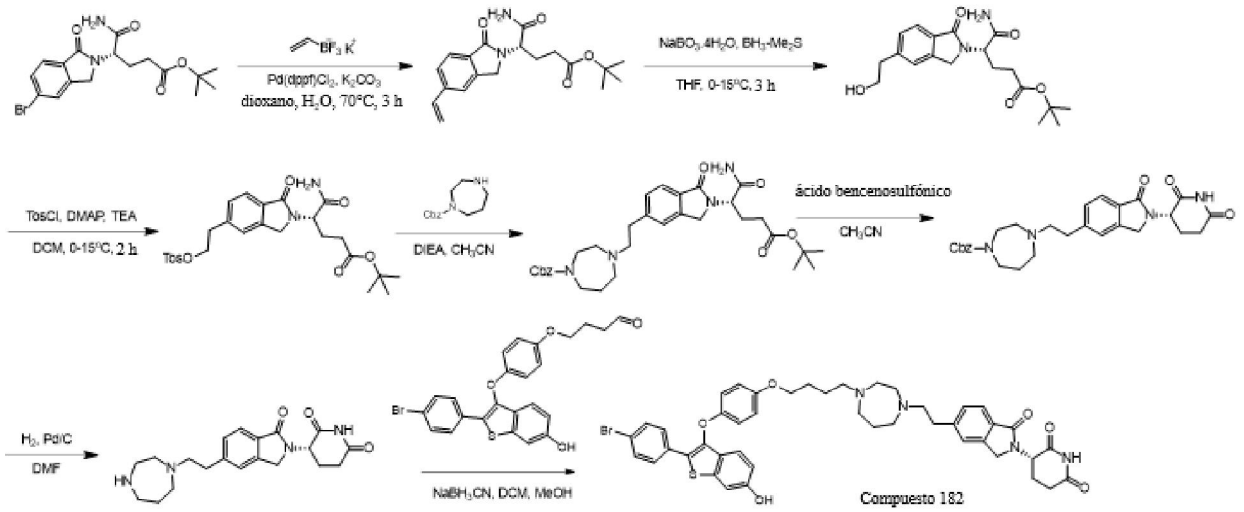




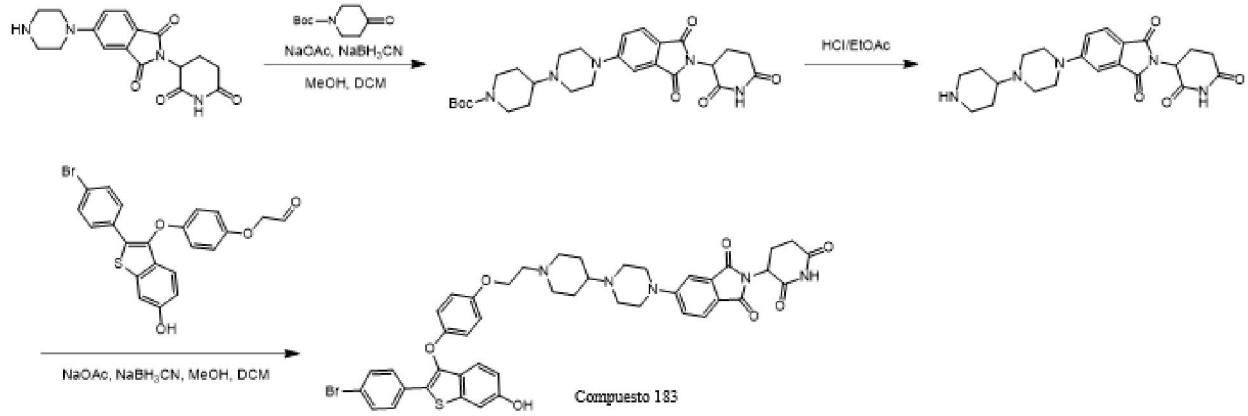
Esquema general 6B para preparar el compuesto 180.



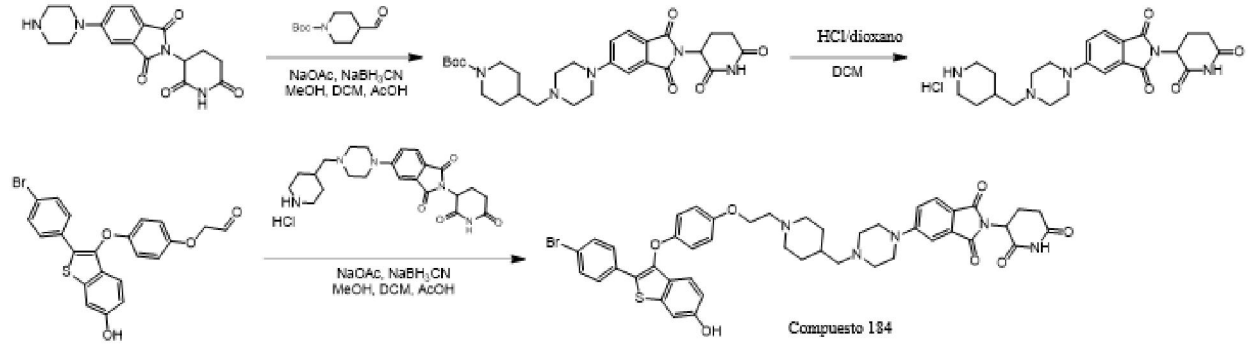
Esquema general 7B para preparar el compuesto 182.



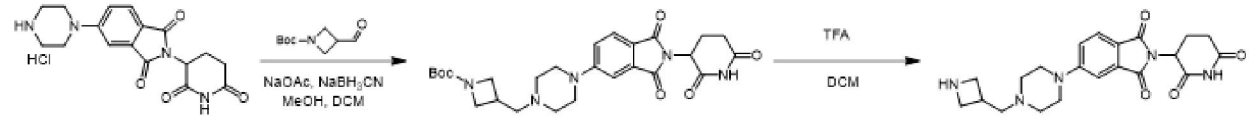
Esquema general 8B para preparar el compuesto 183.

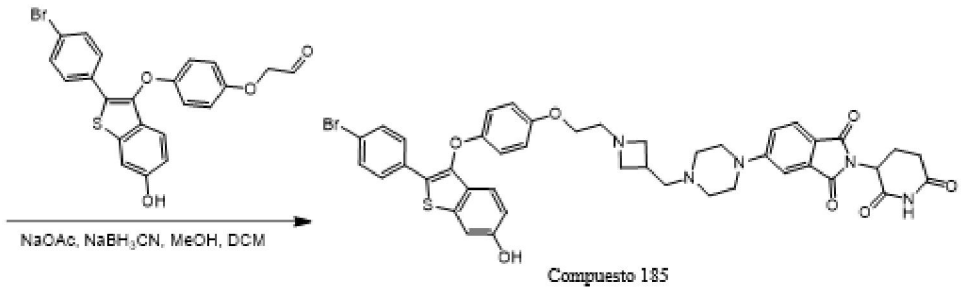


Esquema general 9B para preparar el compuesto 184.

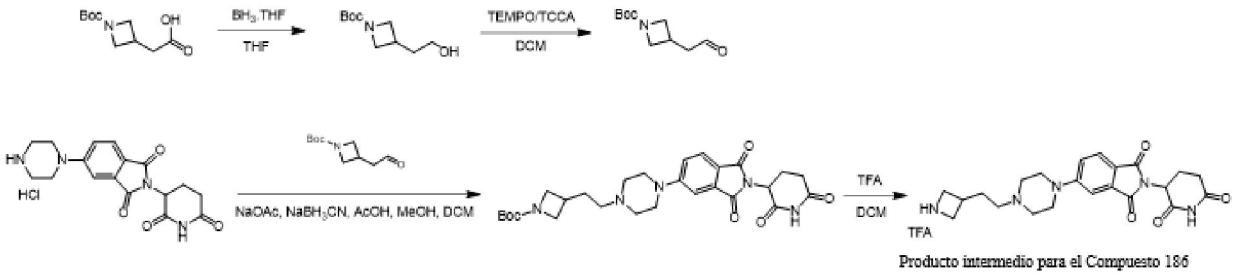


Esquema general 10B para preparar el compuesto 185.

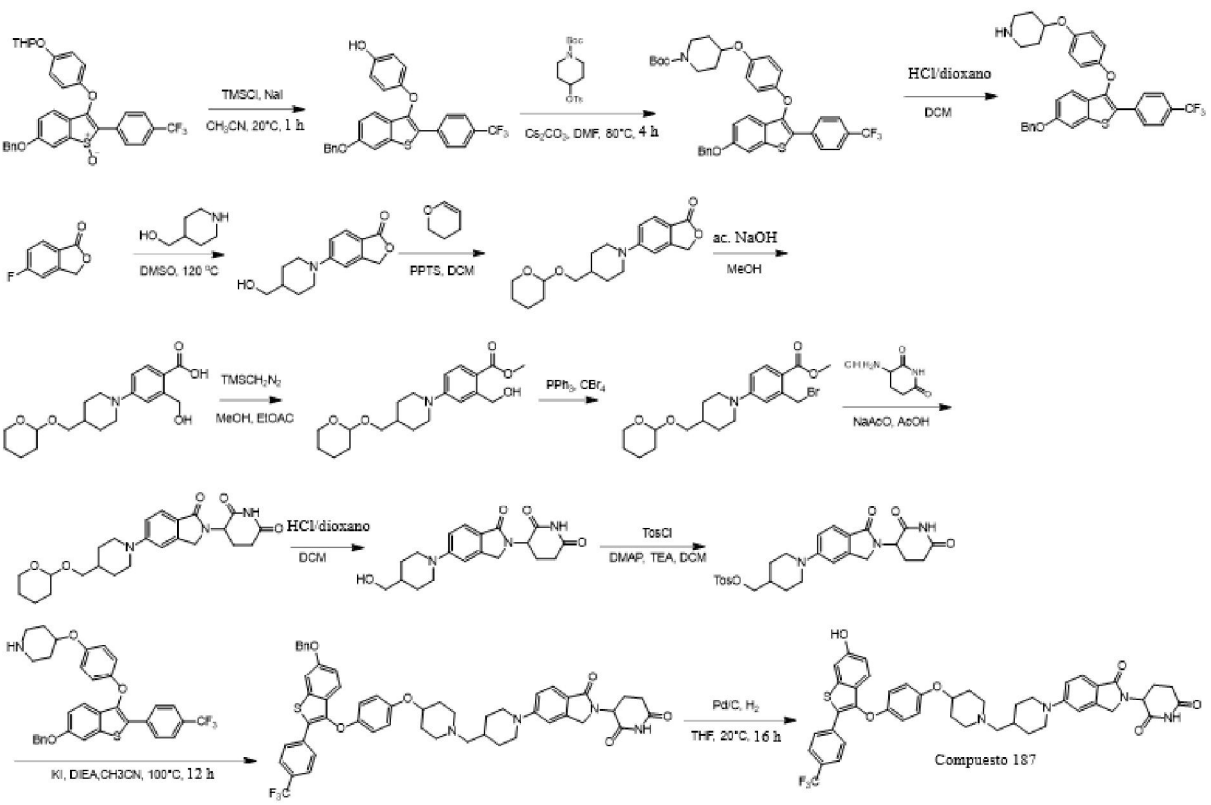




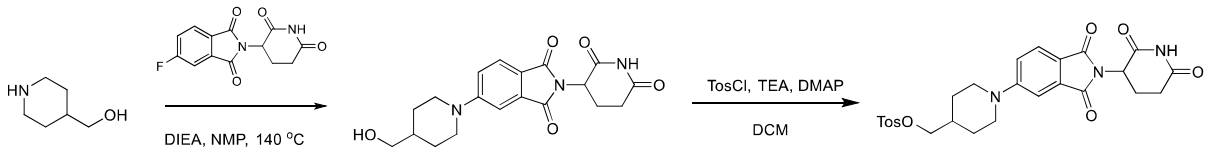
Esquema general 11B para preparar producto intermedio para el compuesto 186.



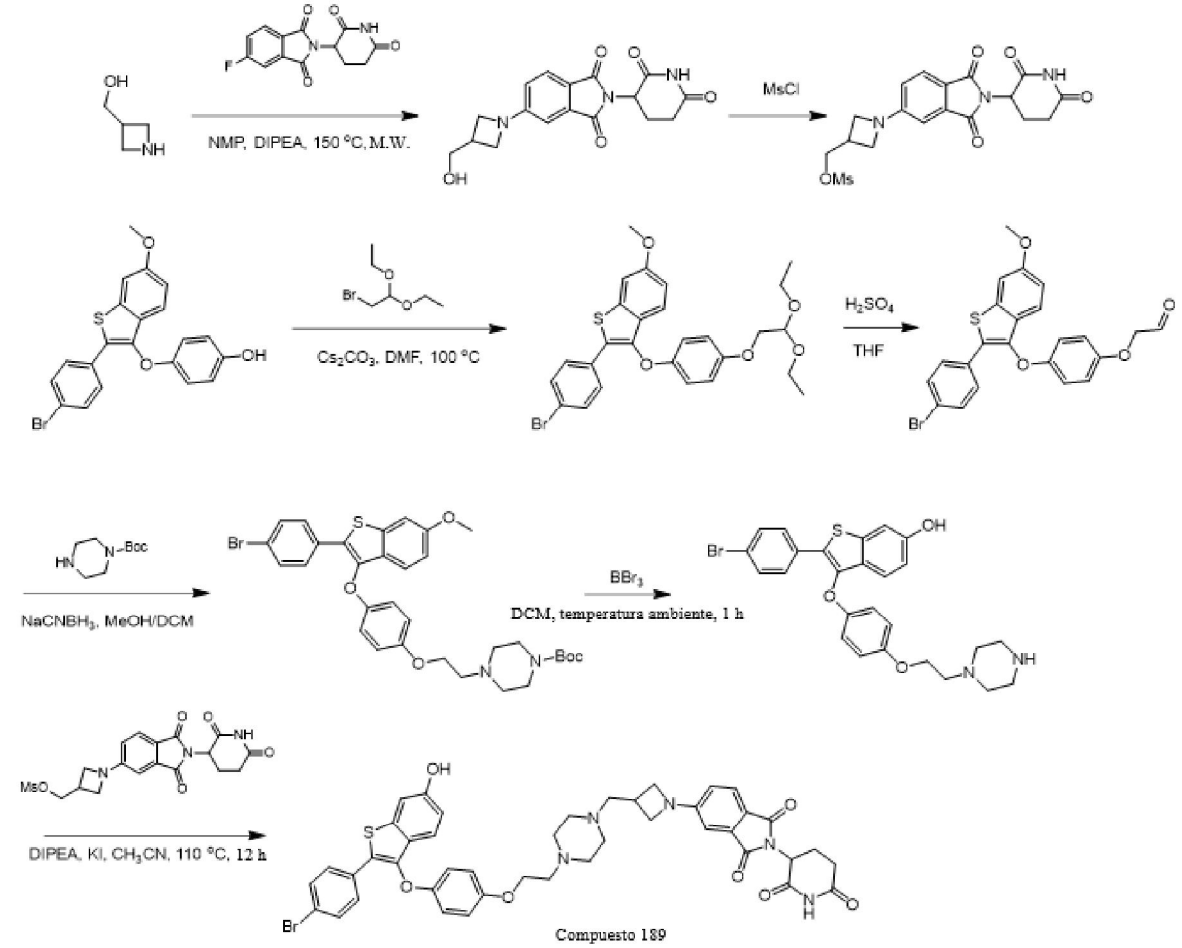
Esquema general 12B para preparar el compuesto 187.



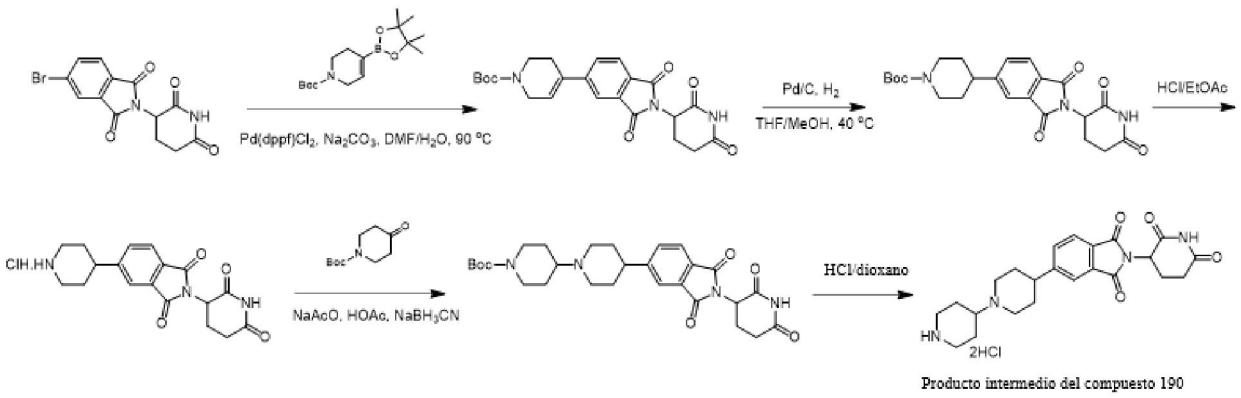
Esquema general 13B para preparar producto intermedio para el compuesto 188.



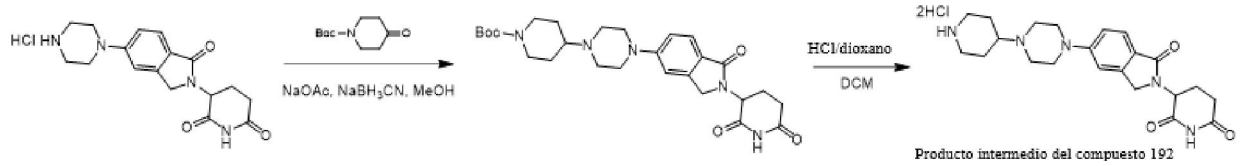
Esquema general 14B para preparar el compuesto 189.



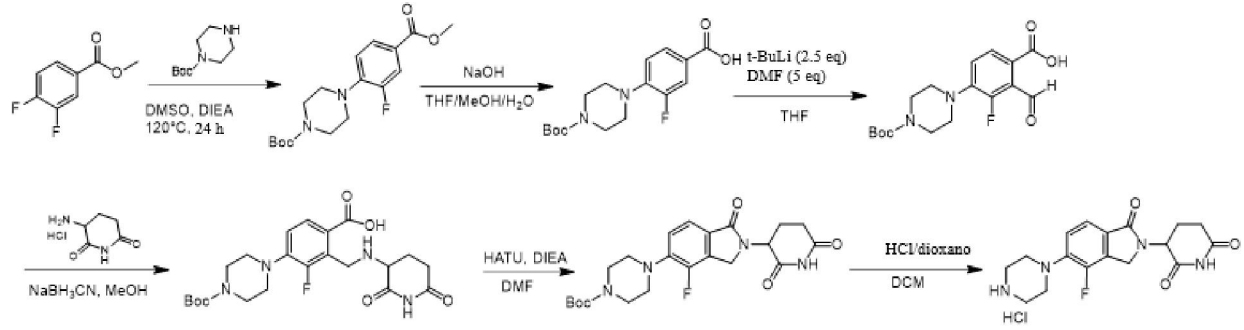
Esquema general 15B para preparar producto intermedio para el compuesto 190.



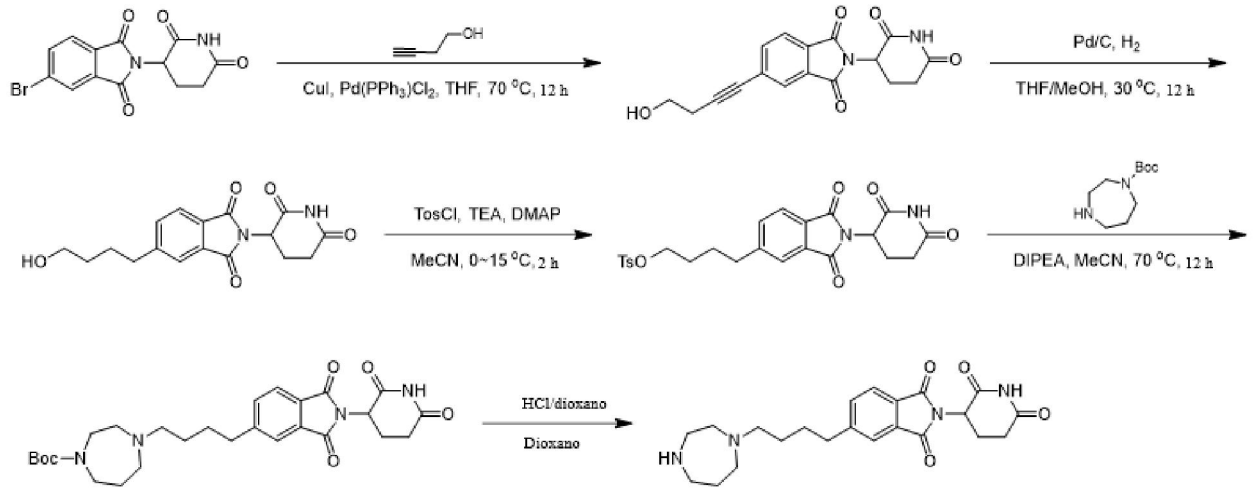
Esquema general 16B para preparar producto intermedio para el compuesto 192.



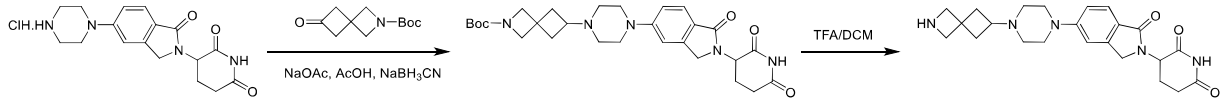
Esquema general 17B para preparar producto intermedio para el compuesto 193.



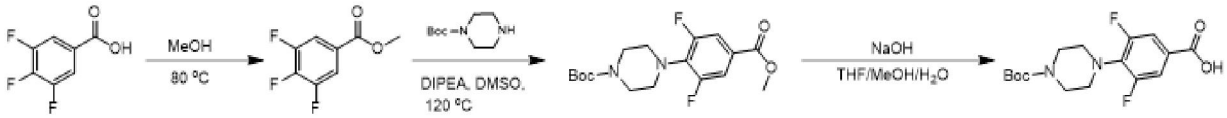
Esquema general 18B para preparar producto intermedio para el compuesto 197.

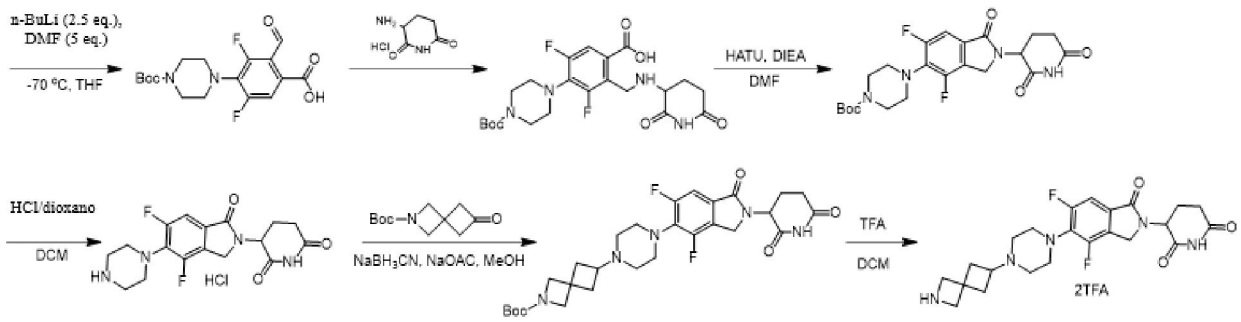


Esquema general 19B para preparar producto intermedio para el compuesto 198.

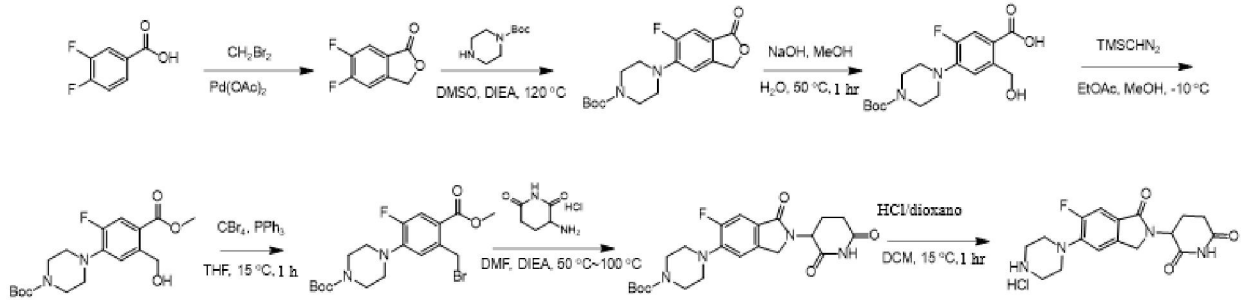


Esquema general 20B para preparar producto intermedio para el compuesto 206.

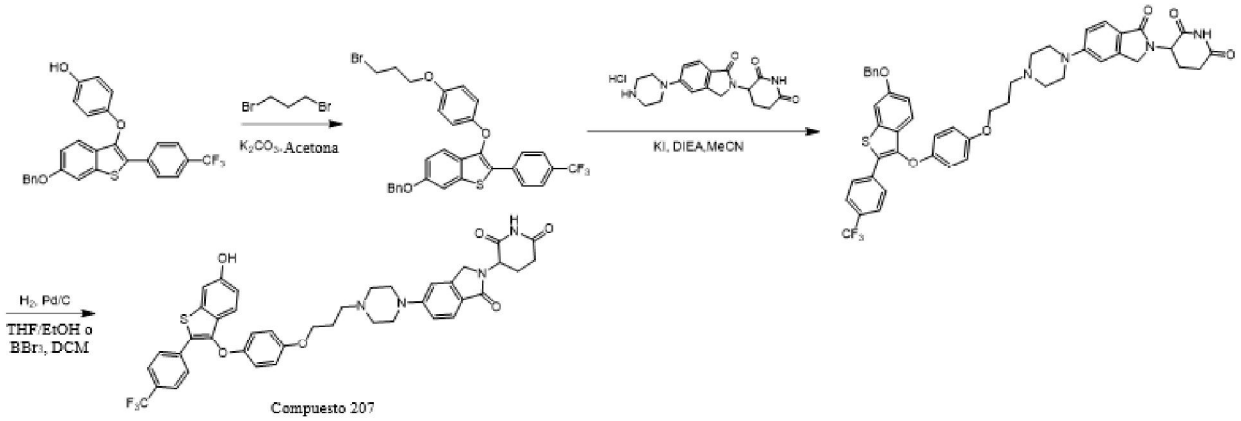




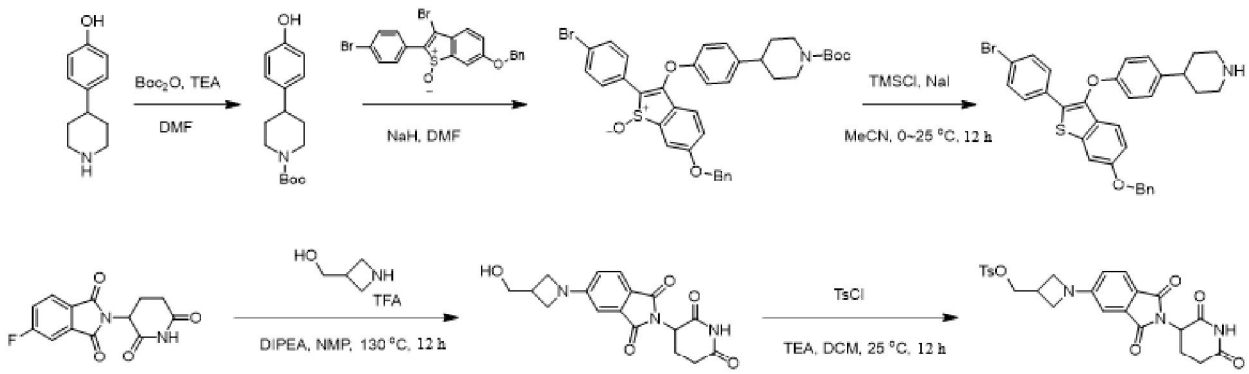
Esquema general 21B para preparar producto intermedio para el compuesto 204.

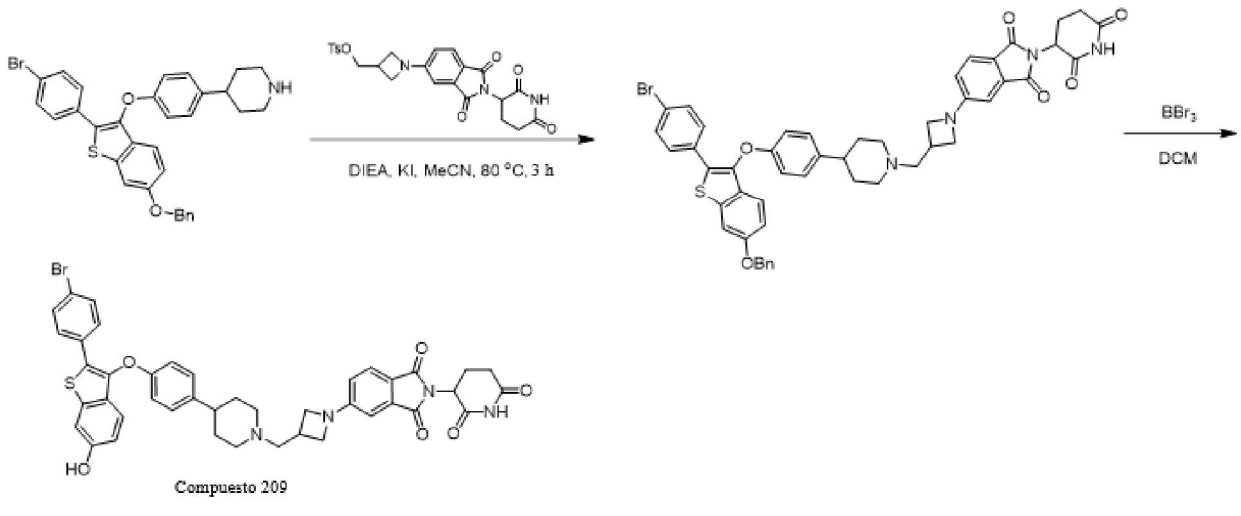


Esquema general 22B para preparar el compuesto 207.

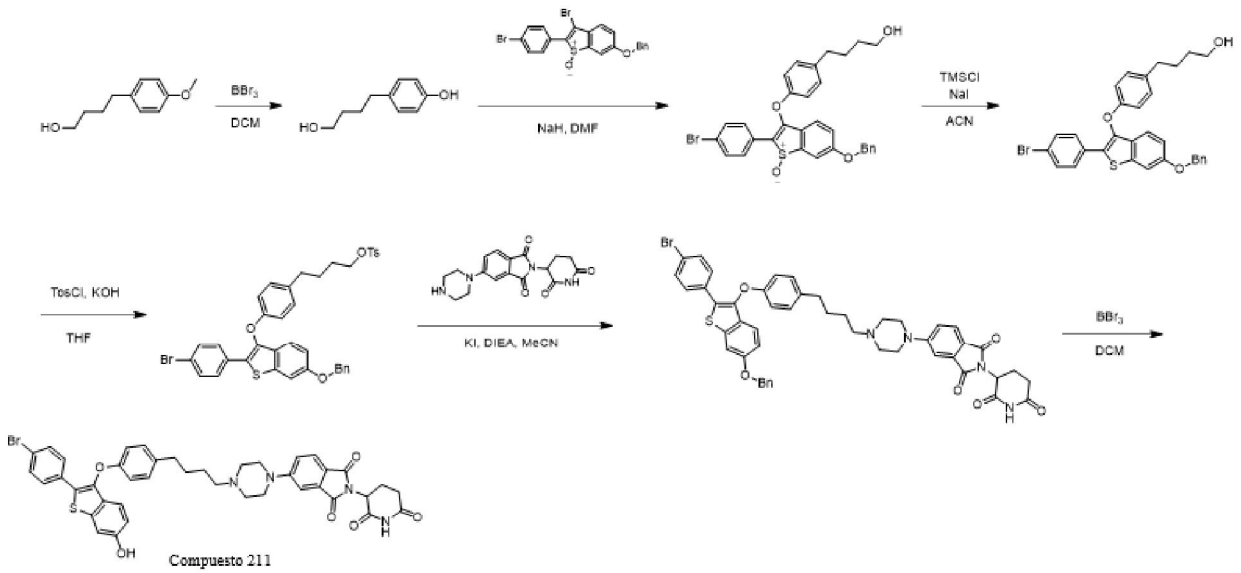


Esquema general 23B para preparar el compuesto 209.

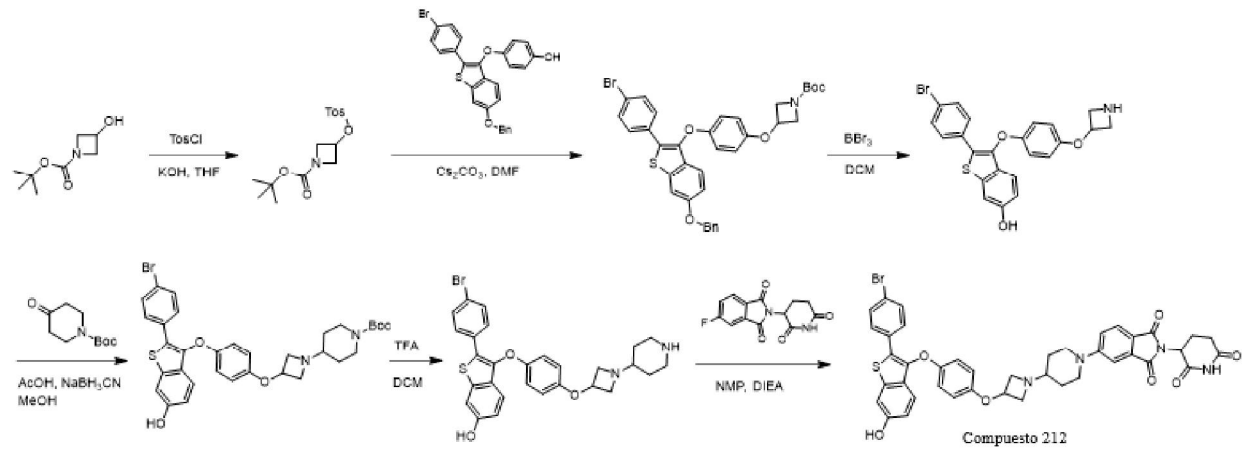




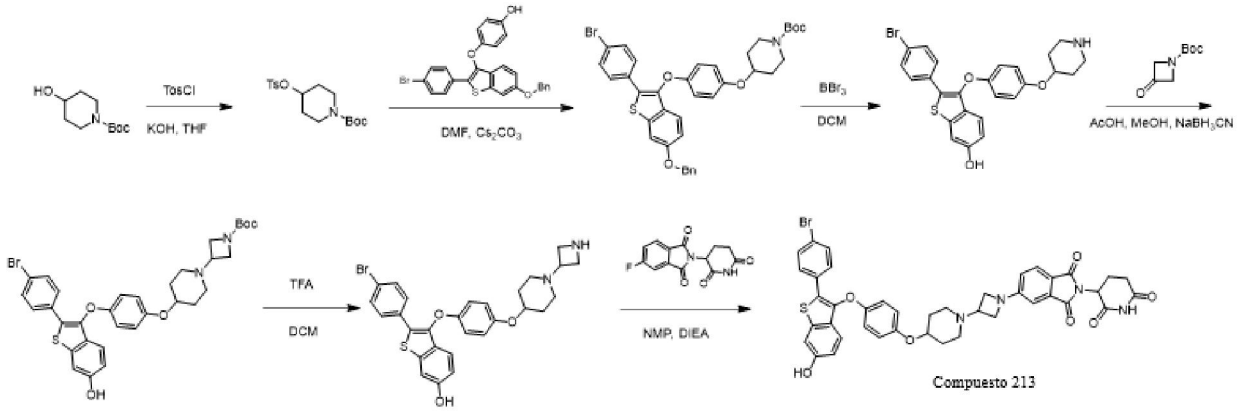
Esquema general 24B para preparar el compuesto 211.



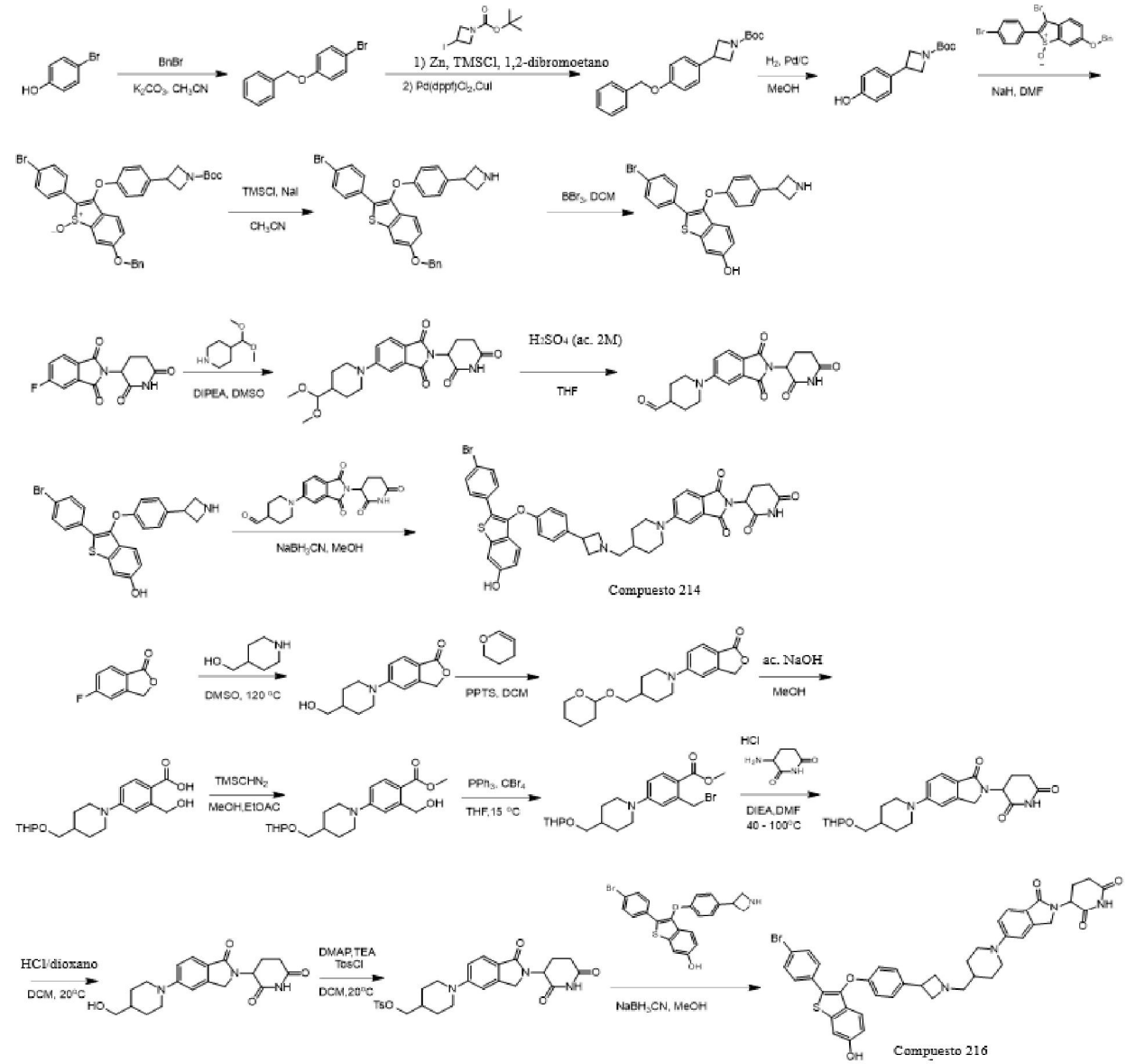
Esquema general 25B para preparar el compuesto 212.



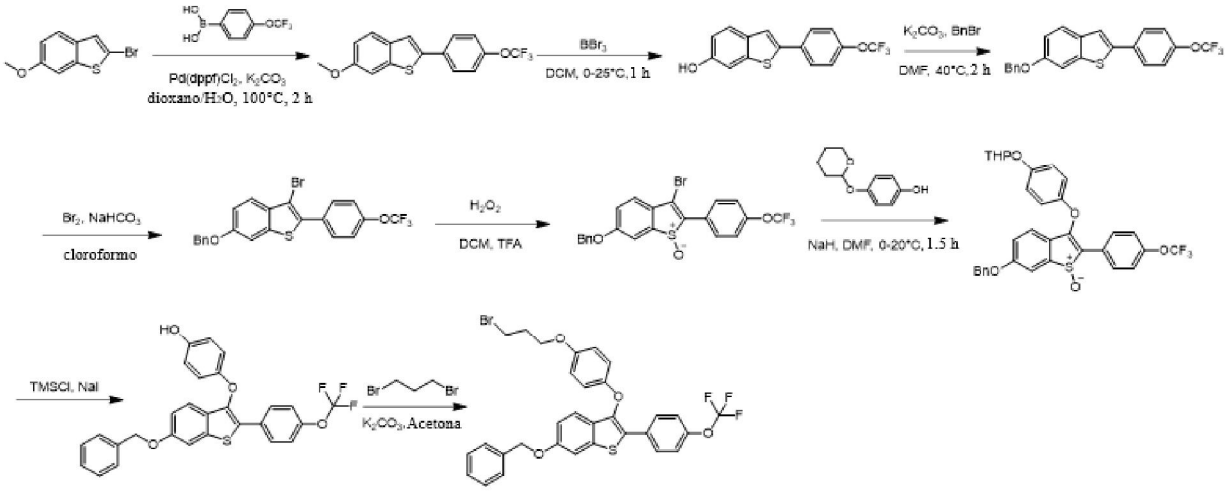
Esquema general 26B para preparar el compuesto 213.



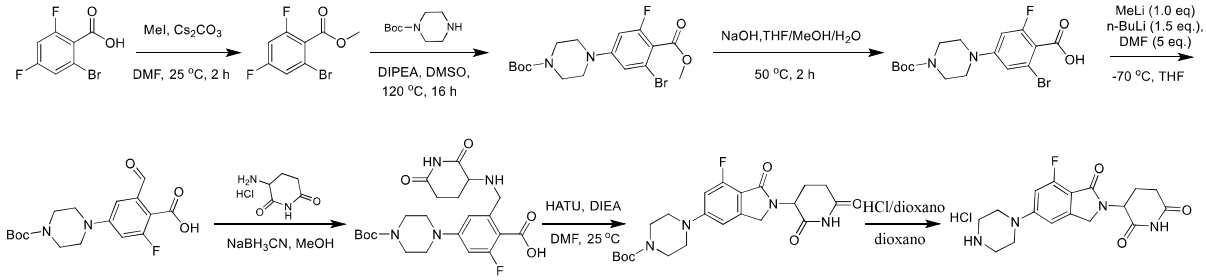
Esquema general 27B para preparar los compuestos 214 y 216.



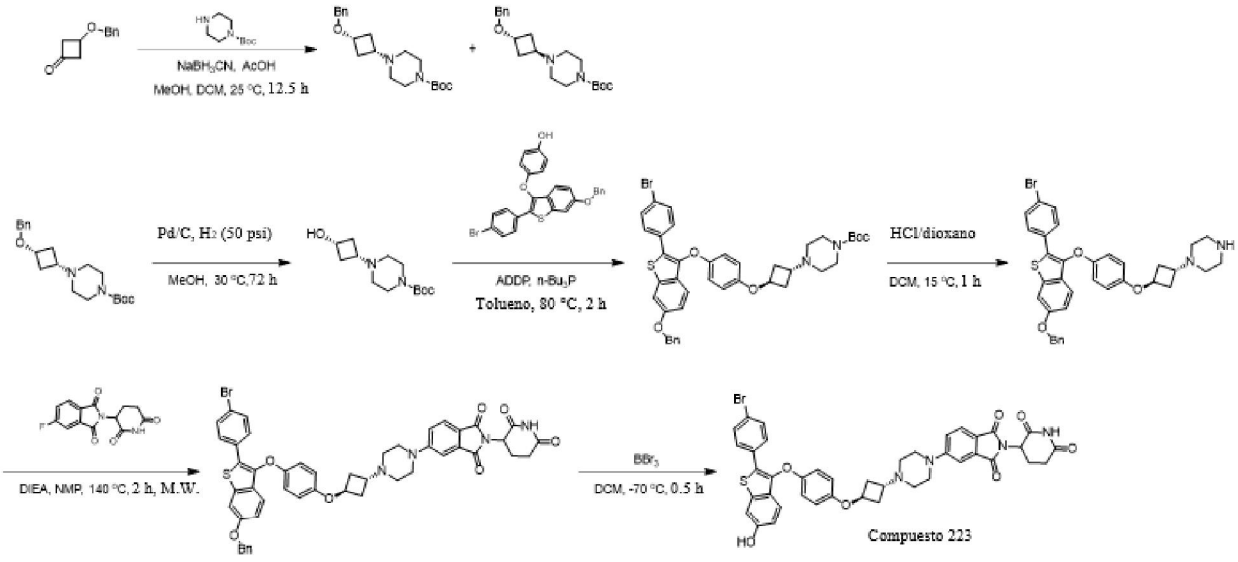
Esquema general 28B para preparar producto intermedio para el compuesto 218.



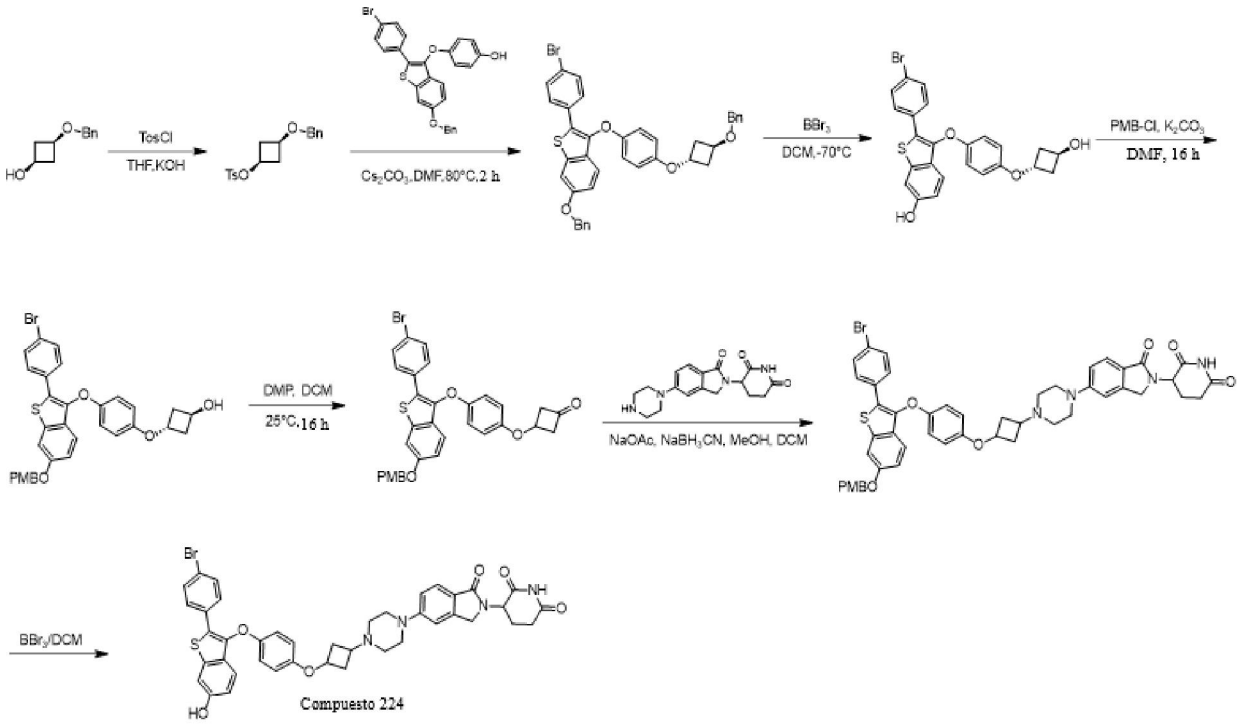
Esquema general 29B para preparar producto intermedio para el compuesto 222.



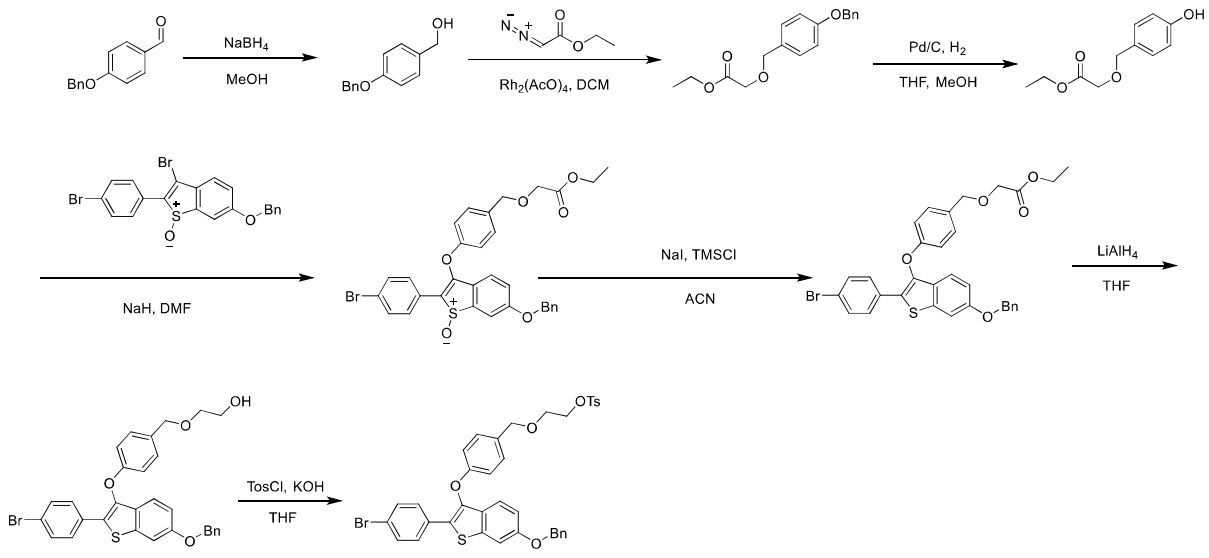
Esquema general 30B para preparar el compuesto 223.



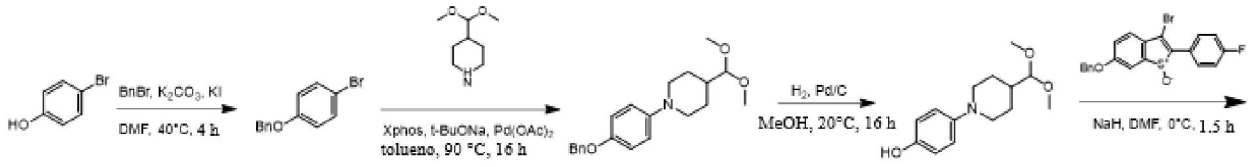
Esquema general 31B para preparar el compuesto 224.

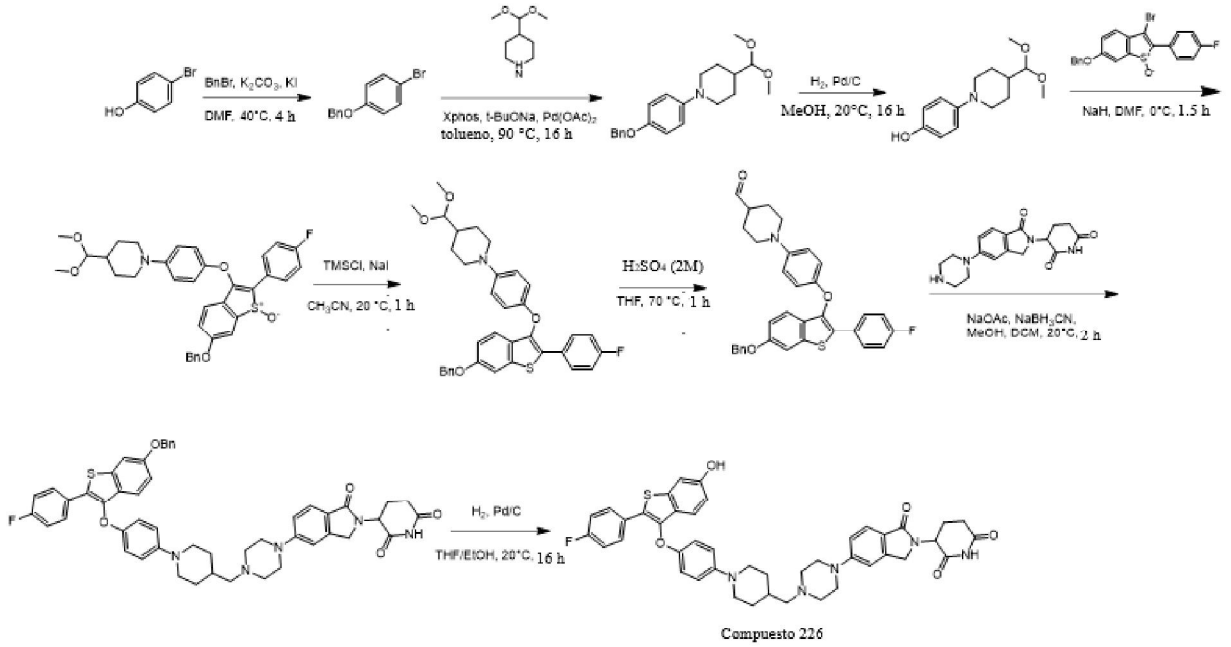


Esquema general 32B para preparar producto intermedio para el compuesto 225.



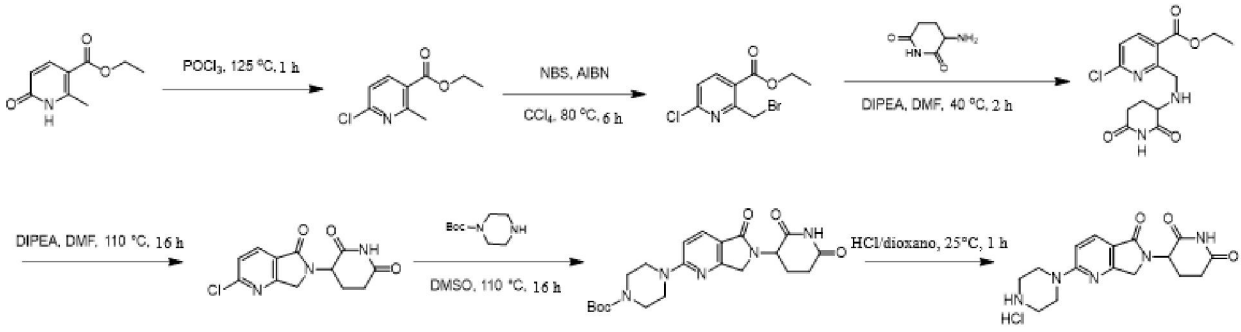
Esquema general 33B para preparar el compuesto 226.



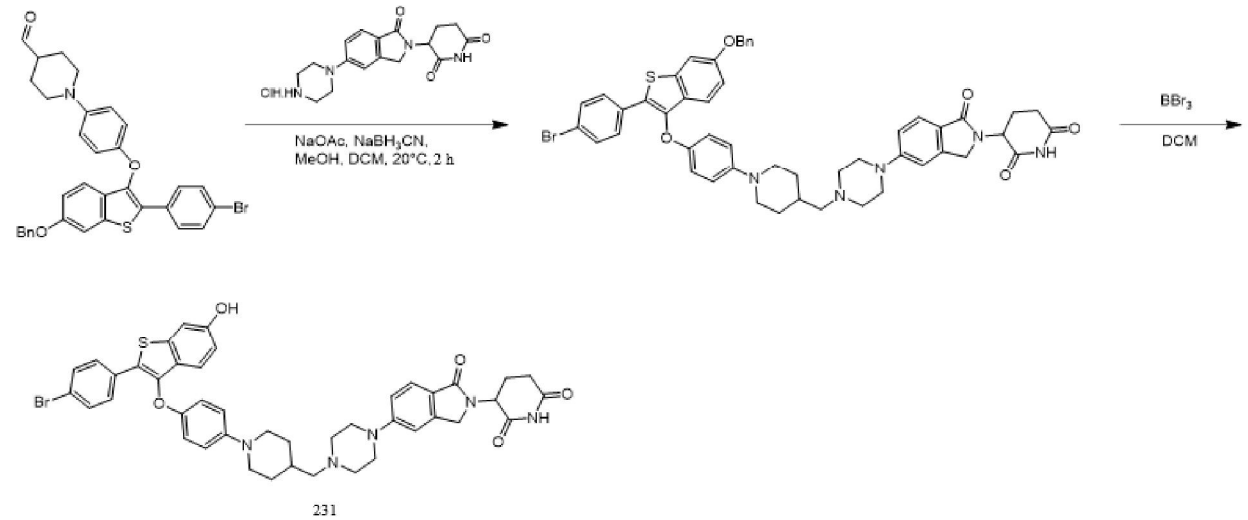


Compuesto 226

Esquema general 34B para preparar producto intermedio para el compuesto 230.

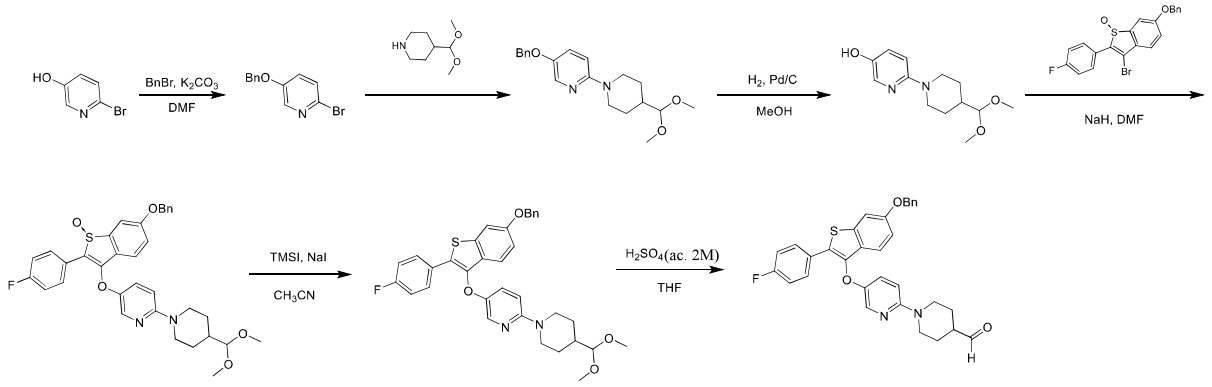


Esquema general 35B para preparar el compuesto 231.



231

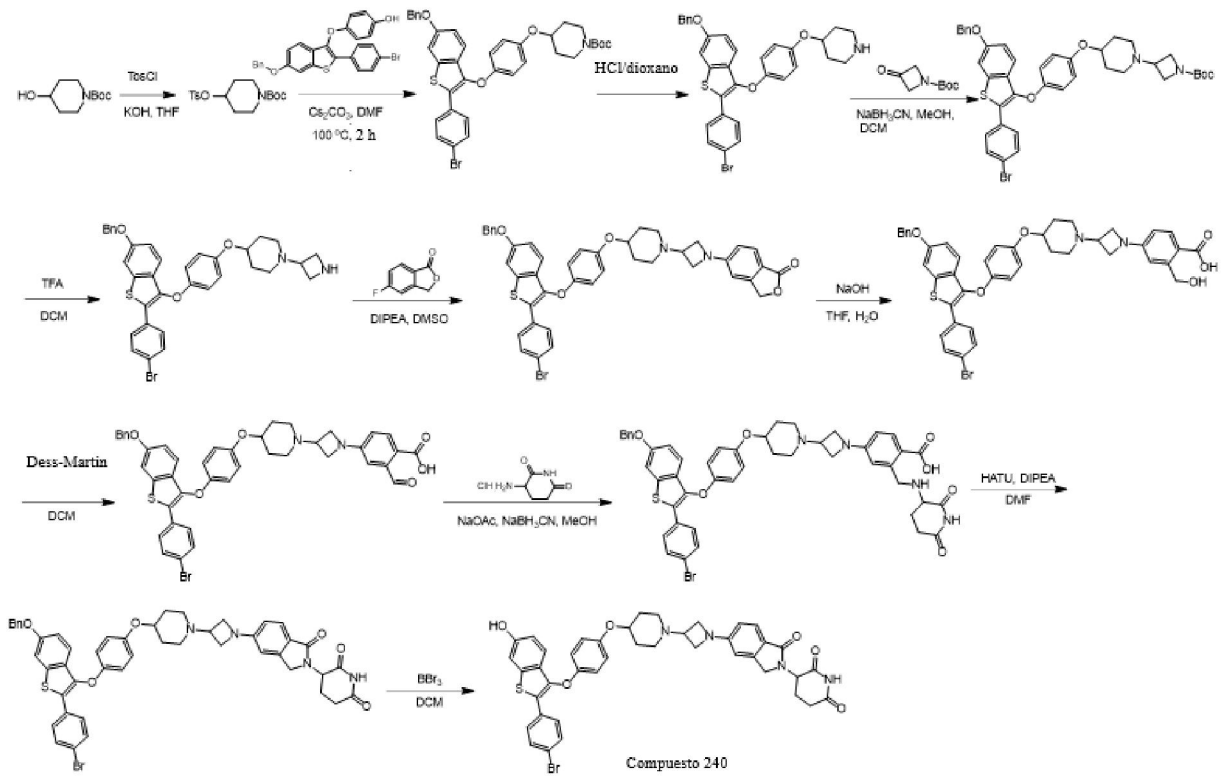
Esquema general 36B para preparar producto intermedio para el compuesto 232.



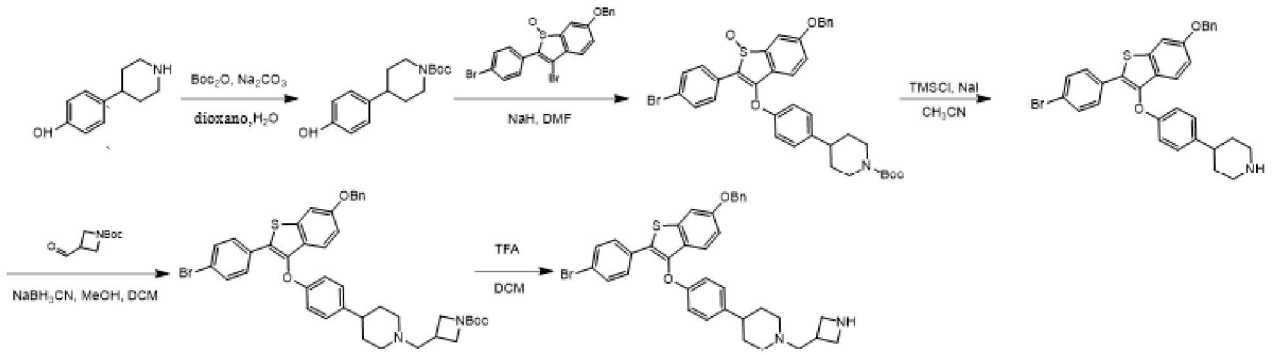
Esquema general 37B para preparar producto intermedio para el compuesto 238.



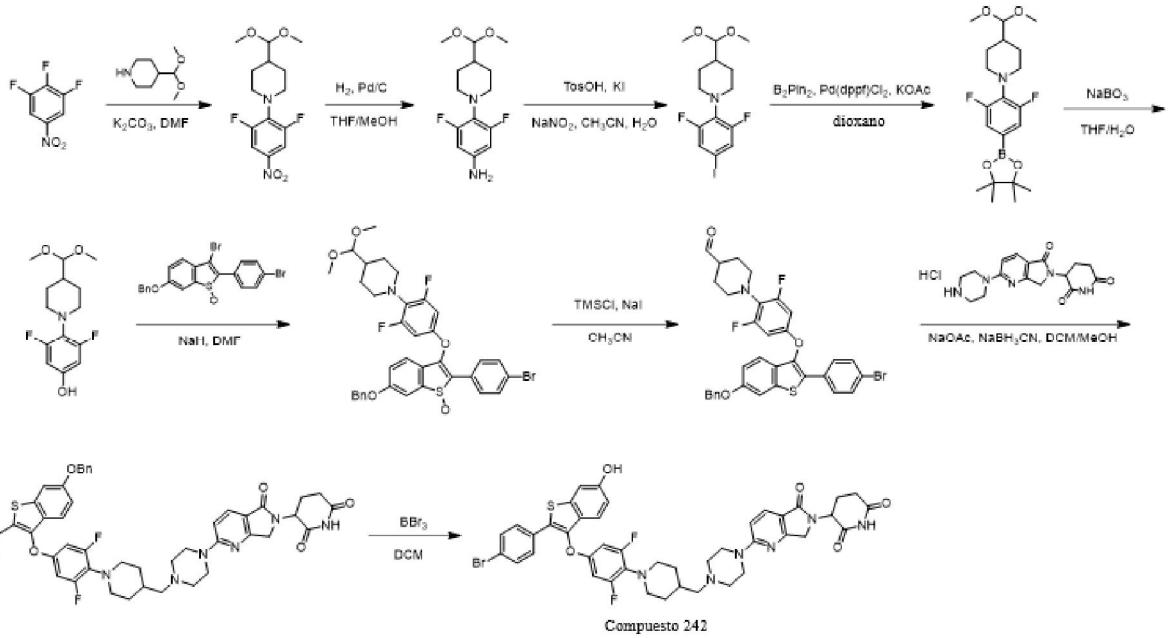
Esquema general 38B para preparar el compuesto 240.



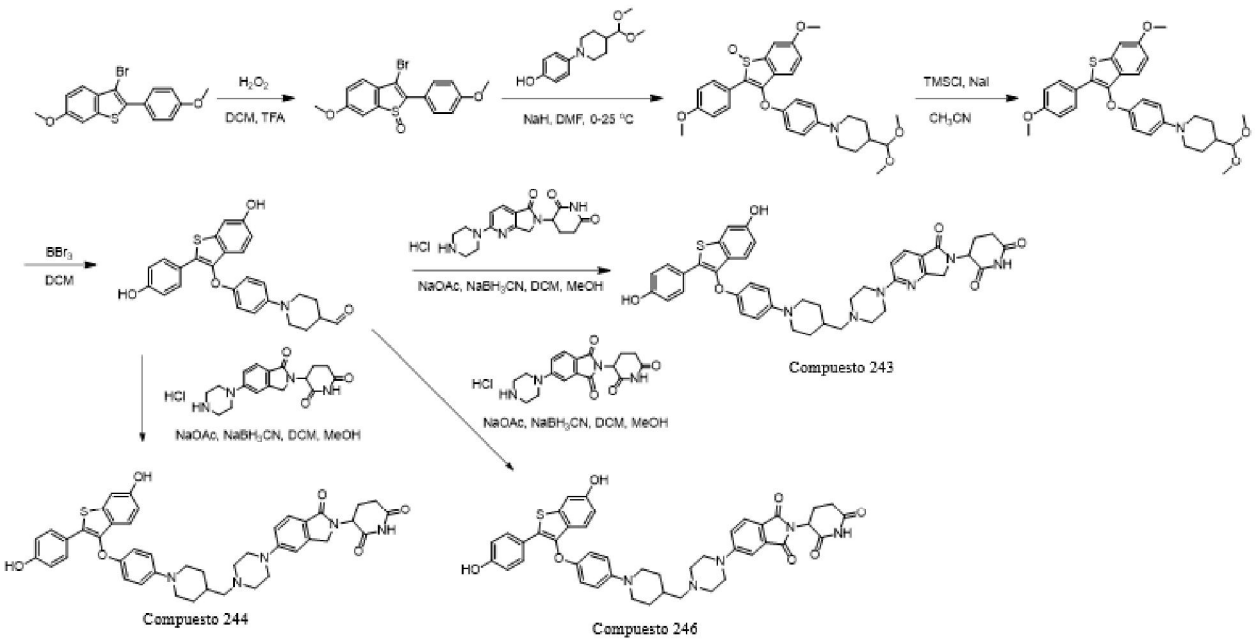
Esquema general 39B para preparar producto intermedio para el compuesto 241.



Esquema general 40B para preparar el compuesto 242.

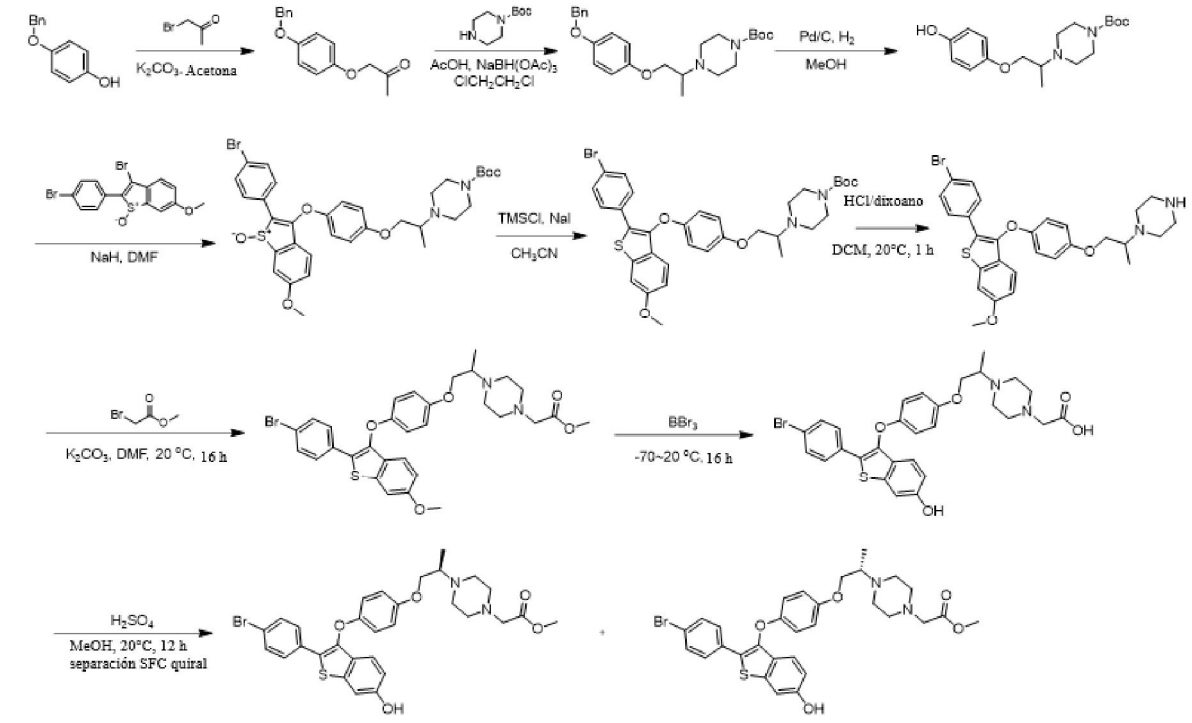


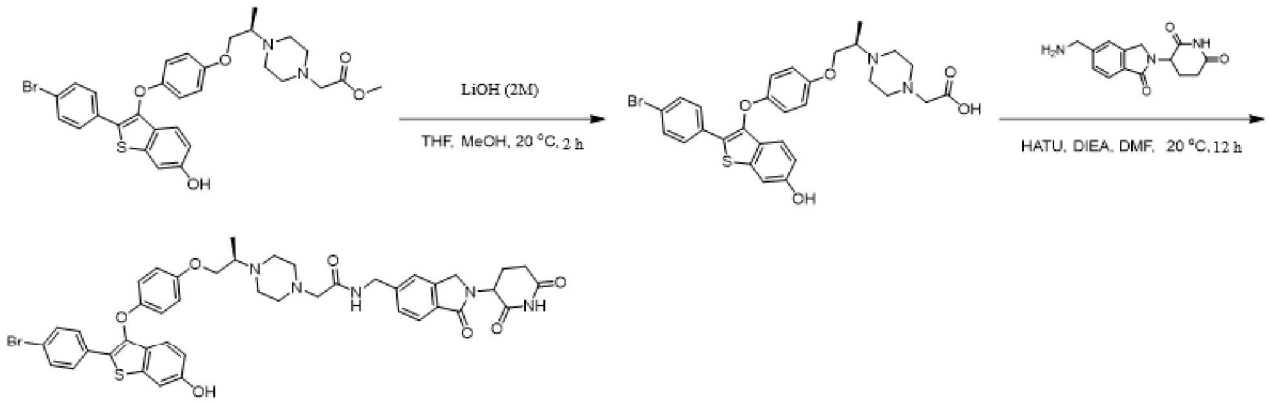
Esquema general 41B para preparar los compuestos 243, 244 y 245.



Procedimientos experimentales para sintetizar los PROTAC de ER.

Preparación de 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}-N-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]metil}acetamida (Compuesto 11)





Etapa 1: Preparación de 1-(4-benciloxifenoxi)propan-2-ona

A una solución de 4-benciloxifenol (3 g, 14.98 mmol, 1.00 *eq*) en acetona (30 mL) se añadió carbonato de potasio (2.48 g, 17.98 mmol, 1.20 *eq*) y 1-bromopropan-2-ona (2.46 g, 17.98 mmol, 1.20 *eq*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 5 h. LC/MS mostró que la mayoría del material de partida se consumió. Se añadió agua (150 mL) a la mezcla, la mezcla resultante se extrajo con éter de petróleo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 30/1 a 3/1) para dar 1-(4-benciloxifenoxi)propan-2-ona (3.3 g, crudo) como un sólido blanco.

LC/MS: MS (ESI) *m/z*: 257.0 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$)

δ: 7.44 - 7.33 (m, 5H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.84 - 6.82 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de tert-butilo 4-[2-(4-benciloxifenoxi) -1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato

A una solución de 1-(4-benciloxifenoxi) propan-2-ona (1.8 g, 7.02 mmol, 1.00 *eq*) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se añadió tert-butilo piperazina-1-carboxilato (1.05 g, 5.62 mmol, 0.80 *eq*) y ácido acético (421 mg, 7.02 mmol, 0.41 mL, 1.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 1 h. Luego sodio triacetoxiborohidruro (2.23 g, 10.53 mmol, 1.50 *eq*) se añadió a la mezcla, la reacción se agitó a 20 °C por 5 h. LC/MS mostró que se consumió la mayoría del material de partida. Se añadió agua (150 mL) y diclorometano (80 mL) a la mezcla, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 1/1) para dar tert-butilo 4-[2-(4-benciloxifenoxi)-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato (1.4 g, 3.28 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

LCMS: MS (ESI) *m/z*: 427.1 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.44 - 7.30 (m, 5H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.43 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de tert-butilo 4-[2-(4-hidroxifenoxi) -1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato

A una solución de tert-butilo 4-[2-(4-benciloxifenoxi)-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato (1.4 g, 3.28 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (40 mL) se añadió Pd/C (200 mg, 10%) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 16 h bajo hidrógeno (50 psi). TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) mostró que la mayoría del material de partida se consumió. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar tert-butilo 4-[2-(4-hidroxifenoxi)-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato (1 g, 2.97 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) *δ:* 8.78 - 8.73 (m, 4H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.44 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi -1-óxido-benzotiofen-1-ium-3-il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato

Etapa 4-1: Preparación de 3-Bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofeno

A una solución de KOH (25 g 10 eq) en etanol (1 L) a 15-25°C se añadió 3-metoxibencenotiol (54g, 1.1 eq) y la mezcla se agitó a 15-25°C por 30 min. Luego la mezcla se enfrió hasta 0 ^{o}C y acetato de etilo (700 mL) y 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (80 g, 1.0 eq) se añadieron posteriormente a 0 ^{o}C. La mezcla se agitó a 0 ^{o}C por 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 4 h. Luego el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2), se lavó con salmuera (300 mL), y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de CH_3OH (500 mL) para producir 1-(4-bromofenil)-2-(3-metoxifeniltio)etanona como un sólido amarillo (100 g, 87%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 1.6Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

A una solución agitada de PPA (1L) a 80°C (agitándose tan rápido como sea posible) se añadió 1-(4-bromofenil)-2-(3-metoxifeniltio)etanona (100 g, 1.0 eq) en porciones dentro de 40 min (control la temperatura por debajo de 95°C). Luego la reacción se calentó hasta 90 ^{o}C y se agitó por 2 h. La solución se agitó a 130~135 °C, por otras 16 h. La mezcla se enfrió hasta 50-70 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (1.5 L) y se agitó por 1h. El producto crudo se recogió por

filtración y el sólido se lavó con agua, y se recristalizó con EA para producir 2-(4-bromofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofeno como un sólido pálido 51g (rendimiento: 52.6%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.86 (s, 1H), 7.57-7.82 (m, 6H), 7.01-7.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

A una mezcla suspendida de 2-(4-bromofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofeno (46 g, 1.0 eq) en DCM seco (1 L) se añadió *N*-bromosuccinimida (26 g, 1.02eq) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5h y luego se inactivó por adición de agua (500 mL). La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y la solución se concentró al vacío. El residuo se recristalizó con EA para producir 3-bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofeno como un sólido púrpura claro (50.0g, 88%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.67-7.77 (m, 6H), 77.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

Etapa 4-2: Preparación de tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi -1-óxido-benzotiofen-1-ium-3-il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato

A una solución de 3-bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofeno (1.80 g, 4.52 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (18 mL) se añadió en forma de gotas ácido trifluoroacético (15 mL). Se añadió peróxido de hidrógeno (769 mg, 6.78 mmol, 0.65 mL, 30% ac. solución, 1.50 *eq*). La mezcla se agitó a 18 °C por 2 h. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1, R_f = 0.24) mostró que la reacción se completó y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se inactivó adicionando sulfito de sodio saturado (5 mL) y la mezcla se agitó a 18 °C por 10 min, luego la mezcla se ajustó hasta pH = (7~8) con bicarbonato de sodio saturado (150 mL). La solución se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para producir 3-bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido-benzotiofen-1-io (1.10 g, 2.66 mmol, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.73 - 7.63 (m, 4H), 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

A una solución de tert-butilo 4-[2-(4-hidroxifenoxi)-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato (1.0 g, 2.97 mmol, 1.00 *eq*) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (143 mg, 3.57 mmol, 60% en aceite mineral, 1.20 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 0.5 h. Luego se añadió 3-bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido-benzotiofen-1-io (1.23 g, 2.97 mmol, 1.00 *eq*), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 1 h. TLC (diclorometano/metanol = 20/1) mostró que la mayoría del material de partida se consumió. Se añadió cloruro de amonio saturado (100 mL) a la mezcla, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica

combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido-benzotiofen-1-io-3-il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato (2 g, crudo) como un aceite amarillo. LC/MS: MS (ESI) *m/z*: 668.8, 670.8 $[M, M+2]^+$.

Etapa 5: Preparación de tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi -benzotiofen-3-il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato

A una solución de tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido- benzotiofen-1-io-3-il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato (2 g, 2.54 mmol, 1.00 *eq*) en acetonitrilo (20 mL) se añadió yoduro de sodio (1.14 g, 7.62 mmol, 3.00 *eq*) y clorosilano de trimetilo (552 mg, 5.08 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 3 h. LC/MS mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La reacción se inactivó con sodio tiosulfato saturado (50 mL), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 0/1) para dar tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato (1.5 g, 2.29 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS: MS (ESI) *m/z*: 653.1, 655.1 $[M, M+2]^+$. ^{1}H NMR: (400MHz, CD_3Cl_3) *δ:* 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 3H), 6.90 - 6.88 (m, 3H), 6.80 - 6.78 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.88 (d, *J*=1.6 Hz, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.42 (t, *J*=4.0 Hz, 4H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 4H), 1.46 (d, *J*=8.0 Hz, 9H), 1.15 (d, *J*=5.6 Hz, 3H).

Etapa 6: Preparación de 1-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina

A una solución de tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofen-3- il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato (800 mg, 1.22 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido hidroclórico /dioxano (4 M, 3 mL, 9.51 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar diclorometano y dioxano para dar 1-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]-1-metil-etil]piperazina (700 mg, 1.19 mmol, 97% de rendimiento, hidrocloruro) como un sólido blanco. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 555.0 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Preparación de metil 2-(4-(1-(4-((2-(4-bromofenil)-6- metoxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)propan-2-il)piperazin-1-il)acetato

A una solución de 1-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]- 1-metil-etil]piperazina (720 mg, 1.22 mmol, 1.00 *eq*, hidrocloruro) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (506 mg, 3.66 mmol, 3.00 *eq*) y metilo 2-bromoacetato (224 mg, 1.46 mmol, 0.14 mL, 1.20 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 16 horas. LC/MS mostró que la reacción se completó y el MS deseado se detectó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (40 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 6:1 a 1:1) para dar metilo 2-{4-[1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acetato (500 mg, 0.8 mmol, 66% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 627.1 $[M+1]^+$;

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ:* 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 3H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.82 - 2.59 (m, 8H), 2.05 (s, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 3H).

Etapa 8: Preparación de ácido 2-(4-(1-(4-((2-(4-bromofenil)-6- hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)propan-2-il)piperazin-1-il)acético

A una solución de metilo 2-{4-[1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acetato (500 mg, 0.8 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (10 mL) se añadió tribromuro de boro (600 mg, 2.40 mmol, 0.23 mL, 3.00 *eq*) a -70°C. La mezcla se agitó a 20 °C por 16 horas. LC/MS mostró que se completó la reacción y se formó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (10 mL) a 0°C y se concentró bajo presión reducida para eliminar metanol y diclorometano para dar ácido 2-(4-(1-(4-((2-(4-bromofenil)-6- hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)propan-2-il)piperazin-1-il)acético (380 mg, crudo) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 599.0 $[M+1]^+$.

Etapa 9: Preparación de metilo 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acetato

A una solución de ácido 2-{4-[1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acético (380 mg, 0.64 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (10 mL) se añadió ácido sulfúrico (184 mg, 1.88 mmol, 0.1 mL, 2.95 *eq*). La mezcla se agitó a 70 °C por 12 horas. LC/MS mostró que se completó la reacción y se formó el producto deseado. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH = (8~9) con bicarbonato de sodio (2M, 4 mL), y se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (20 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (Diclorometano: Metanol = 10:1) para dar el compuesto deseado (200 mg, rendimiento de 51%, pureza 92%) como un sólido blanco, que se separó adicionalmente por SFC quiral (columna AD, 250 mm x 30mm,10 μm, 0.1%$NH_3.H_2O$ en IPA) para dar metilo 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acetato (90 mg, 0.15 mmol, 23% de rendimiento) como un aceite amarillo y metilo 2-{4-[(*2S*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acetato (90 mg, 0.15 mmol, 23% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 613.0 $[M+1]^+$.

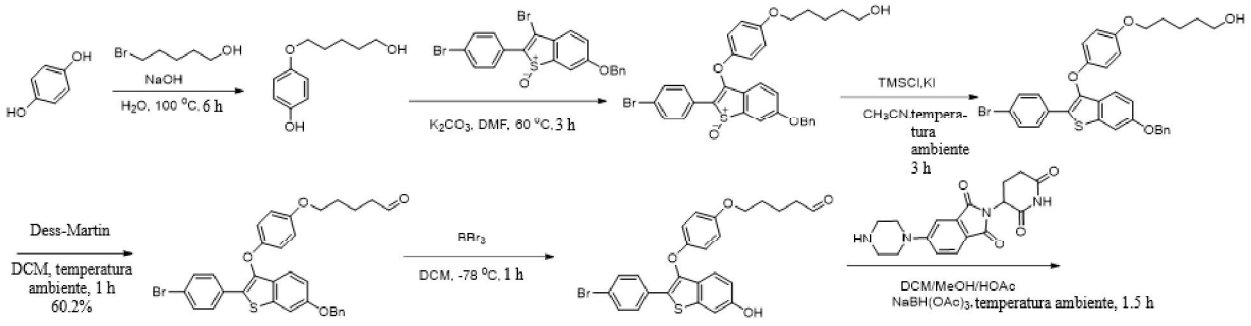
Etapa 10: Preparación de ácido 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acético

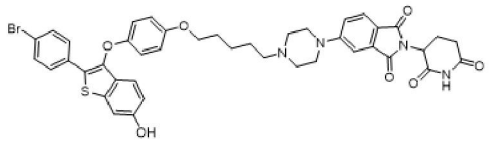
A una solución de metilo 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acetato (90 mg, 0.15 mmol, 1.00 *eq*) en tetrahidrofuran (1 mL) y metanol (2 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2 M, 0.5 mL, 6.79 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido hidroclórico (2M, 0.6 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar metanol, tetrahidrofuran y agua para dar ácido 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acético (95 mg, crudo) como un sólido blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 598.9 $[M+1]^+$.

Etapa 11: Preparación de 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}-N-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]metil}acetamida

A una solución de ácido 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}acético (85 mg, 0.14 mmol, 1.00 *eq*) y 3-[5-(aminometil)-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-dione (64 mg, 0.14 mmol, 1.00 *eq*) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)- *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (65 mg, 0.17 mmol, 1.20 *eq*) y diisopropiletilamina (92 mg, 0.7 mmol, 0.1 mL, 5.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 12 h. LC/MS mostró que se completó la reacción y se formó el producto deseado. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna: Boston Green ODS 150 mm x 30 mm, 5 μm; fase móvil: agua con 0.225 % TFA como solvente A y acetonitrilo como solvente B; gradiente: 27% B -57% B en 10min). Luego la fracción recogida se concentró para eliminar la mayoría de acetonitrilo y se añadió ácido hidroclórico (1 M, 2 mL). La solución se liofilizó para dar 2-{4-[(*2R*)-1-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)propan-2-il]piperazin-1-il}-N-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]metil}acetamida (54 mg, 0.06 mmol, 43% de rendimiento, 98% de pureza, hidrocloruro) como un sólido amarillo. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 852.2 y 854.2 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) *δ:* 10.99 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.14 - 8.78 (m, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 4H), 6.84 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.11 (m, 7H), 4.02 - 3.53 (m, 10H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.53 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 2H).

Preparación de 5-{4-[5-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)pentil]piperazin-1-il}-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (Compuesto 61)





Etapa 1: Preparación de 4-(5-hidroxipentiloxi)fenol

A una solución de 4-hidroxifenol (3.0 g, 27.3 mmol) en agua (30 mL) se añadió hidróxido de sodio (1.45 g, 36.4 mmol) y 5-bromopentan-1-ol (4.5 g, 27.3 mmol). La mezcla se calentó a 100 ^{o}C por 6 h bajo gas de N_2. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, ácido hidroclórico (1.0 M) se añadió para ajustar pH a 1.0. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* y se purificó por gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 4-(5-hidroxipentiloxi)fenol (1.5 g, 48.7%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51-1.54 (2H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 3.68 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.91 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.61 (1 H, s), 6.73-6.79 (4H, m).

Etapa 2: Preparación de 6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-{4-[(5-hidroxipentil)oxi]fenoxi}-1H-1-benzotiofen-1-io-1-olato

A una solución de 4-(5-hidroxipentiloxi)fenol (100 mg, 0.5 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-bromofenil)-1H-1-benzotiofen-1-io-1-olato (400 mg, 0.82 mmol) y carbonato de potasio (170 mg, 1.23 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 ^{o}C por 3 h bajo gas de N_2. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* para dar 6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-{4-[(5-hidroxipentil)oxi]fenoxi}-1H-1-benzotiofen-1-io-1-olato (200 mg, 64.9%) como aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 5-(4-{[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)pentan-1-ol

A una solución de 6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-{4-[(5-hidroxipentil)oxi]fenoxi}-1H-1-benzotiofen-1-io-1-olato (200 mg, 0.33 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió clorotrimetilsilano (30 mg, 0.3 mmol) y yoduro de potasio (50 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se trató con agua (10.0 mL) y luego se extrajo con diclorometano (10.0 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* y se purificó por TLC preparativa para dar 5-(4-(6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)benzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentan-1-ol (140 mg, 71.8%) como un sólido amarillo.

Etapa 4: Preparación de 5-(4-(6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)benzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentanal

A una solución de 5-(4-(6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)benzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentan-1-ol (200 mg, 0.34 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió Dess-Martin periodinano (0.44 g, 1.02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20.0 mL) y se extrajo con diclorometano (20.0 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* y se purificó por TLC preparativa para dar 5-(4-(6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)benzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentanal (120 mg, 60.2%) como un sólido amarillo.

Etapa 5: Preparación de 5-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentanal

A una solución de 5-(4-(6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)benzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentanal (150 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió tribromuro de boro (0.30 mL, 1.0 M) a -78 ºC y se agitó por 30 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y bicarbonato de sodio (5 mL), y luego se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 5-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentanal (62 mg, 61.1%) como un sólido blanco.

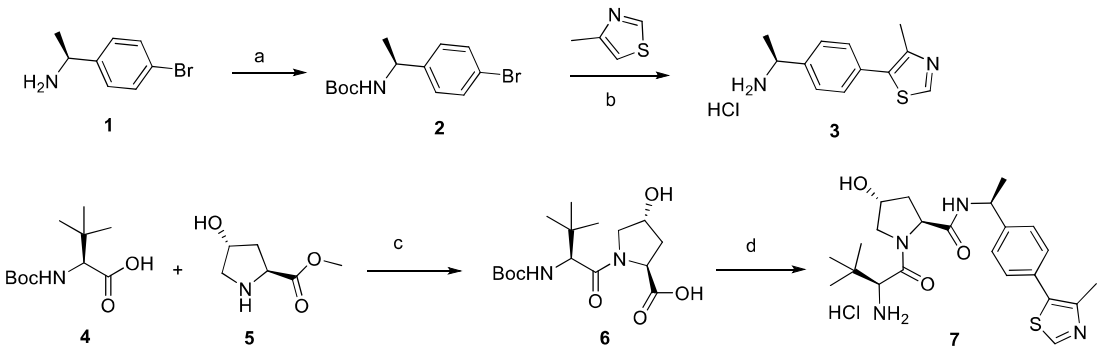
Etapa 6: Preparación de 5-{4-[5-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)pentil]piperazin-1-il}-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

A una solución de 5-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentanal (62 mg, 0.125 mmol) en DCM/MeOH/HOAc seco (2 mL/2 mL/0.1 mL) se añadió 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (43 mg, 0.125 mmol). La mezcla se dejó agitar por 30 min bajo gas de N_2. Luego sodio triacetoxiborohidruro (79.5 mg, 0.375 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó agitar durante toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se particionó entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* para dar un producto crudo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir 5-{4-[5-(4-{[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi}fenoxi)pentil]piperazin-1-il}-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (35mg, 33.5%) como un sólido amarillo.

LC-MS: MS (ESI) m/z 823.2, 825.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.54 (4H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.31 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.47-2.51 (5H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 3.36-3.41 (4H, m), 3.88 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 5.07 (1H, dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz), 6.82 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 6.86 (4 H, s), 7.15 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 1.6, 9.6 Hz), 7.62 (4H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.92 (1H, s), 11.08 (1H, s).

Preparación de productos intermedios:

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



Reactivos y condiciones: (a) $(Boc)_2O$, $NaHCO_3$, EtOAc/H_2O; (b) (1) $Pd(OAc)_2$, KOAc, 90 °C; (2) 4N HCl en MeOH; (c) (1) HATU, DIPEA, DMF; (2) LiOH, THF, H_2O; (d) (1) compuesto intermedio 3, HATU, DIPEA, THF; (2) 4N HCl en MeOH

Etapa 1: Preparación de (*S*)-*tert*-butilo -1-(4-bromofenil)-etilo carbamato (2)

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. La 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 h. 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 (3)

Una mezcla de compuesto intermedio 2 (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 *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) se agitó a 90°C bajo N_2 por 18 h. 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 h. 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 de cloruro de acetilo y metanol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. la mezcla se filtró y el sólido se recogió y se secó en un horno a 60°C para producir (*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 (6)

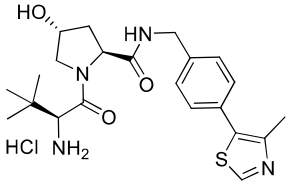
HATU (2.15 g, 5.7 mmol) se añadió a una solución de (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,3-dimetilbutanóico ácido (1.25 g, 5.4 mol), (*2S,4R*)-metilo 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloruro (0.98 g, 5.4 mmol) y DIPEA (2.43 g, 18.9 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La 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 h. 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-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1*S*)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (7)

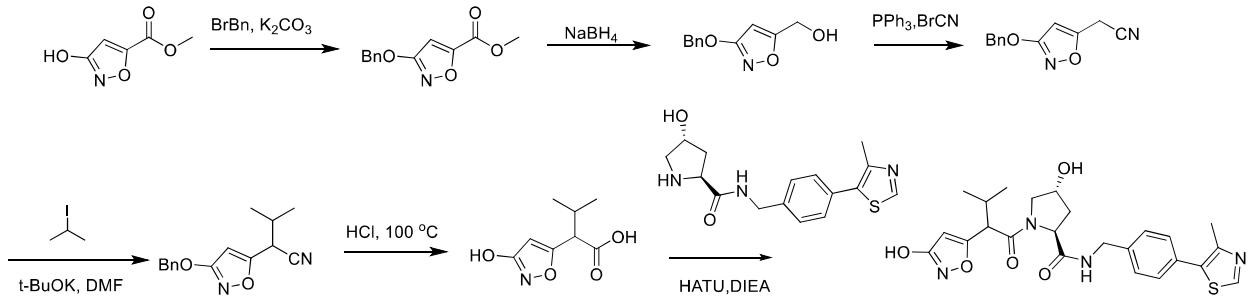
HATU (1.6 g, 4.2 mmol) se añadió a una solución agitada de compuesto intermedio 6 (1.21 g, 3.5 mmol), compuesto intermedio 3 (0.9 g, 3.5 mmol), y DIPEA (1.36 g, 10.5 mmol) en THF anhidro (15 mL) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando por 2 horas. 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 1 hora. 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 producir *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 cloruro de hidrógeno 4N 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 una temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se recogió y se secó en un horno a 50°C para producir el compuesto intermedio 7 (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 2: (*2S*,*4R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-{[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil}pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro



El producto intermedio 2 se preparó exactamente mediante el uso del mismo método que se describió en la preparación del producto intermedio 1.

Producto intermedio 3: (2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-(3-hidroxiisoxazol-5-il) -3-metilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1: Preparación de metilo 3-(benciloxi) isoxazol-5-carboxilato

A una solución de metilo 3-hidroxiisoxazol-5-carboxilato (7.20 g, 50.31 mmol, 1.00 *eq*) en acetona (150 mL) se añadió carbonato de potasio (13.91 g, 100.62 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla se calentó hasta 80 °C por 1 hr, luego se añadió (bromometil) benceno (10.33 g, 60.37 mmol, 1.20 *eq*). La mezcla resultante se agitó a 80 °C por otras 3 hr. LC/MS mostró se completó la reacción. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1 a 10:1) para producir metilo 3-benciloxiisoxazol-5-carboxilato (9.50 g, 40.73 mmol, 81% de rendimiento) como un aceite incoloro. El aceite se solidificó después de mantenerse a 15 °C por 15 hr. LC-MS (ESI) *m/z*: 256.0 [M+Na^+]; ^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ 7.49 - 7.41 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (3-(benciloxi)isoxazol-5-il)metanol

A una solución de metilo 3-benciloxiisoxazol-5-carboxilato (2.33 g, 9.99 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (50 mL) se añadió borohidruro de sodio (756 mg, 19.98 mmol, 2.00 *eq*) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 15 °C por 3 hr. TLC (éter de petróleo : acetato de etilo = 5 : 1) mostró

que la reacción se completó. La mezcla se vertió en ácido hidroclórico (0.2 M, 200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir (3-benciloxiisoxazol-5-il)metanol (1.85 g, 9.02 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI) *m/z*: 206.1 [$M+H^+$].

Etapa 3: Preparación de 2-(3-(benciloxi) isoxazol-5-il)acetonitrilo

A una solución de ciánico bromuro (334 mg, 3.15 mmol, 1.05 *eq*) y trifenilfosfina (787 mg, 3.00 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (10 mL) se añadió una solución de (3-benciloxiisoxazol-5-il)metanol (616 mg, 3.00 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (10mL). La mezcla se agitó a 15 °C por 1 hora, luego 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido [1,2-a]azepina (480 mg, 3.15 mmol, 1.05 *eq*) se añadió a 0 °C. la mezcla resultante se agitó a 0 °C por otras 14 hr. LC-MS mostró que se completó la reacción. El solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 4:1) para producir 2-(3-benciloxiisoxazol-5-il)acetonitrilo (320 mg, 1.49 mmol, 50% de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI) *m/z*: 215.0 [$M+H^+$]; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.41 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.82 (s, 2H).

Etapa 4: Preparación de 2-(3-(benciloxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutano nitrilo

A una solución de 2-(3-benciloxiisoxazol-5-il)acetonitrilo (214 mg, 1.00 mmol, 1.00 *eq*) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió carbonato de potasio (138 mg, 1.00 mmol, 1.00 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C por media hora, luego se añadió 2-yodopropano (170 mg, 1.00 mmol, 1.00 *eq*). La mezcla resultante se agitó a 15 °C por otras 2.5 hr. LC-MS no mostro reacción. Luego potasio 2-metilpropan-2-olato (90 mg, 0.8 mmol, 0.80 *eq*) se añadió a la mezcla, la mezcla se agitó a 15 °C por otras 12 hr. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción casi se completó. La mezcla se vertió en ácido hidroclórico (0.2 M, 30 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 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 (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 8:1) para producir 2-(3-benciloxiisoxazol-5-il) -3-metil-butanonitrilo (150 mg, 0.56 mmol, 59% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.41 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.85 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metilbutanóico

A una solución de 2-(3-benciloxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanonitrilo (3.40 g, 13.27 mmol, 1.00 *eq*) en dioxano (30 mL) se añadió ácido hidroclórico (11.8 M, 120 mL). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a 100 °C por 15 hr. LC/MS mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a 15 °C, y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna: Daiso 150 x 25 mm, 5 micras; fase móvil: [agua (0.225% TFA)-ACN]para producir ácido 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanóico (230 mg, 1.19 mmol, 9% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI) *m/z*: 186.1 [M+H$^+$].

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

A una solución de ácido 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanóico (185 mg, 1.00 mmol, 1.00 *eq*) y *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'- tetrametiluronio hexafluorofosfato (570 mg, 1.50 mmol, 1.50 *eq*) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió diisopropiletilamina (645 mg, 5.0 mmol, 5.00 *eq*). La mezcla se agitó a 15 °C por media hora, luego se añadió (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (353 mg, 1.0 mmol, 1.00 *eq*, sal de hidrocloruro). La mezcla resultante se agitó a 15 °C por otras 14.5 hr. La mezcla se vertió en salmuera saturada (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm, 10 micras; fase móvil: [agua(0.225%FA)-ACN]para producir (2S,4R)-4-hidroxi-1-[2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanoil]-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (220 mg, 0.45 mmol, 46% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS (ESI) *m/z*: 485.1 [M+H$^+$].

Compuesto 111: (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-14-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida

Etapa 1: Preparación de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-1-óxide

Una mezcla de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofeno (2 g, 6.23mmol) y ácido trifluoroacético (20 ml) en diclorometano (20 mL) se agitó a 0 ^{o}C por 5 minutos, seguido por la adición de peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 862mg, 7.47mmol). Después de agitar a 0 ^{o}C por 30 minutos adicionales, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La TLC mostró la formación del producto deseado. Se añadió

bisulfito de sodio sólido (392 mg, 3.11mmol) cuidadosamente a la solución oscura seguido por agua (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se particionó entre diclorometano (150 mL) y agua (80 mL), la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (1N, 50 mL) y 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 (eluido con 0-4% acetato de etilo en diclorometano) para producir 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofeno 1-óxido (620mg, rendimiento 30%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.93(s, 3H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenoxi)benzo[b]tiofeno-1-óxido

A una solución agitada de 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenol (303mg, 1.56mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (5mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 113 mg, 2.83 mmol) en porciones a 0 ^{o}C. Después de agitar a 0 ^{o}C por 10 minutos, 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-1-óxido(500 mg, 1.42 mmol) se añadió, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La TLC mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua (25mL) a 0 ^{o}C y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (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 cromatografía rápida de gel de sílice (eluido con 0-4% acetato de etilo en diclorometano) para producir 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenoxi)benzo[b]tiofeno-1-óxido (500 mg, rendimiento 75%) como aceite amarillo. LC/MS: (ES$^+$): m/z 467.10 [M+H$^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.59-1.70 (m, 3H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 4H), 5.29-5.31 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 5H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 4-(2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenol

A una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenoxi)benzo[b]tiofeno-1-óxido (500 mg, 1.0 mmol) y yoduro de sodio (804 mg, 5.36 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió clorotrimetilsilano (349mg, 3.22mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La TLC mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se particionó entre solución de sulfito de sodio acuosa (1N, 60 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se recogió, se

lavó con agua (50 mL) y 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 (eluido con 0-4% acetato de etilo en diclorometano) para producir 4-(2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenol (350mg, rendimiento 89%) como un sólido blanco. LC/MS: (ES^+): m/z 366.90 [$M+H^+$]; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.87(s, 3H), 4.55 (s, 1H), 6.70-6.73 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 3H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de *tert*-butilo 2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acetato

Una mezcla de 4-(2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenol (350mg, 1.00mmol), *tert*-butilo 2-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)acetato (418 mg, 1.00mmol) y carbonato de potasio (414mg, 3.00 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura de reflujo durante toda la noche. La TLC mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se particionó entre acetato de etilo (120 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se recogió, 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 (eluido con 0-5% acetato de etilo en diclorometano) para producir *tert*-butilo 2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acetato(500 mg, rendimiento 85%) como un aceite oscuro. LC/MS: (ES^+): m/z 635.10 [$M+Na^+$]; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ1.46 (s, 9H), 3.66-3.73 (m, 8H), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.04-4.07 (m, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 3H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H).

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético

Una mezcla de *tert*-butilo 2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-metoxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acetato (440mg, 0.72mmol) y cloruro de litio (610 mg, 14.38 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona seca (4 mL) se agitó a 220 ^oC por 3 horas. LC/MS mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente por HPLC preparativa para producir ácido 2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético (200 mg, rendimiento 51%) como un aceite marrón. LC/MS: (ES^+): m/z 543.20 [$M+H^+$].

Etapa 6: Preparación de (2S, 4R)-1-((S)-2-*tert*-butil-14-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida

A una solución agitada de ácido 2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético (130 mg, 0.24mmol), sal de ácido (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida hidroclórico (200 mg, crudo), y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (124 mg, 0.96 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 mL) se añadió HATU (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato) (230 mg, 0.60mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. TLC mostró la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (150 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se recogió, 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 HPLC preparativa para producir (2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-14-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida (25 mg, rendimiento 11%) como un sólido blanco. LC/MS: (ES^+): m/z 969.30 [$M+H^+$]; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.03 (s, 9H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.48, 2.49 (dos singletes, 3H), 3.70-3.75 (m, 9H), 3.81-3.86 (m, 3H), 4.03-4.09 (m, 4H), 4.43 (br, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.68 (br, 1H), 4.97-5.02 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 4H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H),7.38-7.45 (m, 4H), 7.12-7.76 (m, 2H), 8.88 y 8.89 (dos singletes, 1H).

Compuesto 112: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(3-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)propoxi)propoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida

Compuesto 112 se preparó mediante el uso del mismo método como se describió para el Compuesto 111. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):δ 1.03, 1.04 (dos singletes, 9H), 1.48-1.58 (m, 3H), 1.87-2.03 (m, 5H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.47, 2.49 (dos singletes, 3H), 3.57-3.65 (m, 6H), 3.76-4.02 (m, 6H), 4.45 (br, 1H), 4.55-4.71 (m, 2H), 4.97-5.02 (m, 1H), 6.79-6.87 (m, 5H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.40-7.46 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.87,8.89 (dos singletes, 1H). LC/MS: (ES^+): m/z 953.30 [$M+H^+$].

Compuesto 113: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)propoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida

Compuesto 113 se preparó mediante el uso del mismo método como se describió para el Compuesto 111. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):δ 1.02 (s, 9H), 1.46-1.57 (m, 3H), 1.96-2.05 (m, 3H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.66-3.76 (m, 7H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 4H), 4.44 (br, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.68-4.69 (m, 1H), 4.97-4.99 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.84, 6.86 (dos singletes, 4H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H),7.64-7.76 (m, 3H), 8.88 y 8.89 (dos singletes, 1H). LC/MS: (ES^+): m/z 939.30 [$M+H^+$].

Compuesto 140: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Etapa 1: Preparación de 3-bromo-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-6-ol

A un frasco de fondo redondo de 3 cuellos purgado y serviciado con nitrógeno, se colocó una solución de 3-bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-benzotiofeno (3.2 g, 7.99 mmol, 1.00 equiv) en diclorometano (50 mL). Luego tribromuro de boro (1M en diclorometano) (50 mL, 5.00 equiv) se añadió en forma de gotas con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 3.0 g (crudo) de 3-bromo-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-6-ol como un sólido marrón. LC/-MS (ES^+): *m/z* 383.86/385.86 [$M+H^+$].

Etapa 2: Preparación de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-bromofenil) benzo[b]tiofeno

En un frasco de fondo redondo de 100-mL purgado y serviciado con nitrógeno, se colocó una solución de 3-bromo-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-6-ol (3.0 g, 7.85 mmol, 1.00 equiv), hidruro de sodio (471.2 mg, 11.78 mmol, 1.50 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 mL). La solución resultante se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego (bromometil)benceno (1.5 g, 8.64 mmol, 1.1 equiv) se añadió en forma de gotas a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua (150 mL). Los sólidos se filtraron y el producto crudo se purificó por recristalización a partir de

acetato de etilo. Esto resultó en 3.5 g (96%) de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-bromofenil)-benzo[b]tiofeno como un sólido blanco. LC-MS (ES^+): *m/z* 473.91/475.91 [$M+H^+$].

Etapa 3: Preparación de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-bromofenil)-benzotiofen-1-ona

En un frasco de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofeno (2.5 g, 5.27 mmol, 1.0 equiv) en ácido trifluoroacético (10 mL) y diclorometano (10 mL). Luego peróxido de hidrógeno (0.5 mL, 1.20 equiv, 33% ac.) se añadió en forma de gotas a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por recristalización a partir de acetato de etilo. Esto resultó en 2.2 g (85%) de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-1-ona como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): *m/z* 489.91/491.91 [$M+H^+$].

Etapa 4: Preparación de 6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-[4-(oxan-2-iloxi)fenoxi]-benzotiofen-1-ona

A un frasco de fondo redondo se colocó una solución de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-bromofenil)-benzotiofen-1-ona (1.2 g, 2.45 mmol, 1.00 equiv), hidruro de sodio (147.0 mg, 6.12 mmol, 1.50 equiv) en N, N-dimetilformamida (20 mL). La solución resultante se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió 4-(oxan-2-iloxi) fenol (570.0 mg, 2.93 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1.5 g (crudo) de 6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-[4-(oxan-2-iloxi)fenoxi]benzotiofen-1-ona como aceite amarillo. LC/MS (ES^+): *m/z* 604.95/606.95 [$M+H^+$].

Etapa 5: Preparación de 4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenol

A una solución de 6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-3-[4-(oxan-2-iloxi)fenoxi]-benzotiofen-1-ona (1.5 g, 2.49 mmol, 1.00 equiv) en acetonitrilo (20 mL) se añadió trimetilclorosilano (540 mg, 4.97 mmol, 2.00 equiv) y yoduro de sodio (1.1 g, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de solución tiosulfato de sodio saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre

sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluido con acetato de etilo/éter de petróleo (v: v =1:2). Esto resultó en 800.0 mg (64%) de 4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenol como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.35 (m, 9H), 6.95 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H); LC-MS (ES^+): *m/z* 504.95 [$M+H^+$].

Etapa 6: Preparación de tert-butilo 2-[2-(benciloxi)etoxi]acetato

En un frasco de fondo redondo de 1000-mL, se colocó 2-(benciloxi)etan-1-ol (10.0 g, 65.71 mmol, 1.00 equiv), tert-butilo 2-bromoacetato (19.2 g, 98.43 mmol, 1.50 equiv), diclorometano (150 mL), 37% hidróxido de sodio (150 mL), y cloruro de tetrabutilamonio (18.3 g, 65.83 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó por 4 h a temperatura ambiente en un baño de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/15). Esto resultó en 15.0 g (86%) de tert-butilo 2-[2-(benciloxi)etoxi]acetato como aceite amarillo.

Etapa 7: Preparación de tert-butilo 2-(2-hidroxietoxi)acetato

En una solución de tert-butilo 2-[2-(benciloxi)etoxi]acetato (20.9 g, 78.47 mmol, 1.00 equiv) en metanol (250 mL) se añadió paladio en carbono (15.0 g, 92.02 mmol, 10.00 equiv). La solución se desgasificó y se agitó bajo hidrógeno por 16 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Esto resultó en 9.9 g (72%) de tert-butilo 2-(2-hidroxietoxi)acetato como un sólido amarillo claro.

Etapa 8: Preparación de tert-butilo 2-(2-[[(4-metilbenceno)sulfonil]oxi]etoxi)acetato

A una solución de tert-butilo 2-(2-hidroxietoxi)acetato (4.5 g, 25.54 mmol, 1.00 equiv) en diclorometano (50 mL) se añadió trietilamina (5.2 g, 51.39 mmol, 2.01 equiv), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5.8 g, 30.42 mmol, 1.20 equiv) y cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La solución resultante se agitó por 8 h a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua (100 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (30 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (20 mL x 1). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto resultó en 6.1 g (72%) de tert-butilo 2-(2-[[(4-metilbenceno)sulfonil]oxi]etoxi)acetato como un aceite incoloro. LC/MS (ES^+): m/z 275.06 [$M+H^+$–Bu^t].

Etapa 9: Preparación de tert-butilo 4-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato

En un frasco de fondo redondo de 250-mL de 3 cuellos purgado con nitrógeno, se colocó una solución de 4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenol (6.4 g, 12.71 mmol, 1.00 equiv) en metilbenceno (120 mL). A esta solución se añadió tert-butilo 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato (5.9 g, 25.62 mmol, 2.00 equiv), trifenilfosfina (5.0 g, 19.06 mmol, 1.50 equiv), y dietilo azodicarboxilato (3.3 g, 18.95 mmol, 1.50 equiv). La solución resultante se agitó por 4 h a 110°C en un baño de aceite. La reacción luego se inactivó por la adición de agua/hielo (100 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (50 mL x 1). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre a columna de fase inversa C18 eluida con metanol/agua (3:5). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto resultó en 4.0 g (44%) de tert-butilo 4-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC/MS (ES^+): 716.95/718.95 [$M+H^+$].

Etapa 10: Preparación de 1-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina hidrocloruro

A una solución de tert-butilo 4-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (4.0 g, 5.59 mmol, 1.00 equiv) en metanol (30 mL) se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (4N, 5 mL). La solución resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 3.3 g (91%) de 1-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina hidrocloruro como un sólido amarillo.

Etapa 11: Preparación de tert-butilo 2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-bencilcoxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetato

A una solución de 1-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina hidrocloruro (5.6 g, 8.59 mmol, 1.00 equiv) en N,N-dimetilformamida (80 mL) se añadió carbonato de potasio (2.4 g, 17.36 mmol, 2.00 equiv), tert-butilo 2-(2-[(4-metilbenceno)sulfonil]oxietoxi)acetato (3.7 g, 11.20 mmol, 1.30 equiv), y yoduro de sodio (430.0 mg, 4.30 mmol, 0.50 equiv). La mezcla resultante se agitó por 12 h a 80 °C en un baño de aceite. La reacción luego se inactivó por la adición de agua/hielo (50 mL x 1). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante

se lavó con salmuera (30 mL x 1). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para proporcionar 5.3 g (90%) de tert-butilo 2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-benciloxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetato como un sólido amarillo. LC-MS (ES^+): m/z 773.20/775.20 [$M+H^+$].

Etapa 12: Preparación de ácido 2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acético

A una solución agitada de tert-butilo 2-(2-[4-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetato (5.1 g, 6.59 mmol, 1.00 equiv) en diclorometano (30 mL) se añadió tribromuro de boro en diclorometano (1N, 30.0 mL) en forma de gotas a -78°C. La solución resultante se agitó por 2 h a -78°C. La reacción luego se inactivó por la adición de agua (50 mL). La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetonitrilo en agua (40%). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto resultó en 3.7 g (89%) de ácido 2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acético como un sólido amarillo crudo. LC-MS (ES^+): m/z 626.90/628.90 [$M+H^+$]. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa.

Etapa 13: Preparación de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

A una solución de ácido 2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acético (500.0 mg, 0.80 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió (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 (445.0 mg, 1.03 mmol, 1.20 equiv), (benzotriazol-1-iloxi) tris (dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (353.0 mg, 0.80 mmol, 1.00 equiv), y etildiisopropilamina (0.5 mL) a 0°C. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua (100 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (20 mL x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna, Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21.2 x 150 mm, 5 um; fase móvil, agua (10 mmol/L bicarbonato de amonio) y acetonitrilo (contenía 54.0% acetonitrilo en 16 min); Detector, uv 220nm.

Esto resultó en 207.1 mg (25%) de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H),7.19-7.18 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 5H), 4.68 (s, 1H), 4.53-4.50 (m, 3H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 4H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 12H), 2.67 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.00 (m, 9H). LC-MS (ES^+): *m/z* 1041.25/1043.25 [MH^+].

Compuesto 118: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(2-(4-((2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida

Compuesto 118 se preparó mediante el uso del mismo método como se describió para el Compuesto 140. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.02, 1.05 (dos singletes, 9H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.47, 2.48 (dos singletes, 3H), 2.94-3.22 (m, 12H), 3.80-3.88 (m, 4H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 3H), 4.70 (br, 1H), 6.78-6.86 (m, 5H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.87, 8.88 (dos singletes, 1H). LC/MS: (ES^+): m/z 979.30 [$M+H^+$].

Compuesto 151: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

Compuesto 151 se preparó mediante el uso del mismo método como se describió para el Compuesto 140. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.818 (s, 1H) , 7.69-7.66 (m , 2H), 7.50-7.30 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 5H), 4.79 (s, 1H), 4.67-4.48 (m, 4H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 4H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 2.90-2.61 (m, 11H), 2.43 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.01 (s, 9H); LC-MS (ES^+): m/z 995.30/997.30 [$M+H^+$].

Compuesto 153: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida

Compuesto 153 se preparó mediante el uso del mismo método como se describió para el Compuesto 140. Brevemente, a una solución de ácido 2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acético (50.0 mg, 0.08 mmol, etapa 12 para el Compuesto 140) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-

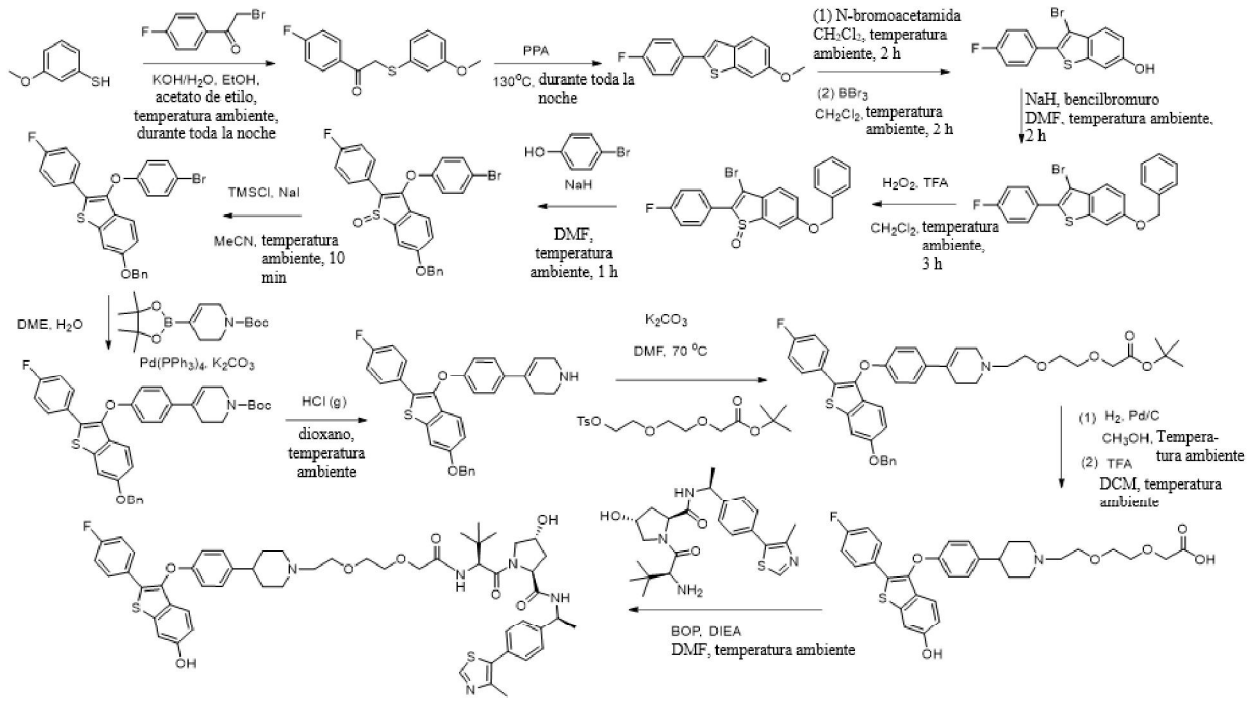
dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (47.0 mg, 0.10 mmol, 1.20 equiv), (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (43.0 mg, 0.10 mmol, 1.20 equiv), y N,N-diisopropiletilamina (41.0 mg, 0.32 mmol, 4.00 equiv). La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (10 mL x 1). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar 26.0 mg (31%) de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.90-8.80 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.49-7.46 (m 2H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 4H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.10-2.85 (m, 12H), 2.46-2.45 (2s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.55 y 1.50 (2d, 3H), 1.01 (s, 9H); LC-MS (ES+): m/z 1055.45/1057.45 [$M+H^+$].

Compuesto 121: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[1-[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]-1H-pirazol-3-il]fenil)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida

En un frasco de fondo redondo de 25-mL, se colocó una solución de ácido 2-(4-[1-[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]-1H-pirazol-3-il]fenil)acético (40.0 mg, 0.07 mmol, 1.00 equiv, preparado de acuerdo con el Esquema 9A) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL), y se añadió (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 (39.0 mg, 0.08 mmol, 1.20 equiv). Esto se siguió por la adición de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (37.0 mg, 0.08 mmol, 1.20 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.3 ml) a 10 °C. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (10 mL x 1). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío luego se purificó por HPLC preparativa bajo la siguiente condición: Columna, X Bridge C18, 19 x 250 mm, 5 um; Mobile Phase A: agua/110mmol/L bicarbonato de amonio, Mobile Phase B: acetonitrilo; velocidad de

flujo: 20 mL/min; Gradiente: 10% B a 80% B en 12 min; detectado a 254nm. Esto resultó en 15.4 mg (23%) de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[1-[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]-1H-pirazol-3-il]fenil)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.01 (s, 1H) , 7.71-7.68 (m, 5H), 7.48-7.42 (m , 4H), 7.40-7.36 (m , 2H), 7.34-7.10 (m, 4H), 6.78-6.76 (m, 5H), 6.58-6.58 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.62-4.60 (m, 5H), 4.38-4.30 (m, 3H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 0.99 (s, 9H); LC-MS (ES^+): m/z 993.05 [MH^+].

Compuesto 142: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-[(3-metoxifenil)sulfanil]etan-1-ona

En un frasco de fondo redondo de 500-mL purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de hidróxido de potasio (15.6 g, 278.03 mmol, 10.00 equiv), 3-metoxibenceno-1-tiol (35.6 g, 253.92 mmol, 1.00 equiv) en agua (100 mL), etanol (250 mL). Esto se siguió por la adición de una solución de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (50.0 g, 230.38 mmol, 1.00 equiv) en acetato de etilo (80 mL) en forma de gotas con agitación a 0ºC durante 30 minutos. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se concentró bajo vacío. Los sólidos se filtraron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1:10). Esto resultó en 133 g (80%) de 1-(4-fluorofenil)-2-[(3-metoxifenil)sulfanil]etan-1-ona como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 276.95 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1-benzotiofeno

En un frasco de fondo redondo de 500-mL, se colocó una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-[(3-metoxifenil)sulfanil]etan-1-ona (111.7 g, 404.23 mmol, 1.00 equiv) en PPA (950 g). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 130 ^oC. Luego la mezcla se enfrió, se vertió en hielo/agua y se ajustó el pH a 7 mediante carbonato de sodio. Los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se secó en un horno bajo presión reducida. Esto resultó en 37.6 g (36%) de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1-benzotiofeno como un sólido marrón. ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.77 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1-benzotiofeno

En un frasco de fondo redondo de 1000-mL se colocó una solución de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1-benzotiofeno (17.0 g, 65.81 mmol, 1.00 equiv), N-bromoacetamida (9.1 g, 65.96 mmol, 1.01 equiv) en diclorometano (420 mL). La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1:100). Esto resultó en 42.2 g (95%) de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1-benzotiofeno como un sólido gris. LC/MS (ESI) *m/z*: 336.85 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Preparación de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-6-ol

En un frasco de fondo redondo de 250-mL, se colocó una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1-benzotiofeno (5.1 g, 15.12 mmol, 1.00 equiv) en diclorometano (15 mL, 3.00 equiv). A esto se añadió tribromoborano (2 M en diclorometano, 20 mL) en forma de gotas a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua. La solución resultante se extrajo con diclorometano (100 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4.8 g (98%) de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-6-ol como un sólido blanco.

Etapa 5: Preparación de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofeno

En un frasco de fondo redondo de 250-mL purgado y serviciado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-6-ol (4.8 g, 14.85 mmol, 1.00 equiv), hidruro de sodio (890.0 mg, 37.08 mmol, 1.50 equiv) en N, N-dimetilformamida (100 mL). La solución resultante se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego (bromometil)benceno (3.8 g, 22.22 mmol, 1.50 equiv) se añadió en forma de gotas con agitación for 2 horas a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de agua. Los sólidos se recogieron por filtración. El producto crudo se purificó por recristalización a partir de acetato de etilo. Esto resultó en 5.6 g (91%) de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofeno como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (m, 3H), 7.45 (m, 6H), 7.17 (m, 3H), 5.25 (s, 2H).

Etapa 6: Preparación de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-benzotiofen-1-ona

En un frasco de fondo redondo de 1000-mL, se colocó una solución de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofeno (20.0 g, 48.39 mmol, 1.00 equiv), ácido trifluoroacético (200 mL), diclorometano (200 mL). Luego H_2O_2 (30 %, 11.3 mL, 3.00 equiv) se añadió en forma de gotas a 0 ^{o}C. La solución resultante se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó por la adición de sulfito de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano (500 mL x 2) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por recristalización a partir de acetato de etilo, que resultó en 15.5 g (75%) de 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-benzotiofen-1-ona como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 428.90 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Preparación de 6-(benciloxi)-3-(4-bromofenoxi)-2-(4-fluorofenil)- benzotiofen-1-ona

En un frasco de fondo redondo de 100-mL, se colocó 4-bromofenol (725.9 mg, 4.20 mmol, 1.00 equiv), 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-benzotiofen-1-ona (1.8 g, 4.19 mmol, 1.00 equiv), carbonato de potasio (1.7 g, 12.30 mmol, 3.00 equiv), N,N-dimetilformamida (15 mL). La solución resultante primero se agitó por 3 horas a 70°C en un baño de aceite y luego se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1: 8). Esto resultó en 1.7 g (78%) de 6-(benciloxi)-3-(4-bromofenoxi)-2-(4-fluorofenil)-benzotiofen-1-ona como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 520.75 $[M+1]^+$.

Etapa 8: Preparación de tert-butilo 4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato

En un frasco de fondo redondo de 25-mL, se colocó 6-(benciloxi)-3-(4-bromofenoxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofeno (50.0 mg, 0.10 mmol, 1.00 equiv), tert-butilo 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (61.2 mg, 0.20 mmol, 2.00 equiv), carbonato de potasio (41.0 mg, 0.30 mmol, 3.00 equiv), etilenglicol dimetil-éter (2 mL), agua (0.5 mL), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (22.9 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv). La solución resultante se agitó por 2 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (v: v = 1: 5). Esto resultó en 40.0 mg (67%) de tert-butilo 4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 608.15 $[M+1]^+$.

Etapa 9: Preparación de 4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

En un frasco de fondo redondo de 25-mL, se colocó tert-butilo 4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato (250.0 mg, 0.41 mmol, 1.00 equiv) y cloruro de hidrógeno/dioxano (5 mL). La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. Esto resultó en 230.0 mg (crudo) de 4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 508.05 $[M+1]^+$.

Etapa 10a: Preparación de *tert*-butilo [2-(2-hidroxietoxi)etoxi]acetato

A una solución agitada y fría de dietilenglicol (3 eq) en N,N-dimetilformamida anhidro [cantidad de di-alcohol (g) ×5mL]se añadió hidruro de sodio (60%, 1.2 eq) en porciones a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, luego se enfrió nuevamente a 0°C, y *tert*-butilo 2-bromoacetato (1eq) se añadió en porciones. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua (cantidad de di-alcohol×10 mL) bajo enfriamiento con hielo-agua y se extrajo con dicloruro de metileno. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó hasta secarse bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente 1-6% metanol en dicloruro de metileno) para producir

el producto deseado como un aceite incoloro (rendimiento 46%). ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (s, 2H), 3.62-3.76 (m, 8H), 2.46 (br, 1H), 1.48 (s, 9H).

Etapa 10b: Preparación de tert-butilo 2-(2-[2-[4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]etoxi]etoxi)acetato

En un frasco de fondo redondo de 50-mL, se colocó 4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (230.0 mg, 0.45 mmol, 1.00 equiv), tert-butilo 2-[2-(2-[[(4-metilbenceno)sulfonil]oxi]etoxi)etoxi]acetato (169.3 g, 452.13 mmol, 1.00 equiv), carbonato de potasio (187.4 g, 1.36 mol, 3.00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL). La solución resultante se agitó por 3 horas a 70°C en un baño de aceite. La mezcla se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3), se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (v: v = 10: 1). Esto resultó en 200.0 mg (62%) de tert-butilo 2-(2-[2-[4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]etoxi]etoxi)acetato como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 710.15 $[M+1]^+$.

Etapa 11: Preparación de tert-butilo 2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetato

En un frasco de fondo redondo de 50-mL, se colocó tert-butilo 2-(2-[2-[4-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-fluorofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]etoxi]etoxi)acetato (200.0 mg, 0.28 mmol, 1.00 equiv), metanol (5 mL), paladio en carbono (150.0 mg). Luego se introdujo hidrógeno. La solución resultante se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 150.0 mg (86%) de tert-butilo 2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetato como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 622.15 $[M+1]^+$.

Etapa 12: Preparación de ácido 2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acético

En un frasco de fondo redondo 20-mL, se colocó tert-butilo 2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetato (150.0 mg, 0.24 mmol, 1.00 equiv), diclorometano (1 mL), ácido trifluoroacético (1 mL). La solución resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 120.0 mg (88%) de 2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acético ácido como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 566.25 $[M+1]^+$.

Etapa 13: Preparación de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-

benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 142)

En un frasco de fondo redondo de 50-mL, se colocó una solución de ácido 2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acético (100.0 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv), (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (78.5 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv), (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (94.0 mg, 1.20 equiv), N,N-diisopropiletilamina (68.5 mg, 0.53 mmol, 3.00 equiv) en N,N-dimetilformamida (1 mL). La solución resultante se agitó por 10 minutos a 0 ^{o}C. La reacción luego se inactivó por la adición de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column; 5 um, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0.05% ácido trifluoroacético y acetonitrilo/metanol =1/1; Detector, UV 254 nm. Esto resultó en 38.0 mg (22%) de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 992.40 $[M+1]^{+}$; ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.40 (m, 4H), 7.15 (m, 6H), 6.92 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.74 (m, 7H), 3.45 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.05 (s, 9H).

Compuesto 147: (2S,4R)-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida

Etapa 1: Preparación de tert-butilo N-[(2S)-1-[(2S,4R)-2-{[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]carbamoil}-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato

A una solución que contiene ácido (2S,4R)-1-((S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (1.75 g, 5.10 mmol) y (S)-4-(1-aminoetil)benzonitrilo hidrocloruro (933.0 mg, 5.10 mmol) en DMF (10.00 ml) a temperatura ambiente se añadió TBTU (2.45 g, 7.64 mmol) y DIPEA (2.70 mL, 15.6 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas y luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla se lavó con agua (3x), salmuera (2x), se filtró a través de un separador de fase universal Biotage y luego se

concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice en un Teledyne Combiflash ISCO eluyendo con MeOH/DCM (0:100 a 7:93) para producir tert-butilo ((S)-1-((2S,4R)-2-(((S)-1-(4-cianofenil)etil)carbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato (2.02 g, 4.27 mmol, 83.8 %). LC/MS (ESI) *m/z*: 473.21 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 3.5, 8.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 3.5, 8.2 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 3.5, 7.0 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 3.1, 7.8 Hz, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.55 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.39-1.47 (m, 12H), 1.05 (d, J = 3.5 Hz, 9H).

Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro

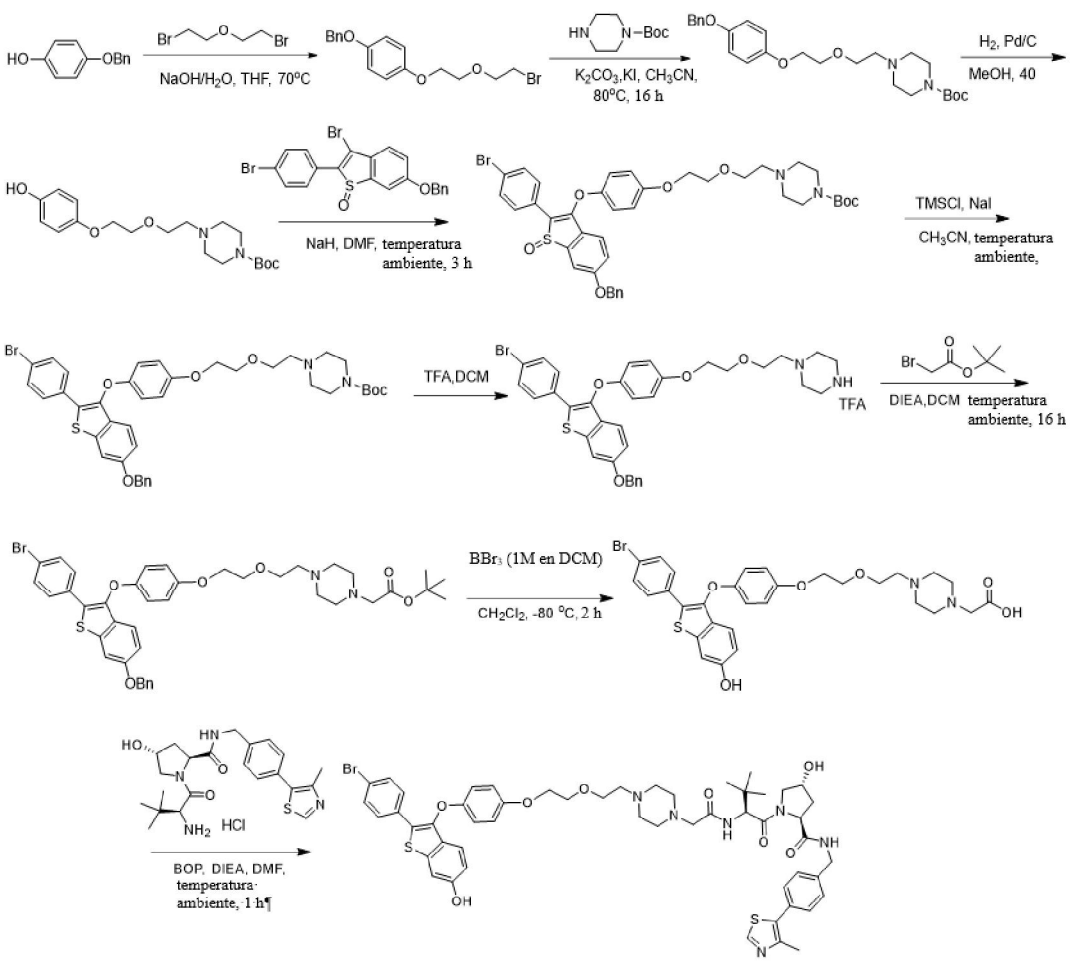
Una solución de tert-butilo ((S)-1-((2S,4R)-2-(((S)-1-(4-cianofenil)etil)carbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato (2.03 g, 4.29 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M) en dioxano (5.93 mL, 171 mmol) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco. El material se diluyó con tolueno y se concentró varias veces y luego se colocó en alto vacío por 30 minutos para producir un sólido blancuzco como (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-N-((S)-1-(4-cianofenil)etil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrocloruro (1.60 g, 3.91 mmol, 91.4 %). LC/MS (ESI) *m/z*: 411.24 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 3H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.93-5.04 (m, 2H), 4.56 (br. s., 1H), 4.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 7.6, 13.1 Hz, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H).

Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (147)

En un frasco de fondo redondo de 50-mL, se colocó una solución de ácido 2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acético (100.0 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv), cloruro de (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida hidrógeno (66.0 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL). Luego (benzotriazol-1-iloxi)tris (dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (94.0 mg, 1.20 equiv), N,N-diisopropiletilamina (68.0 mg, 0.53 mmol, 3.00 equiv) se añadieron a 0 °C. La reacción se agitó por 4 horas y luego se inactivó por la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), y las capas orgánicas se

combinaron. La solución se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD, 5 um, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0.05% ácido trifluoroacético y acetonitrilo/metanol =1/1; Detector, UV 254 nm. Esto resultó en 35.2 mg (22%) de (2S,4R)-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 920.35 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.77 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.74 (m, 7H), 3.45 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.02 (s, 9H).

Compuesto 158: (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[2-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1: Preparación de 1-(benciloxi)-4-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]benceno

En un frasco de fondo redondo de 1000-mL se colocó una solución de 4-(benciloxi)fenol (5 g, 24.97 mmol, 1.00 equiv) en tetrahidrofuran (200 mL), 37%NaOH (200 mL), y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (57.5 g, 247.94 mmol, 10.00 equiv). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 70 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para producir 1-(benciloxi)-4-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]benceno (6.67g, 76%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 350.05 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Preparación de tert-butilo 4-(2-[2-[4-(benciloxi)fenoxi]etoxi]etil)piperazina-1-carboxilato

En un frasco de fondo redondo de 250-mL, se colocó una solución de 1-(benciloxi)-4-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]benceno (2 g, 5.69 mmol, 1.00 equiv) en acetonitrilo (100 mL), tert-butilo piperazina-1-carboxilato (1.79 g, 9.61 mmol, 1.20 equiv), carbonato de potasio (3.31 g, 23.95 mmol, 3.00 equiv), y KI (0.0664 g, 0.05 equiv). La mezcla resultante se agitó por 16 horas a 80 °C en un baño de aceite y luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10:1) para producir tert-butilo 4-(2-[2-[4-(benciloxi)fenoxi]etoxi]etil)piperazina-1-carboxilato (2.48g, 95%) como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 456.26 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Preparación de tert-butilo 4-[2-[2-(4-hidroxifenoxi)etoxi]etil]piperazina-1-carboxilato

A una solución de tert-butilo 4-(2-[2-[4-(benciloxi)fenoxi]etoxi]etil)piperazina-1-carboxilato (2.48 g, 5.43 mmol, 1.00 equiv) en 50 mL MeOH se añadió Pd/C (10%, 1.0 g) bajo una atmósfera de nitrógeno en a frasco de fondo redondo de 100 ml. El frasco se desgasificó y se enjuagó con hidrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a 40 °C por 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un balón de hidrógeno, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10:1) para producir tert-butilo 4-[2-[2-(4-hidroxifenoxi)etoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (1.6g, 80%) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 366.22 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Preparación de tert-butilo 4-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-oxo-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazina-1-carboxilato

En un frasco de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de tert-butilo 4-[2-[2-(4-hidroxifenoxi)etoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1.36 mmol, 1.00 equiv) en N,N-

dimetilformamida (30 mL). Esto se siguió por la adición de hidruro de sodio (56.6 mg, 2.36 mmol, 2.30 equiv) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 minutos. A esta mezcla se añadió 6-(benciloxi)-3-bromo-2-(4-bromofenil)-benzotiofen-1-ona (450 mg, 0.92 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó por 16 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 10/1 a 8/1) para producir tert-butilo 4-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-oxo-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (916mg, 87%) como un aceite crudo amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 774.20 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Preparación de tert-butilo 4-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato

En un frasco de fondo redondo de 100-mL, se colocó tert-butilo 4-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-oxo-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (916 mg, 1.25 mmol, 1.00 equiv), NaI (1882.5 mg, 10.00 equiv), TMSCl (406.6 mg, 3.74 mmol, 3.00 equiv) en 40 mL de acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = (10/1 a 8/1) para producir tert-butil4-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (147mg, 16%) como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 758.20 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Preparación de 1-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazina

En un frasco de fondo redondo de 50-mL, se colocó una solución de tert-butilo 4-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (147mg, 0.19 mmol, 1.00 equiv) en diclorometano (10 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL). La solución resultante se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazina; 2,2,2-trifluoroacetaldehído (920 mg) como un aceite crudo amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 658.15 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Preparación de tert-butilo 2-(4-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acetato

En un frasco de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de 1-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazina en acetonitrilo (20 mL), DIEA

(2.0 mL), y tert-butilo 2-bromoacetato (619.1 mg, 3.17 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó por 3 h a temperatura ambiente y luego se evaporó. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo. Esto resultó en tert-butilo 2-(4-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acetato (280mg, 39%) como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 772.22 $[M+1]^+$.

Etapa 8: Preparación de ácido 2-(4-[2-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acético

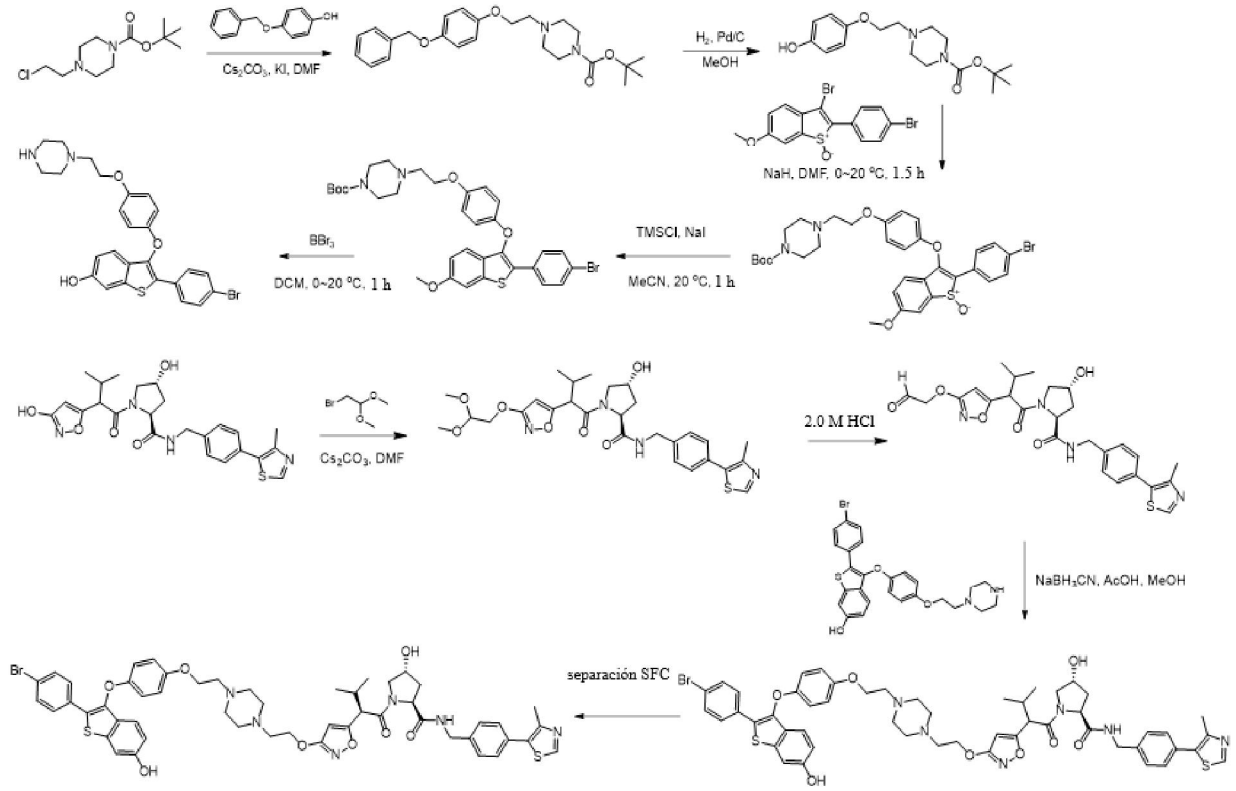
En un frasco de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de tert-butilo 2-(4-[2-[2-(4-[[6-(benciloxi)-2-(4-bromofenil)-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acetato (266 mg, 0.34 mmol, 1.00 equiv) en diclorometano (30 mL). Esto se siguió por la adición de BBr_3 (10 mL) en forma de gotas con agitación a -70 °C. La solución resultante se agitó por 4 h a -70 °C. La reacción luego se inactivó por la adición de agua. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa y resultó en 2-(4-[2-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acético ácido (147mg, 68%) como aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 626.11 $[M+1]^+$.

Etapa 9: Preparación de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[2-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 158)

En un frasco de fondo redondo de 50-mL, se colocó una solución de ácido 2-(4-[2-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acético (50 mg, 0.08 mmol, 1.00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 mL). A esta solución se añadió (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 (37.3 mg, 0.09 mmol, 1.00 equiv), BOP (35.3 mg, 1.00 equiv), y DIEA (2 mL). La mezcla se agitó por 1 hora a 0 °C en un baño de agua/hielo. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 um, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0.1% ácido fórmico) y acetonitrilo (32.0% a 52.0% acetonitrilo en 8 min); Detector, UV 254nm. Esto resultó en (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[2-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-

1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (31.3mg, 38%) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1038.30/1040.30 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.862 (s, 1H), 8.323 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 5H), 4.63-4.31 (m, 5H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 5H), 3.18-3.07 (m, 7H), 2.71-2.62 (m, 3H), 2.45-2.40 (m, 3H), 2.29-2.03 (m, 2H) , 1.28-1.27 (m, 1H), 1.01-0.99 (m, 9H).

Compuesto 164: (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(2-(4-((2- (4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1: Preparación de tert-butil4-[2-(4-benciloxifenoxi)etil]piper azina -1-carboxilato

A una solución de tert-butilo 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato (1.00 g, 4.02 mmol, 1.00 *eq*), 4-benciloxifenol (965 mg, 4.82 mmol, 1.20 *eq*) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de cesio (1.57 g, 4.82 mmol, 1.20 *eq*) y yoduro de potasio (66 mg, 0.4 mmol, 0.10 *eq*) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 80 °C por 10 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) y LC/MS mostró que la mayoría del material de partida se consumió. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al

vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 3/1) para proporcionar tert-butilo 4-[2-(4-benciloxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (1.4 g, 3.39 mmol, 84% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.29 (m, 5H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 4H), 2.80 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de tert-butilo 4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]piper azina-1-carboxilato

A una solución de tert-butilo 4-[2-(4-benciloxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (1.40 g, 3.39 mmol, 1.00 *eq*) en metanol (20 mL) se añadió paladio en carbono (200 mg, 10% de pureza) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 Psi) a 20 °C por 4 horas. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 1/1) mostró que la mayoría del material de partida se consumió. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó y se secó al vacío para proporcionar tert-butilo 4-[2- (4-hidroxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (1 g, 3.07 mmol, 90% de rendimiento, 99% de pureza como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (s, 4H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 5H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H), 1.46 (s, 9H).

Etapa 3: Preparación de tert-butilo 4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-metoxi -1-oxidobenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato

A una solución de tert-butilo 4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato (234 mg, 0.72 mmol, 1.00 *eq*) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió NaH (29 mg, 0.72 mmol, 60% de aceite mineral, 1.00 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 0.5 hora. Luego 3-bromo-2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido-benzotiofen-1-io (300 mg, 0.72 mmol, 1.00 *eq*) se añadió, y la mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. LC/MS mostró que se completó la reacción y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido-benzotiofen-1-io-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (430 mg, 0.66 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/z*: 657.5 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.05 - 6.89 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 2.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.47 (s, 9H).

Etapa 4: Preparación de tert-butilo 4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6- metoxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato

A una solución de tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-1-óxido-benzotiofen-1-io-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (370 mg, 0.56 mmol, 1.00 *eq*) en acetonitrilo (6 mL) se añadió yoduro de sodio (254 mg, 1.69 mmol, 3.00 *eq*) y trimetilclorosilano (123 mg, 1.13 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. LC/MS mostró que la reacción se completó y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se inactivó con sulfito de sodio saturado (2 mL), se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (350 mg, crudo) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/z*: 639.0 $[M+1]^+$.

Etapa 5: Preparación de 2-(4-bromofenil)-3-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi) fenoxi)benzo[b]tiofen-6-ol

A una solución de tert-butilo 4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-metoxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (350 mg, 0.55 mmol, 1.00 *eq*) en diclorometano (6 mL) se añadió boro tribromuro (410 mg, 1.64 mmol, 0.16 mL, 3.00 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (5 mL) a 0 °C, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(4-bromofenil)-3-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenoxi]benzotiofen-6-ol (250 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/z*: 527.0 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 4H), 6.83 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 4H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.45 - 2.34 (m, 1H).

Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-(2-(3-(2,2-dimetoxietoxi)isoxazol -5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida

A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-1-[2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanoil]-N- [[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (220 mg, 0.45 mmol, 1.00 *eq*) y 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (153 mg, 0.91 mmol, 2.00 *eq*) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió carbonato de cesio (296 mg, 0.91 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C por 3 horas. La mezcla se vertió en salmuera (50 mL), y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir (2S,4R)-1-[2-[3-(2,2-dimetoxietoxi)isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (220 mg, crudo) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/z*: 573.2 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-(2-oxoetoxi)isoxazol-5-il)butanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida

A una solución de (2S,4R)-1-[2-[3-(2,2-dimetoxietoxi)isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (200 mg, 0.35 mmol, 1.00 *eq*) en dioxano (2 mL) se añadió ácido hidroclórico (2.0 M, 2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C por 3 horas. La mezcla se diluyó con salmuera (30mL), se ajustó el pH a 7.0 ~ 8.0 con carbonato de sodio sólido, y luego se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-[3-(2-oxoetoxi)isoxazol-5-il]butanoil]-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (160 mg, crudo) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (ESI) *m/z*: 527.1 $[M+1]^+$.

Etapa 8: Preparación de (2S,4R)-1-(2-(3-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida

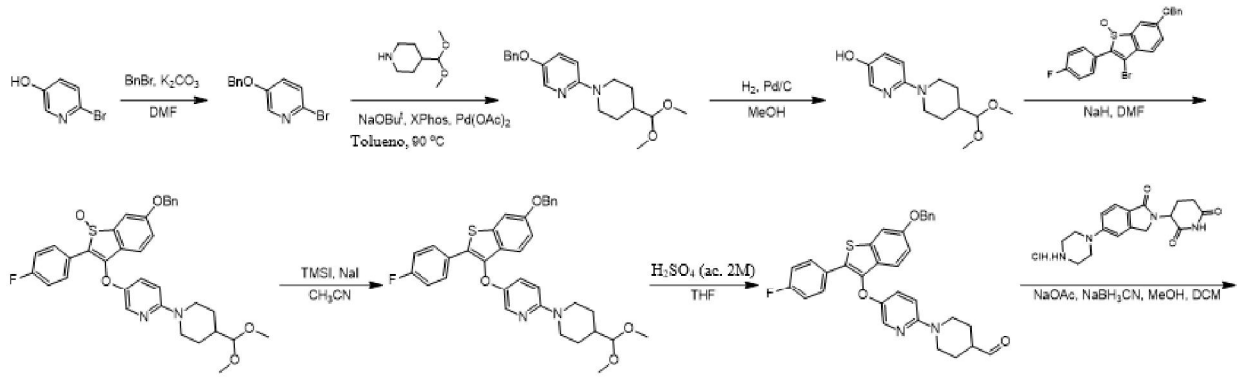
A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-[3-(2-oxoetoxi)isoxazol-5-il]butanoil]-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (160 mg, 0.30 mmol, 1.00 *eq*) y 2-(4-bromofenil)-3-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenoxi]benzotiofen-6-ol (184 mg, 0.30 mmol, 1.00 *eq*, sal de hidrobromuro) en metanol (5 mL) se añadió ácido acético (5 mg, 0.06 mmol, 0.20 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora. Luego se añadió sodio cianoborohidruro (38 mg, 0.60 mmol, 2.00 *eq*). La mezcla resultante se agitó a 20 °C por otras 14 horas. La solución resultante se vertió en bicarbonato de sodio saturado solución (50 mL), y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-55%, 7.8 min) para producir (2S,4R)-1-(2-(3-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-

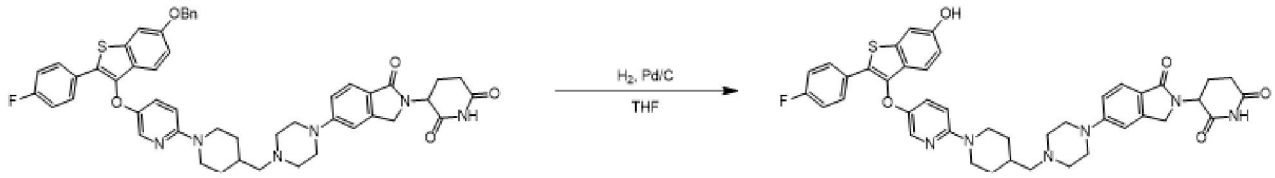
5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (85 mg, 0.08 mmol, 27% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1037.1 $[M+1]^+$.

Etapa 9: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 164)

(2S,4R)-1-[2-[3-[2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (85 mg, 0.08 mmol, 1.00 *eq*) se separó por SFC (columna: OD, 250 mm x 50 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 60%-60%, 3.3 min cada corrida, 70 min total) para producir (2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-[2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (19 mg, 0.018 mmol, 56% de rendimiento, 99% de pureza) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[2-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (50 mg, 0.46 mmol, 93% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1037.3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR para el Compuesto 164 (400MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 6H), 7.22 -7.19 (m, 2H), 6.92 -6.79 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 6H), 3.90 - 3.68 (m, 5H), 3.20 - 2.74 (m, 12H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 2.10 - 2.08 (m, 1H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Compuesto 232: 3-[5-[4-[[1-[5-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona





Etapa 1: Preparación de 5-benciloxi-2-bromo-piridina

A una solución de 6-bromopiridin-3-ol (2 g, 11.49 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (3.18 g, 22.99 mmol, 2 eq) y bromuro de bencilo (2.16 g, 12.64 mmol, 1.5 mL, 1.1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C por 2 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo : acetato de etilo = 3:1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 1:0 a 50:1). El Compuesto 5-benciloxi-2-bromo-piridina (2.6 g, 9.84 mmol, 86% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.14 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 6H), 7.16 (dd, J=3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de 5-benciloxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina

A una solución que contiene 5-benciloxi-2-bromo-piridina (2.4 g, 9.09 mmol, 1 eq), 4-(dimetoximetil)piperidina (2.67 g, 13.63 mmol, 1.5 eq, HCl) en tolueno (20 mL) se añadió sodio tert-butóxido (2.62 g, 27.26 mmol, 3 eq), XPhos (866 mg, 1.82 mmol, 0.2 eq) y acetato de paladio (306 mg, 1.36 mmol, 0.15 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C por 16 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se vertió agua (50 mL) en la mezcla y se agitó por 1 minuto. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con diclorometano y metanol (10/1, 50 mL x 2). El Compuesto 5-benciloxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina (2.95 g, 8.61 mmol, 95% de rendimiento) se confirmó por ^{1}H NMR como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) *δ:* 7.98 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 5H), 7.18 (dd, J=3.2, 9.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.06 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.67(s, 6H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 1.95 - 1.64 (m, 5H), 1.45 - 1.33 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridin-3-ol

A una solución de 5-benciloxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina (3 g, 8.76 mmol, 1 eq) en metanol (15 mL) se añadió paladio (10%) en catalizador de carbono activado (300 mg). La mezcla se agitó a 20 °C por 12 h bajo hidrógeno (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 3:1). El compuesto deseado 6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridin-3-ol (1.54 g, 6.10 mmol, 70% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.83 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=3.2, 9.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 3.37 (s, 6H), 2.72 (dt, J=2.0, 12.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 3H), 1.47 - 1.30 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de 5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)-1-óxido-benzotiofen-1-io-3-il]oxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina

A una solución de 6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridin-3-ol (176 mg, 0.70 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió hidruro de sodio (34 mg, 0.84 mmol, 60% en aceite mineral, 1.2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 0.5 hora, luego a la mezcla se añadió 6-benciloxi-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1-óxido-benzotiofen-1-io (300 mg, 0.70 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 1 hora. La reacción se inactivó por adición de solución de cloruro de amonio saturado (10 mL) a 20 °C, y luego se diluyó con agua 10 mL y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 3/1). El compuesto deseado 5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)-1-óxido-benzotiofen-1-io-3-il]oxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina (350 mg, 0.58 mmol, 83% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

Etapa 5: Preparación de 5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina

A una solución de 5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)-1-óxido-benzotiofen-1-io-3-il]oxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina (350 mg, 0.58 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (4 mL) se añadió trimetilclorosilano (190 mg, 1.75 mmol, 3 eq) y yoduro de sodio (262 mg, 1.75 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C por 1 hora y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas primero se lavaron con sulfito de sodio anhidro (40 mL), luego se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se llevó a la siguiente

etapa sin purificación adicional. El compuesto deseado 5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina (320 mg, 0.55 mmol, 94% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 585.1 $[M+1]^+$.

Etapa 6: Preparación de 1-[5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]piperidina-4-carbaldehído

A una solución de 5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina (320 mg, 0.55 mmol, 1 eq) en tetrahidrofuran (11 mL) se añadió ácido sulfúrico (2 M, 11 mL, 40 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 0.5 hora. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y un pico principal y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se inactivó por adición de bicarbonato de sodio saturado solución para ajustar pH a 7~8, y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto deseado 1-[5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]piperidina-4-carbaldehído (270 mg, 0.5 mmol, 92% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 539.1 $[M+1]^+$.

Etapa 7: Preparación de 3-[5-[4-[[1-[5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (176 mg, 0.48 mmol, 1 eq, HCl sal) en diclorometano (2 mL) y alcohol de metilo (2 mL) se añadió acetato de sodio (158 mg, 1.93 mmol, 4 eq). La mezcla se agitó a 20 °C por 0.5 h. Luego a la mezcla se añadió 1-[5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]piperidina-4-carbaldehído (260 mg, 0.48 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C por 0.5 hora seguido por la adición de sodio cianoborohidruro (60 mg, 0.97 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 2 horas. LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y un pico principal y se detectó MS deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM: MeOH = 10:1). El compuesto deseado 3-[5-[4-[[1-[5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (300 mg, 0.32 mmol, 65% de rendimiento, 89% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 851.1$[M+1]^+$.

Etapa 8: Preparación de 3-[5-[4-[[1-[5-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (Compuesto 232)

A una solución de 3-[5-[4-[[1-[5-[6-benciloxi-2-(4-fluorofenil)benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (300 mg, 0.31 mmol, 1 eq) en tetrahidrofuran (10 mL) se añadió paladio (10%) en catalizador de carbono activado (30 mg). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C por 1 hora bajo hidrógeno (15 psi). A la mezcla se añadió alcohol de etilo (5 mL), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C bajo hidrógeno (15 psi) por 18 horas. La mezcla resultante se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm, 10 um; fase móvil: [agua (0.225% ácido fórmico)-ACN]; B%: 18%-38%, 10 min). El compuesto deseado 3-[5-[4-[[1-[5-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (126.0 mg, 0.15 mmol, 49% de rendimiento, 98% de pureza, formato) se obtuvo como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 761.3 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ 10.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 7.11 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.84 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 7H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 3H), 1.16 - 1.00 (m, 2H).

EJEMPLOS

Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por ambos ^{1}H-NMR y la pureza se analizó mediante LC/MS bajo la longitud de onda de 214 y 254 nM con detección UV como se describe más abajo. La pureza de cada compuesto en las Tablas 1-5 fue superior al 90 %. El peso molecular observado de LC/MS en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3 como $[M+H]^+$. Además, los métodos sintéticos usados para preparar los compuestos individuales se enumeran en las Tablas 1-3.

Todos los experimentos de RMN se registraron en el espectrómetro Bruker Mercury Plus 400 NMR equipado con una sonda Bruker 400 BBFO a 400 MHz para RMN de protón o en el espectrómetro Bruker Mercury Plus 300 RMN equipado con una sonda Bruker 300 BBFO a 300 MHz para RMN de protón. Todos los solventes deuterados contenían, típicamente, tetrametilsilano 0.03 % a 0.05 % v/v, que se usó como señal de referencia (establecido en δ 0.00 para ambos ^{1}H y ^{13}C).

Los análisis de LC-MS se realizaron en una máquina SHIMADZU LC-MS que consta de un sistema UFLC 20-AD y un detector LCMS 2020 MS. La columna usada fue una Shim-pack XR-ODS, 2.2 μm, 3.0 x 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, que comenzó con 95 % de A (A: 0.05 % de TFA en agua) y terminó con 100 % de B (B: 0.05 % de TFA en acetonitrilo) durante 2.2 minutos con un tiempo de corrida total de 3.6 minutos. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal a 1.0 mL/min. El detector de matriz de diodos se escaneó de 200-400 nm. El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente de iones por electro spray (ES) que funcionó en modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas se escaneó entre *m/z* 90-900 con un tiempo de escaneo de 0.6 s.

Las moléculas quiméricas se evaluaron por su unión a la diana en las células T47D mediante el uso del kit comercial del ensayo del gen reportero de luciferasa ERE. En el ensayo, se incluyó FBS al 10 % y se midió el nivel de estrógeno para que fuera 10 pM. La unión a la diana se expresó como IC_{50} en la supresión de la señalización inducida por estrógenos y el resultado se enumeró en las Tablas 1-3.

Los compuestos preparados en esta solicitud se analizaron, además, para determinar la degradación del ERα en células MCF7 y T47D. La Figura 2 muestra el resultado de la degradación con el compuesto seleccionado y demuestra el mecanismo de degradación a través de la vía mediada por la ligasa E3 cereblon.

Ensayo de Luciferasa ERE para los compuestos en la Tabla 1-3.

Las células T47D-KBluc (ATCC núm. CRL_2865, células de cáncer de mama humana T47D transfectadas establemente con un elemento sensible al estrógeno/promotor/gen reportero luciferasa) se sembraron en placas blancas opacas de 96 pocillos en medio de crecimiento RPMI suplementado con 10 % de suero bovino fetal y se dejaron adherir durante toda la noche en una incubadora humidificada a 37°C. Al día siguiente, las células se trataron con los PROTAC en una curva de concentración de 12 puntos (la concentración final superior de 300 nM con concentraciones posteriores que eran 3 veces menor con 2 pM como la concentración más baja en el ensayo). Cada PROTAC se evaluó independientemente en dos experimentos en placas de 96 pocillos. Después de 24 horas, se retiraron los medios y se añadió tampón de lisis a los pocillos. Después de la lisis, se añadió sustrato de ensayo de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, Madison WI) y la actividad de luciferasa se midió mediante el uso de un lector de placas Cytation 3

(TioTek)™, Winooski, VT). Cada compuesto se analizó por duplicado y la actividad se calculó como IC50 mediante el uso del programa informático GraphPad Prism (San Diego, CA).

Ensayo de degradación del receptor de estrógeno alfa (ERα) en células MCF-7 mediante el uso del método de transferencia Western para la Tabla 4.

Los degradadores de ERα novedosos ilustrativos se evaluaron para determinar su actividad en la degradación de ERα en células MCF-7 mediante transferencia Western. El ensayo se realizó en presencia de suero bovino fetal (FBS) 10 % o un alto porcentaje de suero humano o de ratón. Los protocolos del ensayo de transferencia Western se describen más abajo, que proporcionan resultados comparables.

Las células MCF7 se cultivaron en DMEM/F12 con 10 % de suero bovino fetal y se sembraron a 24,000 células por pocillo en 100 µl en placas de cultivo de tejido transparentes de 96 pocillos. Al día siguiente, las células se trataron con PROTAC en una curva de concentración de 7 puntos, con 100 nM como la concentración máxima y las diluciones en serie para hacer las otras concentraciones (30 nM, 10 nM, 3 nM, 1 nM y 0.3 nM). En todas las concentraciones, DMSO 0.01 % es la concentración final en el pocillo. Al día siguiente, las placas se aspiran, se lavan con 50 µl de PBS frío. Las células se lisaron con 50 µl/pocillo 4°C Tampón de Lisis Celular (Catálogo # 9803; Cell Signaling Technology, Danvers, MA) (Tris-HCL 20 mM (Ph 7.5), NaCl 150 mM, Na_2EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Tritón 1 %, pirofosfato de sodio a 2.5 mM, B-glicerofosfato 1 mM, vanadato de sodio 1 mM, leupeptina a 1 ug/mL). Los lisados se clarificaron a 16,000 x g durante 10 minutos, y 2 µg de proteína se sometió a análisis de SDS-PAGE y seguido por inmunotransferencia de acuerdo con protocolos estándar. Los anticuerpos usados fueron ERα (Cell Signaling Technologies Catálogo #8644), y Tubulina (Sigma Catálogo #T9026; St. Louis, MO). Los reactivos de detección fueron el sustrato Clarity Western ECL (Bio-Rad Catálogo #170-5060; Hercules, CA).

Alternativamente, las células MCF7 se cultivaron en DMEM/F12 con 10 % de suero bovino fetal y se sembraron a 24,000 células por pocillo en 500 µl en placas de cultivo de tejido transparentes de 24 pocillos. Al día siguiente, las células se trataron con los PROTAC en una curva de concentración de 5 puntos (100 nM, 33 nM, 11 nM, 3,7 nM, y 1.2 nM) en presencia de DMSO al 0.01 %. Después de 72 horas, los pocillos se aspiran y se lavan con 500 µl de PBS. Las células se lisan con 100 µl/pocillo 4°C de Tampón de Lisis Celular (Catálogo# 9803; Cell Signaling Technology, Danvers, MA) (Tris-HCL 20mM (pH 7.5), NaCl 150 mM, Na_2EDTA 1 mM, EGTA 1

mM, Triton 1 %, pirofosfato de sodio 2.5 mM, B-glicerofosfato 1 mM, vanadato de sodio 1 mM, leupeptina a 1 ug/mL). Los lisados se clarificaron a 16,000 x g durante 10 minutos, y 2 µg de proteína se sometió a análisis de SDS-PAGE y seguido por inmunotransferencia de acuerdo con protocolos estándar. Los anticuerpos usados fueron ERα (Cell Signaling Technologies Catálogo #8644), y Tubulina (Sigma Catálogo #T9026; St. Louis, MO). Los reactivos de detección fueron el sustrato Clarity Western ECL (Bio-Rad Catálogo #170-5060; Hercules, CA).

Ensayo de degradación del receptor de estrógeno-alfa (ERα) en células T47D mediante el uso de un método de transferencia Western.

Se usó el mismo protocolo que se describió anteriormente con células MCF7, excepto que las células T47D se usaron en lugar de las células MCF7.

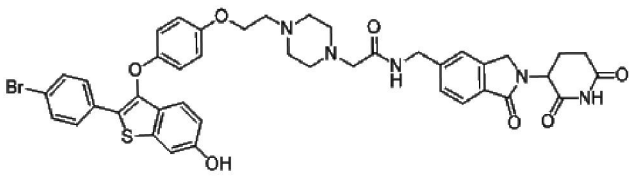
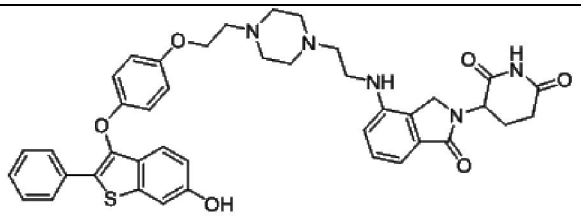
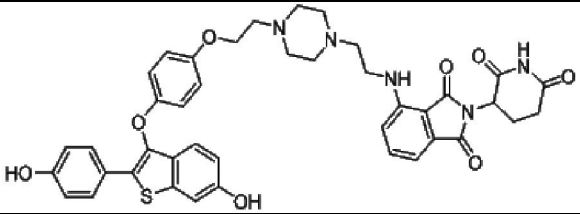
Ensayo de degradación del receptor de estrógeno alfa (ERα) mediante el uso del Ensayo In-Cell Western™ para la Tabla 5.

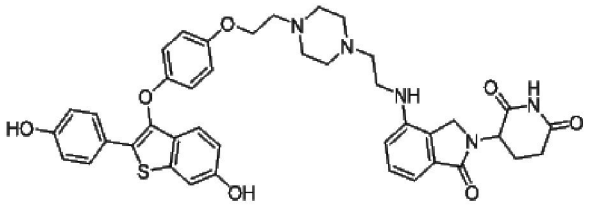
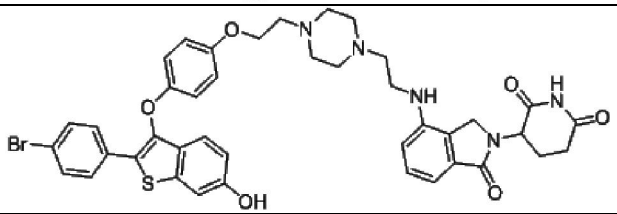
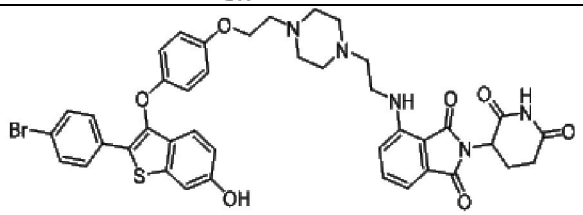
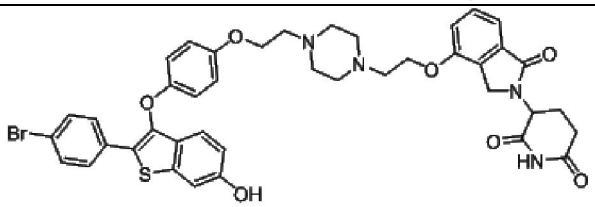
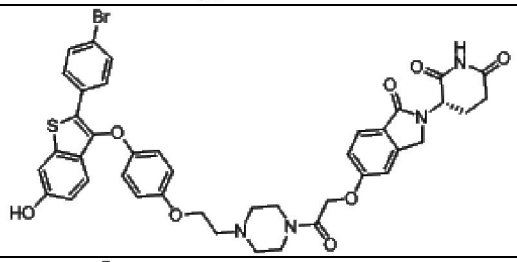
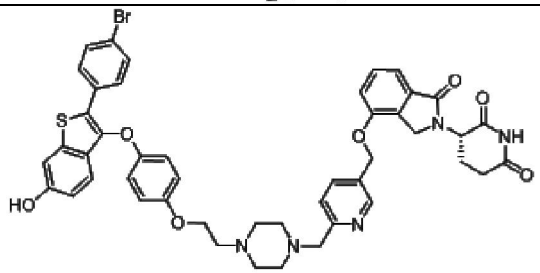
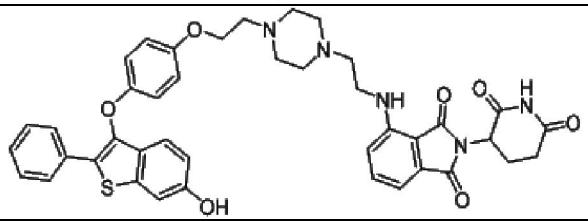
La degradación de ERα por los compuestos reivindicados se determinó en células MCF7 mediante el uso de un ensayo In-Cell Western™. Brevemente, las células MCF7 se sembraron en placas de 96 pocillos (2000 células por pocillo en 100 µl de medio) y se incubaron en 37ºC bajo una atmósfera de 5 % CO_2 en una incubadora humidificada durante toda la noche. Cien (100) µl de medio que contiene el compuesto de prueba (a concentración 2x) se agregó a los pocillos apropiados para proporcionar 11 concentraciones que disminuyen en serie (concentración final superior, 1 µM después 3 veces menos para las siguientes 10 concentraciones); se añadió, además, un control vehículo (DMSO) para cada compuesto. Para cada experimento, todos los compuestos se ensayaron en placas duplicadas. Las células se incubaron después durante 3 o 5 días en el ambiente mencionado anteriormente. El ensayo se terminó mediante la eliminación de los medios, un lavado único con PBS frío y la adición de 50 µl de paraformaldehído (PFA: 4 % en PBS). Después de 15 minutos en PFA a temperatura ambiente, las células se permeabilizaron en solución salina tamponada con Tris-fosfato con Tween (0.1 %) (TBST) suplementado con Triton X-100 (0.5 %) durante 15 minutos. Después las células se bloquearon en BSA (TBST con BSA, 3 %) durante una hora. Se añadieron anticuerpos primarios para la detección de ERα (monoclonal de conejo, 1:1000, Cell Signaling Technology Catálogo #8644) y tubulina (monoclonal de ratón, 1:5000, Sigma Catálogo #T6074) en TBST con BSA (3 %). Las células se incubaron durante la noche a 4ºC. Las células se lavaron después tres veces con TBST a temperatura ambiente y después se incubaron con anticuerpos secundarios anti-conejo y anti-ratón marcados con fluorescencia

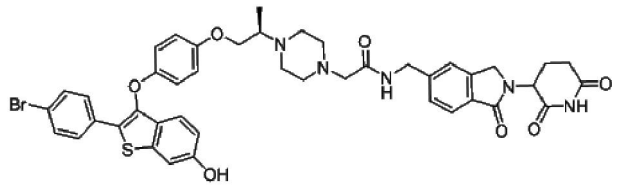
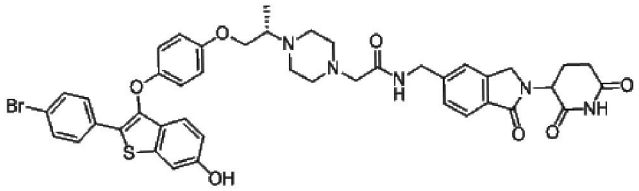
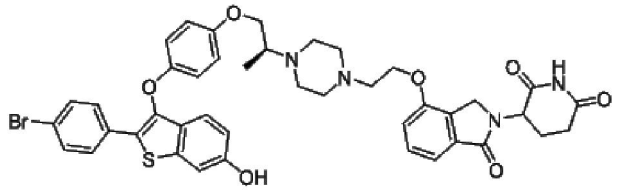
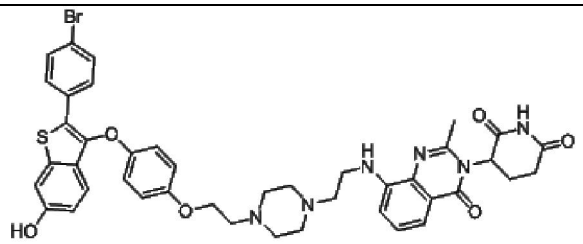
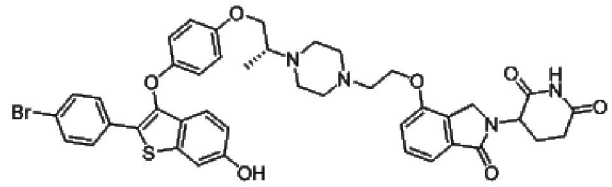
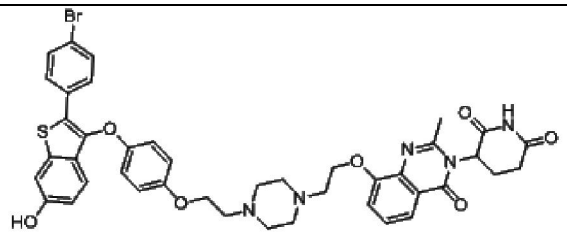
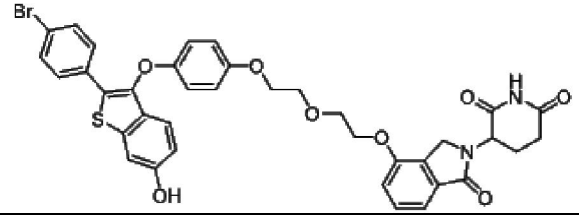
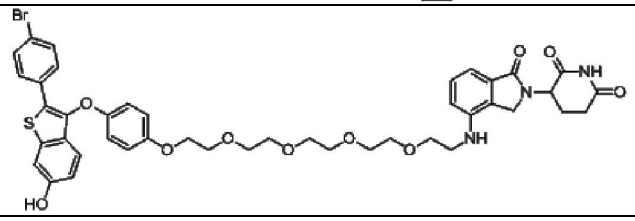
(IRDye®; LI-COR; Lincoln, NE) en tampón de bloqueo LI-COR (Catálogo #927-50000) durante una hora a temperatura ambiente. Después de 3 lavados con TBST, el tampón se retiró y las placas se leyeron en un Odyssey® Sistema de obtención de imágenes infrarrojas (LI-COR®; Lincoln, NE) a 700 nm y 800 nm. Mediante el uso del programa informático comercial (ImagEstudio™; LI-COR, Lincoln, NE), se cuantificó la intensidad de tinción para ERα y tubulina en cada pocillo y se exportó para su análisis. Para cada punto de datos, la intensidad de ERα se normalizó con respecto a la intensidad de tubulina y para cada compuesto todos los valores de intensidad normalizada se normalizaron con respecto al control de vehículo. Los valores de DC_{50} y $D_{Máx}$ se determinaron después de un ajuste de la curva de 4 parámetros de la IC_{50} mediante el uso del módulo de respuesta a la dosis de ACAS (McNeil & Co Inc.).

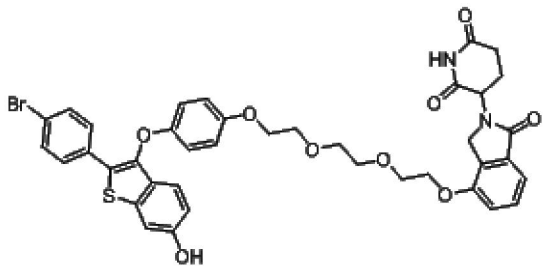
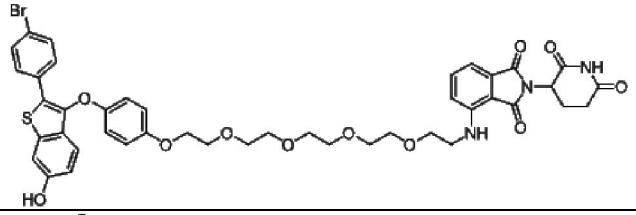
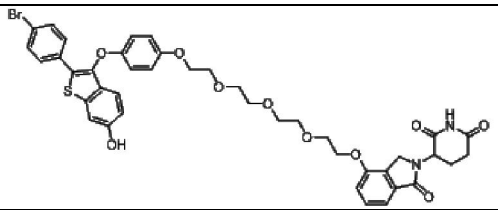
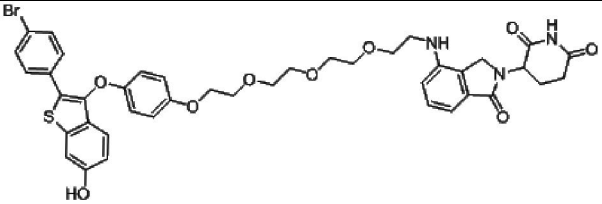
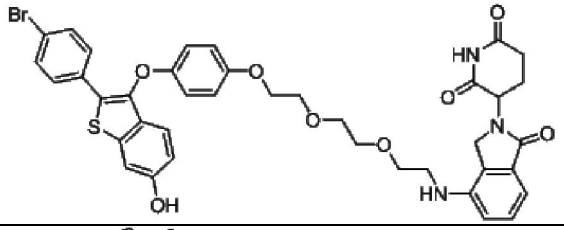
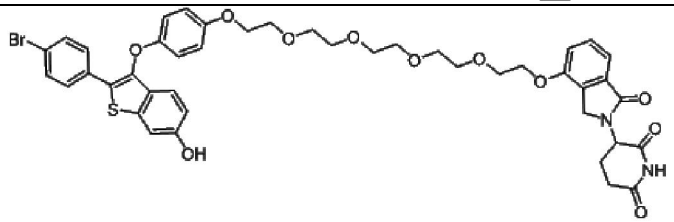
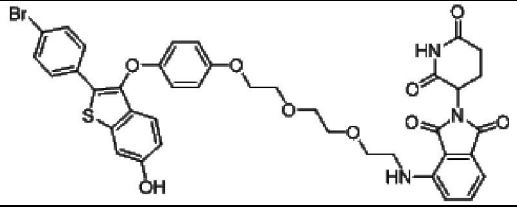
Los siguientes PROTAC demostraron la degradación de la proteína diana cuando se evaluaron en las condiciones descritas anteriormente:

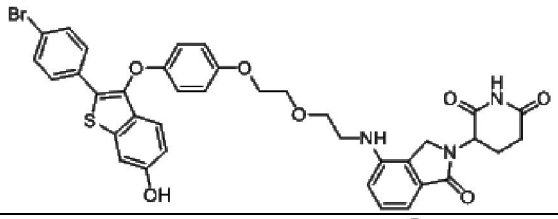
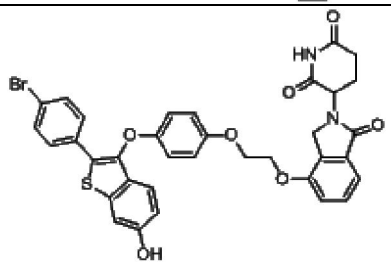
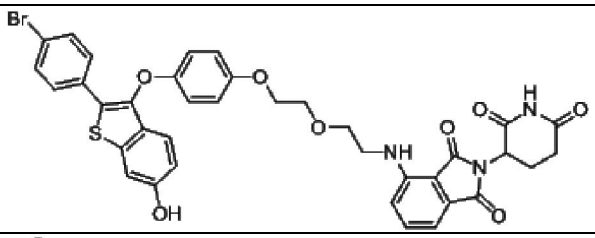
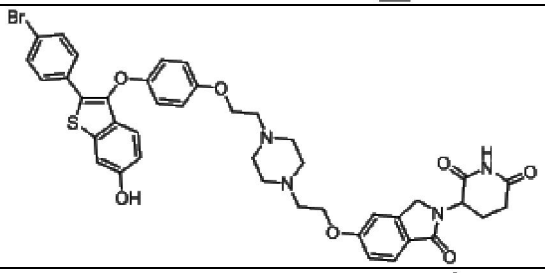
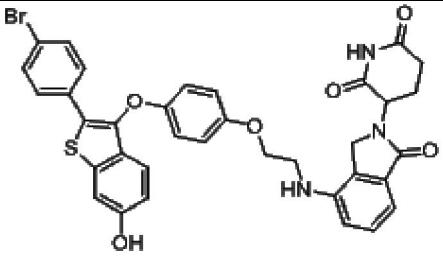
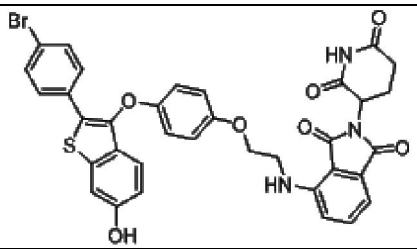
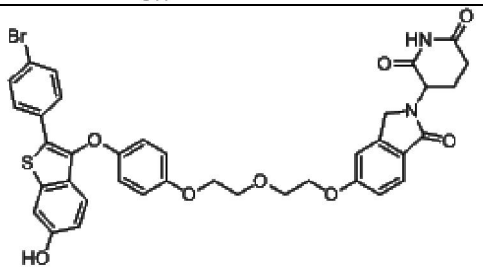
Tabla 1. Actividad, caracterización y métodos sintéticos de los PROTAC de ER derivados de benzotiofeno centrados en cereblon

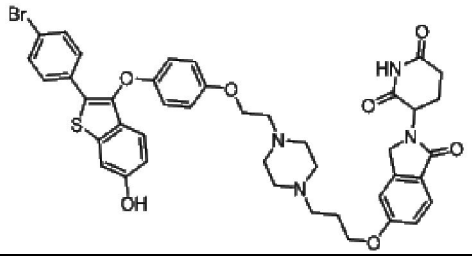
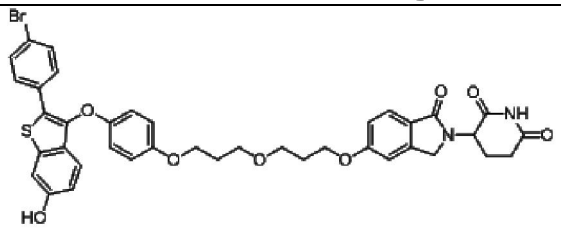
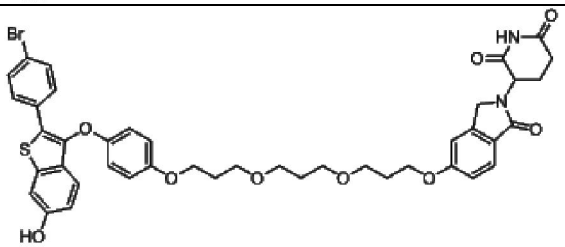
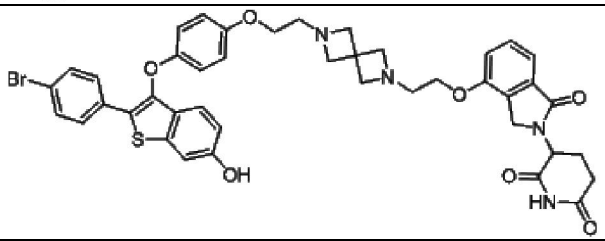
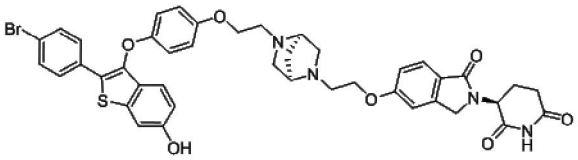
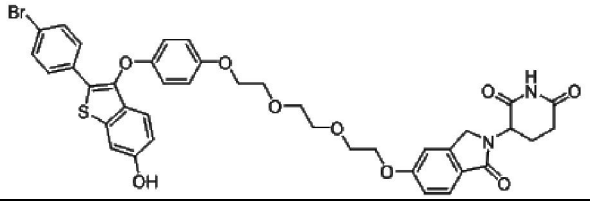
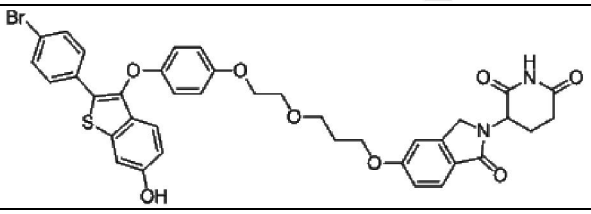
Ex. #	Estructura	Luciferasa ER-α IC50 (nM)	*Obsd $[M+H]^+$	Método Sintético
1		12.7	838.1, 840.1	Esquema 14
2		0.36	732.2	Esquema 15
3		0.14	762.2	Esquema 16

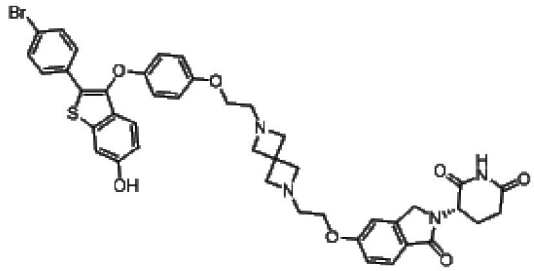
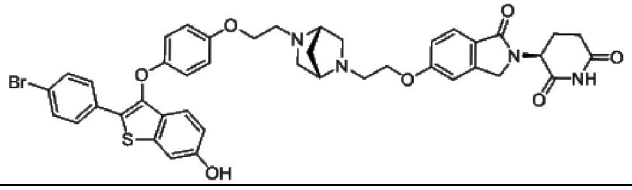
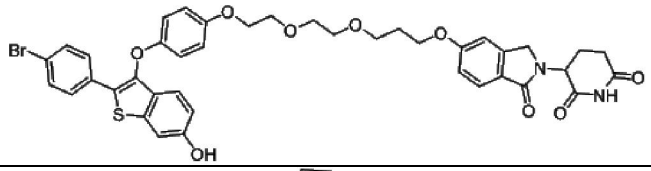
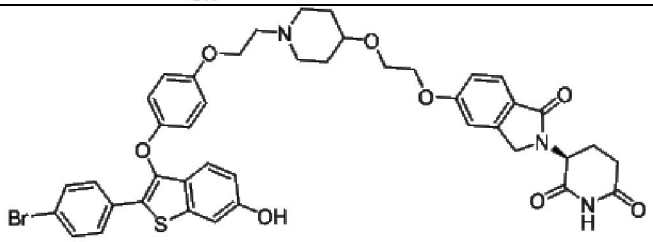
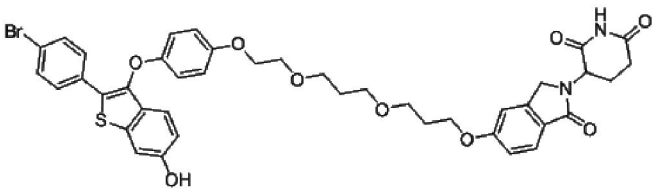
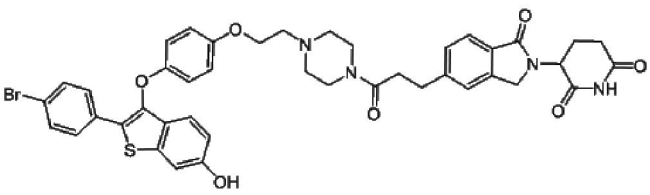
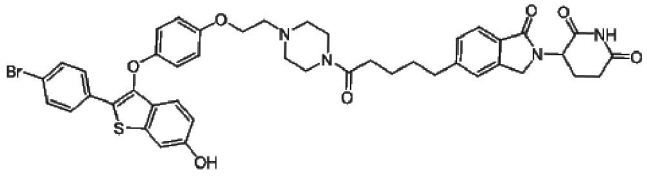
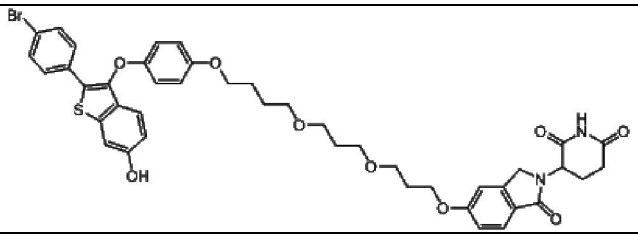
4		0.09	748.3	Esquema 15
5		0.9	810.1, 812.2	Esquema 15
6		1.3	824.1, 826.1	Esquema 16
7		1.1	811.2, 813.2	Esquema 17
8		1.9	825.2, 827.0	Esquema 18
9		2.9	888.2, 890.1	Esquema 19
10		0.63	746.2	Esquema 15

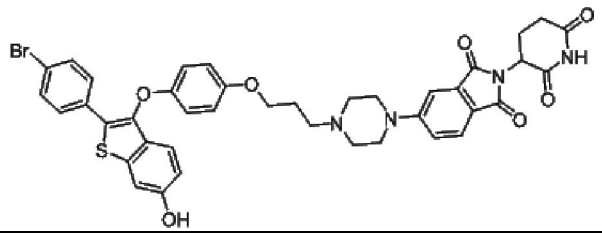
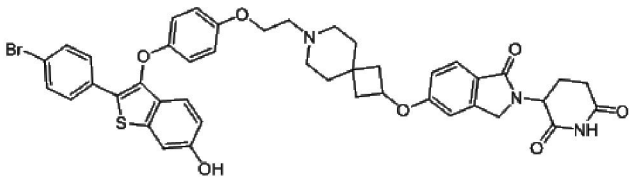
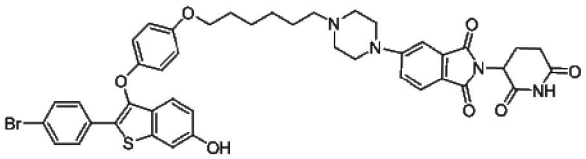
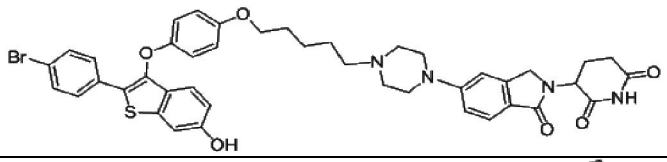
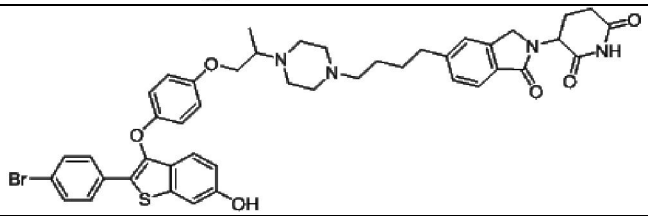
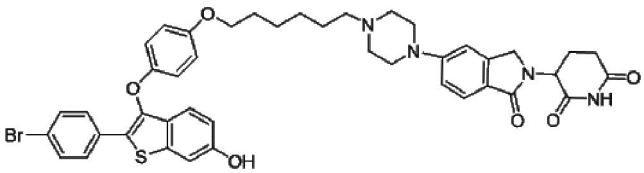
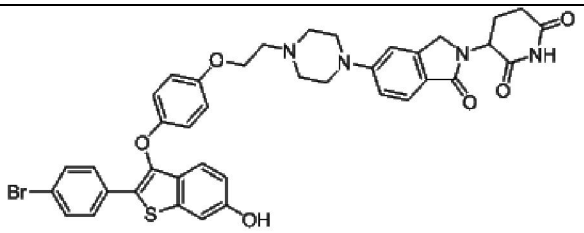
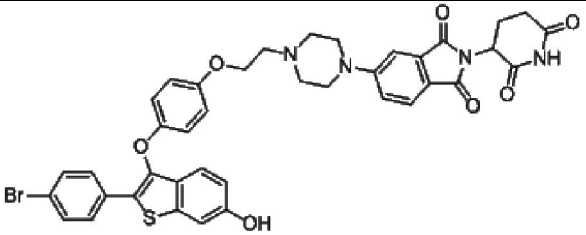
11		2.6	852.2, 854.2	Esquema 14
12		2.5	852.2, 854.2	Esquema 14
13		1.3	825.2, 827.2	Esquema 20
14		17.7	837.2, 839.2	Esquema 21
15		1.7	825.2, 827.2	Esquema 20
16		8.8	838.1, 840.2	Esquema 22
17		2.9	743.1, 745.1	Esquema 23
18		81.4	874.2, 876.2	Esquema 23

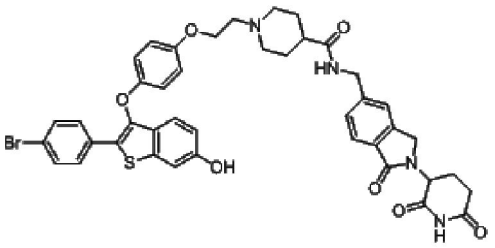
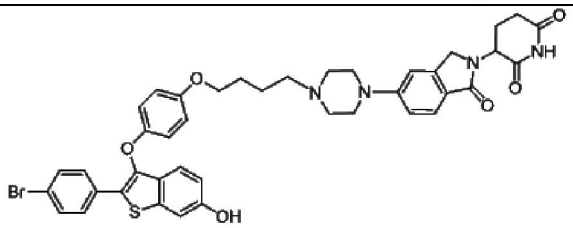
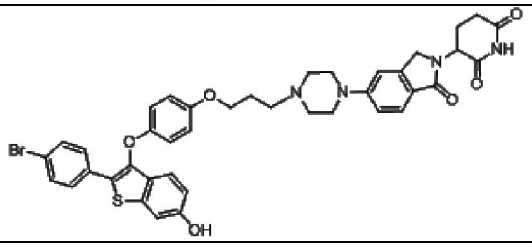
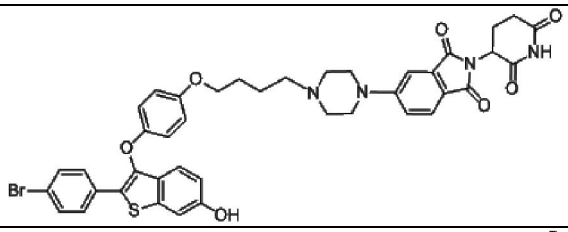
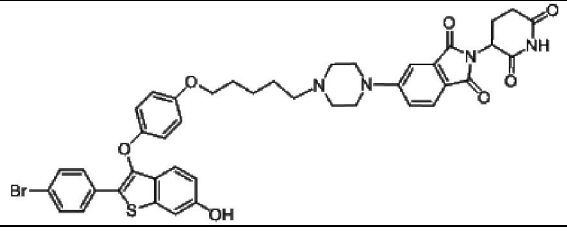
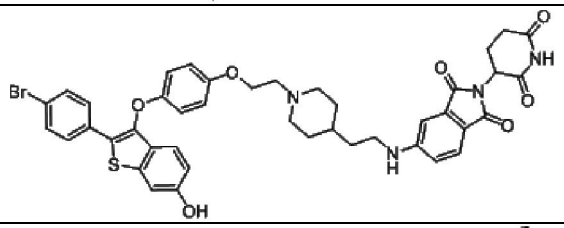
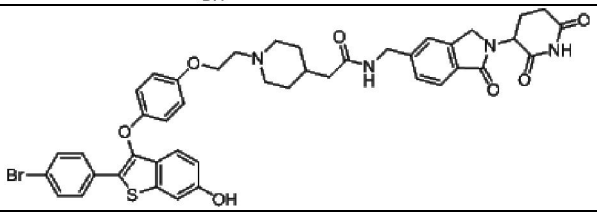
19		8.9	787.0, 789.1	Esquema 25
20		39.9	888.1, 890.1	Esquema 24
21		17.4	831.1, 833.1	Esquema 25
22		41.4	830.2, 832.2	Esquema 26
23		22.4	844.1, 846.1	Esquema 24
24		16.8	786.1, 788.1	Esquema 26
25		8.6	875.1, 877.2	Esquema 25
26		9.7	800.0, 802.1	Esquema 26

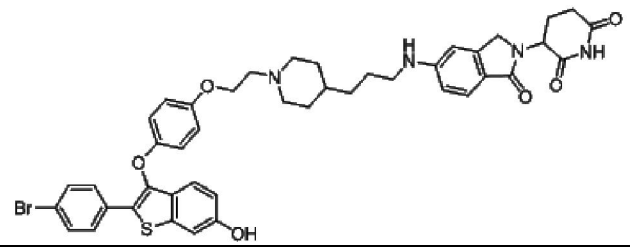
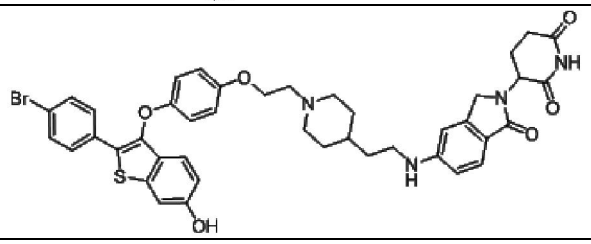
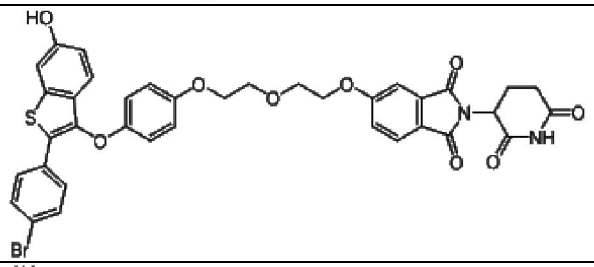
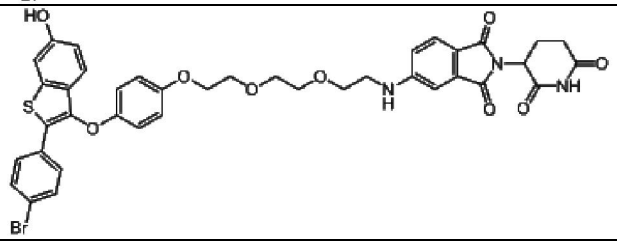
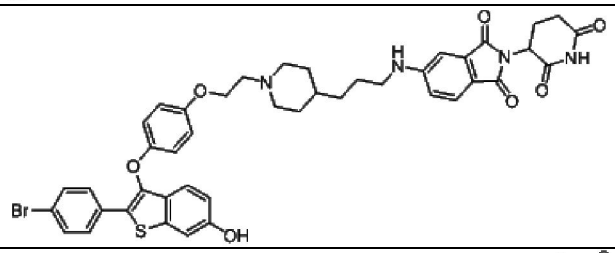
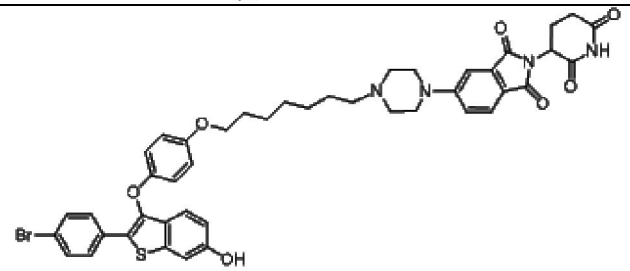
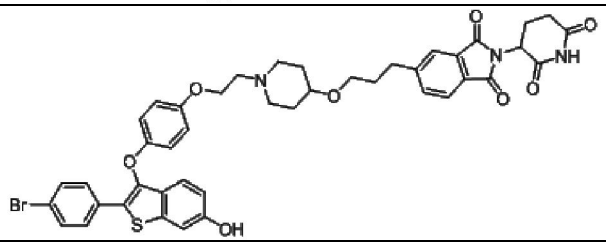
27		8.3	742.2, 744.1	Esquema 26
28		2.7	699.0, 701.0	Esquema 25
29		19.2	756.1, 758.1	Esquema 26
30		1.3	811.2, 813.2	Esquema 17
31			698.1, 700.1	Esquema 26
32		8.2	712.0, 714.0	Esquema 24
33		2.7	743.2, 745.2	Esquema 25

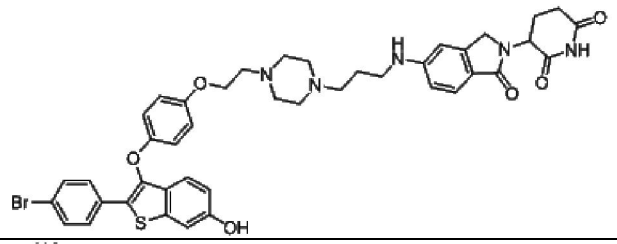
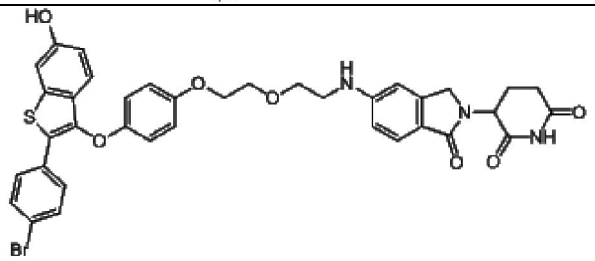
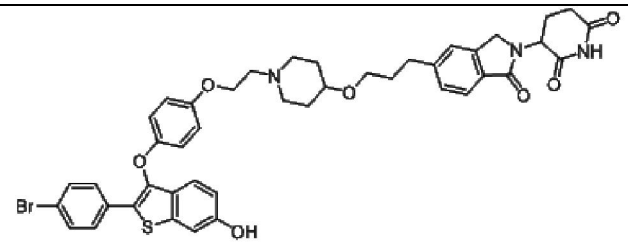
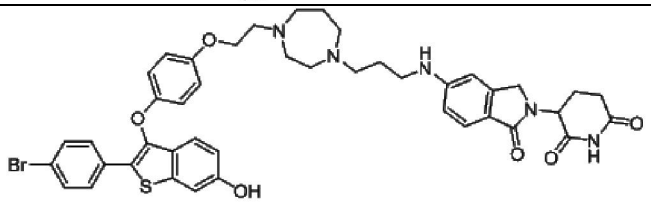
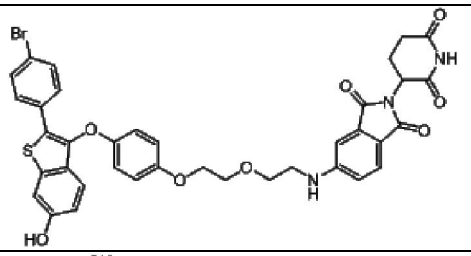
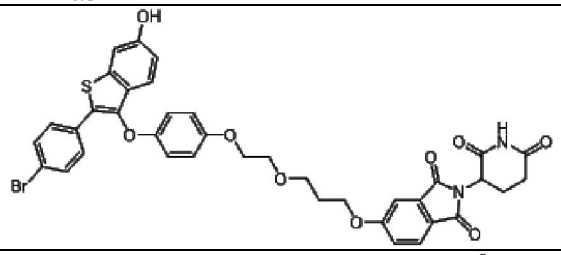
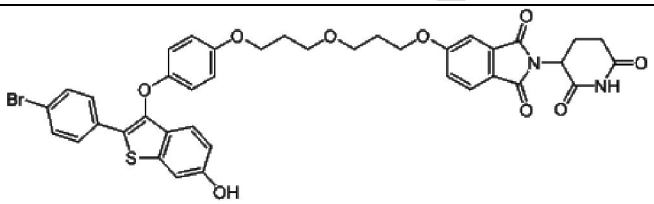
34		1	825.1, 827.1	Esquema 17
35		9.9	771.0, 773.2	Esquema 25
36		4.7	829.2, 831.1	Esquema 25
37		4.2	823.2, 825.2	Esquema 17
38		1.1	823.2, 825.2	Esquema 17
39		3.1	787.0, 789.2	Esquema 25
40		3.9	757.1, 759.0	Esquema 25

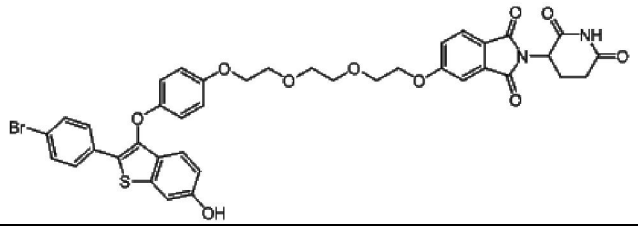
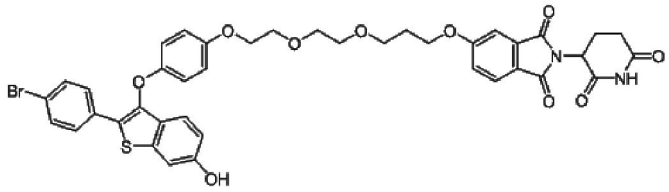
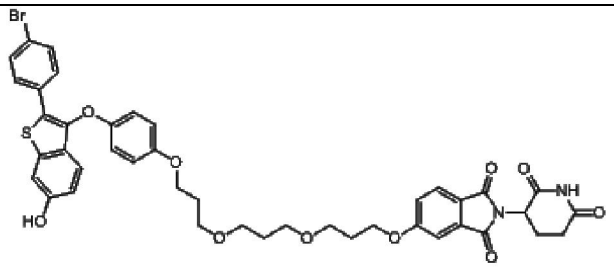
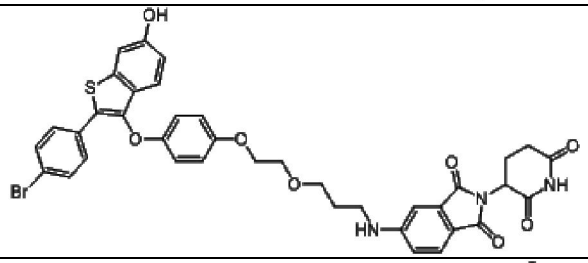
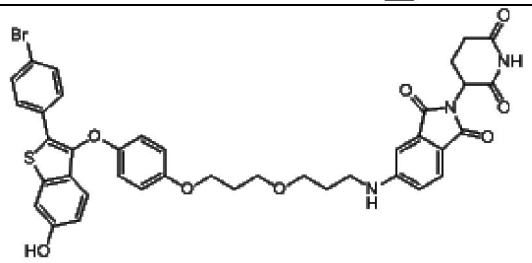
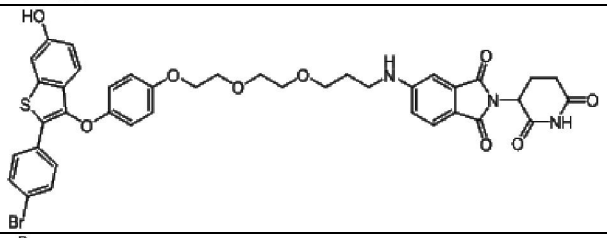
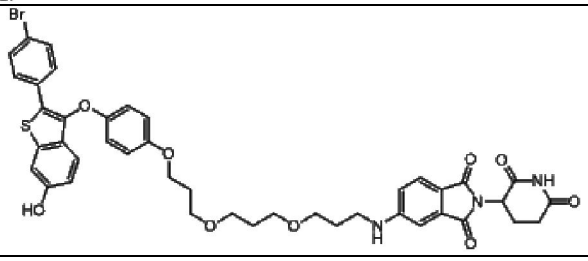
41		2.4	823.0, 825.1	Esquema 17
42		0.53	823.1, 825.1	Esquema 17
43		6.1	801.1, 803.3	Esquema 25
44		0.54	826.2, 828.1	Esquema 27
45		6.5	815.2, 817.1	Esquema 25
46		1.9	823.2, 825.2	Esquema 8
47		0.86	851.1, 853.1	Esquema 8
48		8.3	842.8, 844.8	Esquema 25

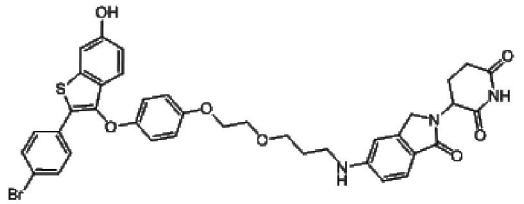
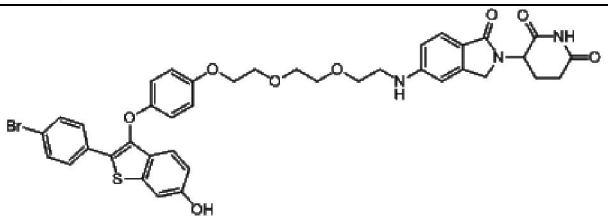
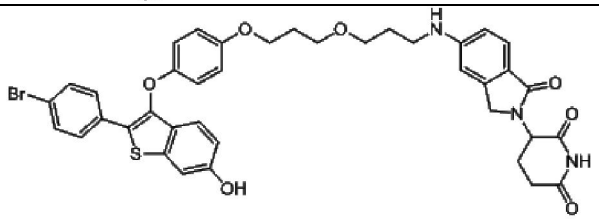
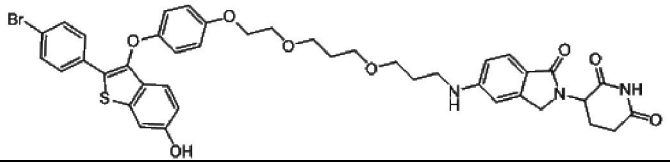
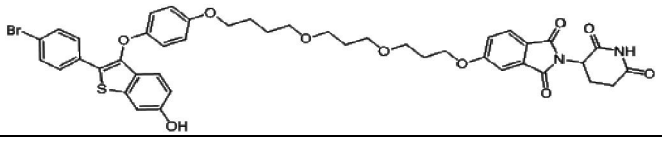
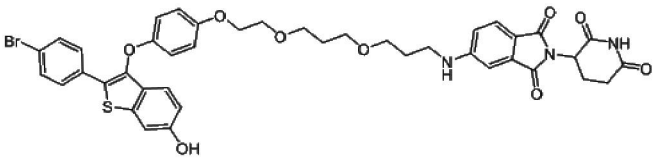
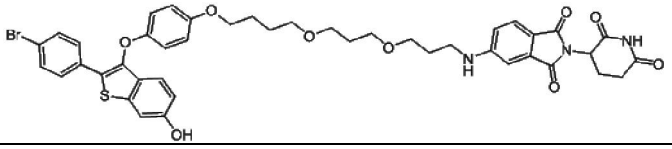
49		17.7	795.1, 797.1	Esquema 29
50		2.2	822.1, 824.0	Esquema 30
51		26.2	836.8, 838.8	Esquema 29
52		7.4	809.2, 811.2	Esquema 28
53		0.6	837.2, 839.2	Esquema 33
54		12.1	823.2, 825.2	Esquema 28
55		1.8	767.2, 769.2	Esquema 28
56		10.6	781.1, 783.1	Esquema 29

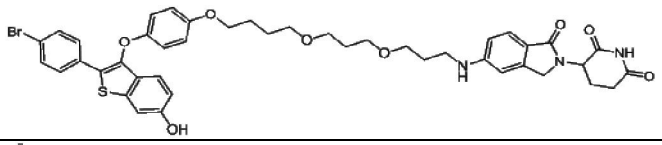
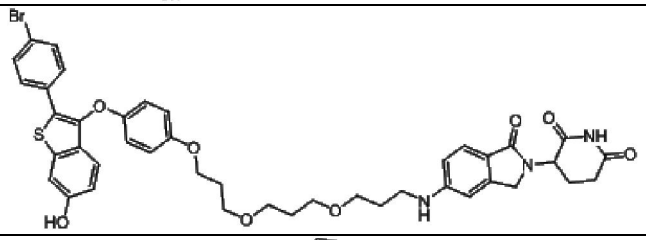
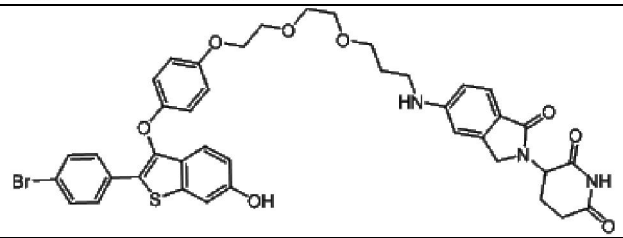
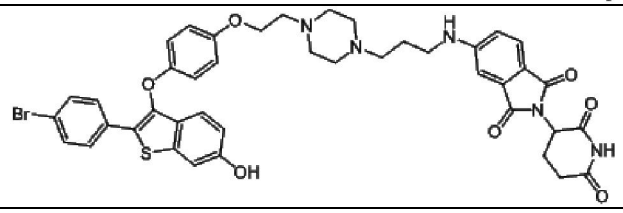
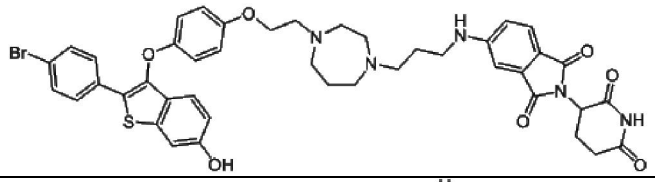
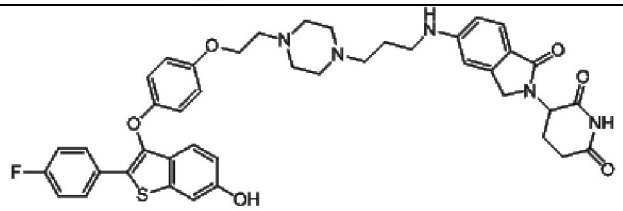
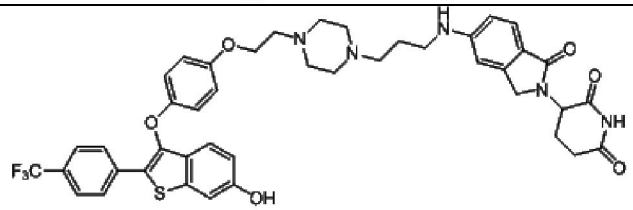
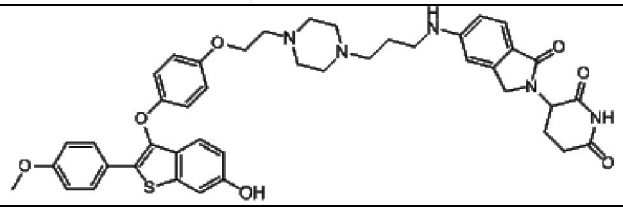
57		3	823.2, 825.2	Esquema 31
58		6.6	795.2, 797.2	Esquema 28
59		3.6	781.2, 783.2	Esquema 28
60		29.9	809.2, 811.2	Esquema 29
61		18.3	823.2, 825.1	Esquema 29
62		8.5	823.2, 825.1	Esquema 29
63		0.82	837.2, 839.2	Esquema 31

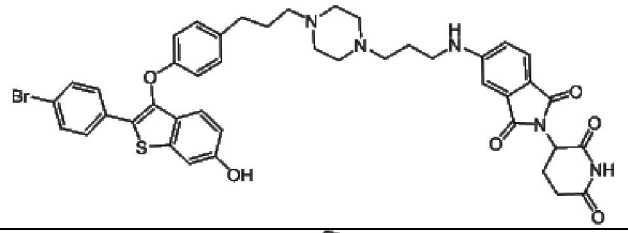
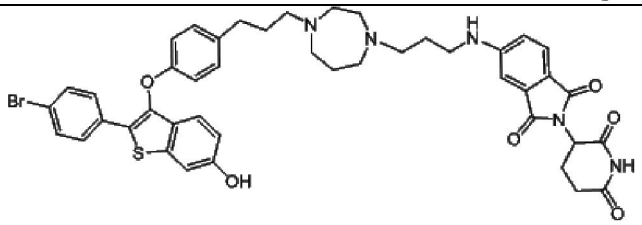
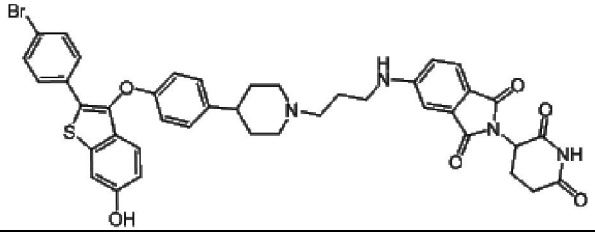
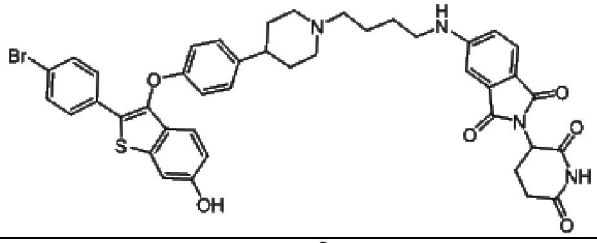
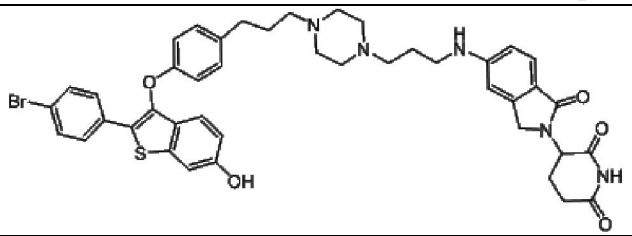
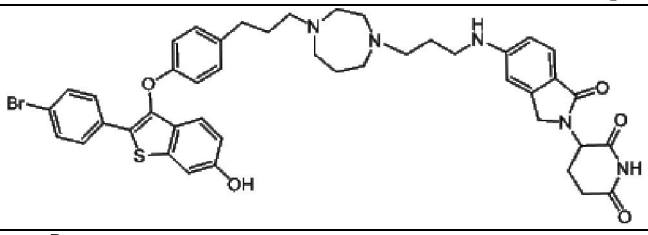
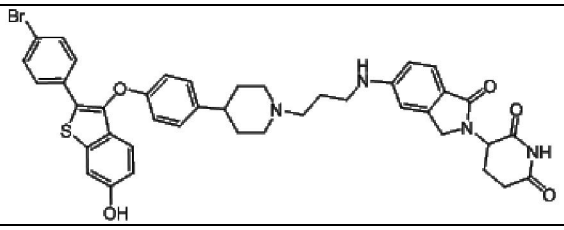
64		2.9	823.2, 825.2	Esquema 32
65		2.7	809.2, 811.2	Esquema 32
66		5.8	757.1, 759.1	Esquema 25
67		11.4	799.9, 802.0	Esquema 24
68		5.9	837.2, 839.2	Esquema 32
69		103.3	851.2, 853.2	Esquema 29
70		1.6	838.2, 840.2	Esquema 33

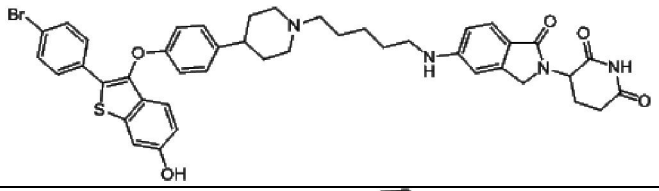
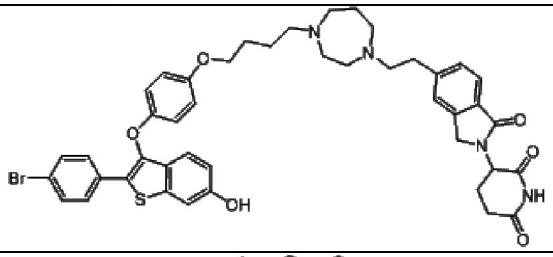
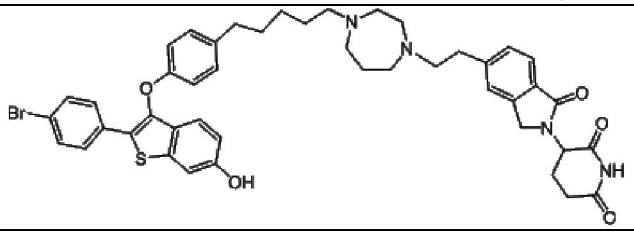
71		0.94	824.2, 826.2	Esquema 15
72		3.1	742.0, 744.0	Esquema 26
73		1.3	824.1, 826.1	Esquema 33
74		11	838.0, 840.0	Esquema 15
75		6.6	756.0, 758.1	Esquema 24
76		17	770.9, 773.0	Esquema 25
77		34.1	807.0, 809.0*	Esquema 25

78		28.8	822.8, 824.8*	Esquema 25
79		27.8	837.0, 839.0*	Esquema 25
80		37.4	843.3, 845.1	Esquema 25
81		8.4	770.0, 772.0	Esquema 24
82		32.2	784.0, 786.0	Esquema 24
83		44.9	814.2, 816.1	Esquema 24
84		30.9	842.0, 844.0	Esquema 24

85		6	756.0, 758.0	Esquema 26
86		11	786.1, 788.0	Esquema 26
87		21.5	829.1, 831.0	Esquema 25
88			770.2, 772.3	Esquema 26
89		4.8	814.0, 816.0	Esquema 26
90				Esquema 25
91				Esquema 24
92				Esquema 24

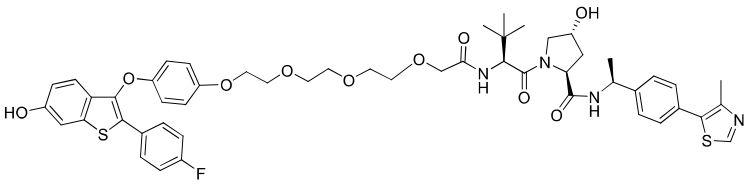
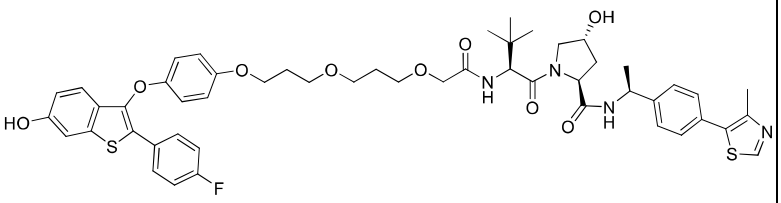
93				Esquema 26
94				Esquema 26
95				Esquema 26
96				Esquema 16
97				Esquema 16
98				Esquema 15
99				Esquema 15
100				Esquema 15

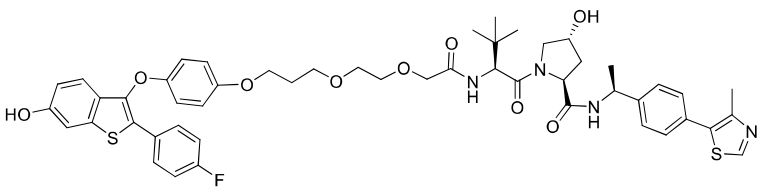
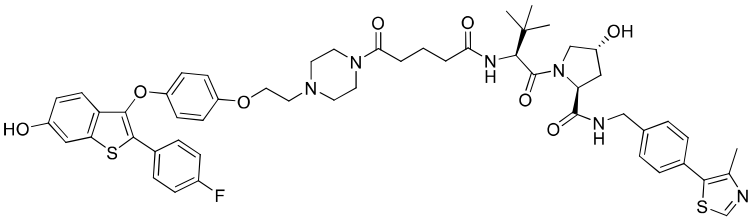
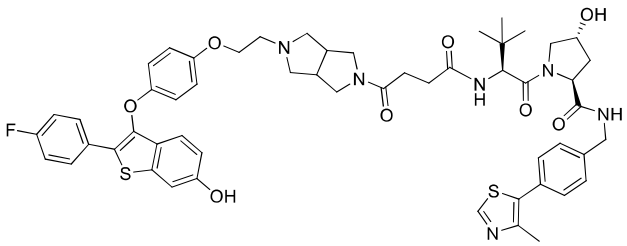
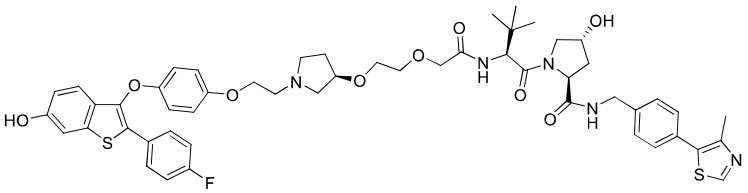
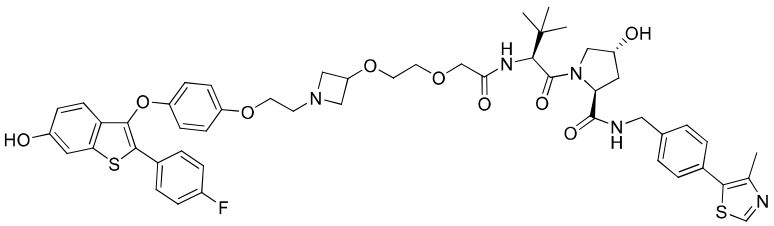
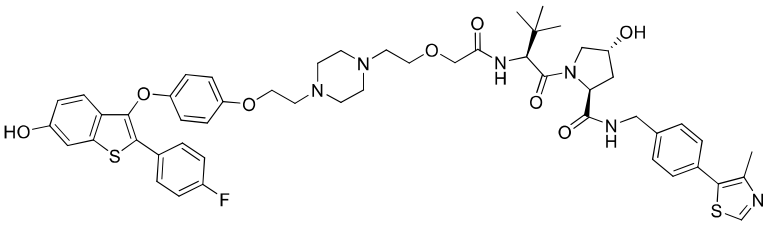
101				Esquema 16
102				Esquema 16
103				
104				
105				
106				
107				

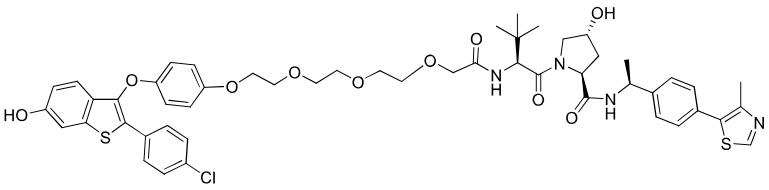
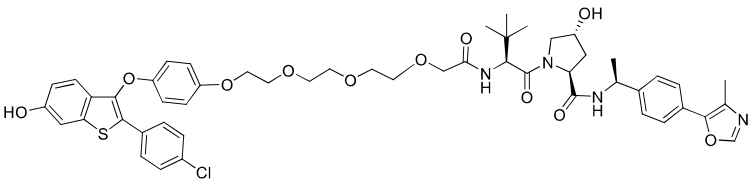
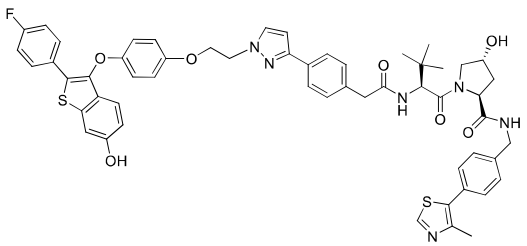
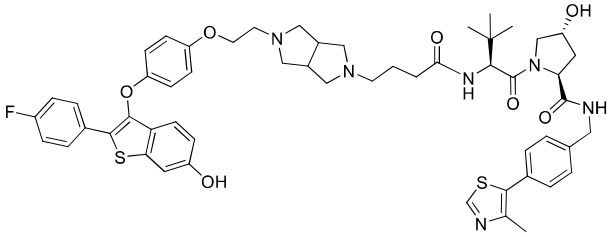
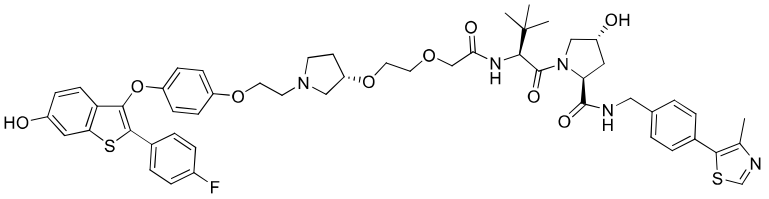
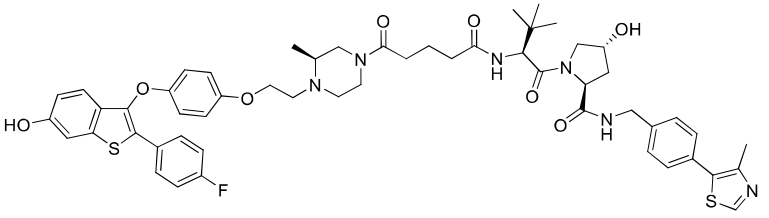
108				
109				
110				

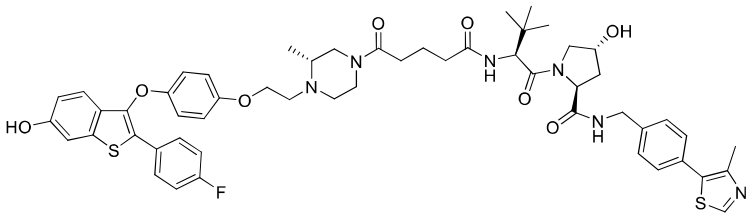
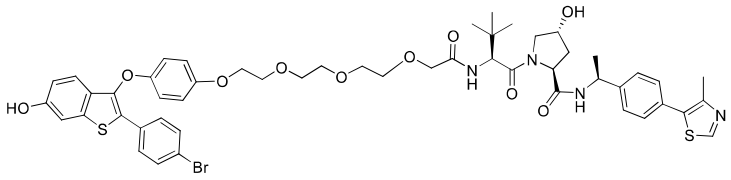
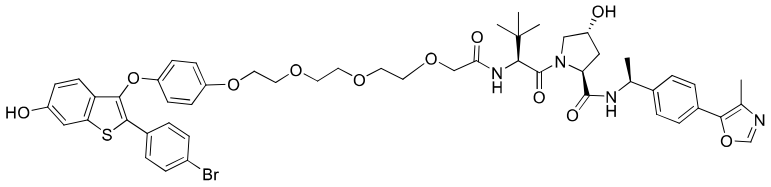
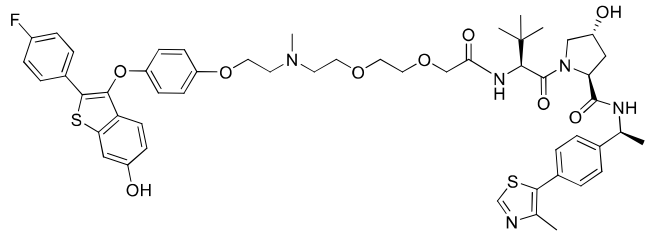
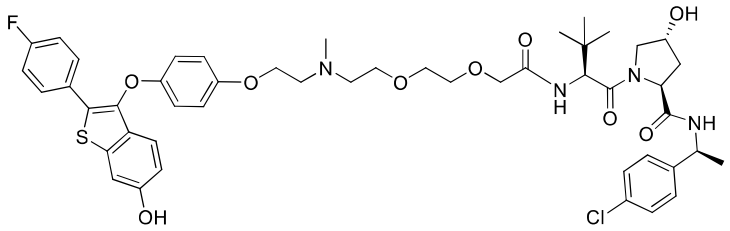
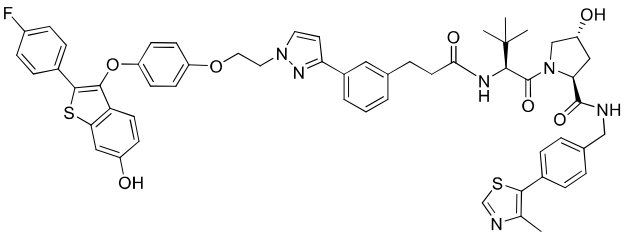
*Observado $[M+Na]^+$ de LC/MS

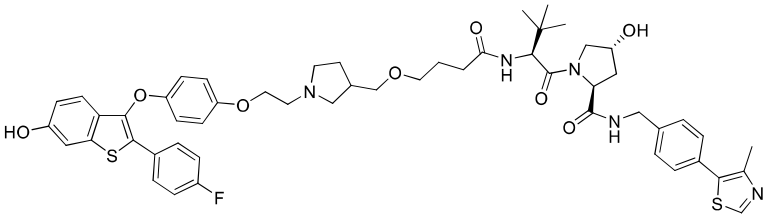
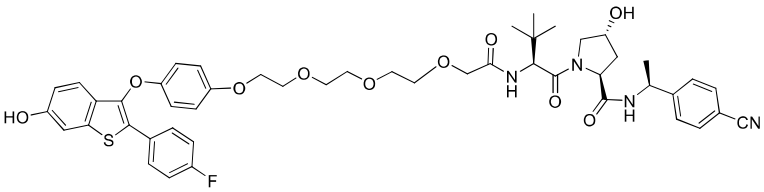
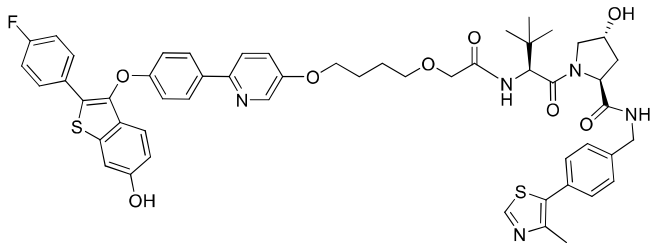
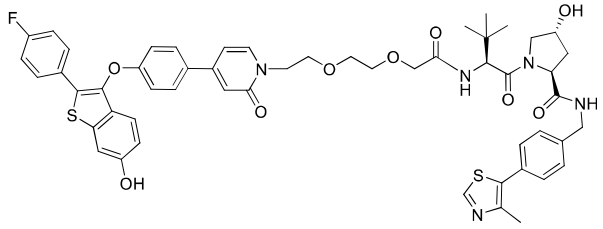
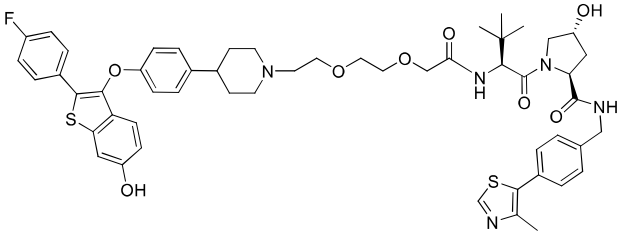
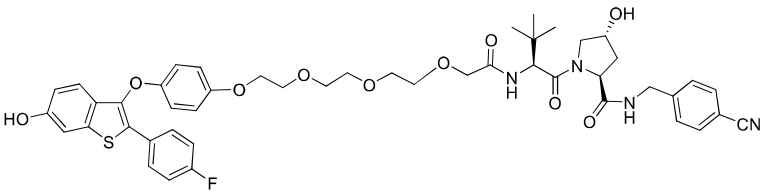
Tabla 2. Actividad, caracterización y métodos sintéticos de los PROTAC de ER derivados de benzotiofeno centrados en VHL

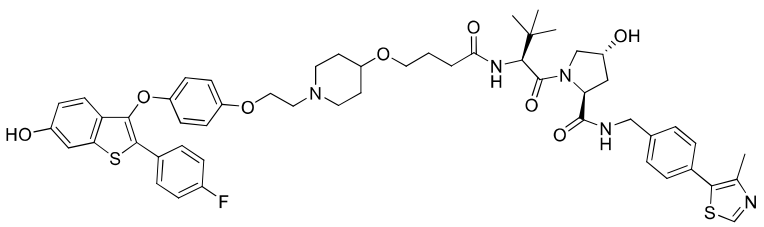
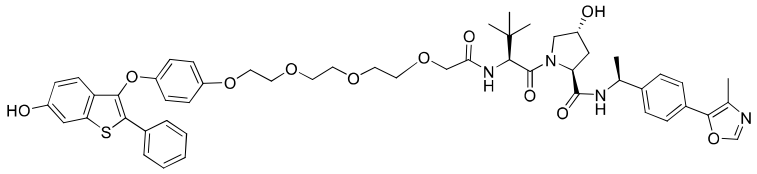
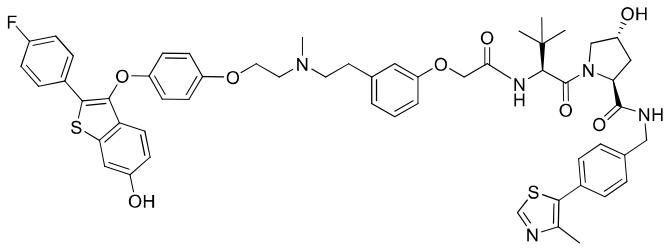
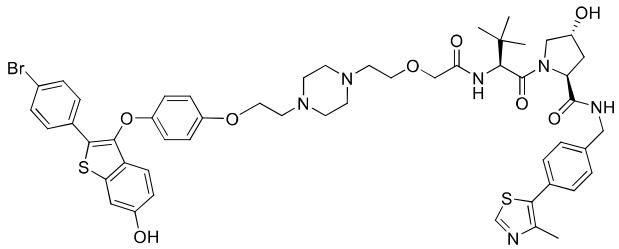
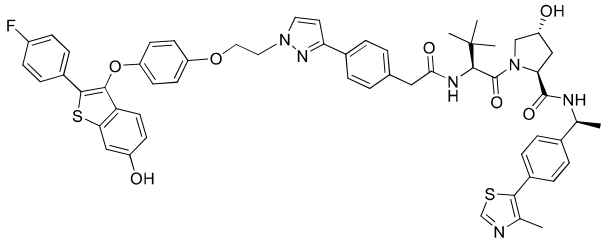
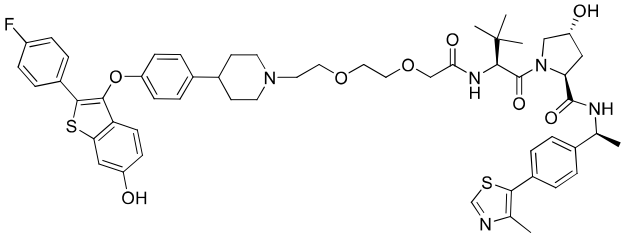
Ex. #	Estructura Química	IC_{50} (nM)	Obsd $[M+H]^+$	Métodos Sintéticos
111		0.6	969.3	Esquema 2A, 18A
112		15.8	953.3	Esquema 18A

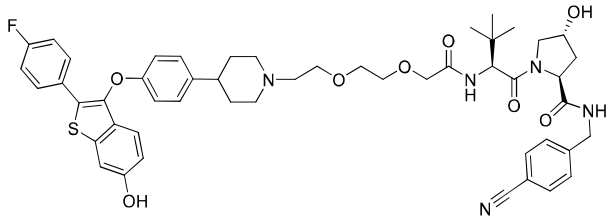
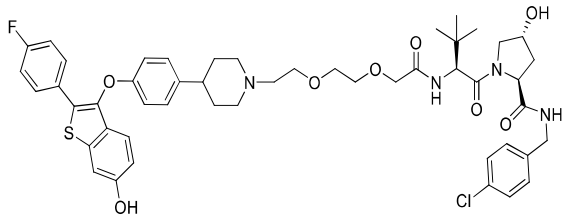
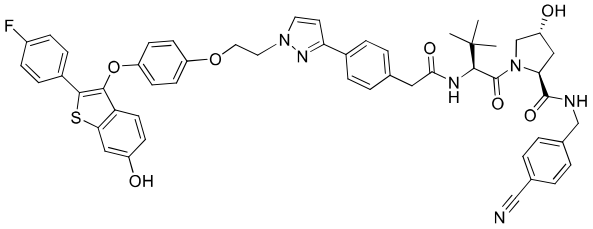
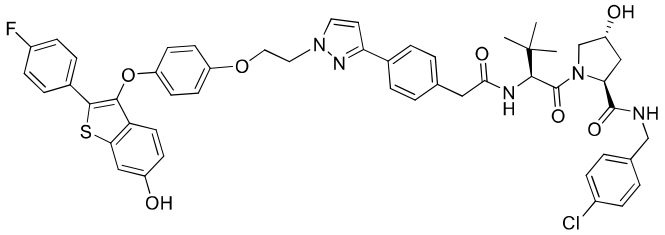
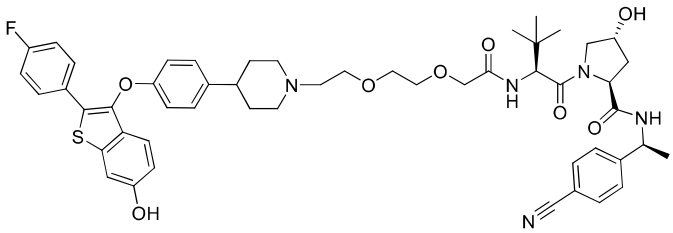
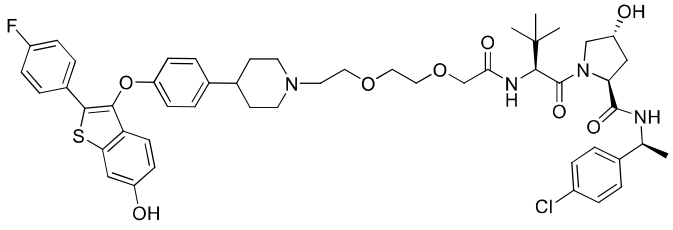
113		23.7	939.3	Esquema 18A
114		22	991.4	Esquema 5A
115		>100	1003.2	Esquema 3A, 5A, 6A
116		3	980.3	Esquema 7A
117		3.3	966.2	Esquema 8A
118		0.4	979.3	Esquema 19A

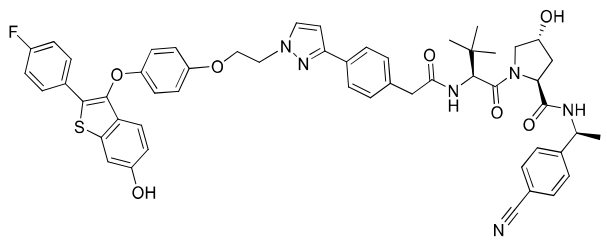
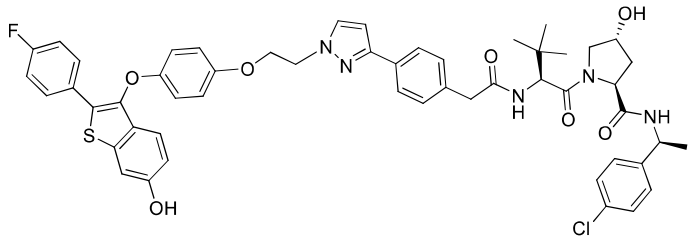
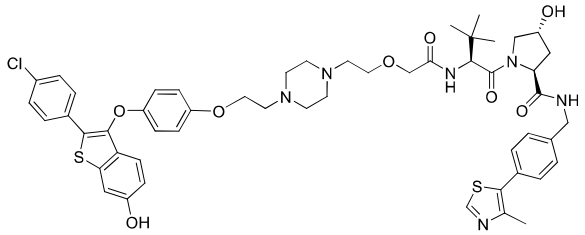
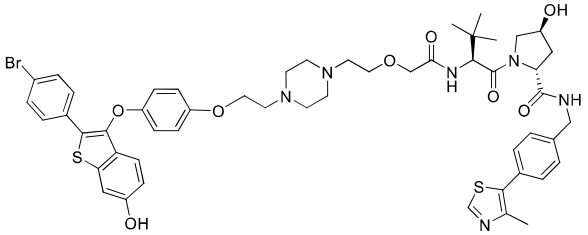
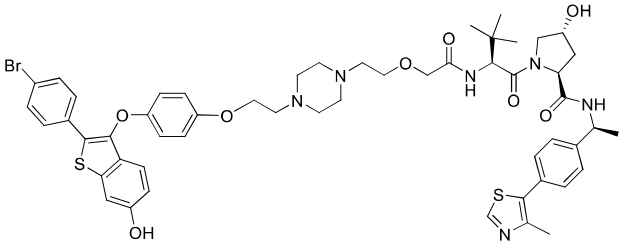
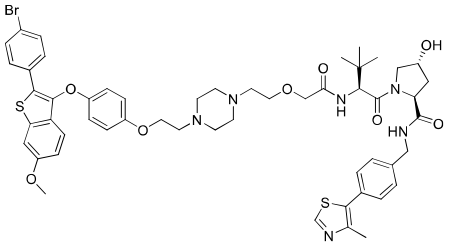
119		1.1	985.3	Esquema 18A
120		4.1	969.3	Esquema 18A
121		1	993.1	Esquema 9A
122		>100	989.5	Esquema 6A
123		5.5	980.2	Esquema 7A
124		2.2	1005.2	Esquema 6A

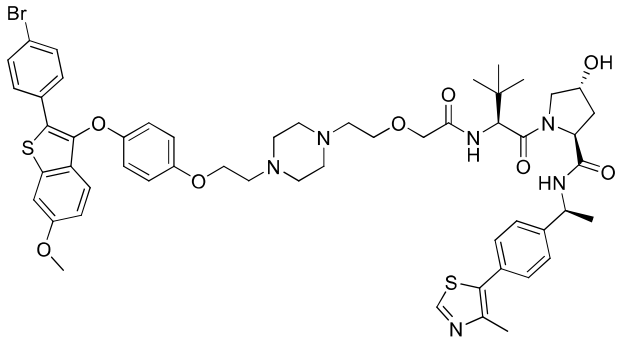
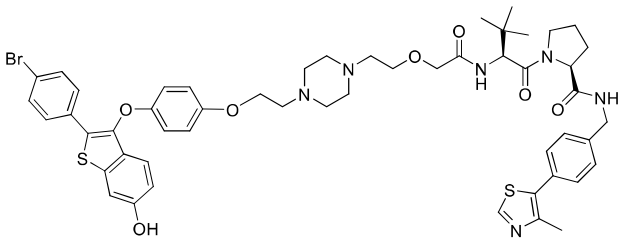
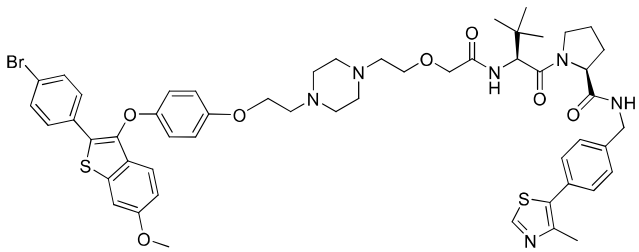
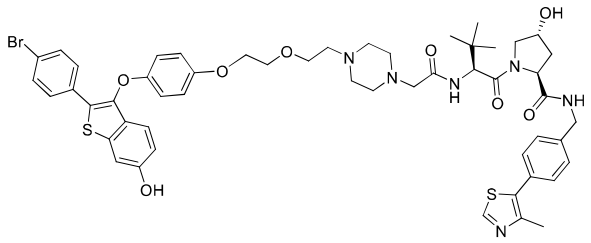
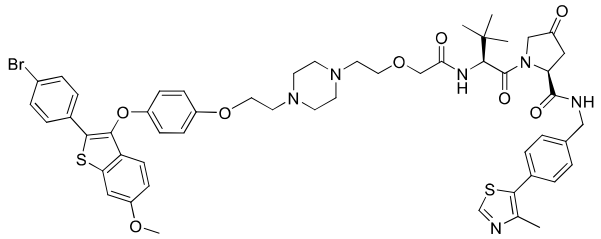
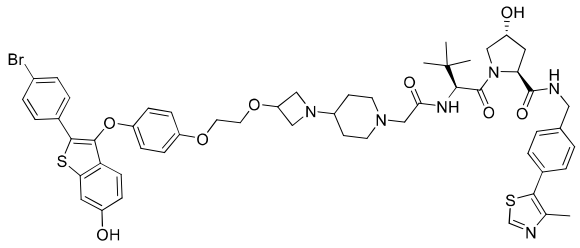
125		1.6	1005.2	Esquema 6A
126		0.2	1031.2	Esquema 18A
127		0.2	1015.3	Esquema 18A
128		0.3	982.2	Esquema 10A
129		1.4	919.3	Esquema 10A
130		3.5	504.1 (M+2H) /2	Esquema 9A

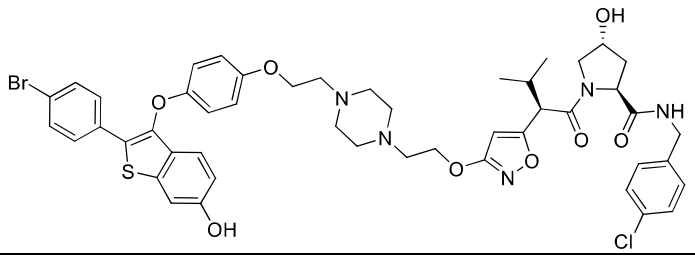
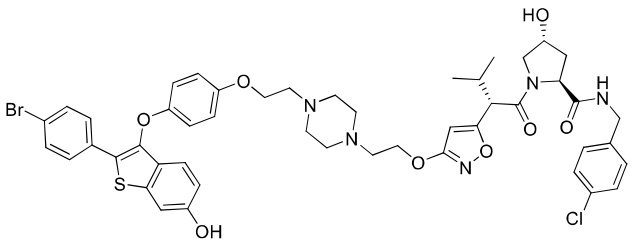
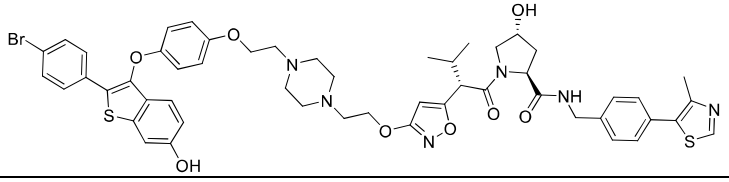
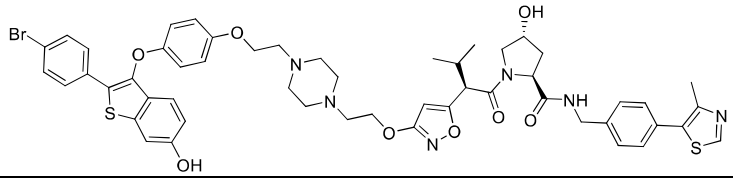
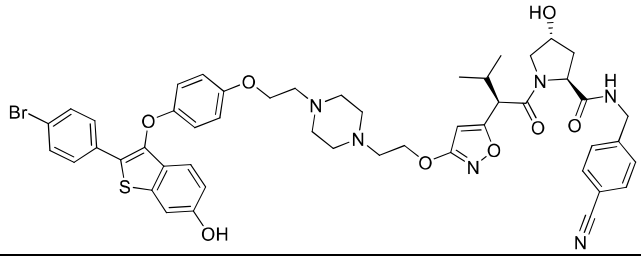
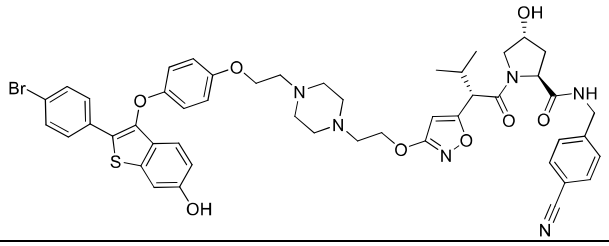
131		0.4	978.3	Esquema 7A
132		1.3	897.2	Esquema 11A, 18A
133		3.7	972.3	Esquema 12A
134		2.6	988.1	Esquema 13A
135		0.8	978.5	Esquema 14A
136		1.5	905.3 (M+Na)	Esquema 11A

137		87	978.6	Esquema 7A
138		0.1	935.3	Esquema 18A
139		0.6	1000.1	Esquema 10A
140		11	1039.6	Esquema 19A
141		1.5	1007.5	Esquema 9A
142		0.5	992.5	Esquema 14A

143		32	906.5	Esquema 14A
144		>100	915.4	Esquema 14A
145		97	921.4	Esquema 9A
146		>100	930.2	Esquema 9A
147		1	920.4	Esquema 14A
148		>100	929.3	Esquema 14A

149		1.4	935.4	Esquema 9A
150		17	944.4	Esquema 9A
151		0.4	995.3	Esquema 19A
152		>100	1039.4	Esquema 19A
153		3.2	1053.5	Esquema 19A
154		>100	1053.4	Esquema 1A, 4A, 19A

155		>100	1067.3	Esquema 1A, 4A, 19A
156		>100	1023.3	Esquema 19A
157		>100	1037.4	Esquema 1A, 4A, 19A
158		13.7	1039.4	Esquema 15A
159		>100	1051.4	Esquema 1A, 4A, 19A
160		6.3	1065.4	Esquema 16A

161			972.2	Esquema 20A
162			972.2	Esquema 20A
163		>100	518.2 (M+2H) /2	Esquema 20A
164		2.7	518.3 (M+2H) /2	Esquema 20A
165			963.2	Esquema 20A
166			963.2	Esquema 20A

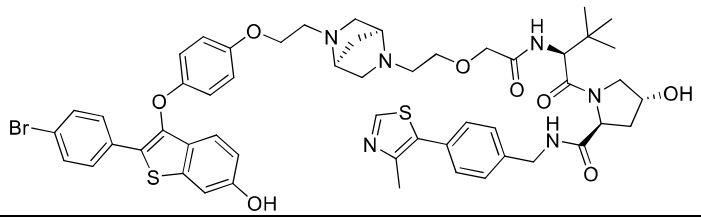
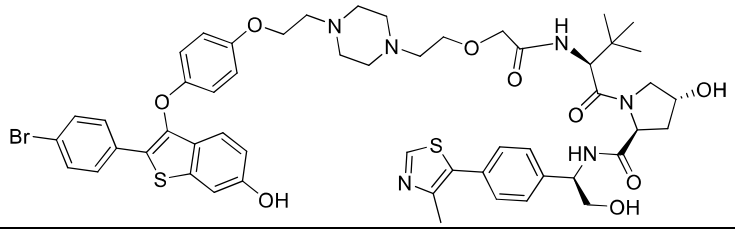
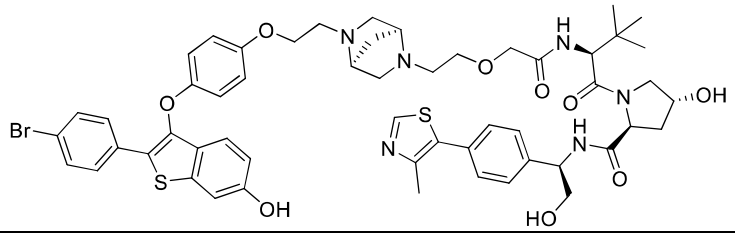
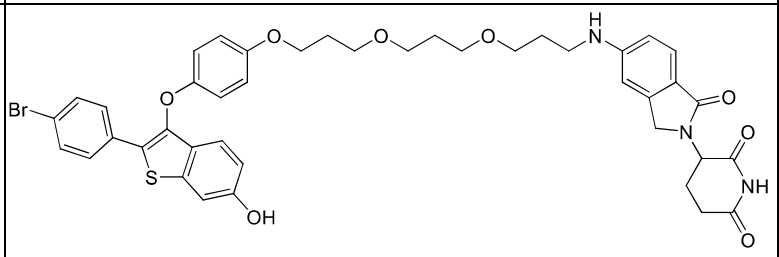
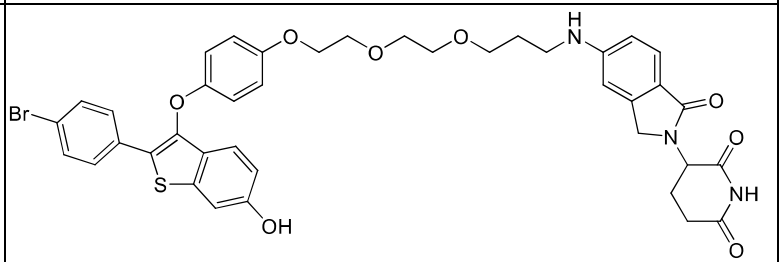
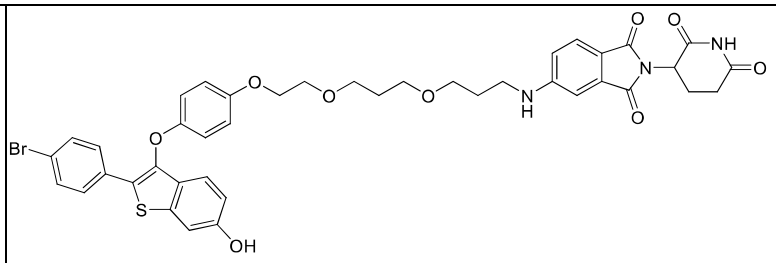
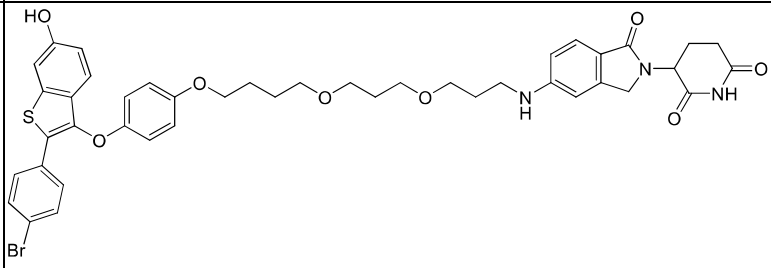
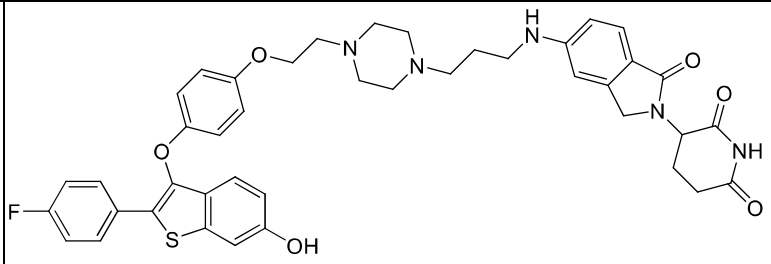
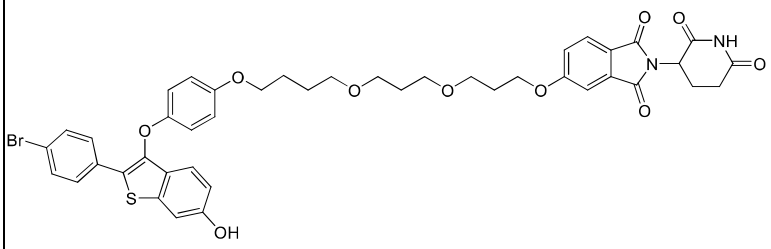
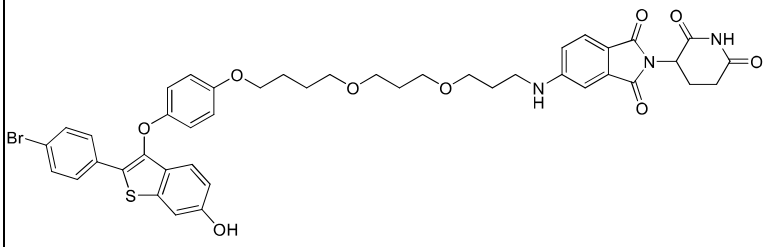
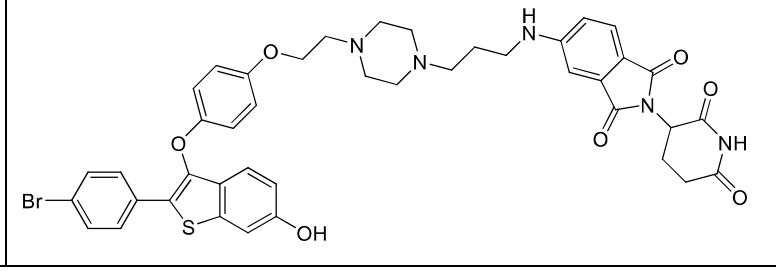
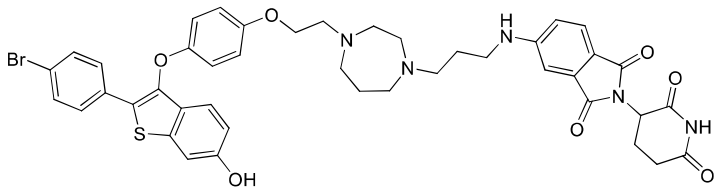
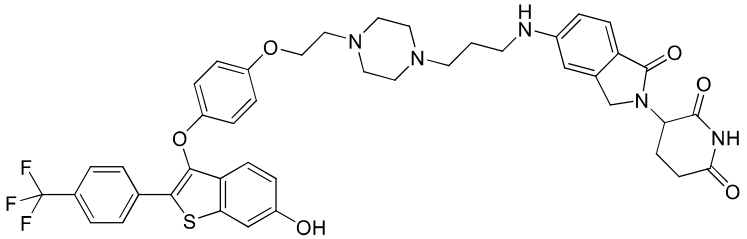
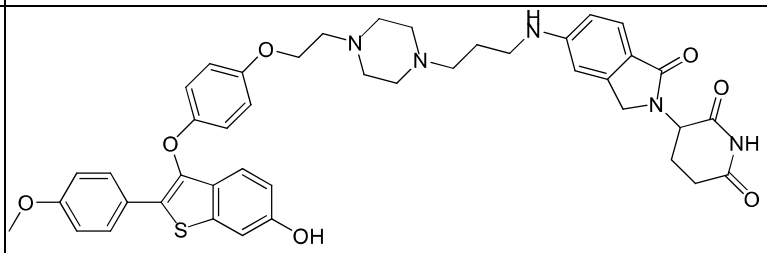
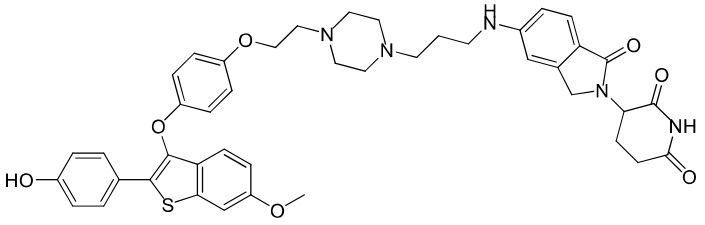
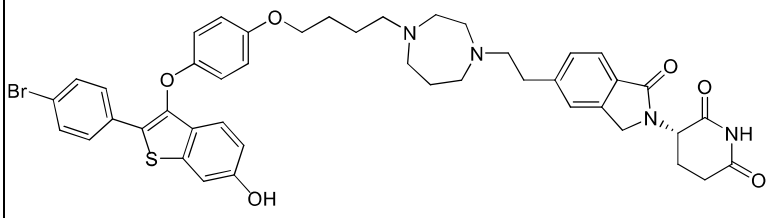
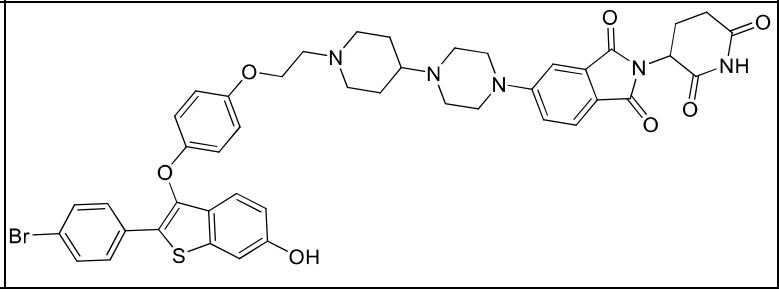
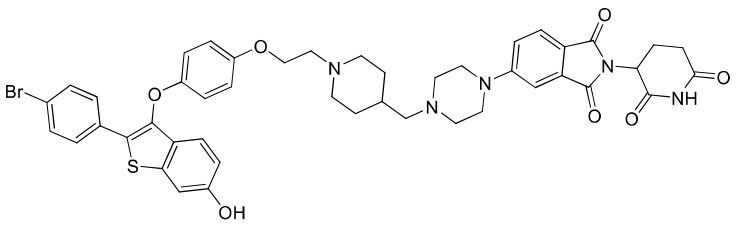
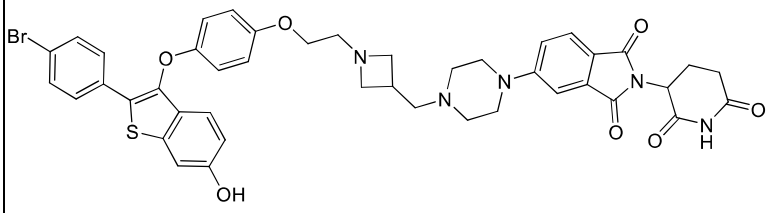
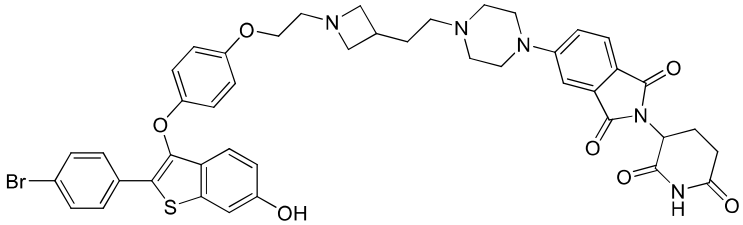
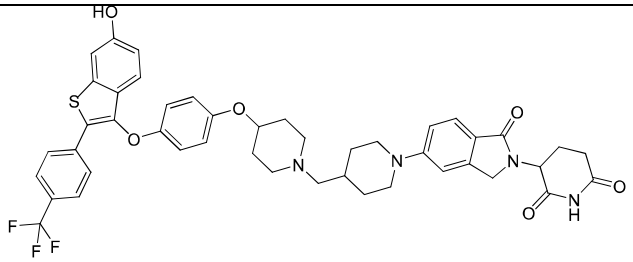
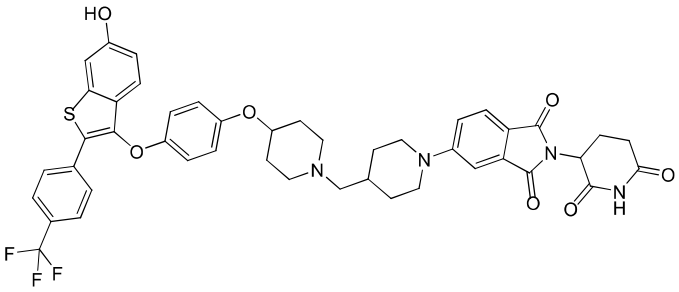
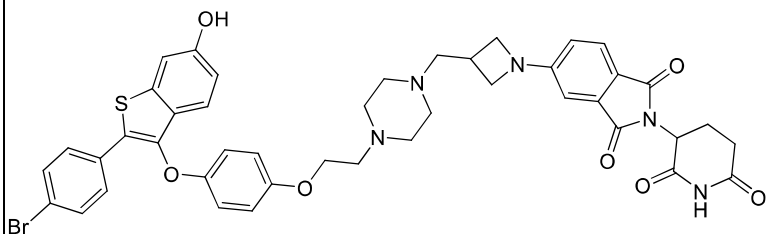
167			1053.3	Esquema 19A
168			536.2 (M+2H) /2	Esquema 17A, 11A, 19A
169			1083.2	Esquema 17A, 11A, 19A

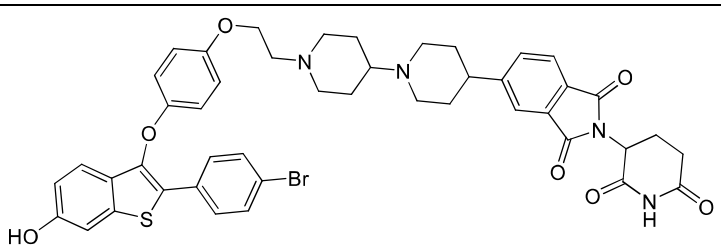
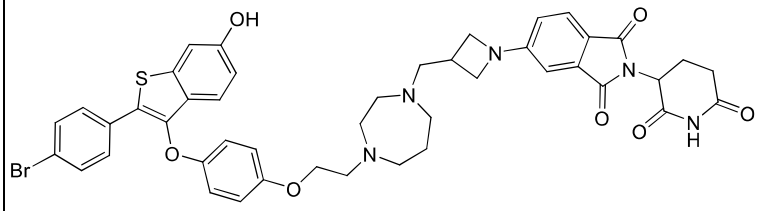
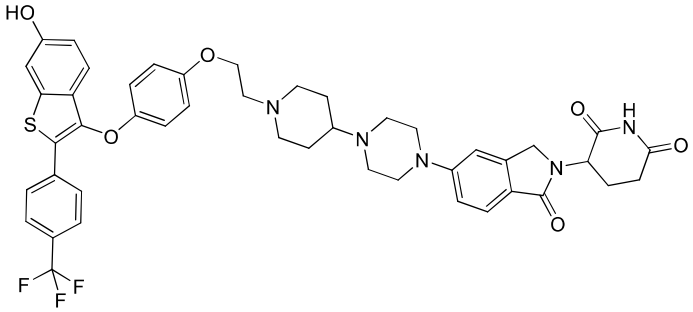
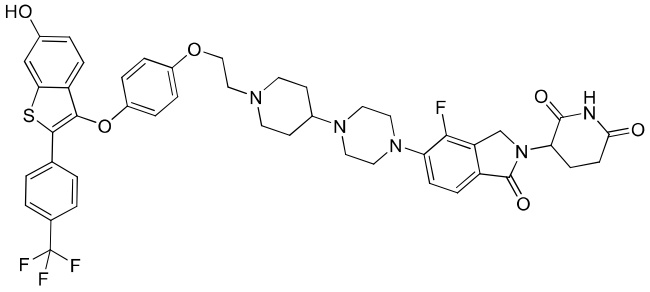
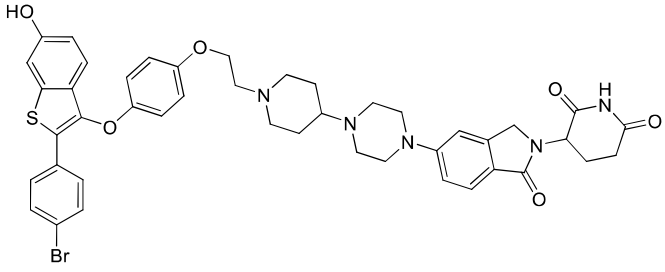
Tabla 3. Actividad, caracterización y métodos sintéticos de los PROTAC de ER derivados de benzotiofeno centrados en cereblon

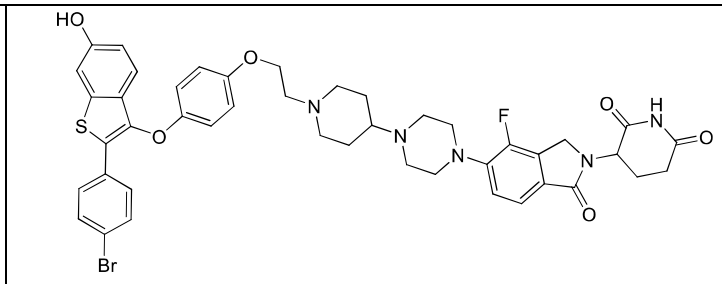
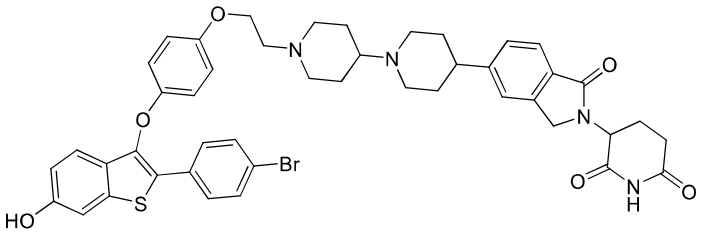
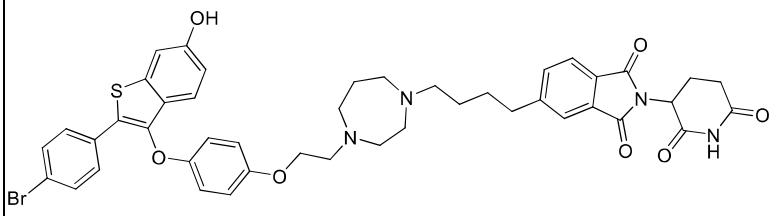
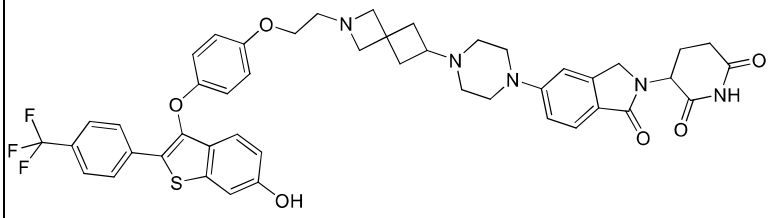
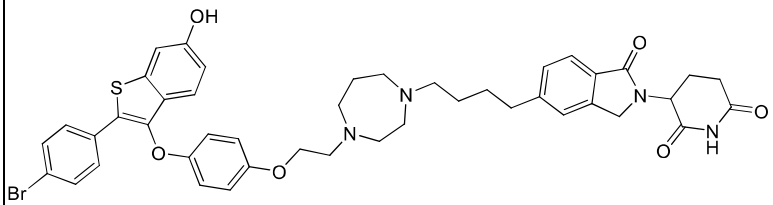
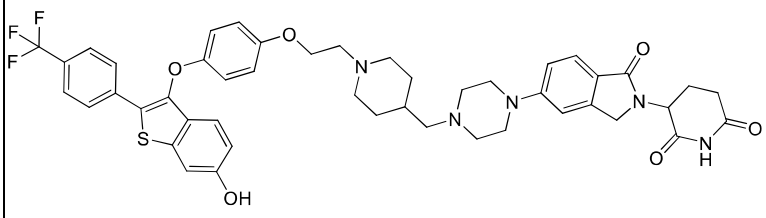
Ex. #	Estructura	Lucifera-sa ER-α IC50 (nM)	*Obsd $[M+H]^+$	Método Sintético
170		5.6	830.2	Esquema 1B
171		8.7	802.1	Esquema 1B

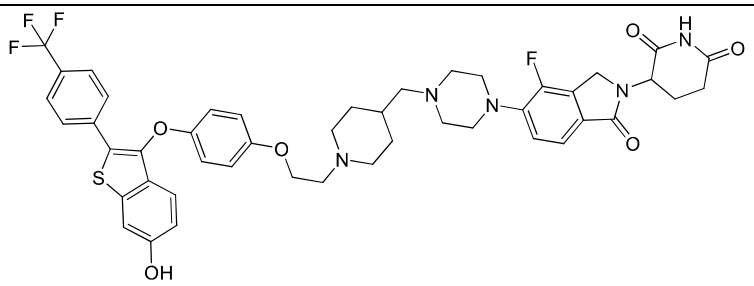
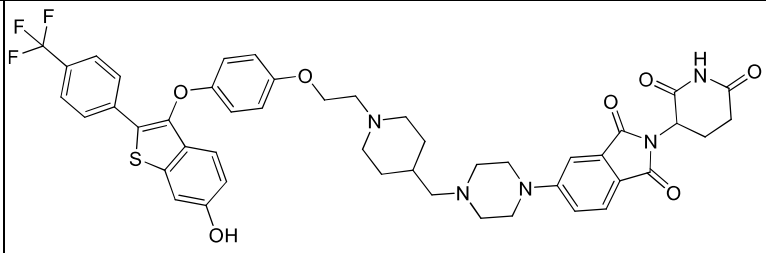
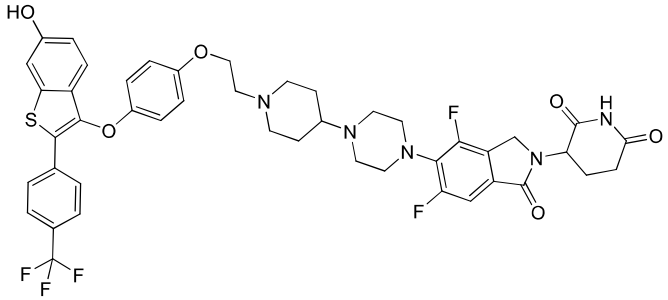
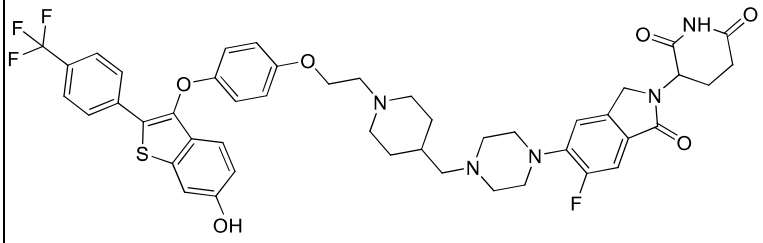
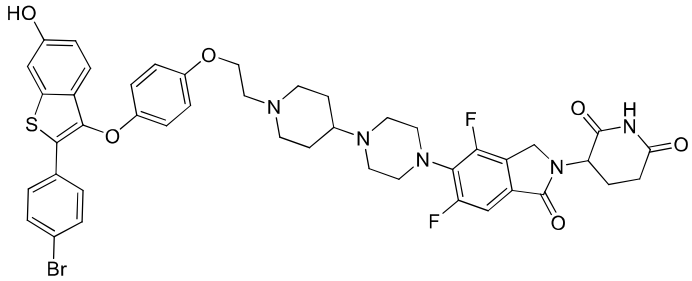
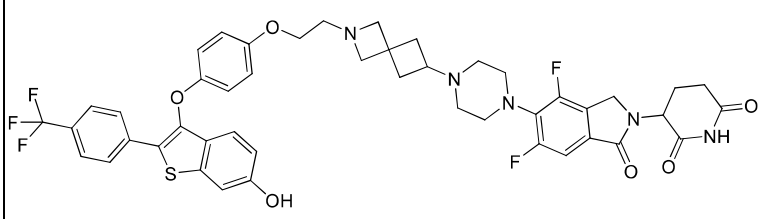
172		15.7	828.1	Esquema 1B
173		8	844.2	Esquema 1B
174		0.54	764.2	Esquema 2B
175		66.7	859.1	Esquema 3B
176		28.7	858.1	Esquema 1B
177		2.3	840.1	Esquema 4B

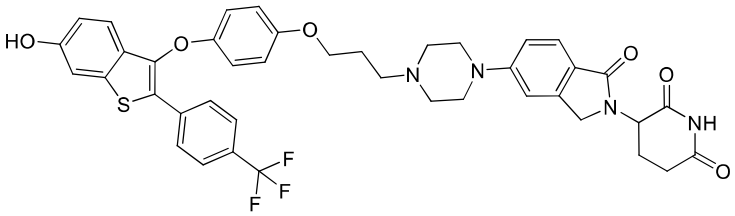
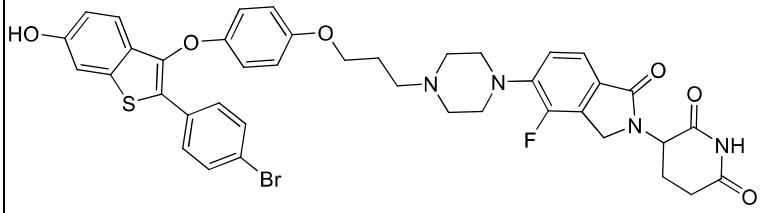
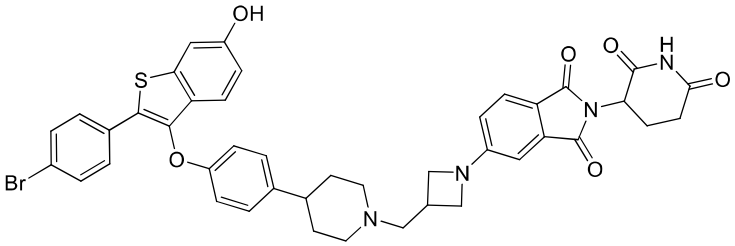
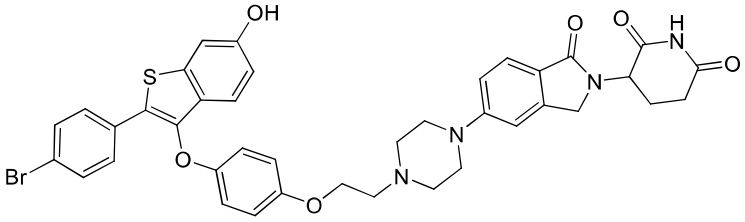
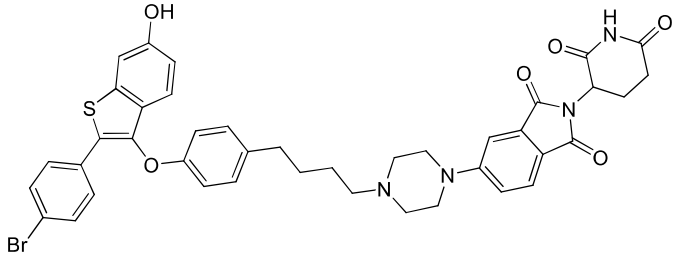
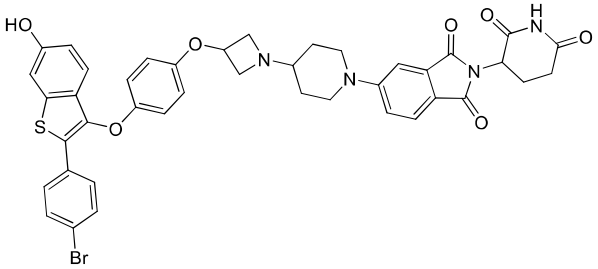
178		2.4	854.2	Esquema 5B
179		1	814.2	Esquema 2B
180		0.22	776.2	Esquema 6B
181		2.2	776.2	Esquema 6B
182		1.9	839.1	Esquema 7B
183		2.5	866.4	Esquema 8B

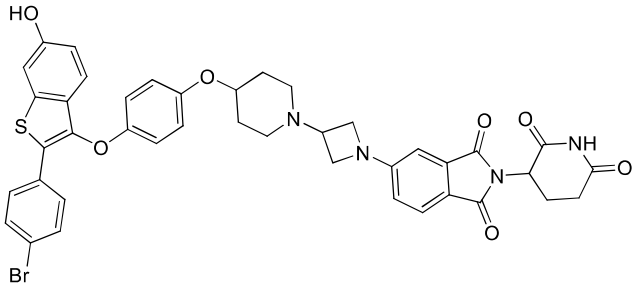
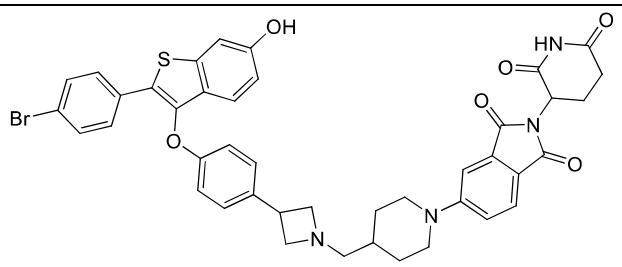
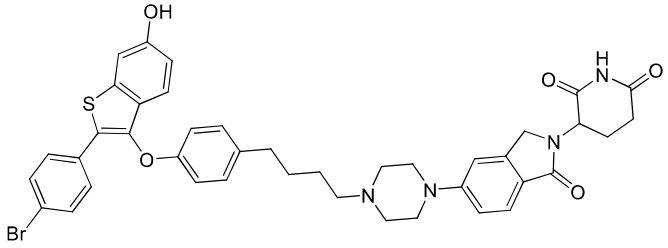
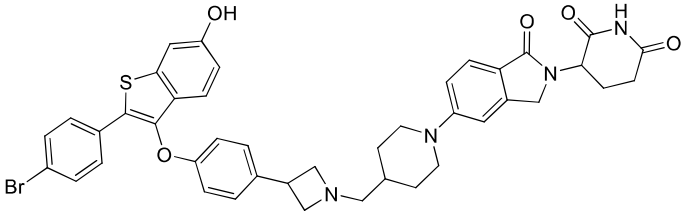
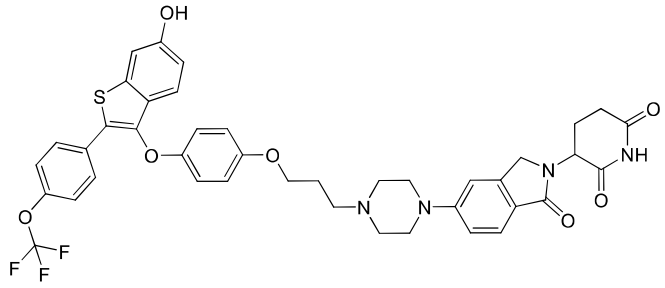
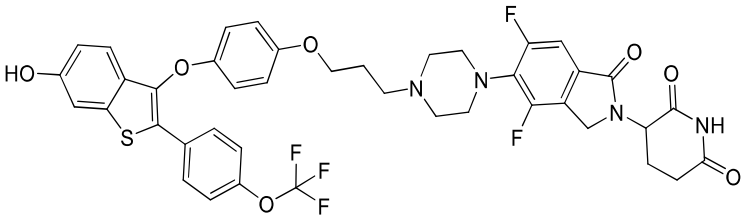
184		13.3	880.5	Esquema 9B
185		4.5	852.4	Esquema 10B
186		>300	866.4	Esquema 11B
187		5.1	825.5	Esquema 12B
188		8.7	839.5	Esquema 12B, 13B
189		3	852.4	Esquema 14B

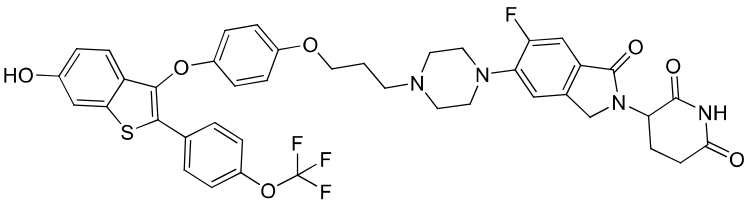
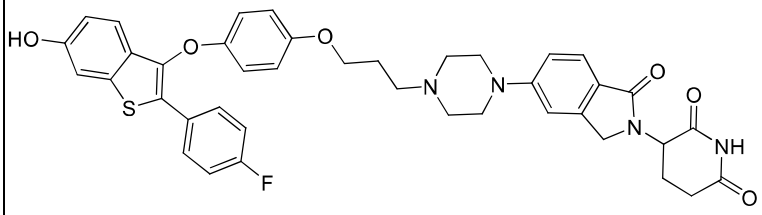
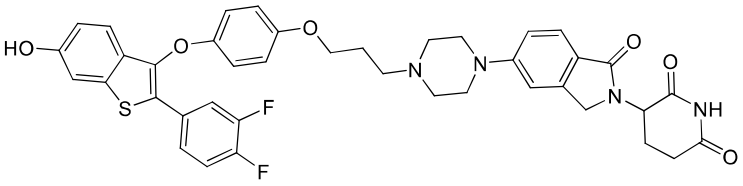
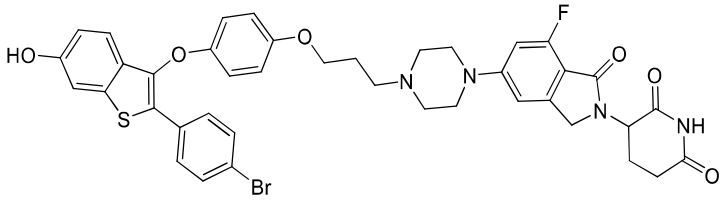
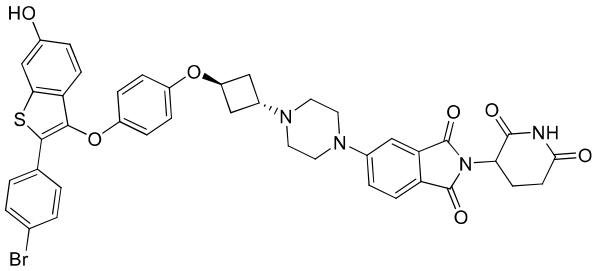
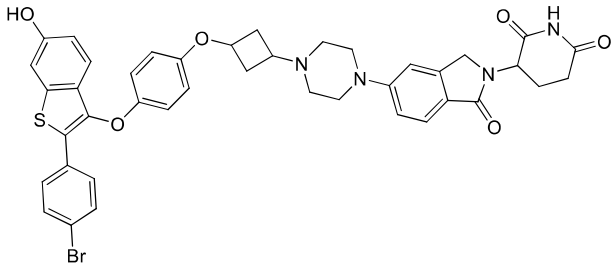
190		11.6	865.4	Esquema 15B
191		1.8	866.4	Esquema 14B
192		2.9	840.5	Esquema 16B
193		9.8	858.5	Esquema 16B, 17B
194		3.9	852.5	Esquema 16B

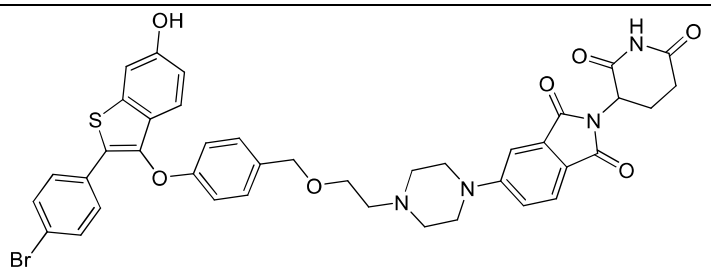
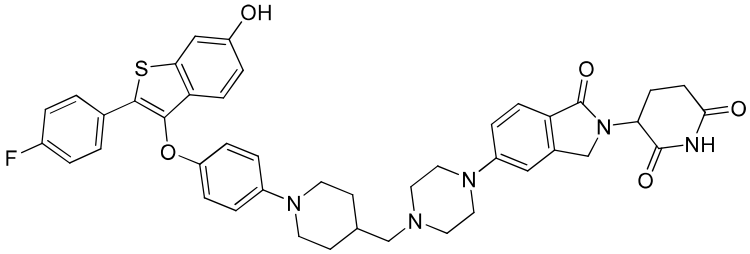
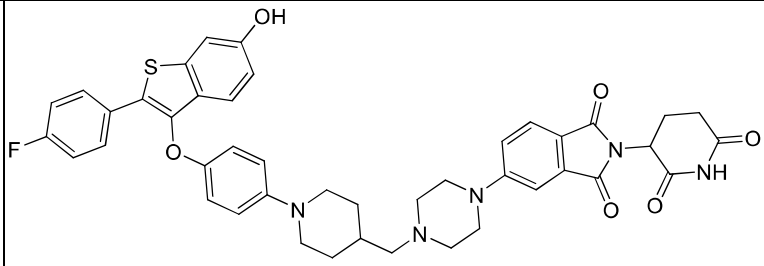
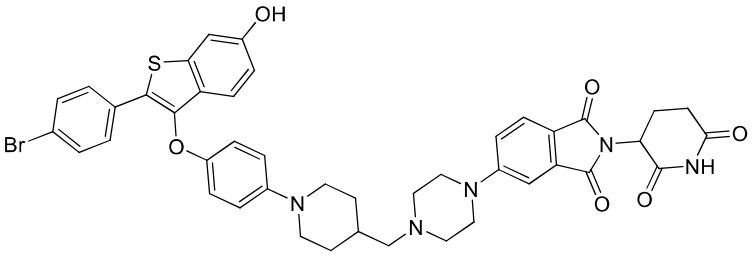
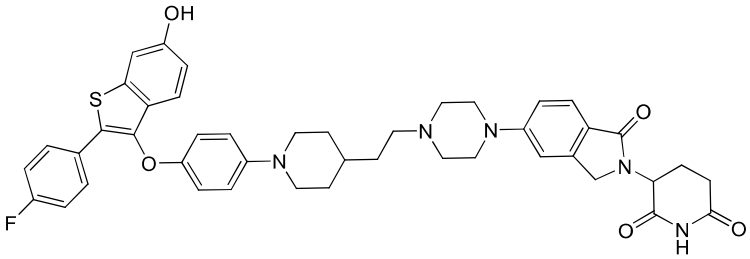
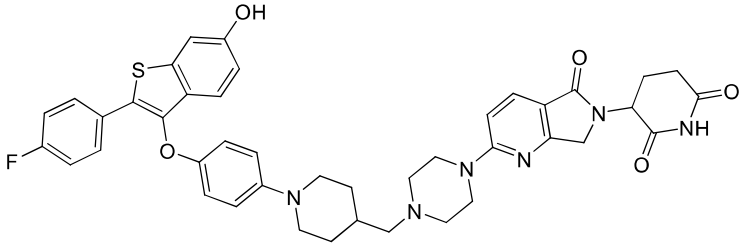
195		2.9	870.5	Esquema 16B, 17B
196		8.6	851.5	Esquema 15B
197		2.8	853.4	Esquema 18B
198		10.2	852.5	Esquema 19B
199		0.82	839.5	Esquema 18B
200		8.4	854.5	Esquema 16B

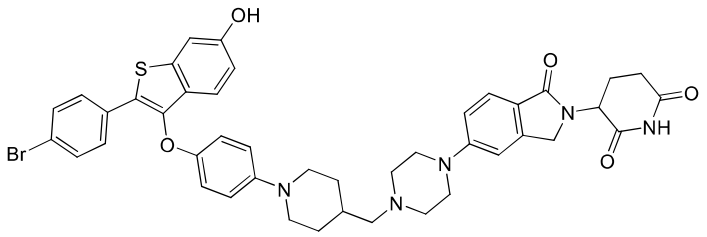
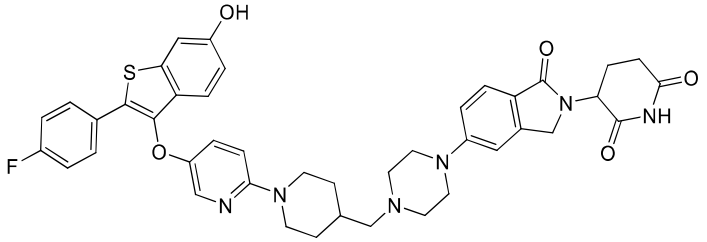
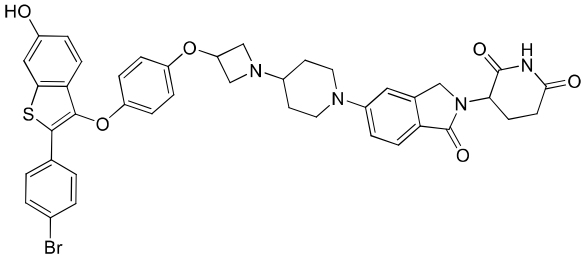
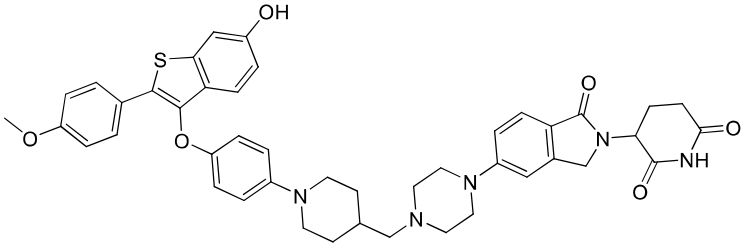
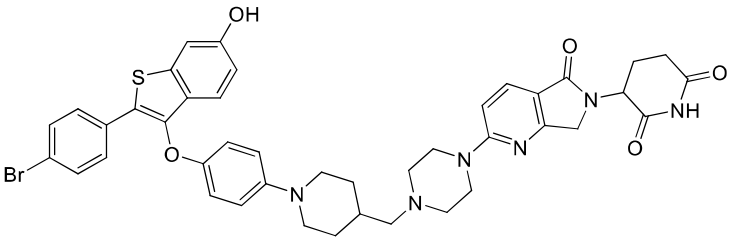
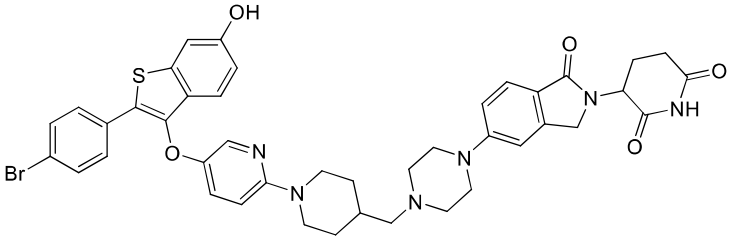
201		8.4	872.5	Esquema 17B
202		14.8	868.5	Esquema 9B
203		4.7	876.5	Esquema 20B
204		16.4	872.3	Esquema 21B
205		3.5	888.4	Esquema 20B
206		13.3	888.5	Esquema 20B

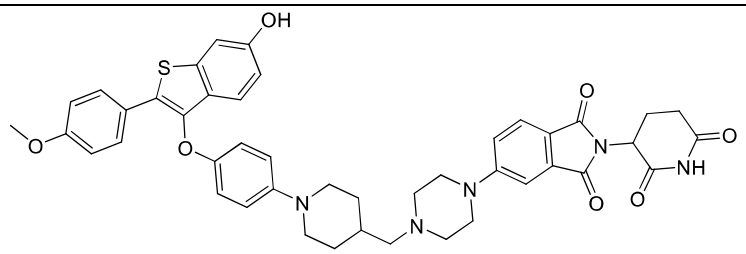
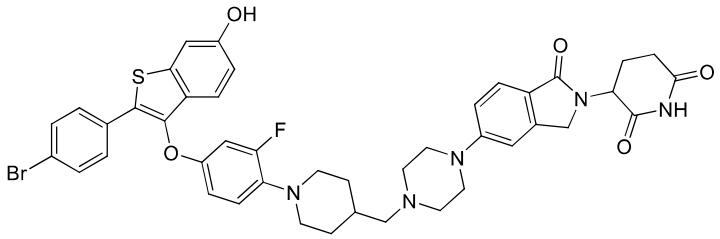
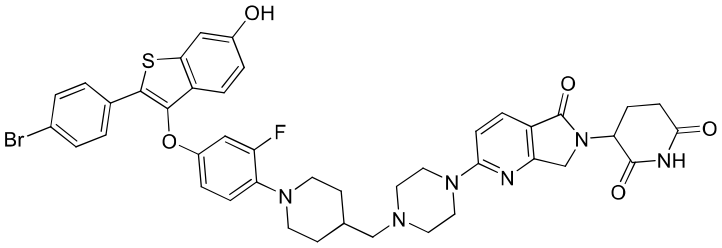
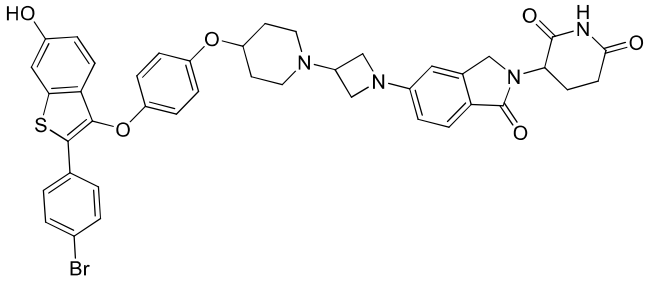
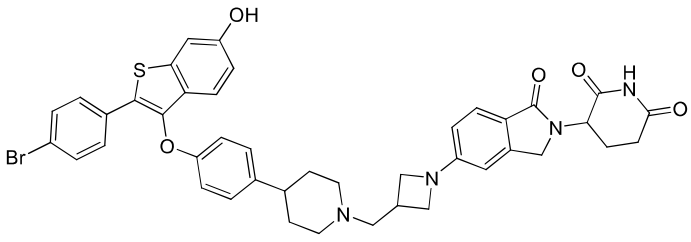
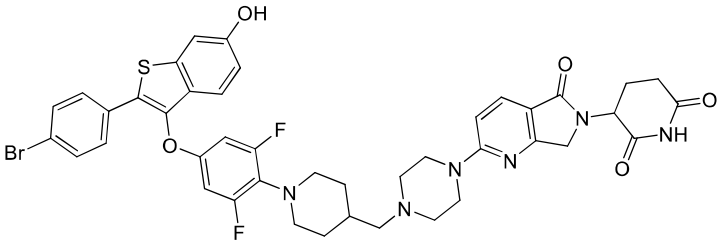
207		11.4	771.5	Esquema 22B
208		8.4	801.4	Esquema 17B, 22B
209		2.8	807.4	Esquema 23B
210		2.3	769.1	Esquema 22B
211		31.6	795.4	Esquema 24B
212		15	809.4	Esquema 25B

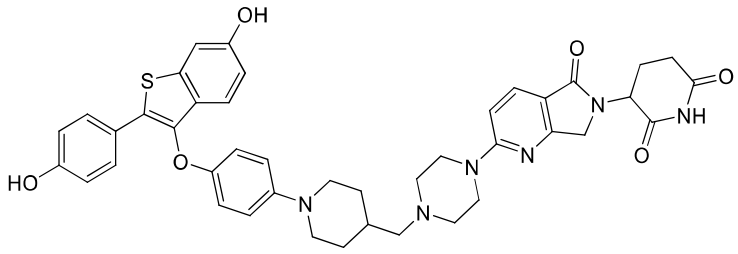
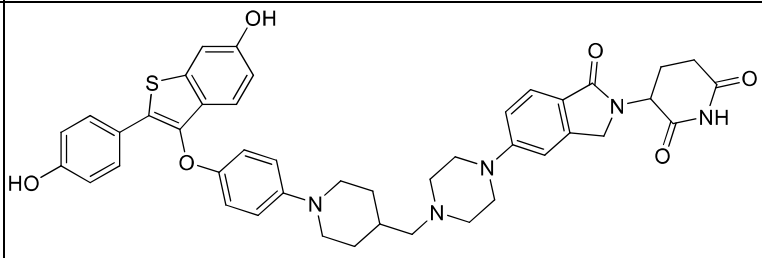
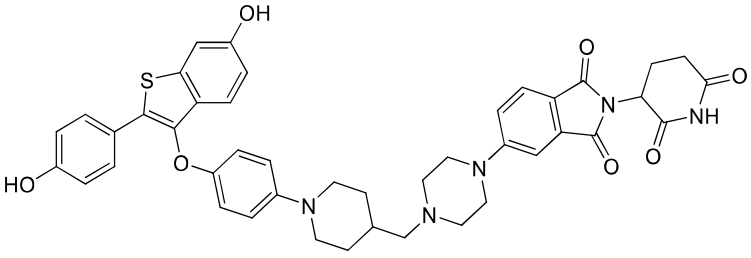
213		11.2	809.4	Esquema 26B
214		10.4	807.4	Esquema 27B
215		5.3	781.4	Esquema 24B
216		2.7	793.4	Esquema 27B
217		7.5	787.5	Esquema 22B
218		58.2	823.4	Esquema 20B, 28B

219		19.1	805.4	Esquema 21B, 28B
220		1.5	721.4	Esquema 22B
221		2.4	739.4	Esquema 22B
222		8.9	801.4	Esquema 29B
223		41.1	809.4	Esquema 30B
224		7.7	793.1	Esquema 31B

225		4.8	797.4	Esquema 32B
226		1.2	760.5	Esquema 33B
227		7	774.5	Esquema 33B
228		24.9	836.4	Esquema 33B
229		1	774.5	Esquema 33B
230		1.1	761.5	Esquema 33B, 34B

231		7.1	822.4	Esquema 35B
232		1.6	761.5	Esquema 36B
233		2.1	795.4	Esquema 25B, 38B
234		0.65	772.5	Esquema 6B, 33B
235		6.9	823.4	Esquema 34B, 35B
236		4.9	823.4	Esquema 36B

237		4.9	786.5	Esquema 6B, 33B
238		10.9	840.4	Esquema 35B, 37B
239		13.5	841.4	Esquema 34B, 37B
240		1.2	795.4	Esquema 38B
241		6.7	793.4	Esquema 38B, 39B
242		18.7	859.4	Esquema 40B

243		0.18	759.5	Esquema 41B
244		0.18	758.5	Esquema 41B
245		0.53	772.5	Esquema 41B

*Observado $[M+Na]^+$ de LC/MS

Tabla 4. Datos de los PROTAC de ER derivados de benzotiofeno centrados en VHL

Ex. #	IUPAC	^{1}H-NMR	DC_{50} *	D_{max} (%)**
111	(2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-14-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	δ 1.03 (s, 9H), 1.49 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.48, 2.49 (dos singletes, 3H), 3.70-3.75 (m, 9H), 3.81-3.86 (m, 3H), 4.03-4.09 (m, 4H), 4.43 (br, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.68 (br, 1H), 4.97-5.02 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.85-6.87 (m,4H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.12-7.76 (m, 2H), 8.88,8.89 (dos singletes, 1H).	A	A

		(CD_3OD, 400 MHz)		
117	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(1-(2-(4-(2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)etil)azetidin-3-iloxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida	δ 1.02, 1.04 (dos singletes, 9H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.24-2.27 (m, 1H), 2.45, 2.47 (dos singletes, 3H), 3.54-3.87 (m, 8H), 4.06-4.58 (m, 13H), 4.76-4.80 (m, 1H), 6.76-6.89 (m, 5H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.67-7.75 (m, 2H), 8.41 (br, 1H), 8.86, 8.89 (dos singletes, 1H). (CD_3OD, 400 MHz)	B	B
118	[(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(2-(4-((2-(4-fluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)piperazin-1-il)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida]	δ 1.02, 1.05 (dos singletes, 9H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.47, 2.48 (dos singletes, 3H), 2.94-3.22 (m, 12H), 3.80-3.88 (m, 4H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 3H), 4.70 (br, 1H), 6.78-6.86 (m, 5H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.87, 8.88 (dos singletes, 1H). (CD_3OD, 400 MHz)	A	A
119	(2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-14-(4-(2-(4-clorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	δ 1.03 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.47, 2.48 (dos singletes, 3H), 3.67-3.76 (m, 9H), 3.81-3.86 (m, 3H), 4.03-4.09 (m, 4H), 4.38 (br,1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.68(s, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 5H), 7.18-7.21 (m,2H), 7.33-7.45(m, 6H), 7.70-7.72 (m, 2H), 8.87,8.89 (dos singletes, 1H). (CD_3OD, 400 MHz)	B	A

121	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[1-[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]-1H-pirazol-3-il]fenil)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 9.01 (s, 1H) , 7.74-7.69 (m, 5H), 7.49-7.43 (m , 4H), 7.36-7.34 (m , 2H), 7.34-7.10 (m, 4H), 6.82-6.79 (m, 3H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.60-6.59 (m, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 6H), 4.38-4.30 (m, 3H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.00 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)	B	A
126	(2S,4R)-1-((S)-14-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)-2-tert-butil-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	δ 1.03 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.47, 2.48 (dos singletes, 3H), 3.66-3.76 (m,9H), 3.80-3.87 (m, 3H), 4.03-4.08 (m, 4H), 4.44 (br, 1H), 4.55-4.59 (m,1H), 4.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.8Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.85, 6.86 (dos singletes, 4H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.48-7.50 (m,2H), 7.62-7.66 (m, 3H), 8.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.87,8.88 (dos singletes, 1H). (CD_3OD, 400 MHz)	A	A
127	(2S,4R)-1-((S)-14-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)-2-tert-butil-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	δ 1.03 (s, 9H), 1.47-1.56 (m,3H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.39, 2.41 (dos singletes, 3H), 3.67-3.76 (m,9H), 3.81-3.86 (m, 3H), 4.03-4.09 (m, 4H), 4.44 (br, 1H), 4.55-4.59 (m,1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.85-6.87 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.48-7.50	A	A

		(m,2H), 7.60-7.66(m, 4H), 8.14,8.16 (dos singletes, 1H). (CD_3OD, 400 MHz)		
128	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[1-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-4-metil-1,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-amido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.94 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.95 (m, 5H), 5.01 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 4.05 (m, 4H), 3.70 (m, 10H), 3.04 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.02 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)	A	A
129	(2S,4R)-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-1-[(2S)-2-[1-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-4-metil-1,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-amido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	δ 7.76 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.13 (m, 2H), 6.92 (m, 4H), 6.81 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.92 (m, 5H), 4.75 (m, 5H), 3.65 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.44 (m, 3H), 1.01 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)	B	A
130	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-(3-[1-[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]-1H-pirazol-3-il]fenil)propanamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 9.30 (s, 1H), 7.69-7.68 (m, 3H), 7.67-7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.41 (m, 4H), 7.29-7.27 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.15-7.04 (m, 5H), 6.80 (s, 4H), 6.77-6.76 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 6H), 4.35-4.29 (m, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.06-2.03 (m,	B	A

		1H), 0.88 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)		
133	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[[6-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piridin-3-il]oxi]butoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.89 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 4H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 4H), 6.83-6.86 (m, 1H), 4.71-7.42 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 3H), 4.26-4.38 (m, 3H), 3.97-4.04 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)	B	A
134	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.81 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.61-4.48 (m, 3H), 4.31-4.16 (m, 3H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 4H), 3.72-3.58 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). (CD_3OD, 300 MHz)	B	A
135	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 9.88 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 5H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.12-7.14 (m, 3H), 6.81-6.85 (m, 3H), 5.15-5.16 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 3H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.59-3.61 (m, 3H), 3.52-3.56 (m, 4H), 2.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.42 (s, 3H),	A	A

		2.30-2.38 (m, 1H), 1.86-2.08 (m, 4H), 1.50-1.64 (m, 4H), 0.94 (s, 9H). (DMSO-d_6, 400 MHz)		
138	(2S,4R)-1-((S)-2-tert-butil-14-(4-(6-hidroxi-2-fenilbenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecano)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiloxazol-5-il)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida	δ 1.02, 1.03 (dos singletes, 9H), 1.47-1.56 (m, 3H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.39, 2.40 (dos singletes, 3H), 3.69-3.76 (m, 9H), 3.80-3.86 (m, 3H), 4.02-4.08 (m, 4H), 4.43 (br,1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.67-4.69 (m, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.85, 6.86 (dos singletes, 4H), 7.18-7.26 (m,3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 2H),7.59-7.65 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 2H), 8.12,8.14 (dos singletes, 1H). (CD_3OD, 400 MHz)	A	A
139	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[3-(2-[[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil](metil)amino]etil)fenoxi]acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.91 (s, 1H) , 7.71-7.70 (m, 2H), 7.45-7.41 (m , 4H), 7.30-7.28 (m , 1H), 7.26-7.16 (m , 2H), 7.09-7.05 (m , 2H), 7.00-6.96 (m , 7H), 6.78-6.76 (m, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 4H), 4.36-429 (m, 3H), 3.92-3.70 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.19-3.01 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 10.98 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)	A	A
140	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-	δ 8.81 (s, 1H), 7.63-7.61 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.48-7.46 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 5H), 4.68 (s, 1H), 4.53-4.50 (m, 3H), 4.31-	B	A

	dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	4.30 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 4H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 12H), 2.67 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.00 (m, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)		
141	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[1-[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]-1H-pirazol-3-il]fenil)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.91 (s , 1H), 7.85-7.71 (m, 5H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 4H), 6.94-6.78 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.70-50 (m, 4H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 3H), 1.00 (s, 9H). (CD_3OD, 300 MHz)	B	A
142	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.87 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.40 (m, 4H), 7.15 (m, 6H), 6.92 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.74 (m, 7H), 3.45 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.05 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)	A	A
147	(2S,4R)-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-1-[(2S)-2-[2-(2-[2-[4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenil)piperidin-1-il]etoxi]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-	δ 7.77 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.74 (m, 7H), 3.45 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (m,	B	A

	hidroxipirrolidina-2-carboxamida	3H), 1.45 (m, 3H), 1.02 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)		
149	(2S,4R)-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-1-[(2S)-2-[2-(4-[1-[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]-1H-pirazol-3-il]fenil)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	δ 7.77-7.70 (m , 7H), 7.70-7.47 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 4H), 6.83-6.77 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.62-5.52 (m, 4H), 4.50-4.31 (m, 3H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.75-3.32 (m, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 3H), 1.00 (s, 9H). (CD_3OD, 300 MHz)	B	A
150	(2S,4R)-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-1-[(2S)-2-[2-(4-[1-[2-(4-[[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]-1H-pirazol-3-il]fenil)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida	δ 7.74-7.71 (m , 5H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.27-7.06 (m, 5H), 6.83-6.80 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 3H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.76-3.75 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 3H), 0.99 (s, 9H). (CD_3OD, 300 MHz)	C	A
151	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.818 (s, 1H) , 7.69-7.66 (m , 2H), 7.50-7.30 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 5H), 4.79 (s, 1H), 4.67-4.48 (m, 4H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 4H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 2.90-2.61 (m, 11H), 2.43 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.01 (s, 9H). (CD_3OD, 300 MHz)	A	A

153	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[4-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.90-8.80 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.49-7.46 (m 2H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 4H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.10-2.85 (m, 11H), 2.46-2.45 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.39-1.26 (m, 3H), 1.01 (s, 9H). (CD_3OD, 400 MHz)	B	A
158	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[2-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]etil]piperazin-1-il)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.862 (s, 1H), 8.323 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 5H), 4.63-4.31 (m, 5H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 5H), 3.18-3.07 (m, 7H), 2.71-2.62 (m, 3H), 2.45-2.40 (m, 3H), 2.29-2.03 (m, 2H), 1.28-1.27 (m, 1H), 1.01-0.99 (m, 9H). (CD_3OD, 300 MHz)	C	A
160	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[3-[2-(4-[[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il]oxi]fenoxi)etoxi]azetidin-1-il]piperidin-1-il)acetamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 6H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.90-6.74 (m, 5H), 4.65-4.46 (m, 4H), 4.36 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.95-3.70 (m, 6H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.47 (m, 3H), 2.23 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.20-2.08 (m,1H), 1.83 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 9H), 0.10 (m, 2H). (CD_3OD, 300 MHz)	B	A

164	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[2-[4-[2-[4- [2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida	δ 8.89 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 -7.48 (m, 6H), 7.22 -7.19 (m, 2H), 6.92 -6.79 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 6H), 3.90 - 3.68 (m, 5H), 3.20 - 2.74 (m, 12H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 2.10 - 2.08 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). (CD_3OD, 400 MHz)	B	B

* y ** Degradación de ER-alfa medida en el ensayo de transferencia Western de células MCF7 después de 3 días de incubación

DC50: A <1nM; B 1 a 10 nM; C 10-100 nM

**Dmax: A >75%; B 50% a 75%; C <50%

Tabla 5. Datos de los PROTAC de ER derivados de benzotiofeno centrados en cereblon

Ex. #	Nombre IUPAC	H-NMR	DC_{50} (nM)*	D_{max} (%)**
33	3-[5-[2-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etoxi]etoxi]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 5H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 4H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.36 (m, 1H), 1.97 - 1.94 (m, 1H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B

52	3-(6-(4-(5-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	δ 1.39-1.44 (2H, m), 1.46-1.52 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.28-2.33 (4H, m), 2.54-2.56 (2H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.22-3.32 (5H, m), 3.88 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.18-4.34 (2H, m), 5.04 (1H, dd, J = 4.8, 13.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 6.86 (4H, s), 7.03-7.06 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (4H, s), 9.92 (1H, s), 10.94 (1H, s). (400MHz, DMSO-d6)	C	B
57	1-(2-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi) etil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)piperidina-4-carboxamida	δ 1.57-1.69 (4H, m), 1.97-2.02 (3H, m), 2.12-2.16 (1H, m), 2.36-2.04 (1H, m), 2.57-2.64 (3H, m), 2.88-2.94 (3H, m), 3.97 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.27-4.45 (4H, m), 5.10 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 6.81-6.84 (1H, m), 6.87 (4H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, s), 7.62 (4H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.38 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.93 (1H, s), 10.97 (1H, s). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
61	5-(4-(5-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)pentil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona	δ 1.40-1.54 (4H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.31 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.47-2.51 (5H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 3.36-3.41 (4H, m), 3.88 (2H, t, J = 6.2 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 5.2, 12.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 6.86 (4 H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 1.6, 9.6 Hz), 7.62 (4H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.92 (1H, s), 11.08 (1H, s). (400MHz, DMSO-d6)	C	B

74	3-(5-(3-(4-(2-(4-(2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-iloxi)fenoxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)propilamino)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	δ 1.40-1.50 (2H, m), 1.65-1.78 (2H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.59-2.94 (12H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 3.90-4.02 (2H, m), 4.09-4.28 (2H, m), 4.99-5.03 (1H, m), 5.32 (1H, t, J = 4.6 Hz), 6.41 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.62-6.66 (2H, m), 6.81-6.87 (5H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60-7.464 (4H, m), 9.93 (1H, s), 10.92 (1H, s). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
89	3-[5-[3-[3-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etoxi]propoxi]propilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.93 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 4H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 4H), 6.82 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.35 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.48 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 4H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
94	3-[5-[3-[3-[3-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]propoxi]propoxi]propilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.94 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 4H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 5H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 6.35 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.31 - 4.07 (m, 2H), 3.92 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.47 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 6H), 3.11 (m, 2H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 4H).	B	B

		(400MHz, DMSO-d6)		
95	3-[5-[3-[2-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etoxi]etoxi]propilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.91 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 4H), 6.80 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 6.33 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 4H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H). (400MHz, $CDCl_3$)		C
174	3-[5-[3-[4-[2-[4-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]propilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.37 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 7.13 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 4H), 6.82 (dd, J= 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.13 (m, 2H), 6.40 (br s, 1H), 5.01 (dd, J= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 3.97 (t, J= 5.6 Hz, 4H), 3.09 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 3H), 2.52 - 2.50 (m, 5H), 2.37 - 2.29 (m, 5H), 1.94 - 1.92 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 1H). (400MHz, DMSO-d6)	A	A
177	5-[3-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]propilamino]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 11.07 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.62 (s, 4H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 6H), 5.03 (dd, J=5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.59 (d, J=3.2 Hz, 4H), 2.54 - 2.52 (m, 5H), 2.41 - 2.30 (m, 4H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.70 (t,	B	A

		J=6.8 Hz, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 1H). (400MHz, DMSO-d6)		
178	5-[3-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-1,4-diazepan-1-il]propilamino]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 11.07 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 6H), 5.02 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 4H), 2.75 - 2.69 (m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 5H), 2.52 (s, 2H), 1.99 (td, J=4.4, 6.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 4H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
179	3-[5-[3-[4-[2-[4-[6-hidroxi-2-[4-(trifluorometil) fenil]benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]propilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.94 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.89 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.17 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.88 (m, 4H), 6.84 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.61 (m, 2H), 6.41 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 3.98 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 2H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.54 - 2.52 (m, 4H), 2.42 - 2.23 (m, 4H), 1.94 - 1.91 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
180	3-[5-[3-[4-[2-[4-[6-hidroxi-2-(4-metoxifenil) benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]propilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.94 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 4H), 6.81 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 6.54 - 6.32 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97 -	A	A

		2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 4H), 2.47 - 2.24 (m, 9H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H). (400MHz, DMSO-d6)		
181	3-[5-[3-[4-[2-[4-[2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]piperazin-1-il]propilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.94 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.01 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.24 (m, 9H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
182	(3S)-3-[5-[2-[4-[4-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]butil]-1,4-diazepan-1-il]etil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 11.57 - 11.19 (m, 1H), 11.18 - 10.87 (m, 2H), 9.97 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 5H), 5.12 (dd, J=4.8, 12.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 3.92 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.83 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 3H), 3.18 (s, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
183	5-[4-[1-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-4-	δ 11.69 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.78 (m, 5H), 5.09 (d, J	C	B

	piperidil]piperazin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	= 7.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.07 (m, 4H), 3.79 - 3.44 (m, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 7H), 3.20 - 2.99 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.35 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.25 - 1.92 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)		
184	5-[4-[1-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-4-piperidilmetil]piperazin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 11.10 (s, 1H), 11.06 - 10.80 (m, 1H), 10.7 - 10.3 (m, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 4H), 6.84 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.19 (d, J=14.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.49 (m, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.27 - 2.97 (m, 6H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.22 - 1.94 (m, 4H), 1.70 - 1.47 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	C	A
185	5-[4-[[1-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]azetidin-3-il]metil]piperazin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 11.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 5H), 5.07 (dd, J=5.6, 12.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 7H), 2.94 - 2.82 (m, 3H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 1H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
190	5-(1'-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-	δ 11.32 - 11.15 (m, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 4H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 4H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m,	B	B

	3-il)isoindolina-1,3-diona hidrocloruro	2H), 3.81 - 3.42 (m, 9H), 3.21 - 3.04 (m, 4H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 1.99 (m, 8H). (400MHz, DMSO-d6)		
191	5-(3-((4-(2-(4-((2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenoxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)azetidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona	δ 11.09 (s, 3H), 10.13 - 9.79 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.63 (s, 3H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 3H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 5.08 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.86 (br s, 3H), 3.67 - 3.48 (m, 6H), 3.33 - 3.09 (m, 1H), 3.33 - 3.09 (m, 2H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
192	3-[5-[4-[1-[2-[4-[6-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-4-piperidil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.95 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 5H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 2H), 4.00 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 5H), 3.05 - 2.84 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.62 (s, 4H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.77 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	C	A

193	3-[4-fluoro-5-[4-[1-[2-[4-[6-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-4-piperidil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.89 (s, 4H), 6.85 (dd, J =2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J =5.1, 13.4 Hz, 1H), 5.50 - 4.46 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 2.97 - 2.87 (m, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 6H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.76 - 1.73 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
194	3-[5-[4-[1-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-4-piperidil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.95 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.62 (s, 4H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 5H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.14 (m, 2H), 3.97 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 5H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 6H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 3H), 1.75 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.41 (q, J=10.8 Hz, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
199	3-[5-[4-[4-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-1,4-diazepan-1-il]butil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.98 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 4H), 6.83 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.97 - 2.80 (m, 4H), 2.75 - 2.67 (m, 9H), 2.58 (s, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H). (400MHz, DMSO)	B	B

201	3-[4-fluoro-5-[4-[[1-[2-[4-[6-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]benzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.99 (s, 1H), 10.05 - 10.00 (m, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.90 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m , 2H), 6.91 (s, 4H), 6.85 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.54 (m , 1H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.4 Hz, 1H), 5.50 - 4.46 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 8H), 2.98 - 2.81 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 3H), 1.23 - 1.14 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	C	A
205	3-[5-[4-[1-[2-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzotiofen-3-il]oxifenoxi]etil]-4-piperidil]piperazin-1-il]-4,6-difluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 11.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 4H), 7.39 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 5H), 5.08 (dd, J=5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.18 (m, 4H), 2.98 - 2.87 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 6H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.75 -1.71 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	C	A
213	5-[3-[4-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzotiofen-3-il]oxifenoxi]-1-piperidil]azetidin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 11.07 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 5H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 5H), 6.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=5.6, 13.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.10 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.83 (dd, J=5.2, 8.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (br s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.96 - 1.94 (m,		C

		2H), 1.64 - 1.58 (m, 2H). (400 MHz, DMSO-d6)		
214	5-[4-[[3-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzotiofen-3-il]oxifenil]azetidin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 9.61 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 6.78 - 6.69 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 3H), 6.22 (d, 2H), 4.96 - 4.73 (m, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.41 (d, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 3H). (400MHz, $CDCl_3$)	B	B
215	3-[5-[4-[4-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxibenzotiofen-3-il]oxifenil]butil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.94 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 3H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 3H), 5.04 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 6H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 1.96 (d, J=5.0 Hz, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 4H). (400 MHz, DMSO-d6)	B	B
216	3-[5-[4-[[3-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenil]azetidin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.97 - 10.91 (m, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.62 (s, 4H), 7.47 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 2H), 5.03 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 3.03 - 2.87 (m, 5H), 2.64 - 2.53 (m, 5H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 1.89 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 1H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B

217	3-[5-[4-[3-[4-[6-hidroxi-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]benzotiofen-3-il]oxifenoxi]propil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.95 (s, 1H), 10.10 - 9.78 (m, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.89 (s, 4H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.38 - 4.16 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 4H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.53 (s, 4H), 2.47 - 2.39 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 3H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
220	3-[5-[4-[3-[4-[2- (4-fluorofenil)-6-hidroxibenzotiofen-3-il]oxifenoxi]propil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.95 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 6.89 (s, 4H), 6.83 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.62 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 4H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.59 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=4.5, 13.1 Hz, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
221	3-[5-[4-[3-[4-[2-(3,4-difluorofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]propil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.95 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.31 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (s, 4H), 6.84 (dd, J= 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.95 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.30 (m, 8H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 3H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B

223	trans-5-[4-[3-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]cyclobutil] piperazin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 11.09 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 4H), 7.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 3H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 5.07 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 4H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). (400MHz, DMSO-d6)	C	A
224	3-[5-[4-[3-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenoxi]cyclobutil] piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.94 (s, 1H), 9.97 - 9.87 (m, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.51-7.49 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, J=4 Hz, 1H), 7.16-7.14 (d, J=8 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.92 - 6.75 (m, 5H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.28 (s, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.41 (s, 5H), 2.36 - 2.10 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B
225	5-[4-[2-[[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenil]metoxi]etil] piperazin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 11.09 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.84 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.56 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.90 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 1H). (400 MHz, DMSO-d6)		C

226	3-[5-[4-[[1-[4-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi -benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.95 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (dd, J=5.4, 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 5H), 5.04 (dd, J=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 4H), 3.33 - 3.30 (m, 6H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.52 (d, J=1.9 Hz, 3H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.21 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (d, J=10.9 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
227	2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4 -[[1-[4-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona	δ 11.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 3H), 7.33 - 7.20 (m, 5H), 7.13 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.74 (m, 5H), 5.06 (dd, J=5.3, 12.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J=12.4 Hz, 8H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 6H), 2.20 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.83 - 1.59 (m, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
228	5-[4-[[1-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona	δ 11.08 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 5H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 5H), 5.07 (dd, J= 4.4, 12.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 6H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
229	3-[5-[4-[2-[1-[4-[2-(4 -fluorofenil)-6-hidroxi-	δ 10.94 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (dd, J=5.4, 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.30 -	B	A

	benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]etil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	7.23 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.90 - 6.78 (m, 5H), 5.04 (dd, J=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 3.50 (s, 8H), 3.27 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.35 (dd, J=7.0, 14.4 Hz, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.75 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.47 - 1.20 (m, 5H). (400MHz, DMSO-d6)		
230	3-[2-[4-[[1-[4-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.93 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 6H), 5.04 (dd, J=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.07 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.17 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.77 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
231	3-[5-[4-[[1-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (d, J=1.6 Hz, 4H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 5H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.53 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.29 (br s, 7H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.22 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.80 (d, J=11.2 Hz, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	B

232	3-[5-[4-[[1-[5-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 7.11 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.84 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 7H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 3H), 1.16 -1.00 (m, 2H). (400 MHz, DMSO-d)	A	A
234	3-[5-[4-[[1-[4-[6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)benzotiofen-3-il]-oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.94 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.13 - 6.97 (m, 5H), 6.89 - 6.78 (m, 5H), 5.04 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.29 (d, J=9.5 Hz, 5H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 7H), 2.21 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.21 (d, J=16.3 Hz, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	A	B
235	3-[2-[4-[[1-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.9 Hz, 4H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 6H), 5.06 (dd, J=5.1, 13.1 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.09 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 4H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.57 (d, J=14.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 8H), 2.19 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.83 -	B	A

		1.76 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)		
236	3-[5-[4-[[1-[5-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxi-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 10.93 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.51 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=3.1, 9.2 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.85 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 2H), 4.11 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 6H), 2.44 - 2.29 (m, 6H), 2.18 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.76 (d, J=10.7 Hz, 3H), 1.11 - 1.04 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	B	A
237	2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[4-[6-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona	δ 11.07 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.82 - 6.76 (m, 3H), 5.06 (dd, J=5.4, 12.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 5H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 6H), 2.32 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.20 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.78 (d, J=11.2 Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)	C	A
238	3-[5-[4-[[1-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxi-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-	δ 10.95 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 4H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (t, J=9.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.61 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.30 -	C	A

	il]piperidina-2,6-diona	3.19 (m, 9H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.23 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.79 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 2H). (400MHz, DMSO-d6)		
239	3-[5-[4-[[1-[4-[2-(4-bromofenil)-6-hidroxi-benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]piperidina-2,6-diona		C	A
243	3-[2-[4-[[1-[4-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-5-oxo-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]piperidina-2,6-diona	δ 8.33(s, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.16-7.13(m, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.77-6.73 (m, 3H), 5.11 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.8 (s, 4H), 3.52 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 5H), 2.69-2.63(m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 2H). (400MHz, MeOD)	B	B
244	3-[5-[4-[[1-[4-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona	δ 8.29(s, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 6.95 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 3H), 5.01 (dd, J=4.2, 13.8 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 6H), 3.33-2.97 (m, 4H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.94-1.84	B	B

		(m, 3H), 1.46-1.41 (m, 2H). (400MHz, MeOD)		
245	2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[4-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzotiofen-3-il]oxifenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona	δ 8.31 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 8.95 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.77-6.73 (m, 3H), 6.83 (d, J=9.2 Hz, 2H), 5.07 (d, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.53-3.51 (m, 6H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 5H), 2.68-2.65 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H). (400MHz, MeOD)	C	B

* y ** Degradación de ER-alfa medida en las células MCF7 mediante el método de ensayo in cell western después de 5 días de incubación

*DC50: A <1nM; B 1 a 10 nM; C 10-100 nM

**Dmax: A >75%; B 50% a 75%; C <50%

Modalidades Específicas de la Presente Descripción

Como se describió anteriormente, en cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la presente descripción proporciona compuestos PROTAC bifuncionales que comprenden: al menos uno de los derivados de benzotiofeno, una porción de unión a ER, o una combinación de estos; un enlazador; y al menos uno de un ligando de unión a cereblon, ligando de unión a VHL, porción de unión a IAP, porción de unión a MDM2 o una combinación de estos. La presente descripción abarca las siguientes modalidades específicas. Estas modalidades siguientes pueden incluir todas las características enumeradas en una modalidad anterior, como se especifica. Cuando sea aplicable, las siguientes modalidades pueden incluir, además, las características mencionados en cualquier modalidad anterior de manera inclusiva o como alternativa (por ejemplo, una octava modalidad puede incluir las características mencionadas en una primera modalidad, como se menciona, y/o las características de cualquiera de la segunda a la séptima modalidades).

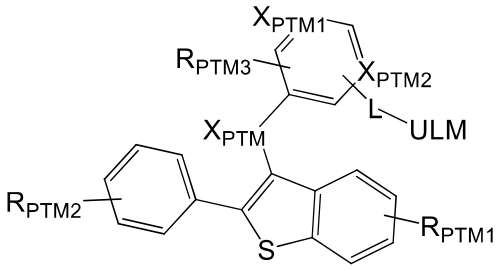
Un aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:

ULM—L—PTM,

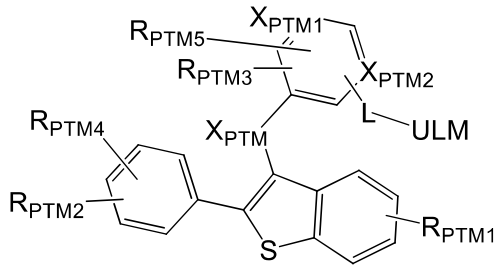
una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos, polimorfos o profármacos aceptables farmacéuticamente,

en donde:

la PTM tiene una estructura seleccionada del grupo PTM-I y PTM-II:



PTM-I y



PTM-II ,

la ULM es una porción de unión de ligasa de ubiquitina E3 de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 seleccionada del grupo que consiste en Von Hippel-Lindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo 2 doble minuto de ratón (MLM) e IAP (ILM);

el L es un enlace o una porción de enlazador químico que une la ULM y la PTM;

X_{PTM} es O o C =O;

cada uno de X_{PTM1} y X_{PTM2} se seleccionan independientemente de N o CH;

R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, O(CO)R_{PTM}, O-alquilo inferior, en donde R_{PTM} es un grupo alquilo o arilo en el éster;

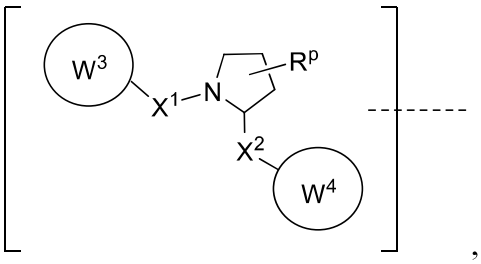
R_{PTM2} y R_{PTM4} se seleccionan independientemente de H, OH, halógeno, CN, CF_3, SO_2-alquilo, O-alquilo inferior;

R_{PTM3} y R_{PTM5} se seleccionan independientemente de H, halógeno; y

PTM-I tiene al menos una R_{PTM2} y al menos una R_{PTM3} en cada uno de los anillos respectivos.

En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente descripción, el O-alquilo inferior es una cadena de alquilo con número de carbonos de 1 a 3.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la VLM tiene una estructura química representada por:



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 de H, C_{1-6} alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6} alcoxil opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido por grupos 0-3 R^P);

R^P es 0, 1, 2, o 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo H, halo, -OH, C_{1-3} alquilo, C=O;

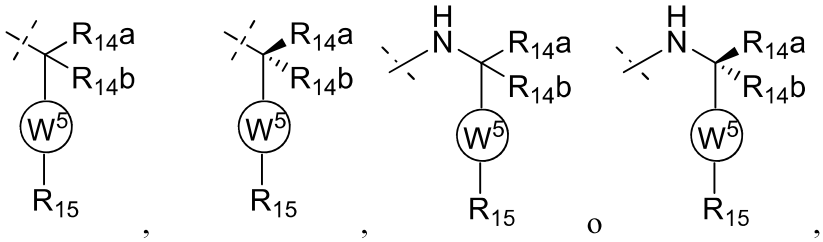
W^3 se selecciona del grupo de un –T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$opcionalmente sustituido, –T-$N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, –T-$N(R^{1a}R^{1b})$, –T-Arilo opcionalmente sustituido, un –T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un T-biheteroarilo opcionalmente sustituido, un –T-Heterociclo opcionalmente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

cada uno de R^1, R^{1a}, R^{1b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, grupo C_1-C_6 alquilo 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 de halógeno, metilo, un grupo C_1-C_6 alquilo linear o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halógeno u -OH o una cadena lateral de aminoácido opcionalmente sustituida; y

n es 0 a 6,

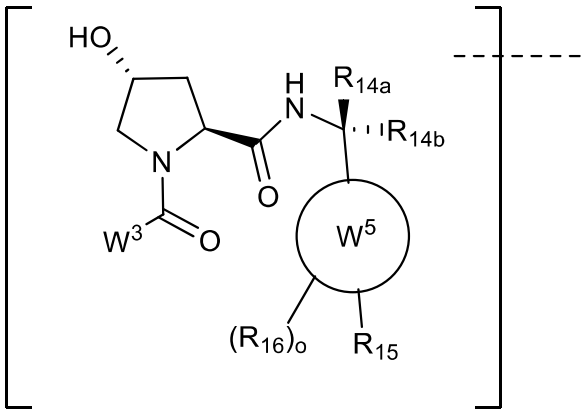
W^4 es  , R_{14a}, R_{14b}, se seleccionan cada uno independientemente del grupo de H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

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

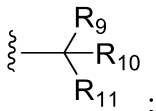
R_{15} se selecciona del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente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

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

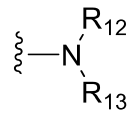
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la VLM tiene una estructura química representada por:

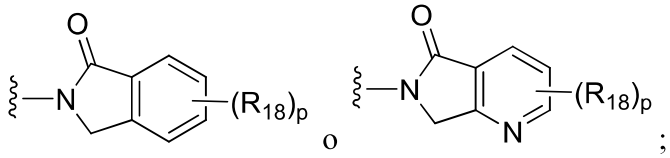
 ,

en donde:

W^3 se selecciona del grupo de 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 de 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 de 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 de H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

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

R_{15} se selecciona del grupo de 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 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

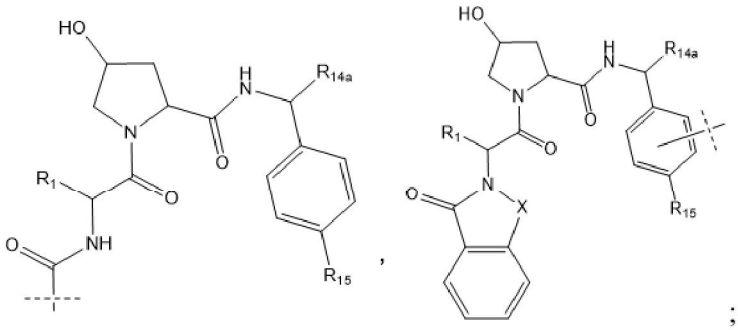
R_{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxi, o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

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

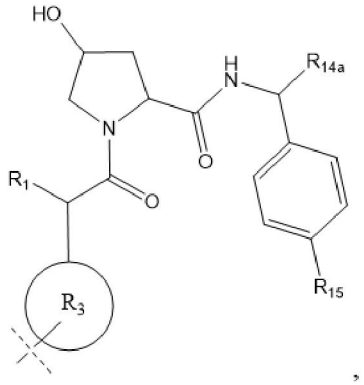
R_{18} se selecciona independientemente del grupo de H, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y

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 VLM 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;

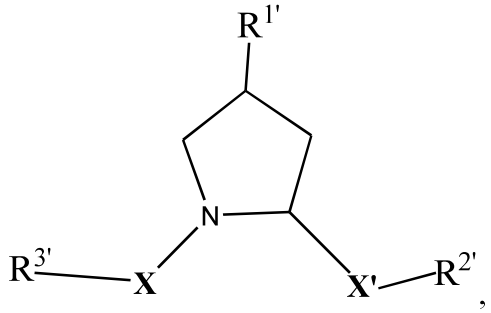
R_{15} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido; haloalquilo opcionalmente sustituido; haloalcoxi opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido; o cicloheteroalquilo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

X es C, CH_2, o C=O

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

en donde la línea discontinua indica el punto de unión 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 VLM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-g

en donde:

$R^{1'}$ de ULM-g es un grupo C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$OH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$SH opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, grupo $(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido que contiene una porción epóxido WCOCW donde cada W es independientemente H o un grupo C_1-C_3 alquilo, un -$(CH_2)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquilo) 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)-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-O-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 alkyl), un -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquilo) 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-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 alquilo) opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2CH_2)_n$NHC(O)-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_n$C(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 C_1-C_6 alquilo que puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (preferentemente flúor);

R_S de ULM-g es un grupo C_1-C_6 alquilo, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo -$(CH_2)_m$$NR_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 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w- NR_{1N}R_{2N}$, 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 $-X^{R2'}$-alquilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R2'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R2'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un $-X^{R2'}$- Heterociclo 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 $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-alquilo, un grupo $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-Heterociclo' opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-Heterociclo

opcionalmente sustituido, un grupo -$X^{R3'}$- alquilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Heterociclo opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;

R_{1N} y R_{2N} de ULM-g son cada una independientemente H, C_1-C_6 alquilo 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 –$CH_2)_n$- opcionalmente sustituido, –$CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$- (cis o trans), –$CH_2)_n$-CH≡CH-, -$(CH_2CH_2O)_n$- o un grupo C_3-C_6 cicloalquilo, donde X_v es H, un halo o un grupo C_1-C_3 alquilo 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;

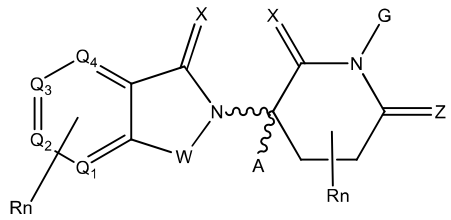
cada v de ULM-g es independientemente 0 o 1;

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

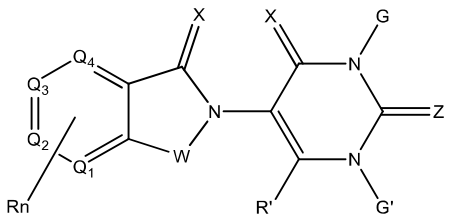
una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de ULM-g se modifican opcionalmente para unirse covalentemente al grupo PTM mediante un grupo enlazador cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', una cualquiera o más de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de cada una de ULM y ULM' se modifican opcionalmente para unirse covalentemente entre sí, directamente o mediante un grupo enlazador, o una sal, estereoisómero, solvato o polimorfo aceptable farmacéuticamente de estos.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la ULM es una porción de unión a la ligasa E3 cereblon (CLM) seleccionada del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estas, isoésteres de estas, o derivados de estas.

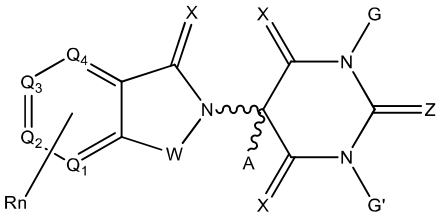
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM tiene una estructura química representada por:



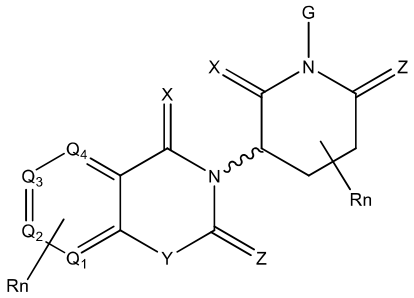
(a) ;



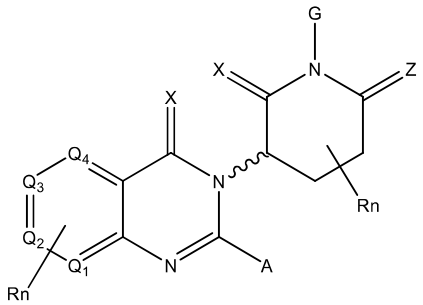
(b) ;



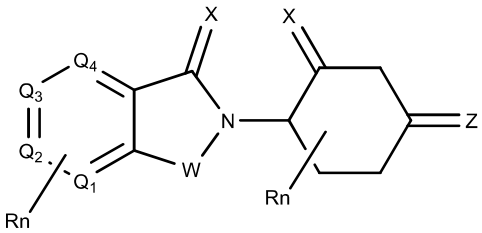
(c) ;



(d) ;



(e) ; y



(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), 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 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo, Cl y F;

R comprende -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-$CR'O)_n$R", -arilo, -hetarilo, -alquilo, -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 y -OCF_3;

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

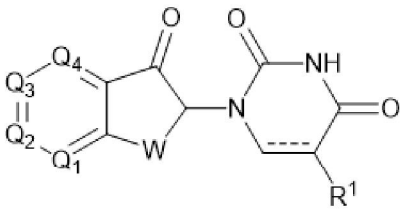
〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

R_n comprende un grupo funcional o un átomo,

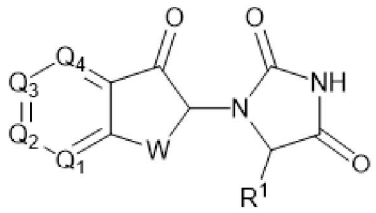
en donde n es un número entero de 1-10 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10), y en donde cuando n es 1, R_n se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y

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.

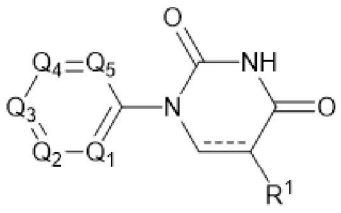
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la CLM tiene una estructura química representada por:



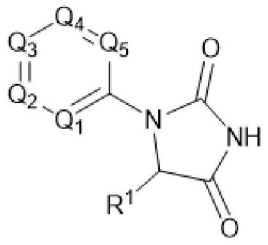
(h)



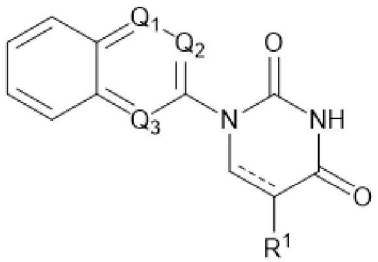
(i)



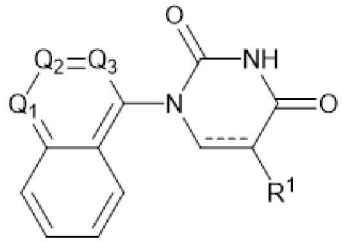
(j)



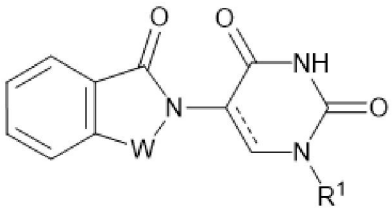
(k)



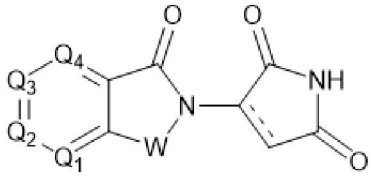
(l)



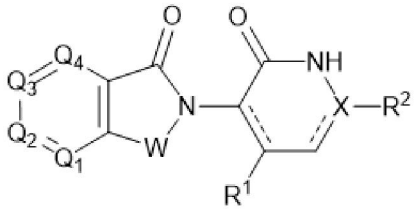
(m)



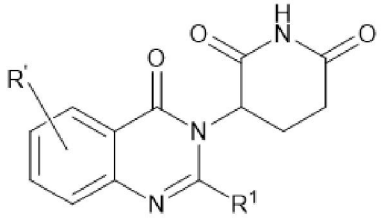
(n)



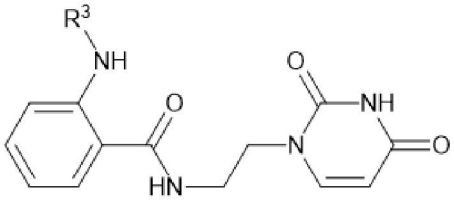
(o)



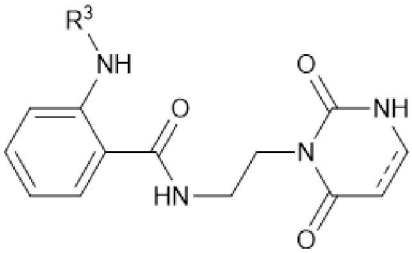
(p)



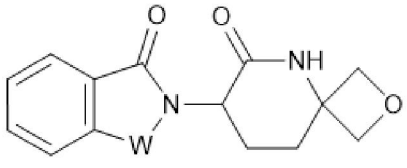
(q)



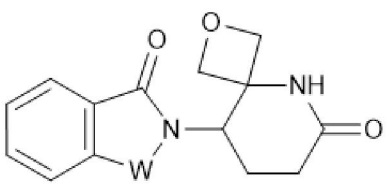
(r)



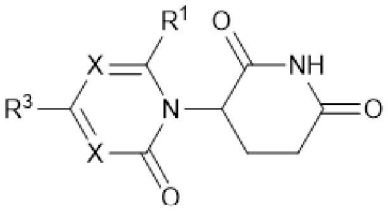
(s)



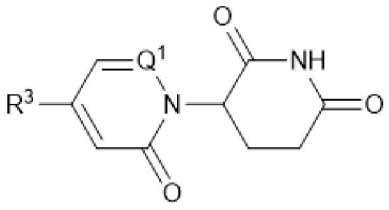
(t)



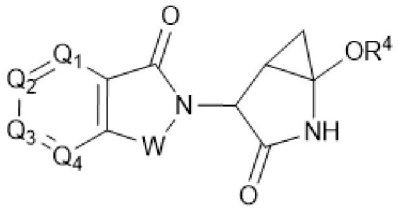
(u)



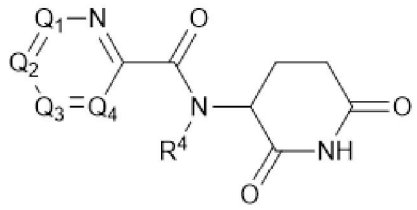
(v)



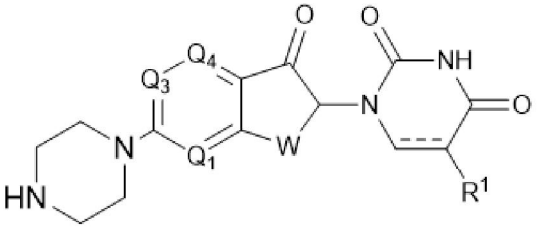
(w)



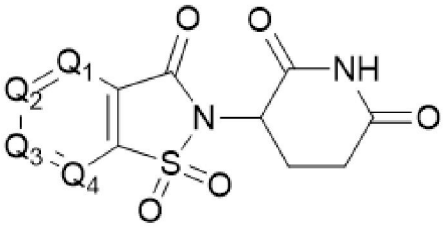
(x)



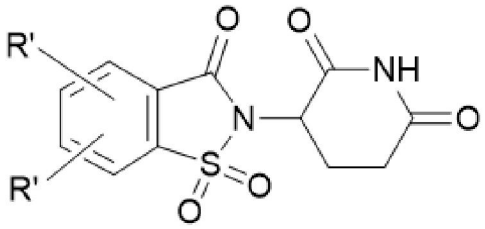
(y)



(z)



(aa)



(ab)

en donde:

W de las Fórmulas (h) a la (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 la (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) a la (ab) se selecciona de H, CN, C1-C3 alquilo;

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

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

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

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

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

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

R de las Fórmulas (h) a la (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 descrita en la presente descripción, la MLM tiene una porción química seleccionado del grupo que consiste en imidazolinas sustituidas, unas espiroindolinonas sustituidas, unas pirrolidinas sustituidas, unas piperidinonas sustituidas, unas morfolinonas sustituidas, unas pirrolopirimidinas sustituidas, unas imidazolopiridinas sustituidas, una tiazoloimidazolina sustituida, unas pirrolopirrolidinona sustituidas, y unas isoquinolinonas sustituidas.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, ILM comprende los aminoácidos alanina (A), valina (V), prolina (P) e isoleucina (I) o sus miméticos no naturales.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, ILM comprende un fragmento de tetrapéptido AVPI o derivado de este.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) comprende una unidad estructural química representada por la Fórmula:

$$-(A^L)_q- ,$$

en donde:

$(A^L)_q$ es un grupo que se une al menos a una porción ULM, porción PTM, o una combinación de estos;

q es un número mayor que o igual a 1;

cada A^L se selecciona independientemente 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,

$SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, C_{3-11}cicloalquilo opcionalmente sustituido con 0-6 R^{L1} y/o grupos R^{L2}, C_{3-11}heterociclilo 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 sustituido con 0-4 grupos R^{L5}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, C_{1-8} alquilo, 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-,

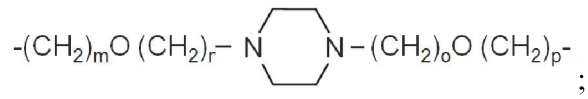
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-,

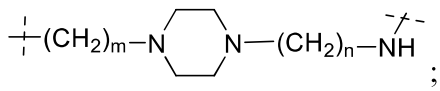
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

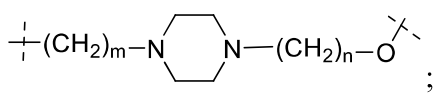
-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

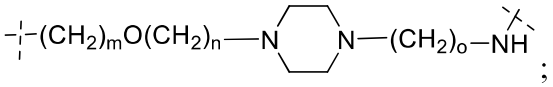
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

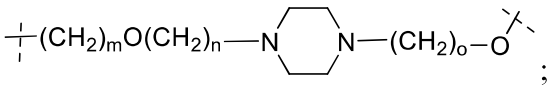
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-;

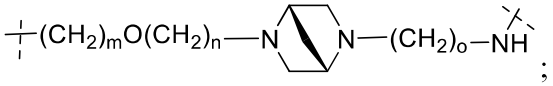

;

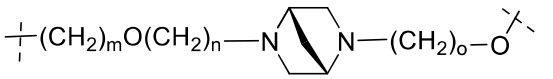

;

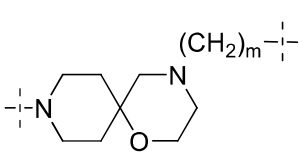

;

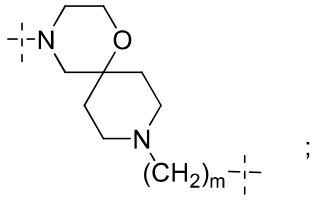

;

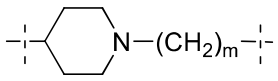

;

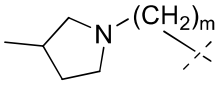

;

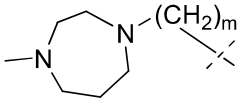


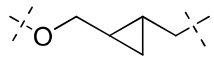

;

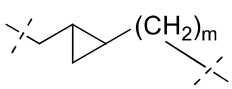

;

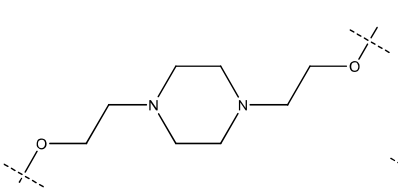

;

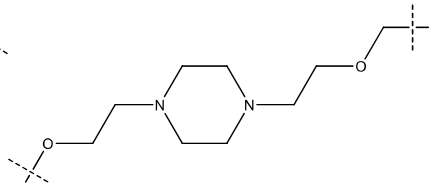

;

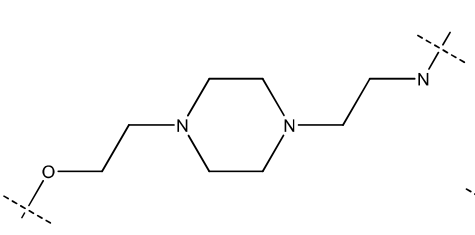


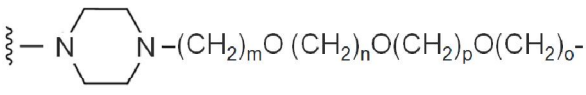

;

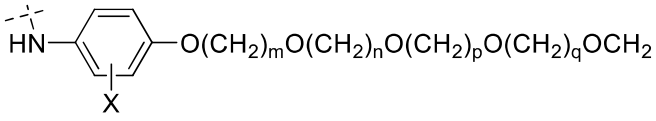


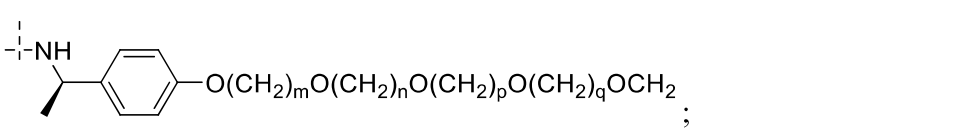


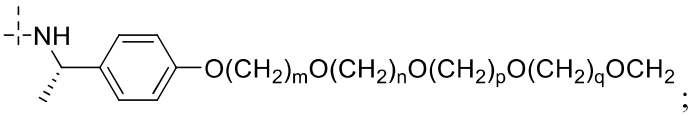


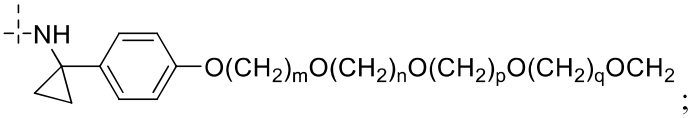


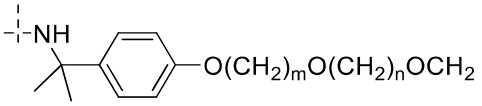

;

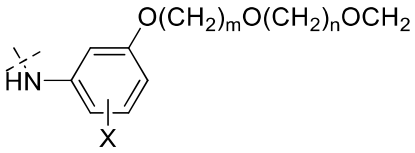

;

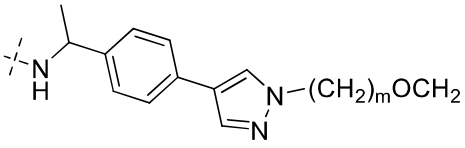

;


;


;

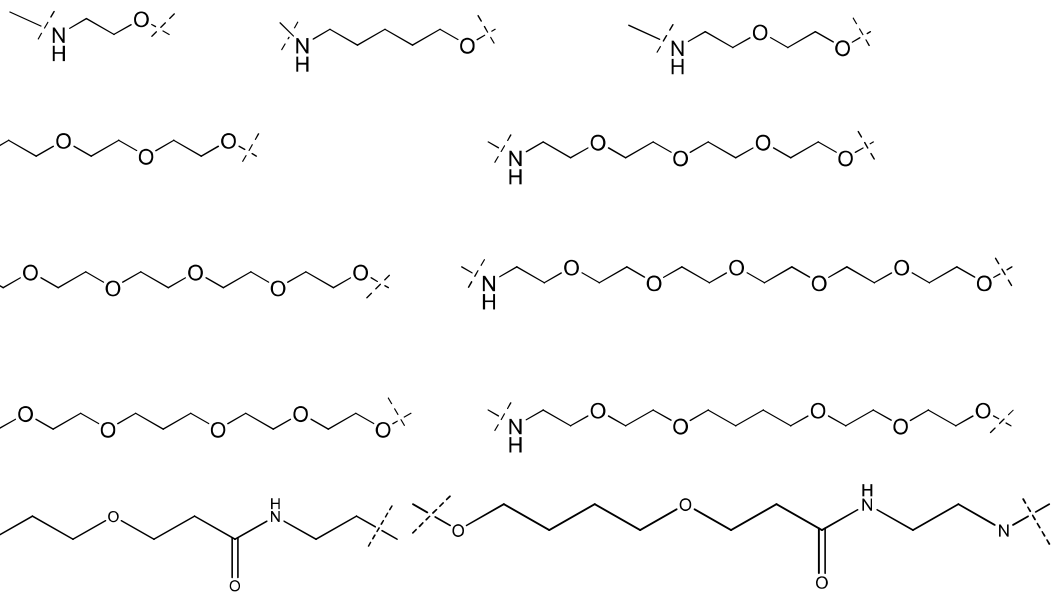

;

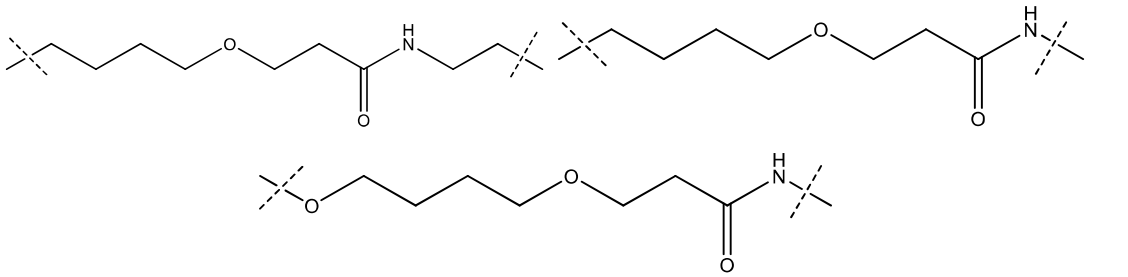

; y

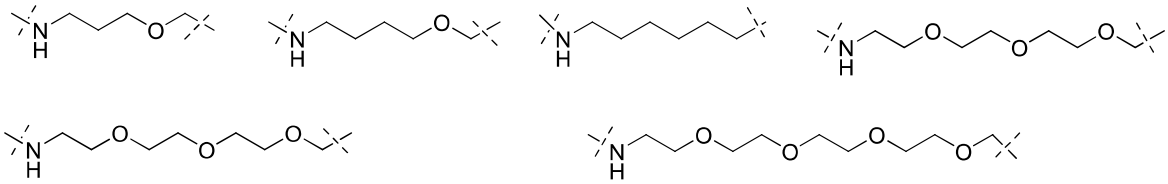

,

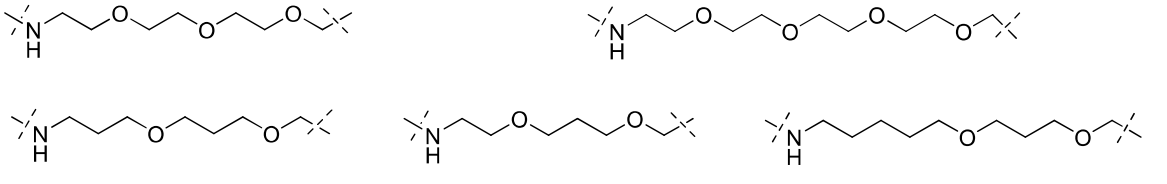
en donde cada m, n, o, p, q, y r, son independientemente 0, 1,

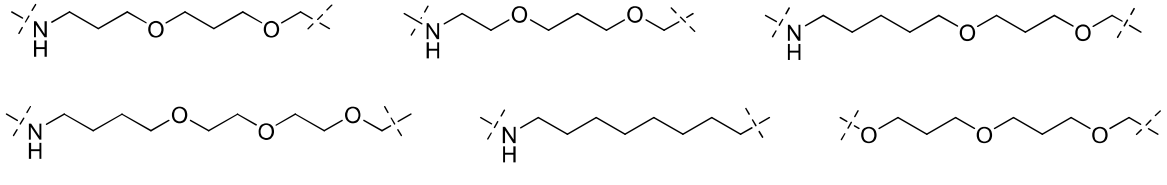
2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, con la salvedad de que cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O, R se selecciona del grupo H, metilo o etilo, y X se selecciona del grupo H y F;

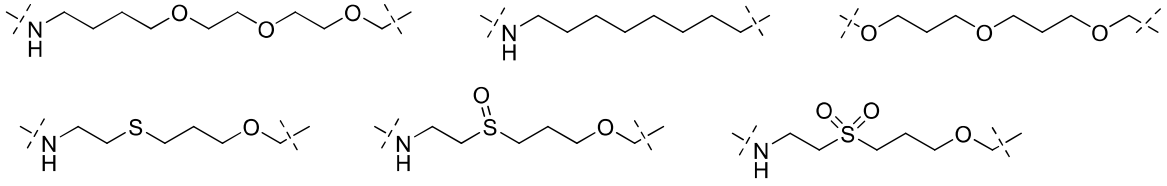


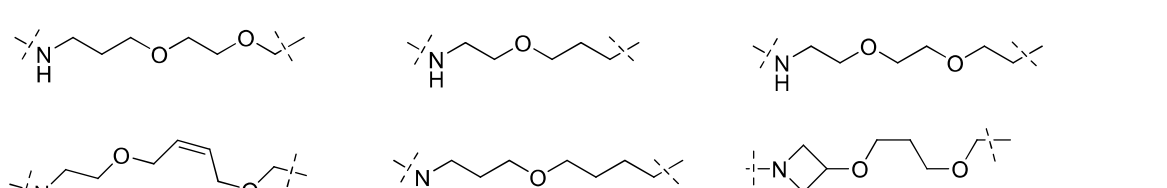


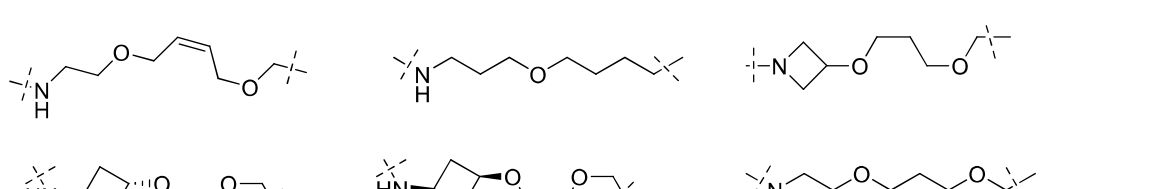


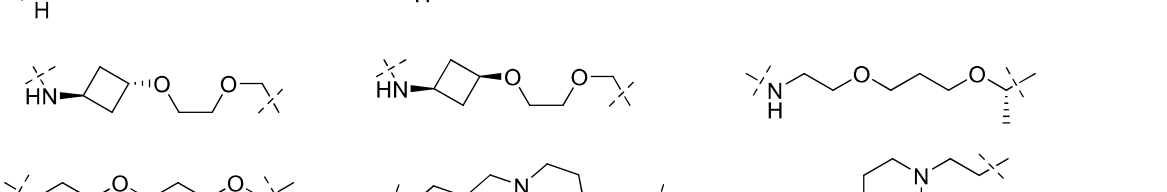


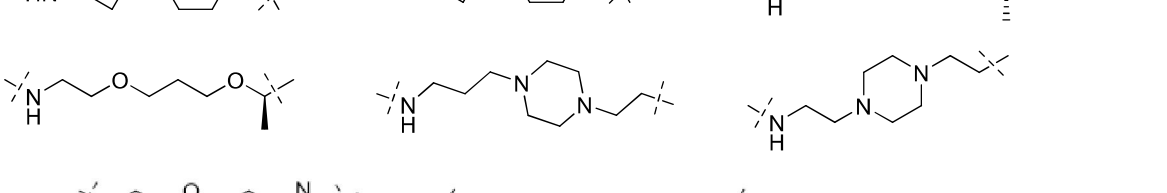


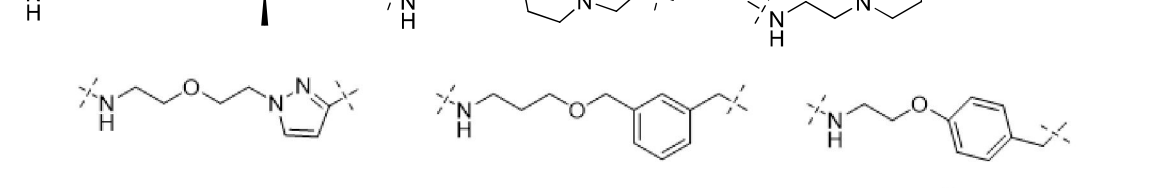


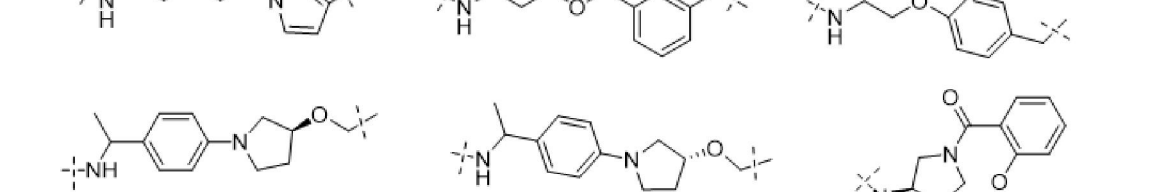


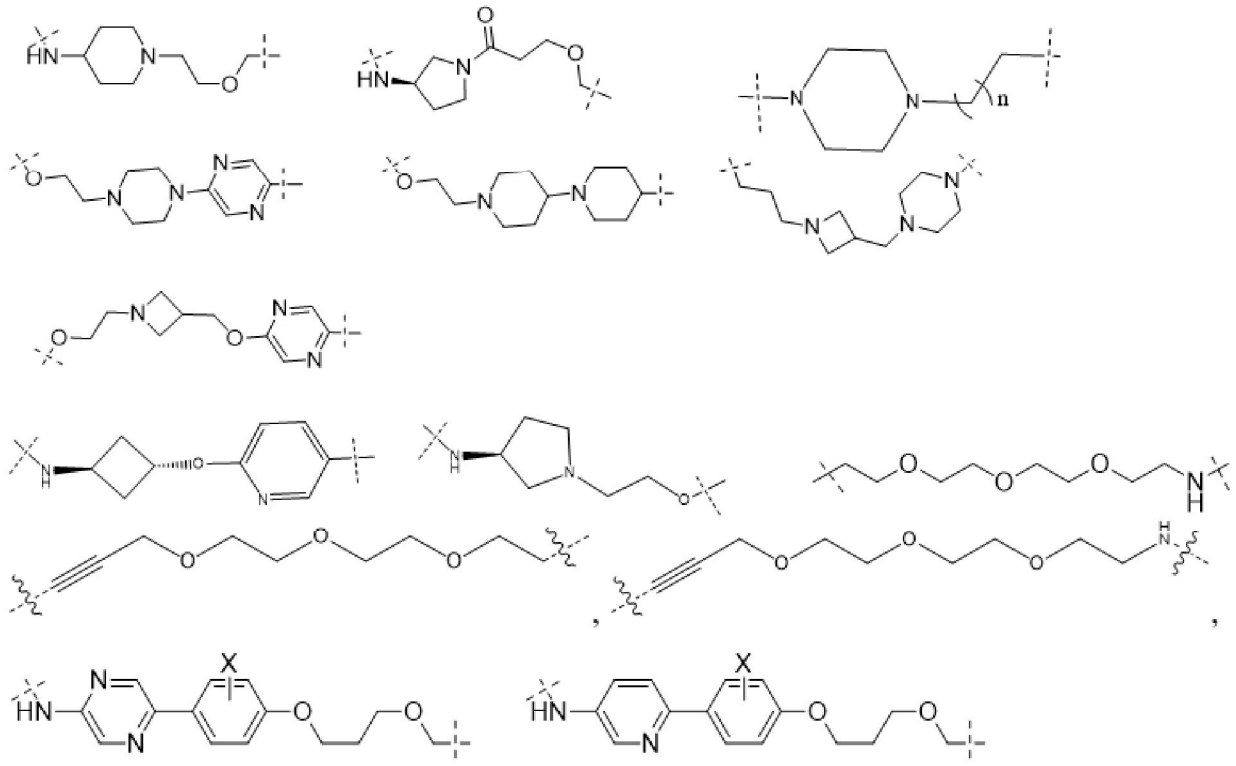


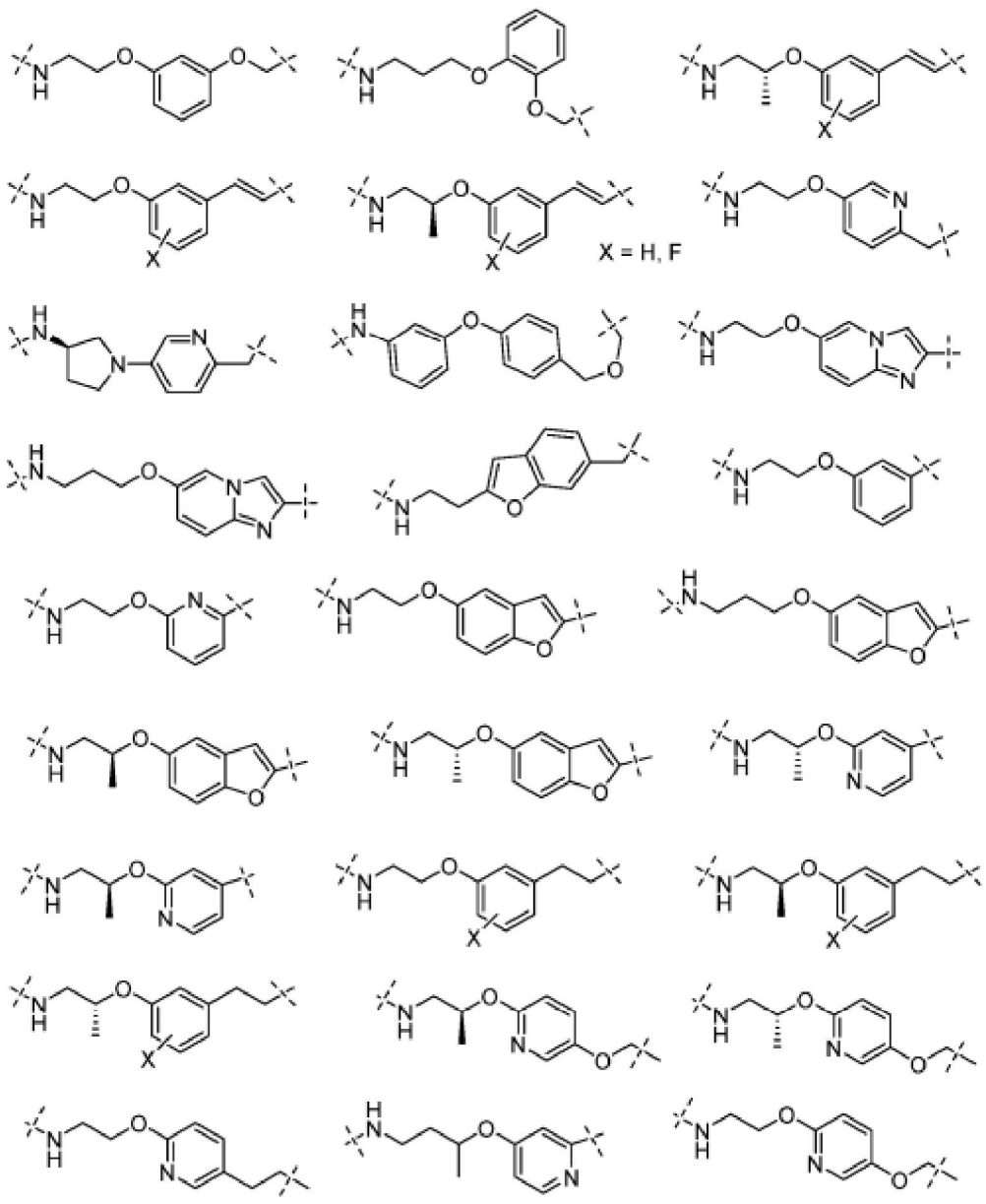


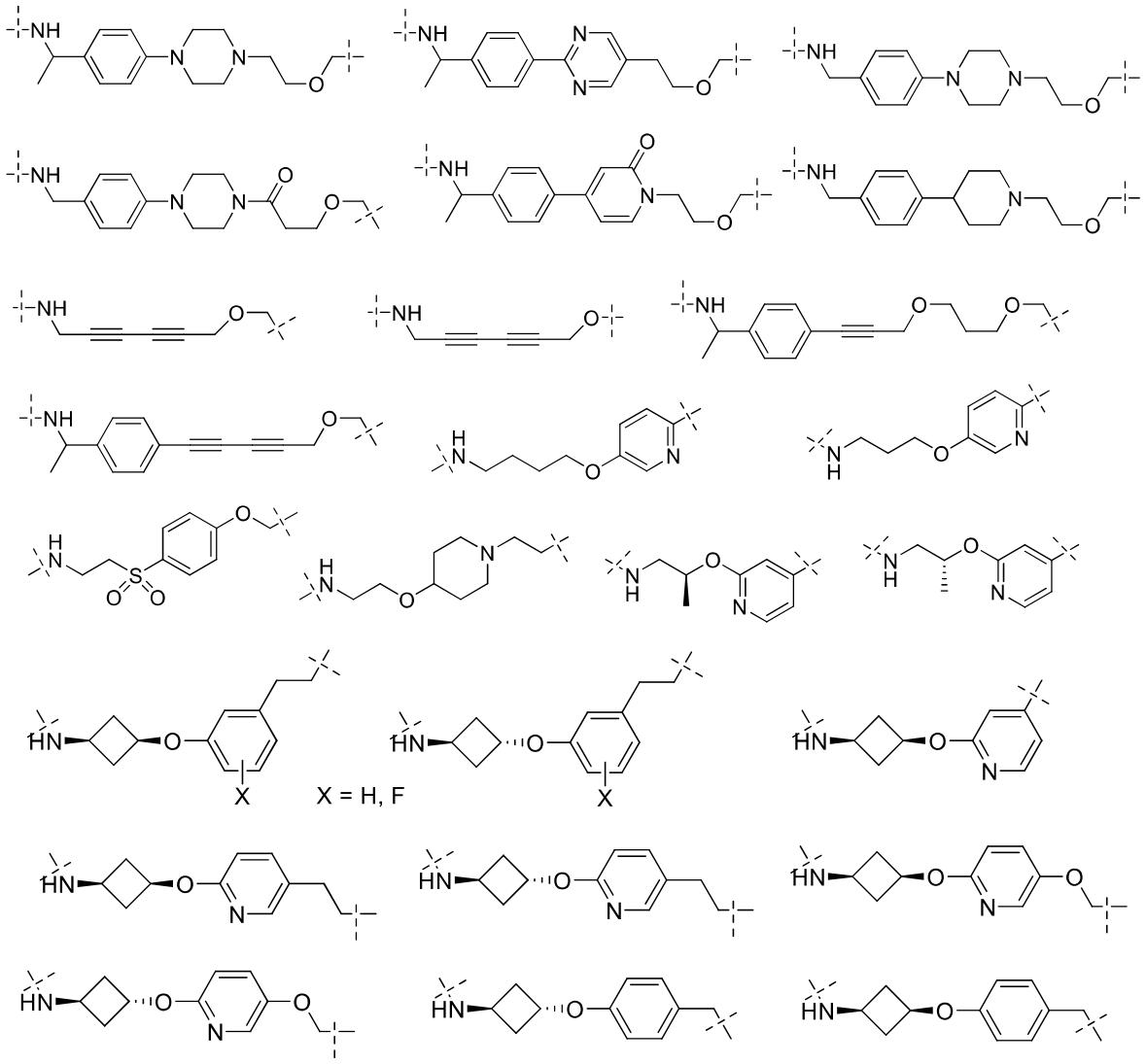


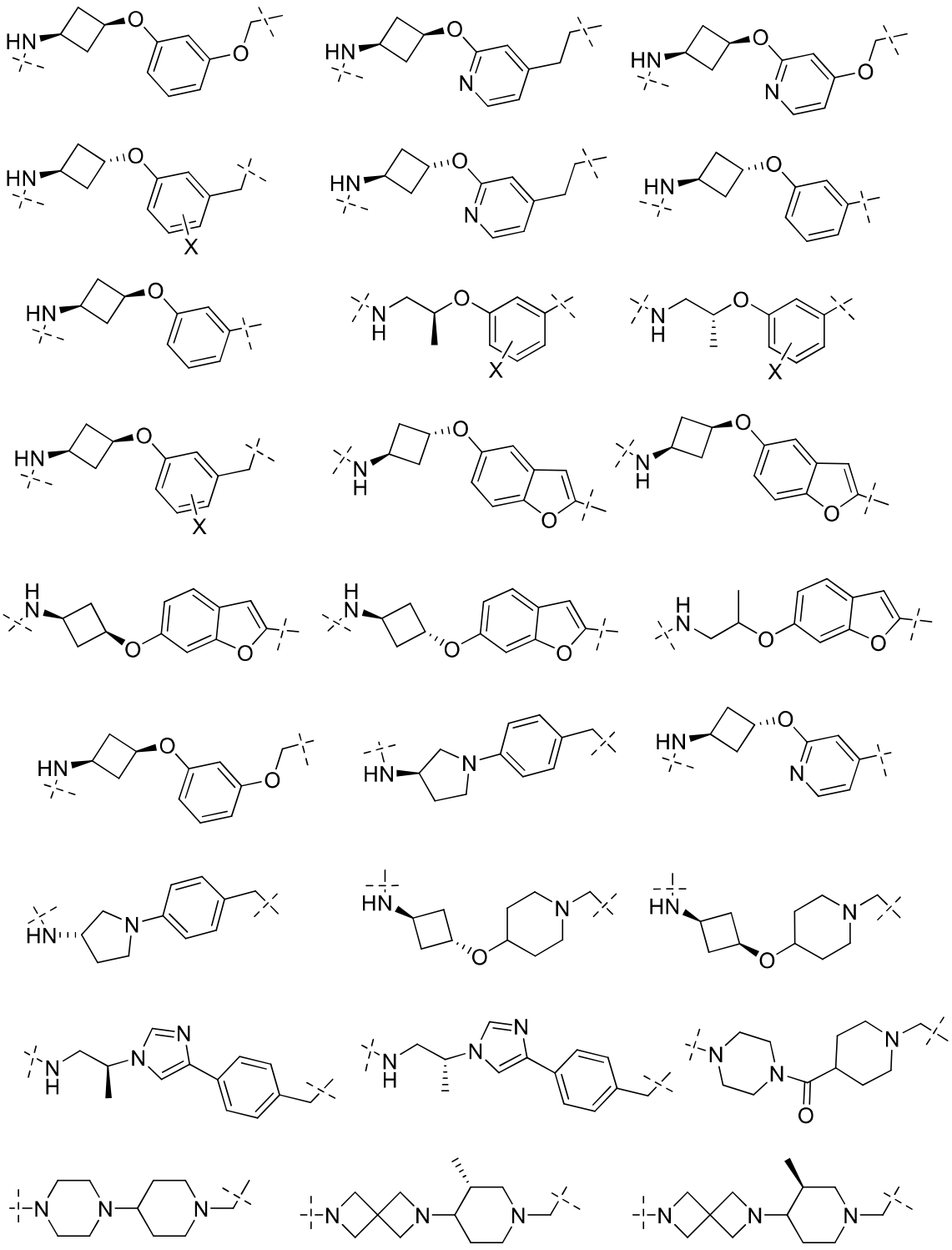


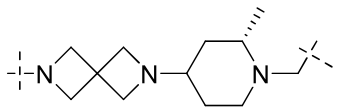
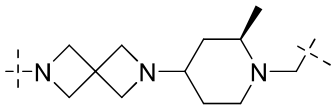
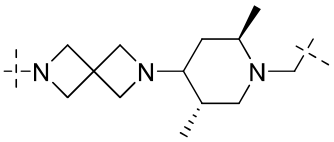
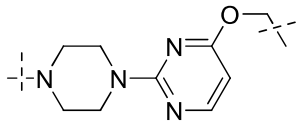
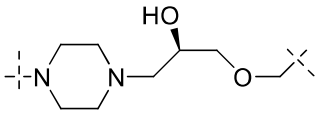
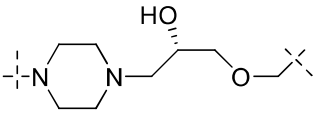
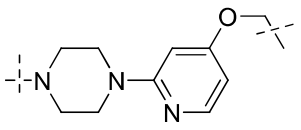
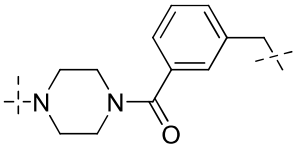
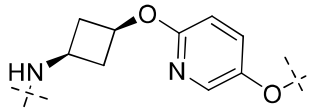
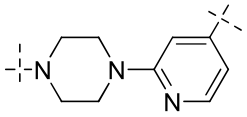
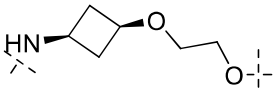
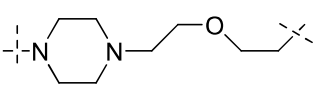
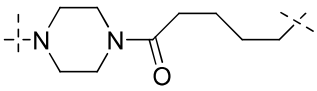
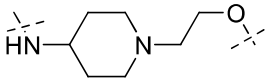
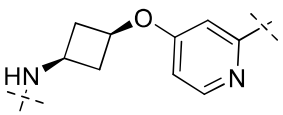
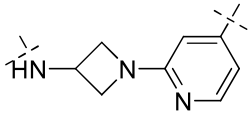
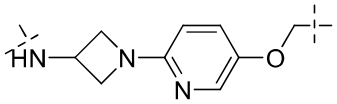
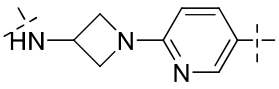
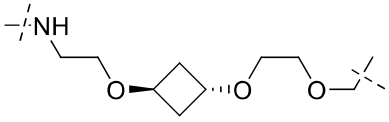
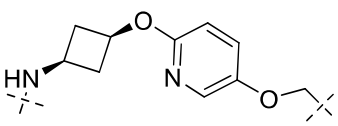
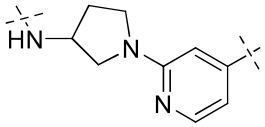
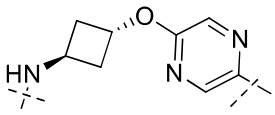
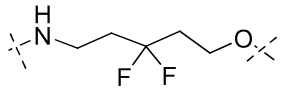
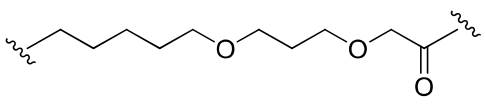
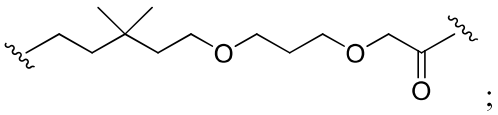
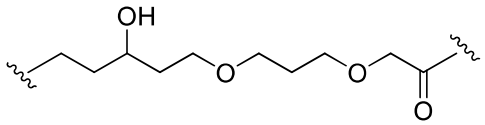
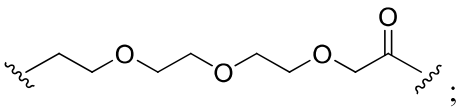
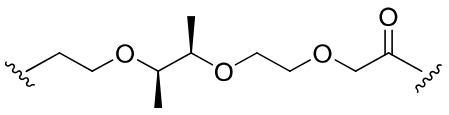
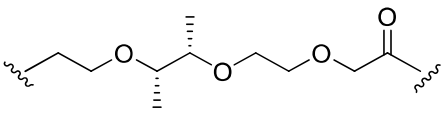


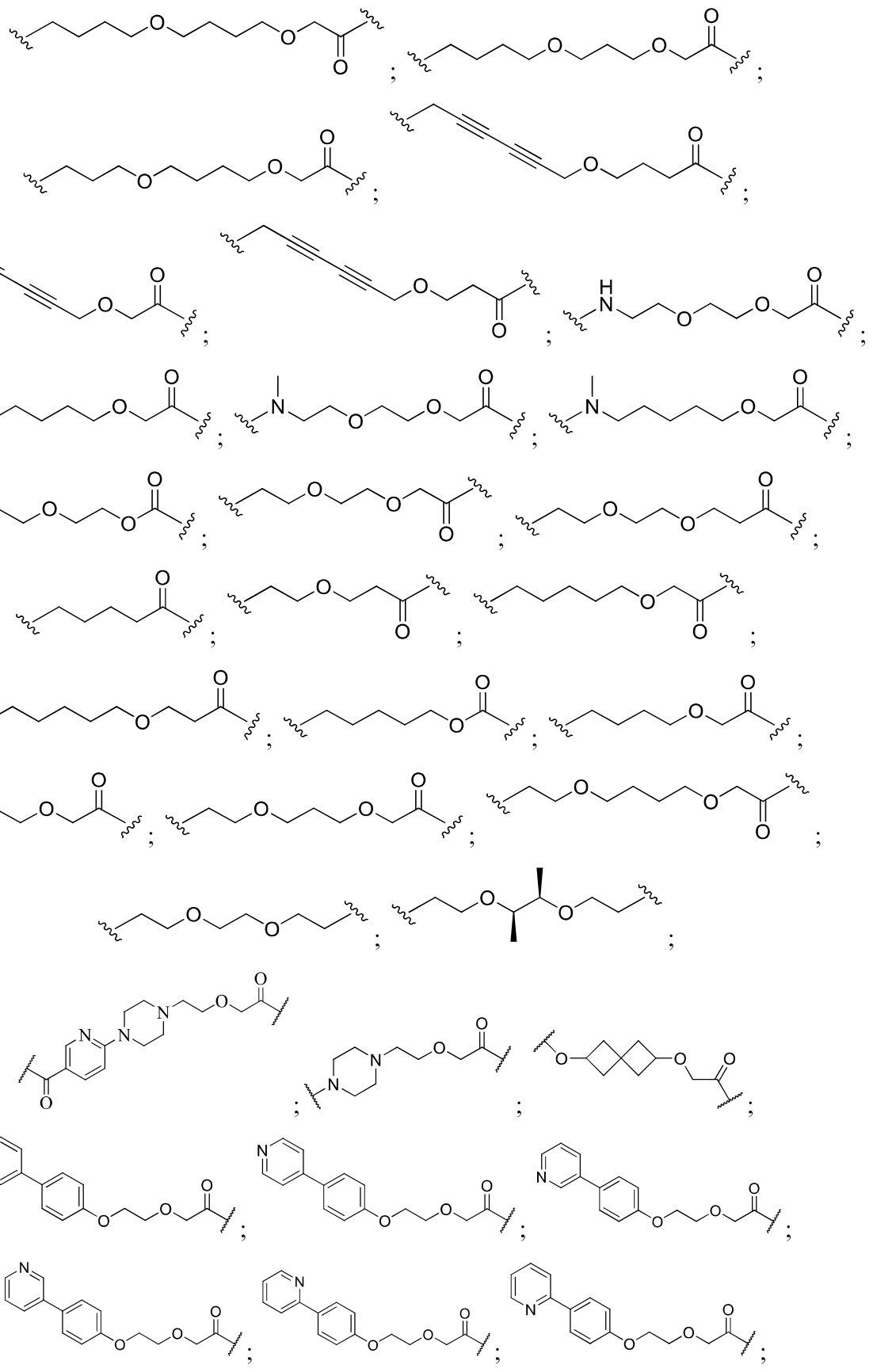


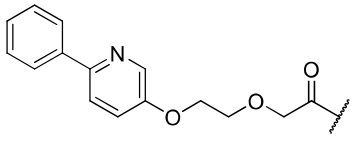
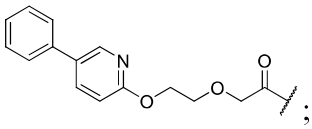
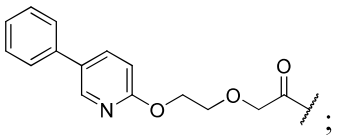
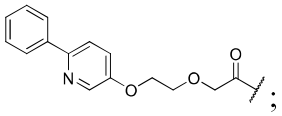
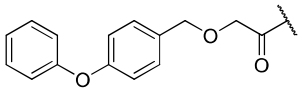
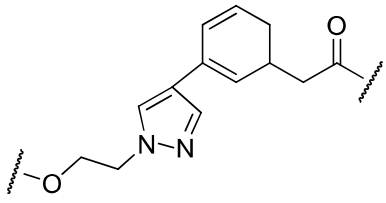
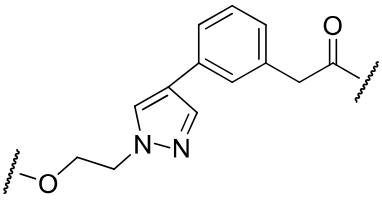
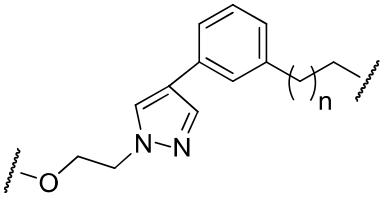
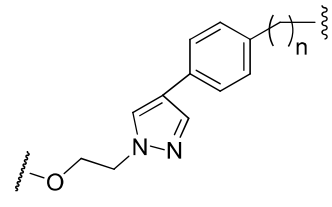
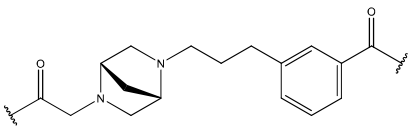
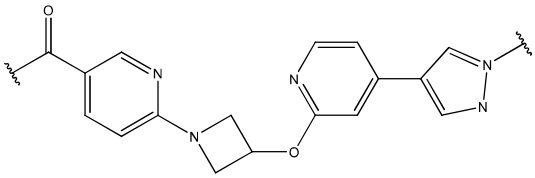
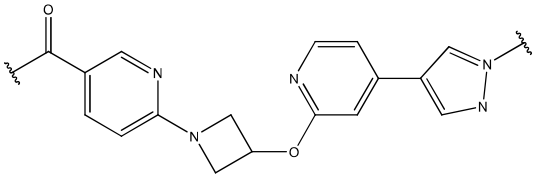
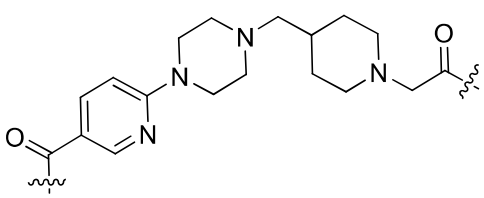
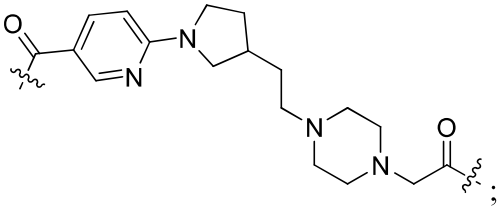
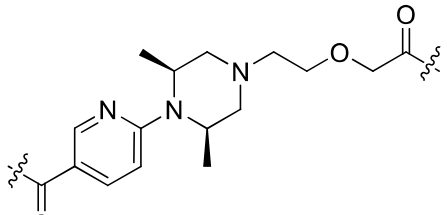
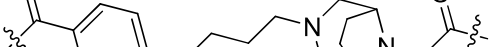
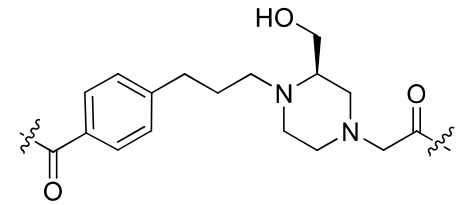
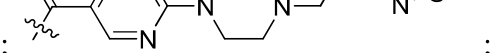
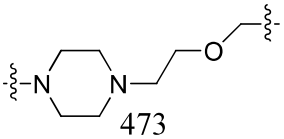

X = H, F

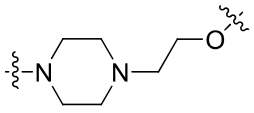
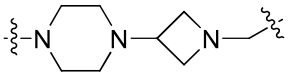
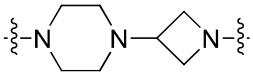

X = H, F



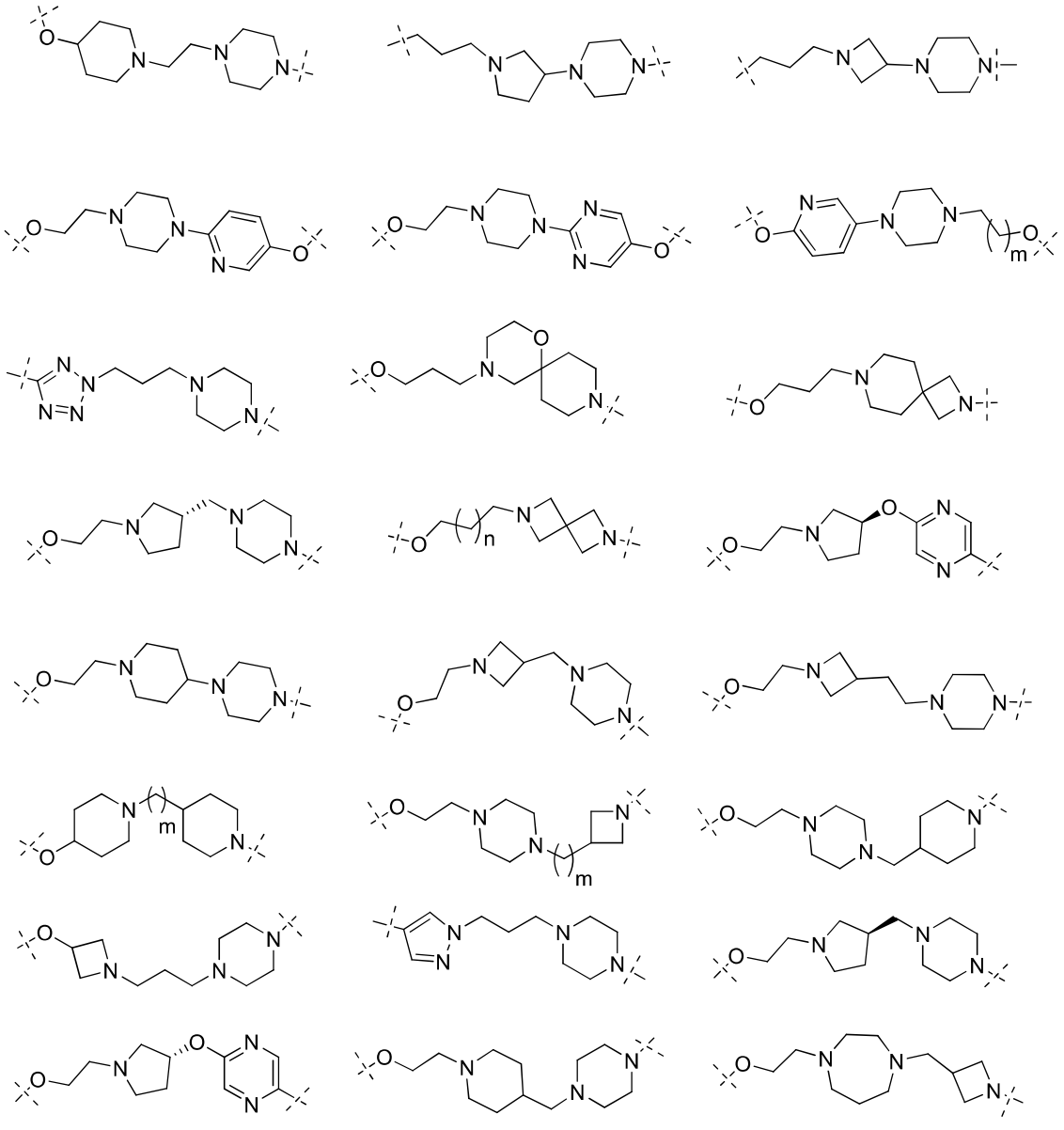






























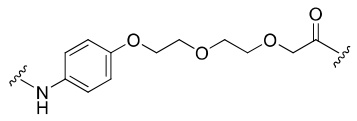
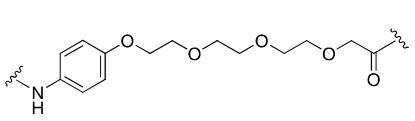
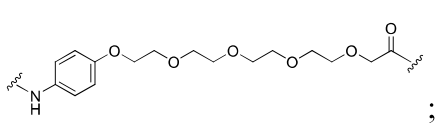
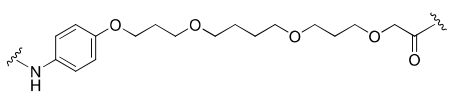
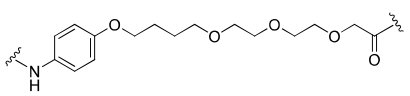
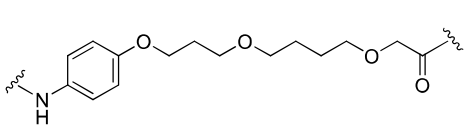
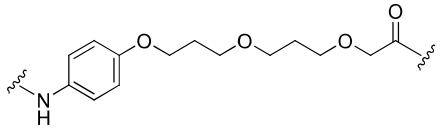
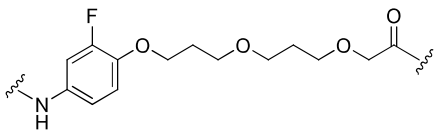
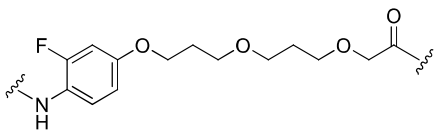
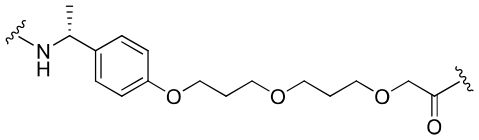
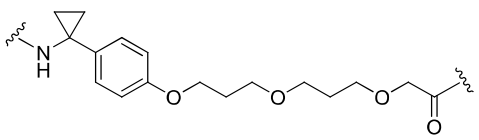
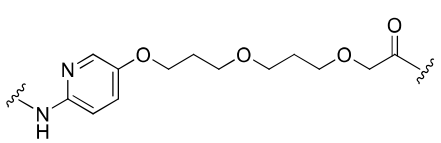
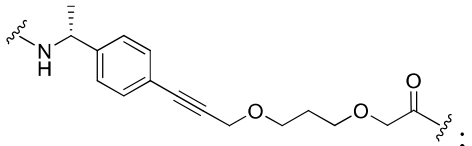
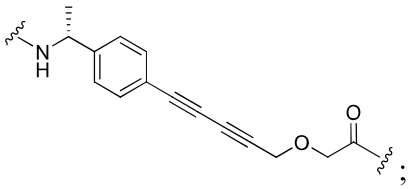
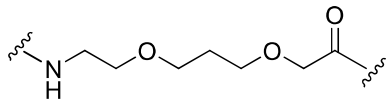
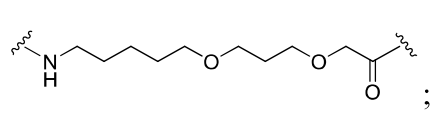
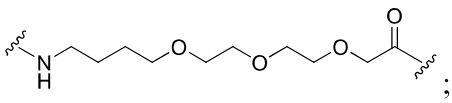
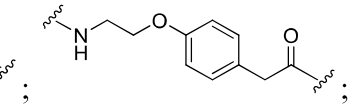
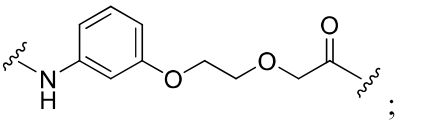
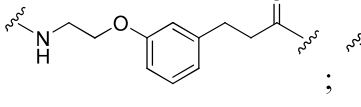
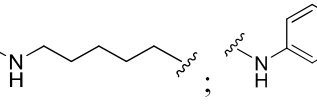
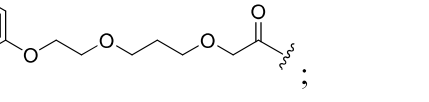
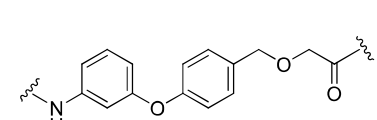
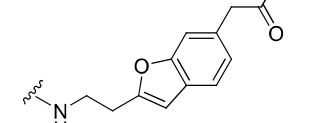
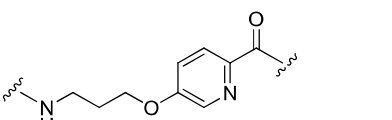



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


; 
; 
, en donde cada n y m del enlazador puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

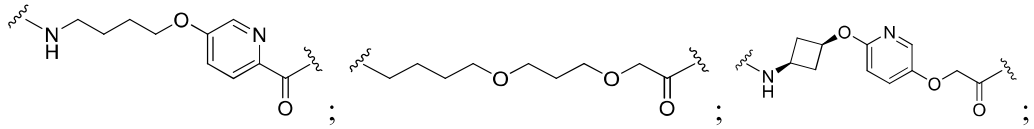
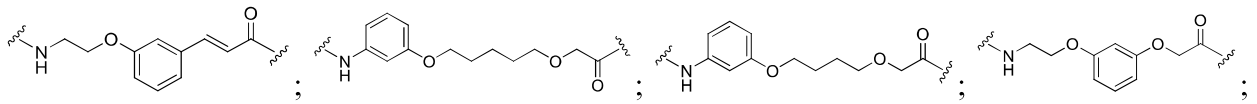
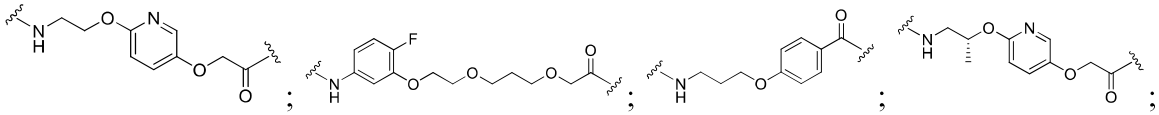
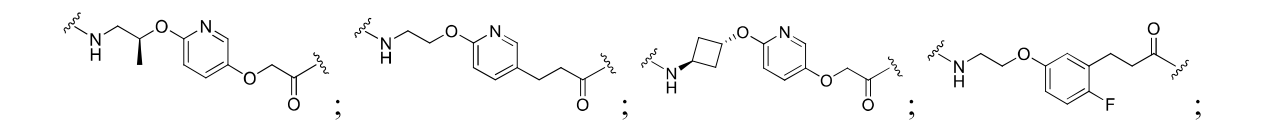
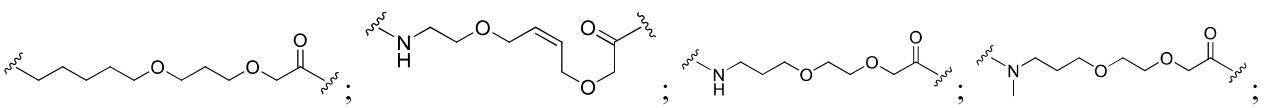
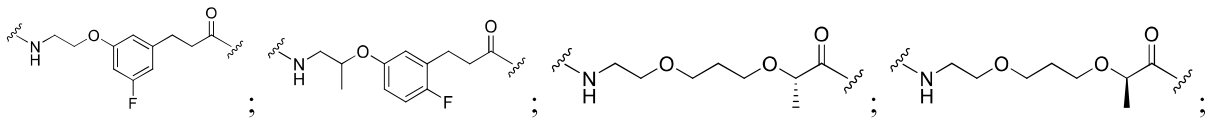
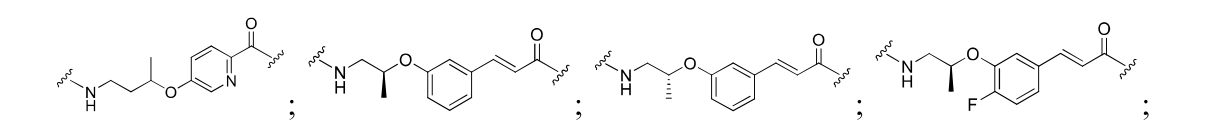
;

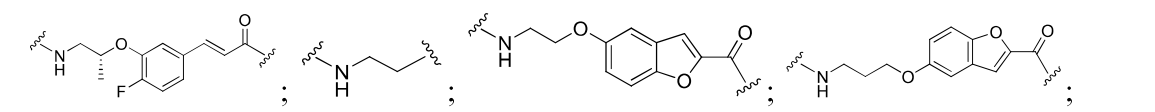
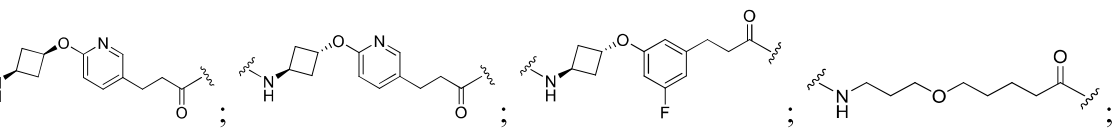
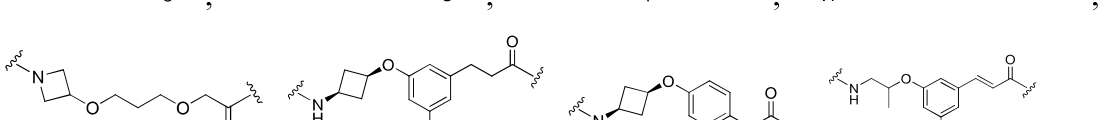
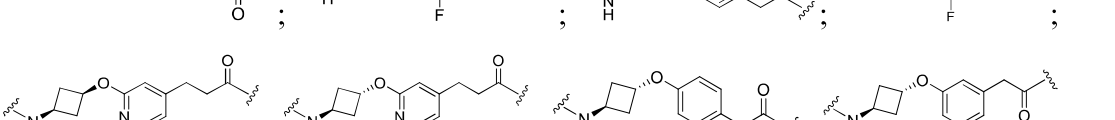
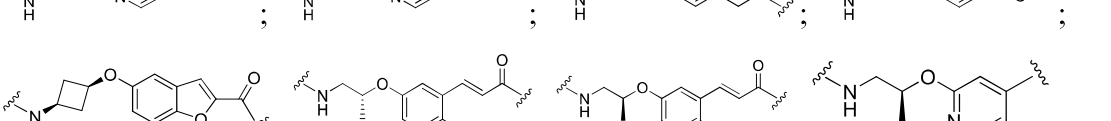
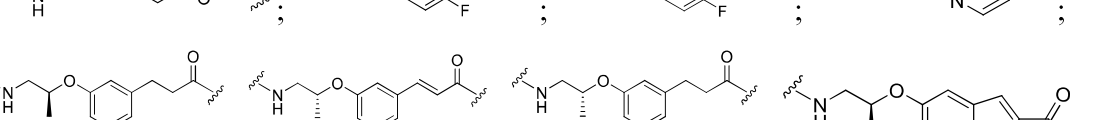
;

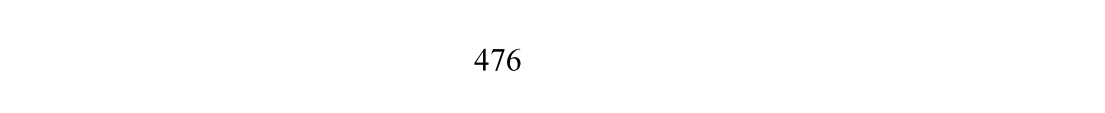
;

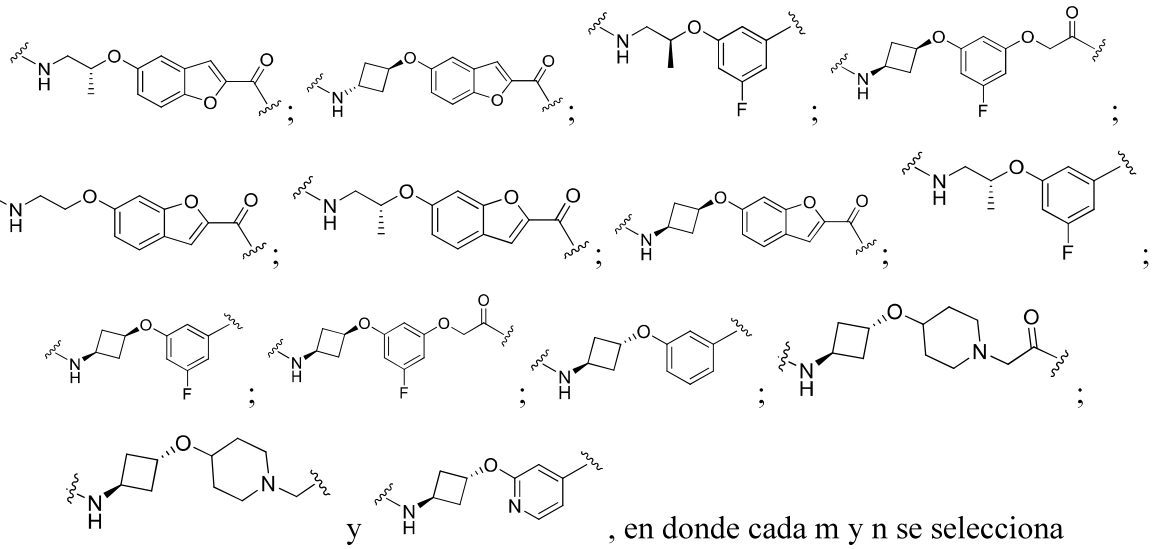
;

;

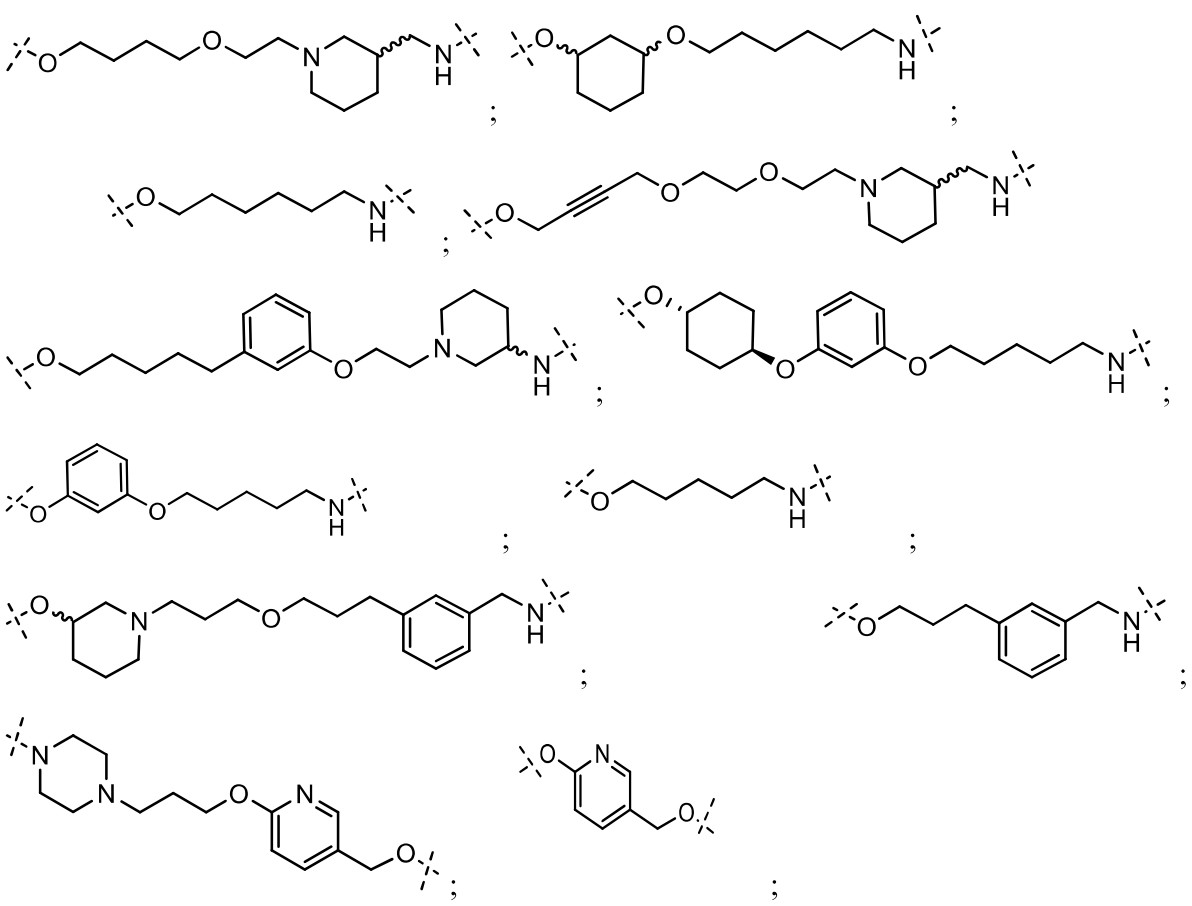







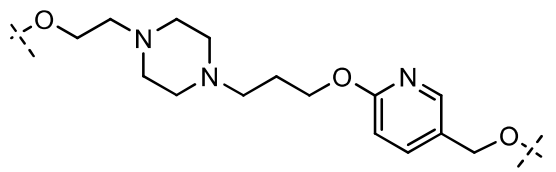
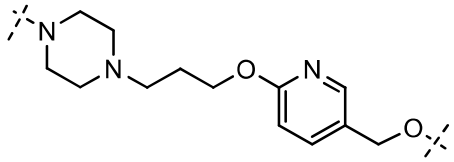
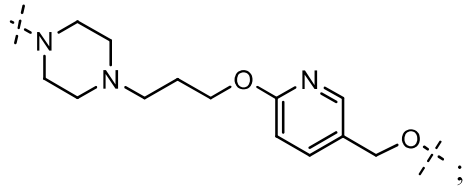
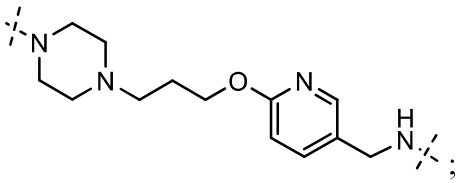
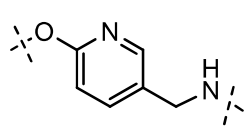
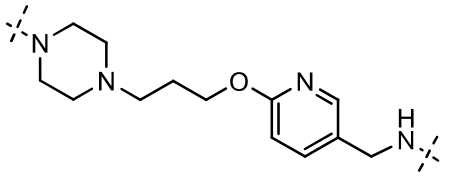
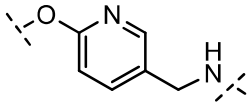
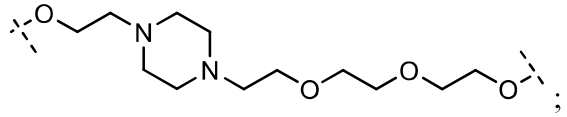
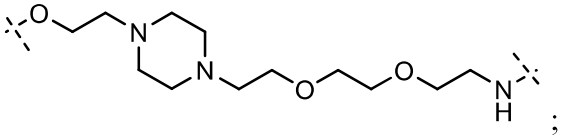
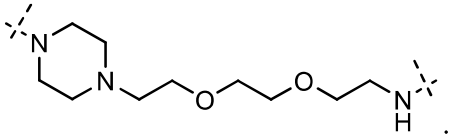
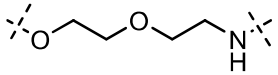
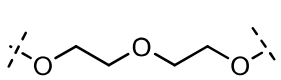


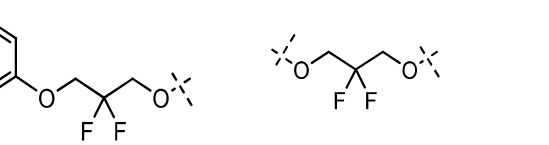


y , en donde cada m y n se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

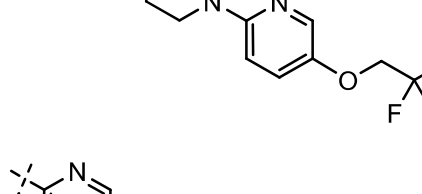



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

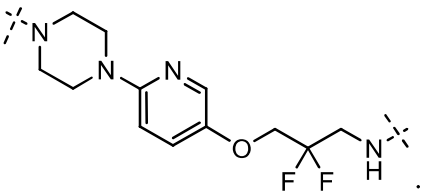
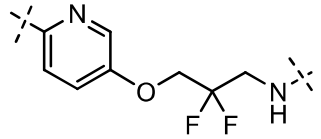
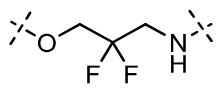
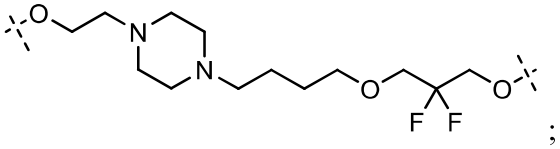
;

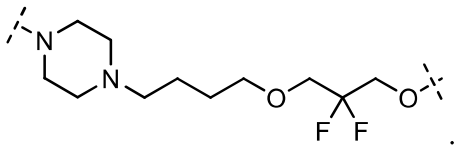
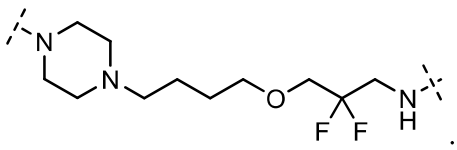
;

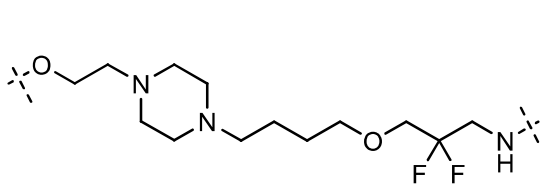
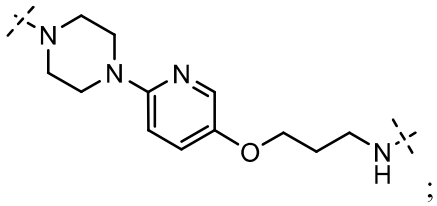
;

;

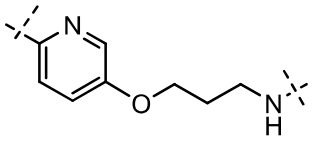
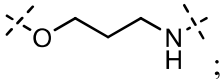
;

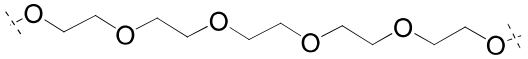
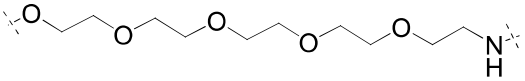
;

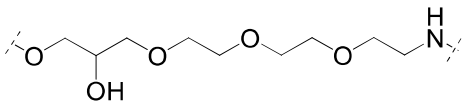
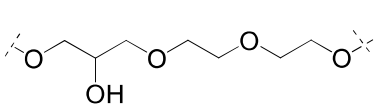
;

;

;

;

;

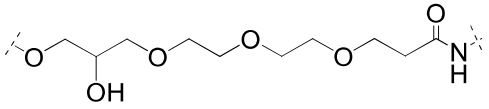
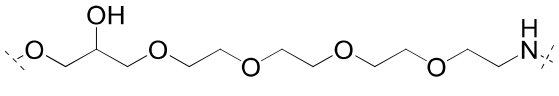

;

;

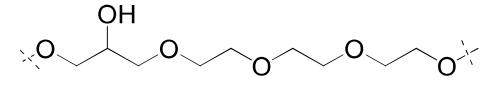
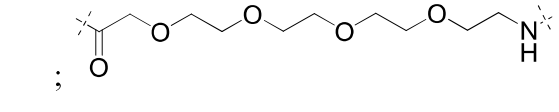

;

;

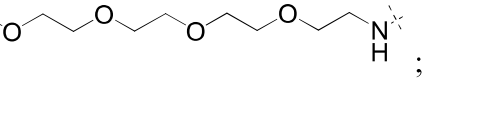

;

;

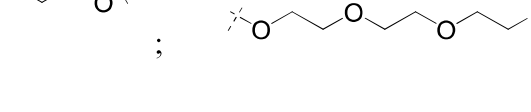


;

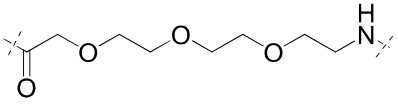

;

;


;

;

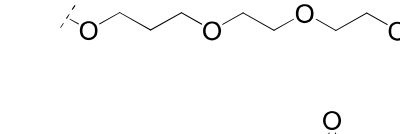
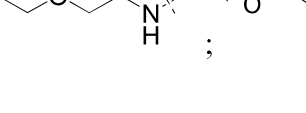
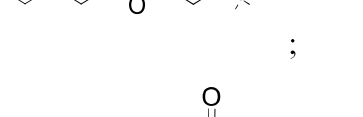

;

;

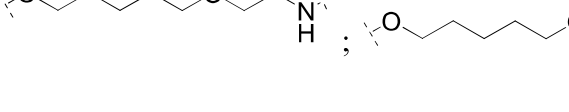
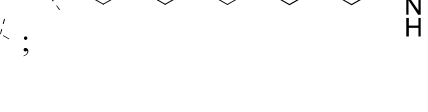

;

;

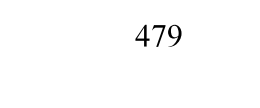

;

;


;

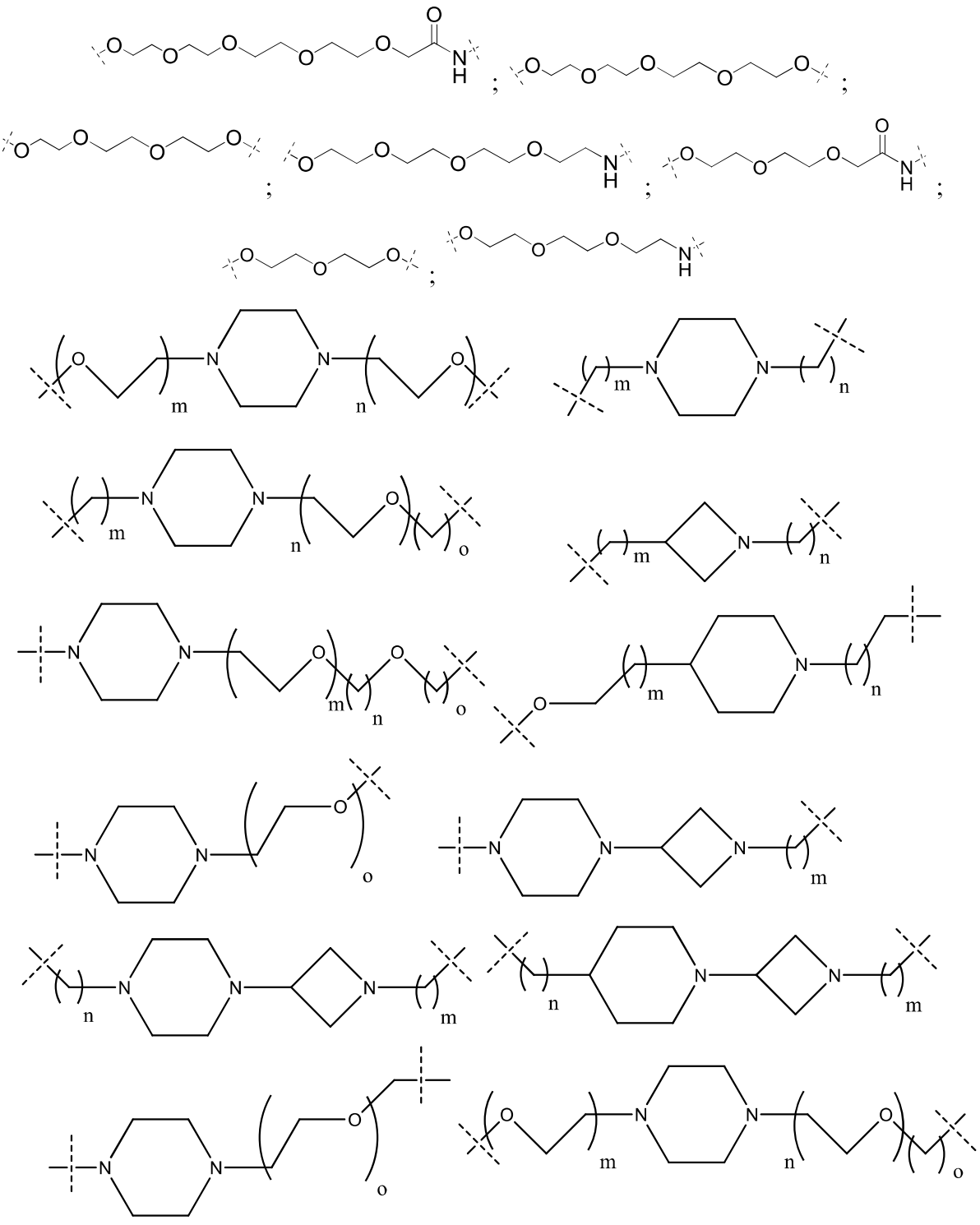
;

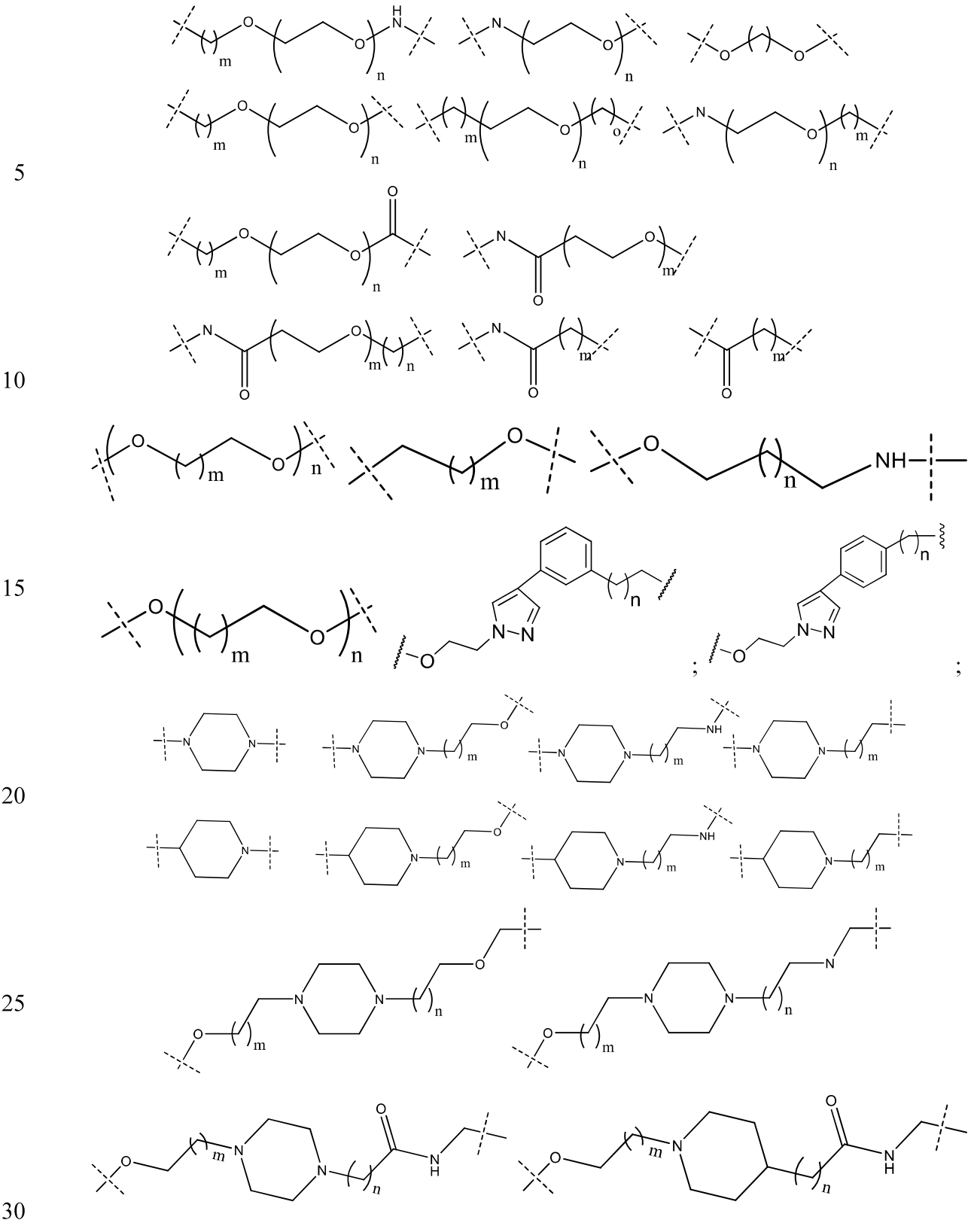

;

;

;

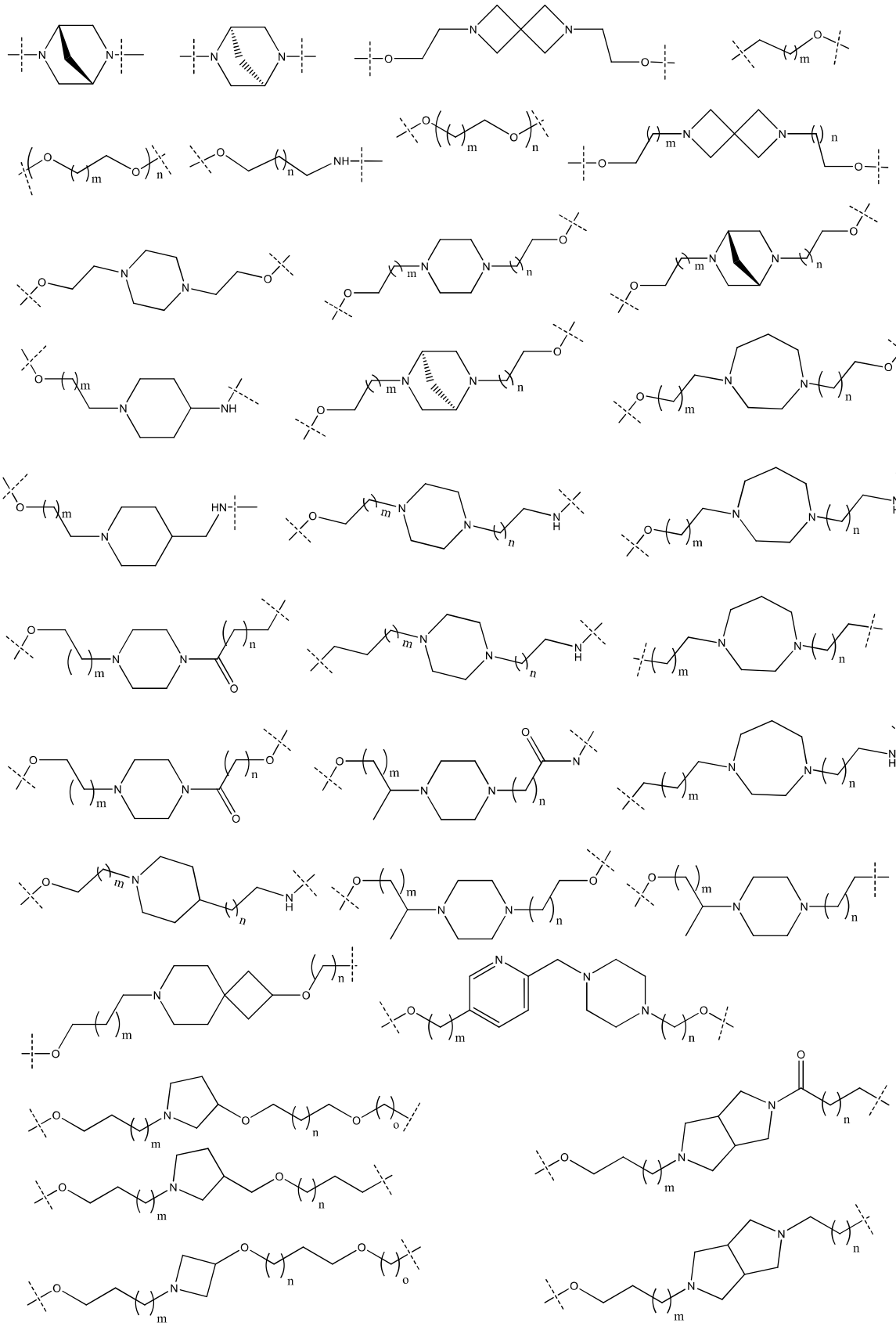

;

;

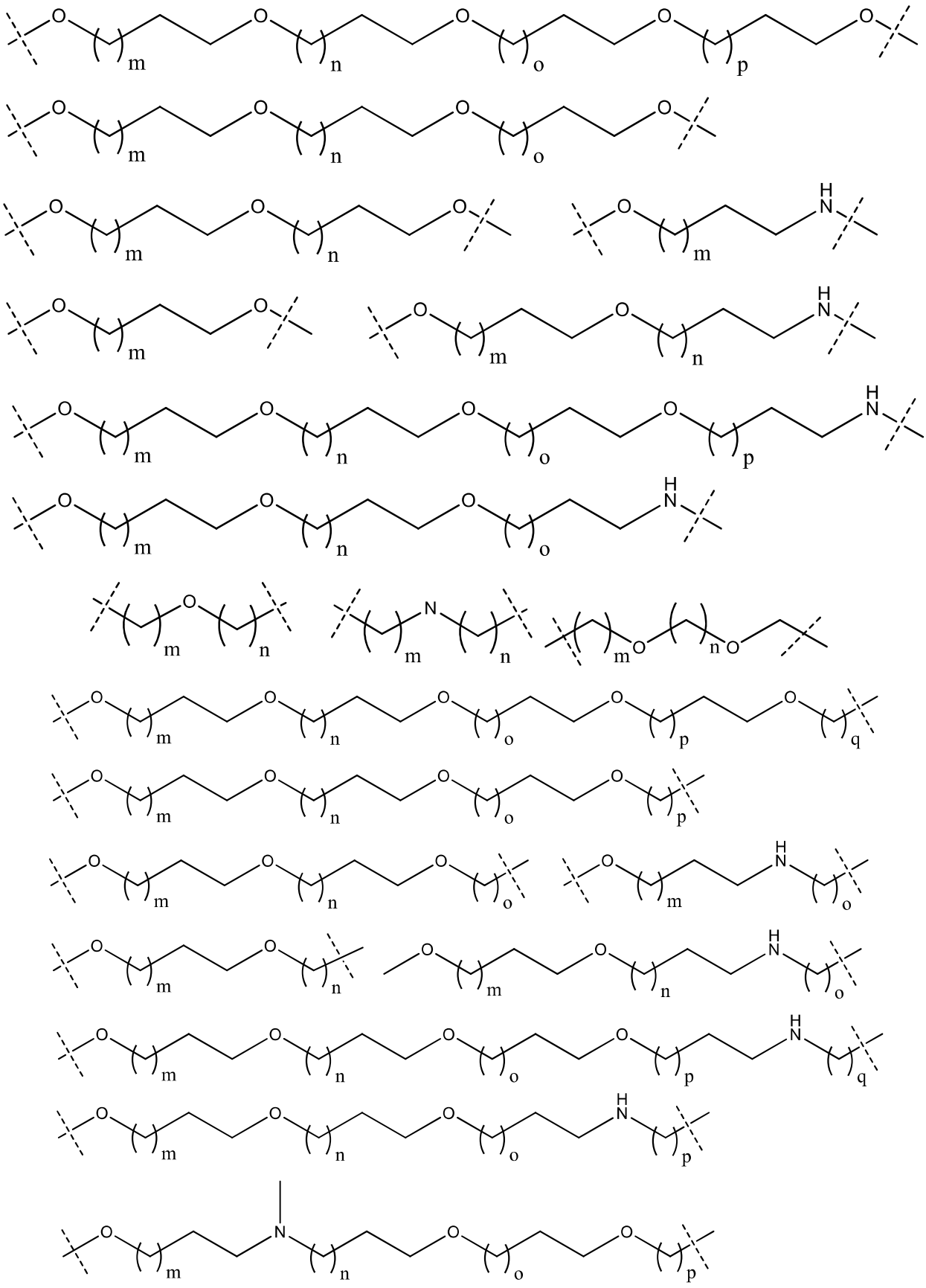
;

;

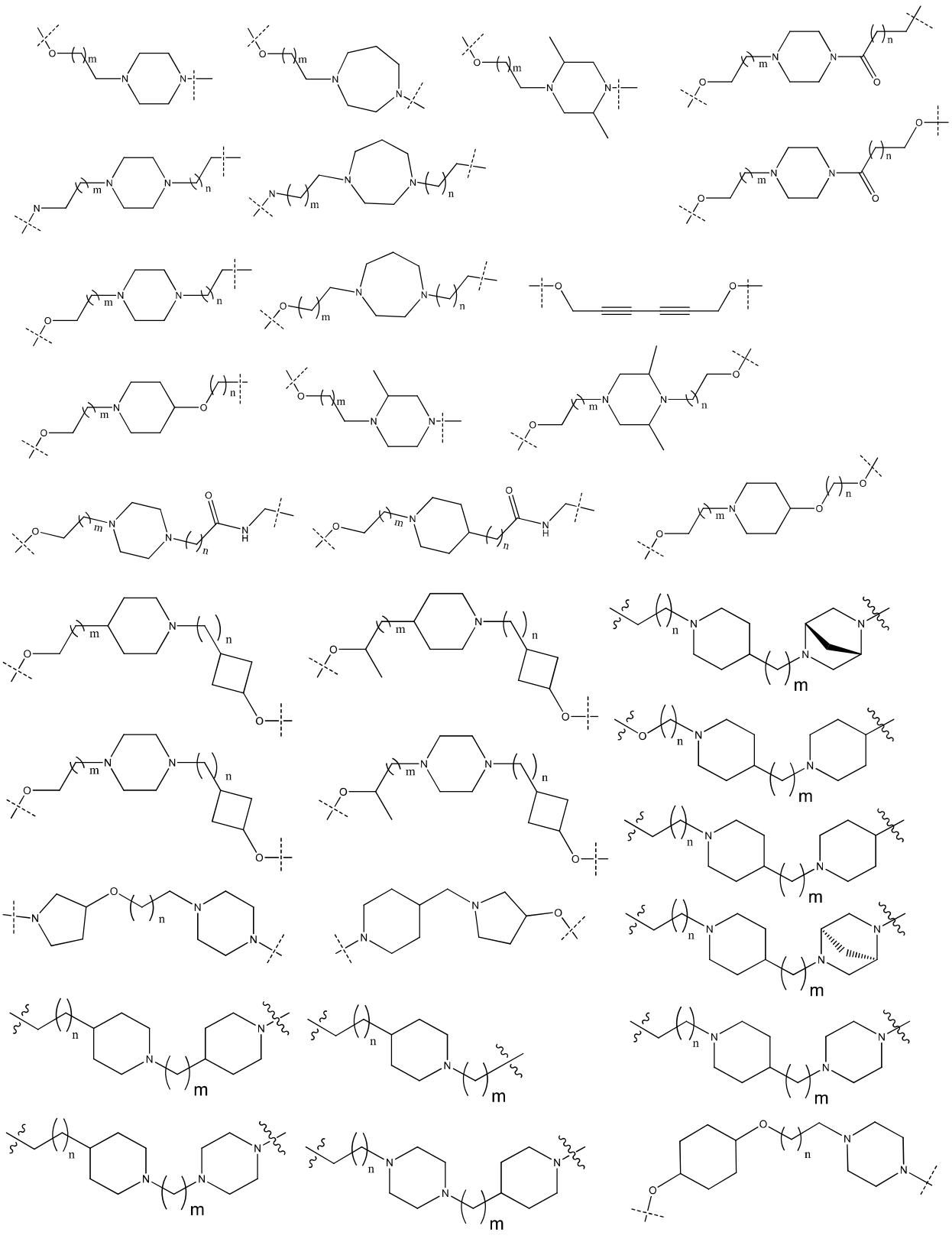
;

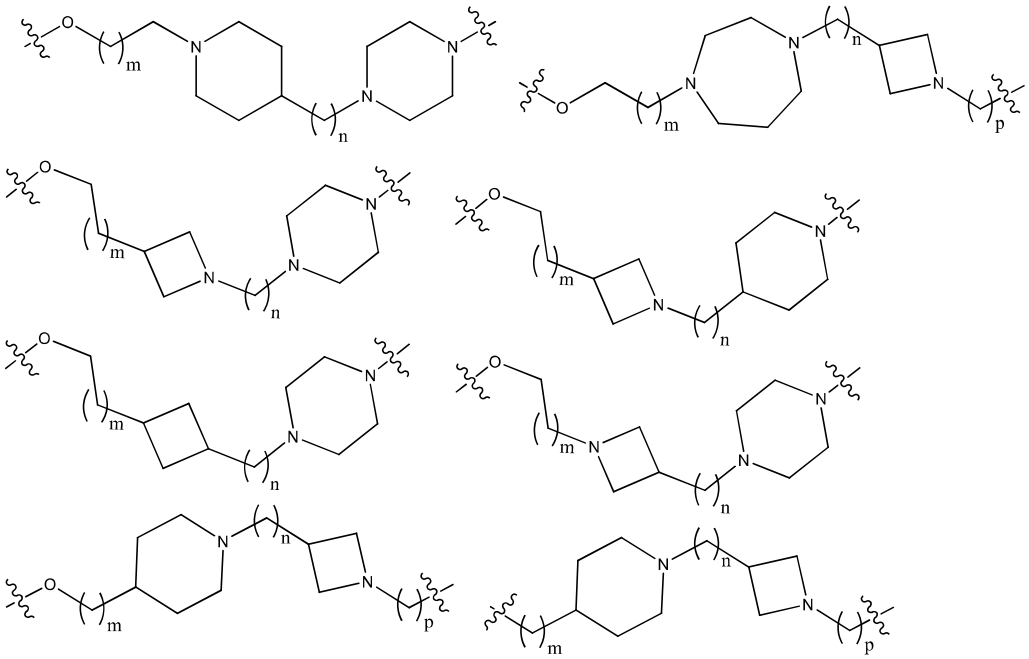


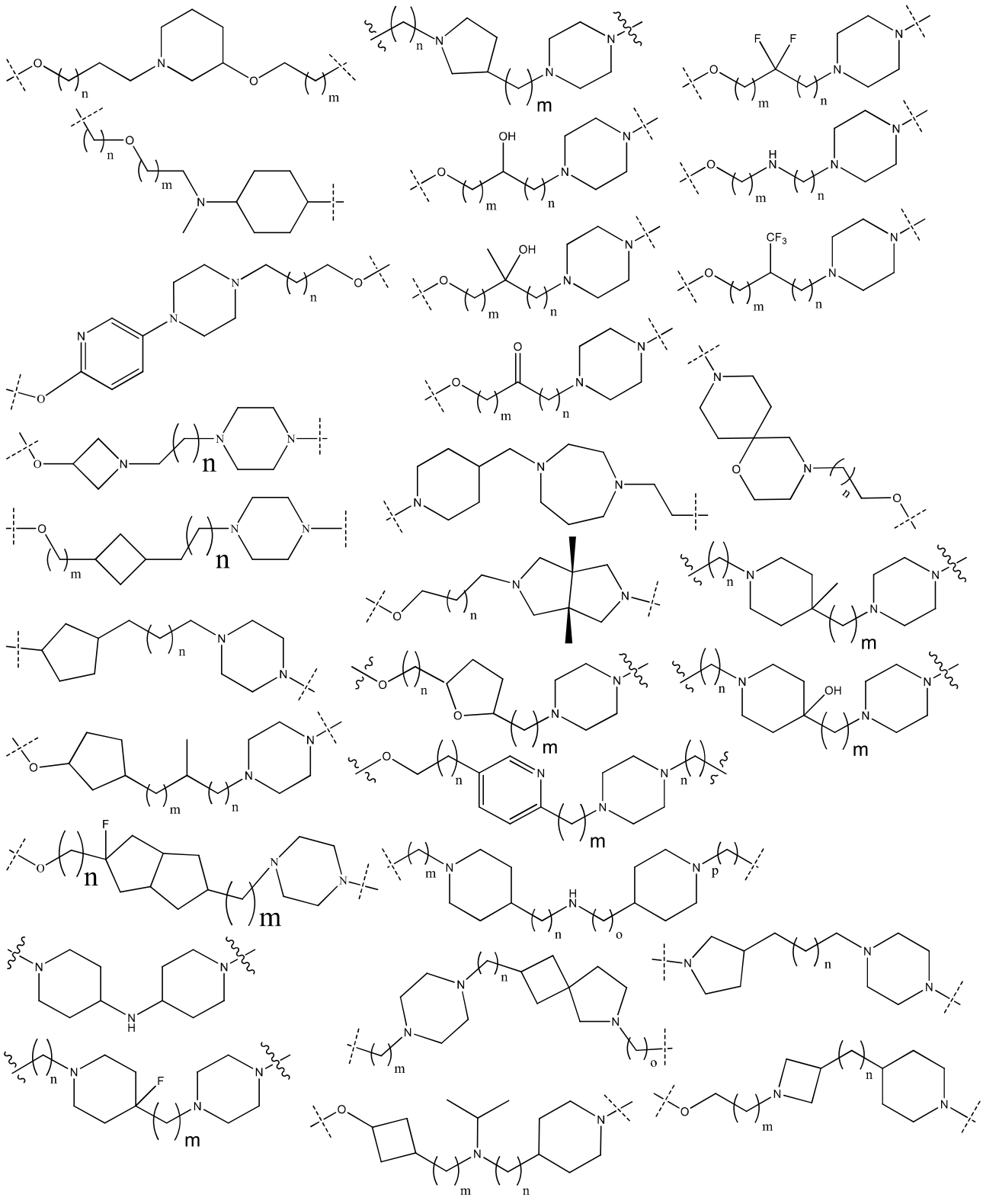


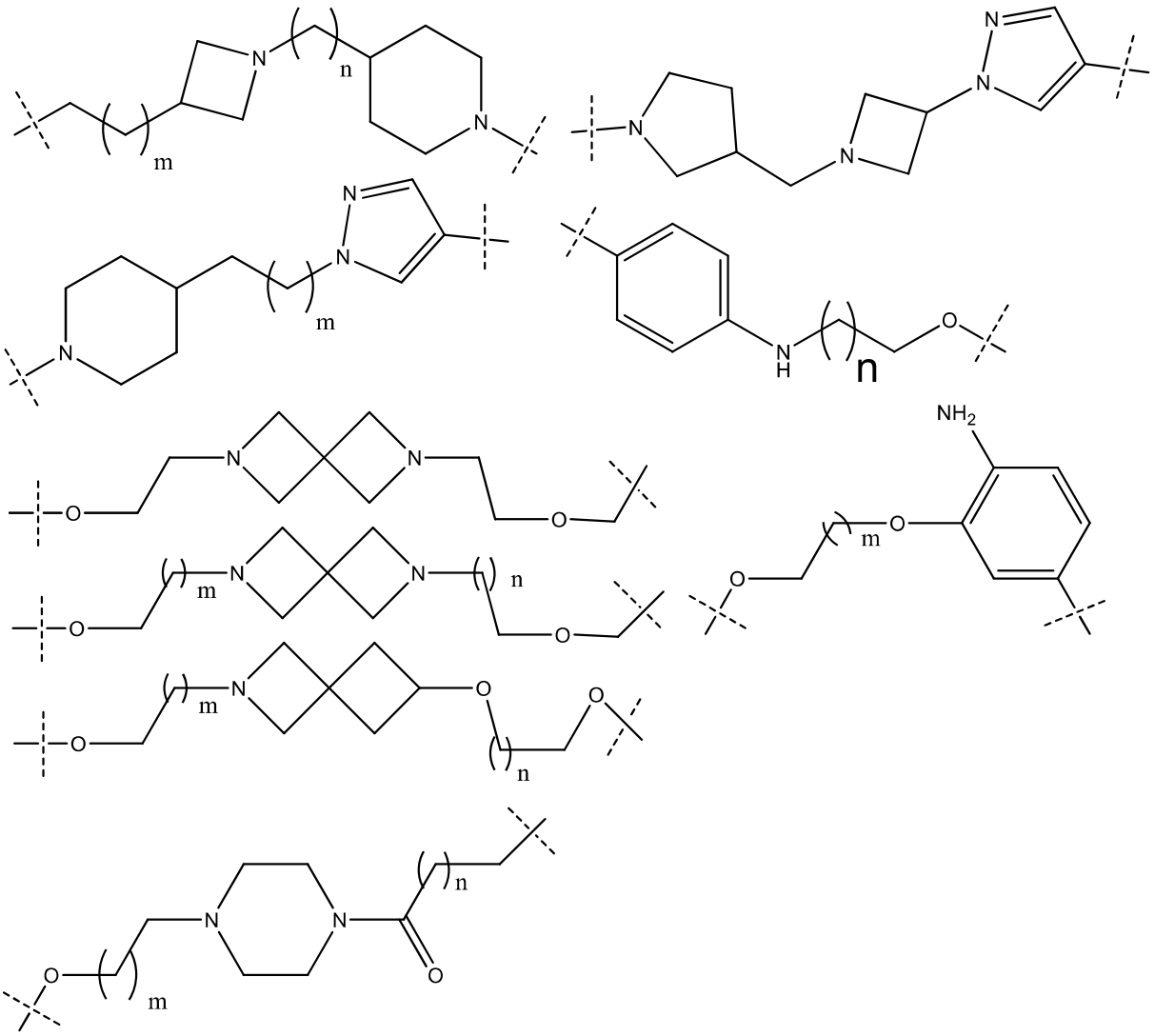


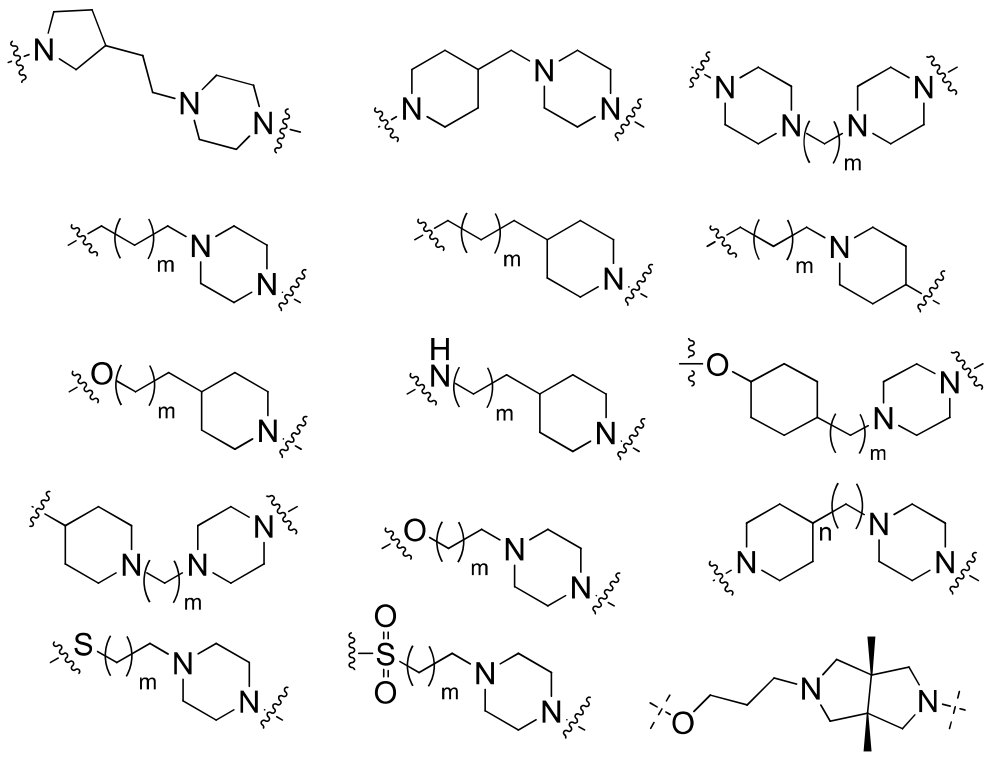


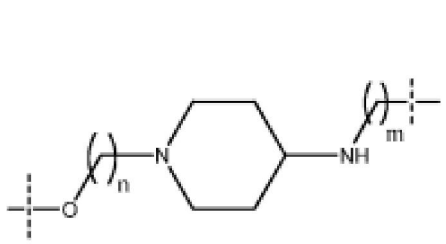


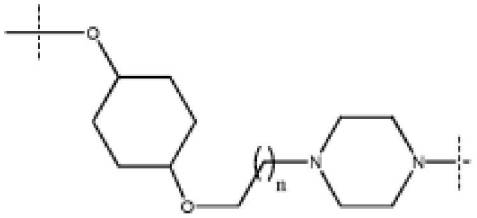


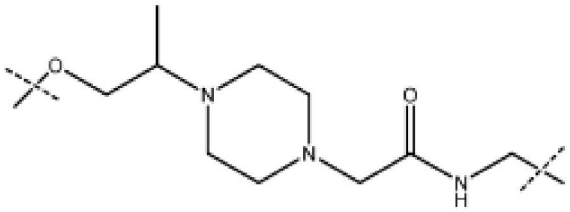


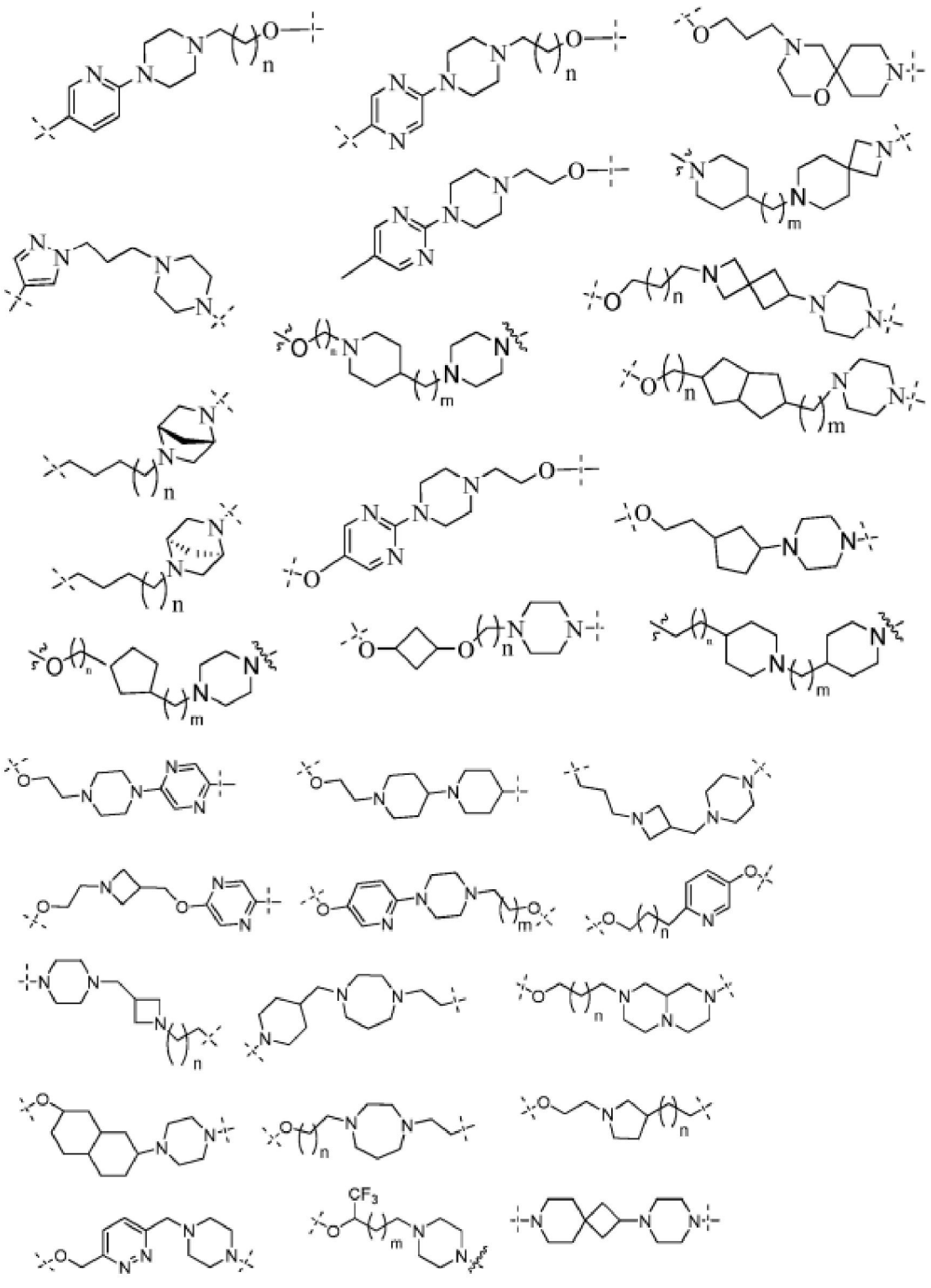


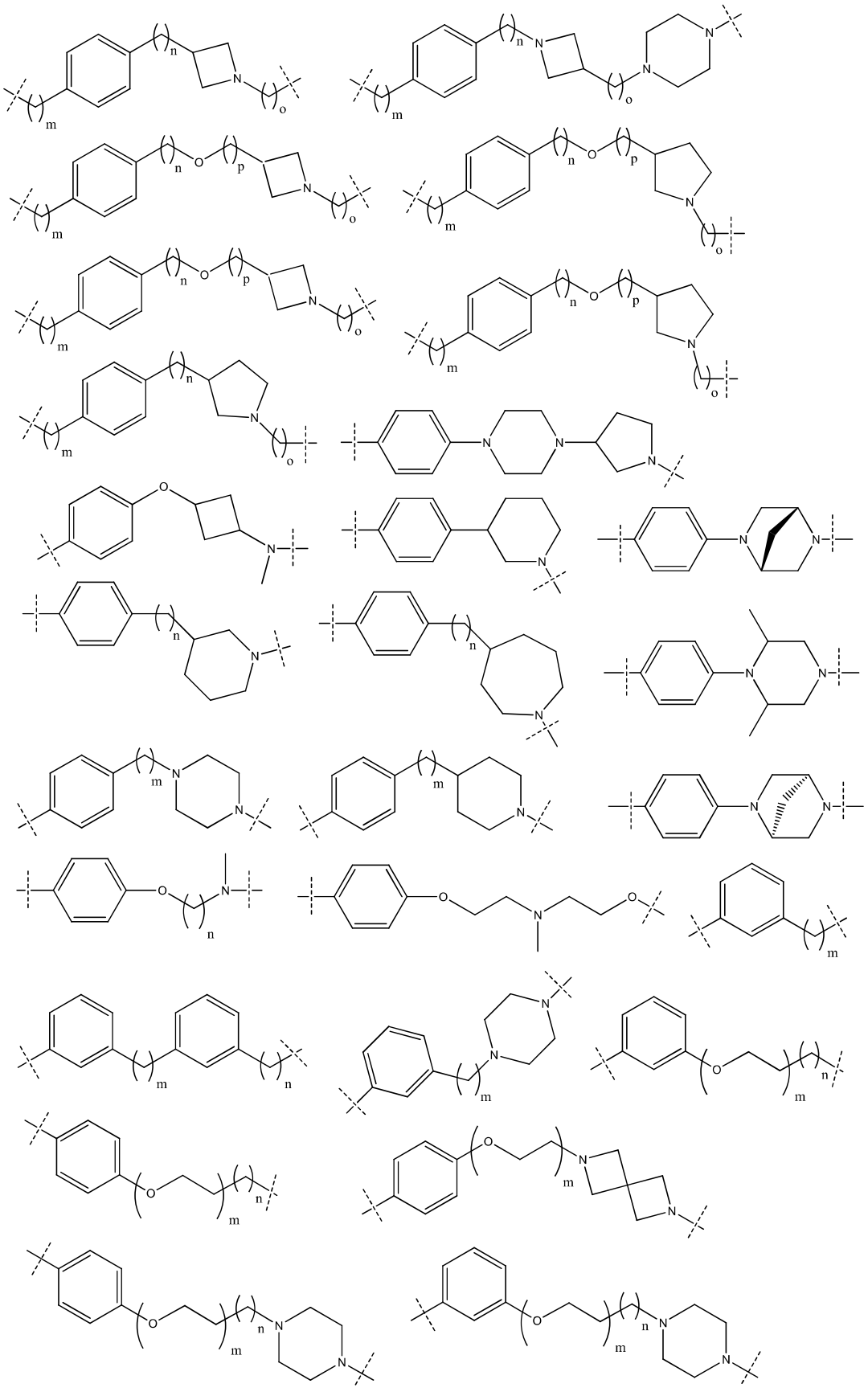


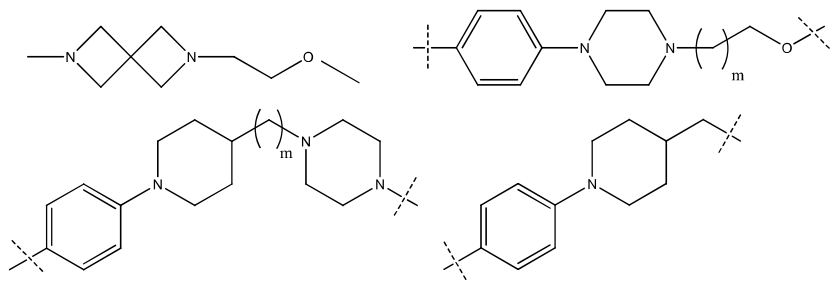

O
n
N
NH
m

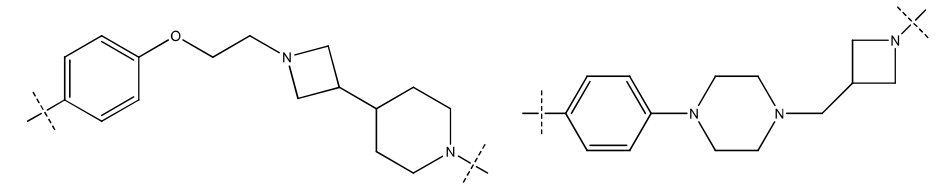

O
O
n
N
N

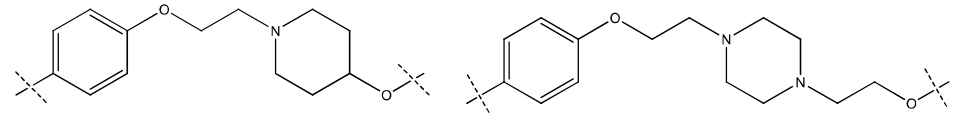

O
N
N
O
N
H

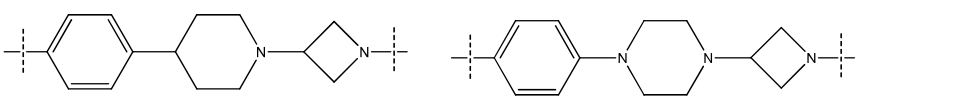


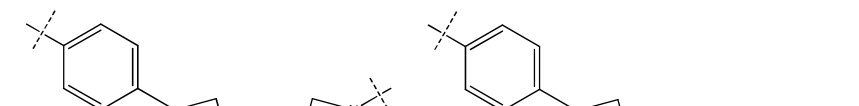


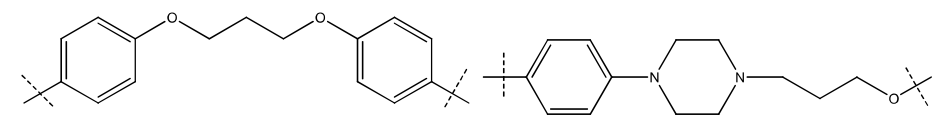


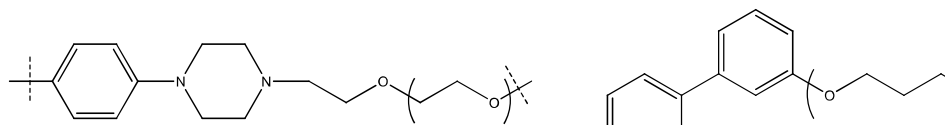


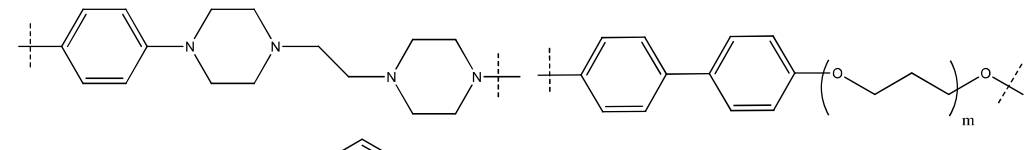


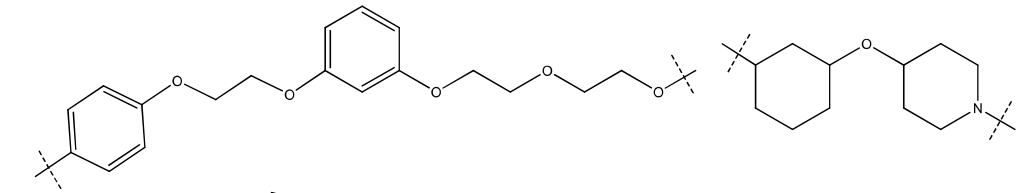


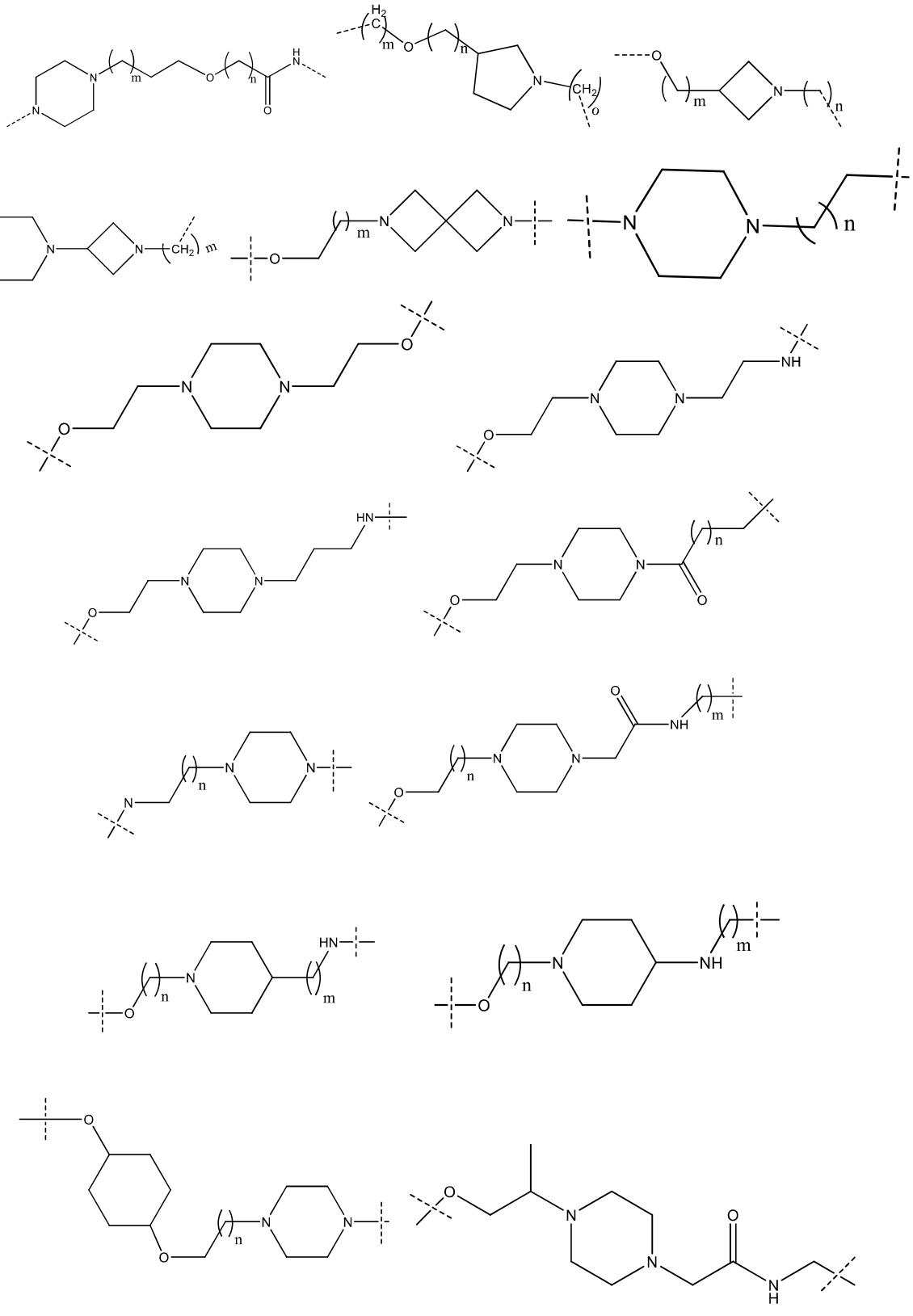


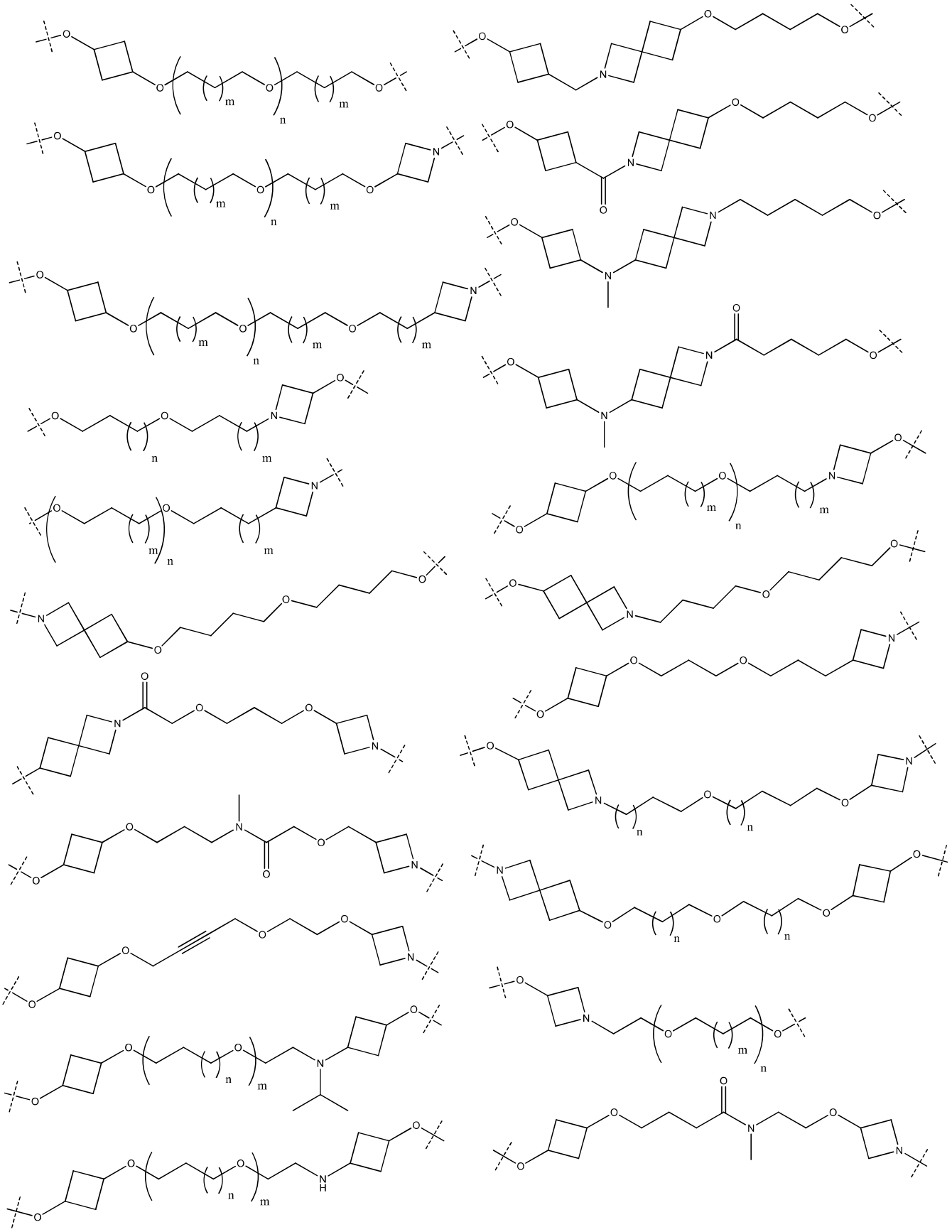


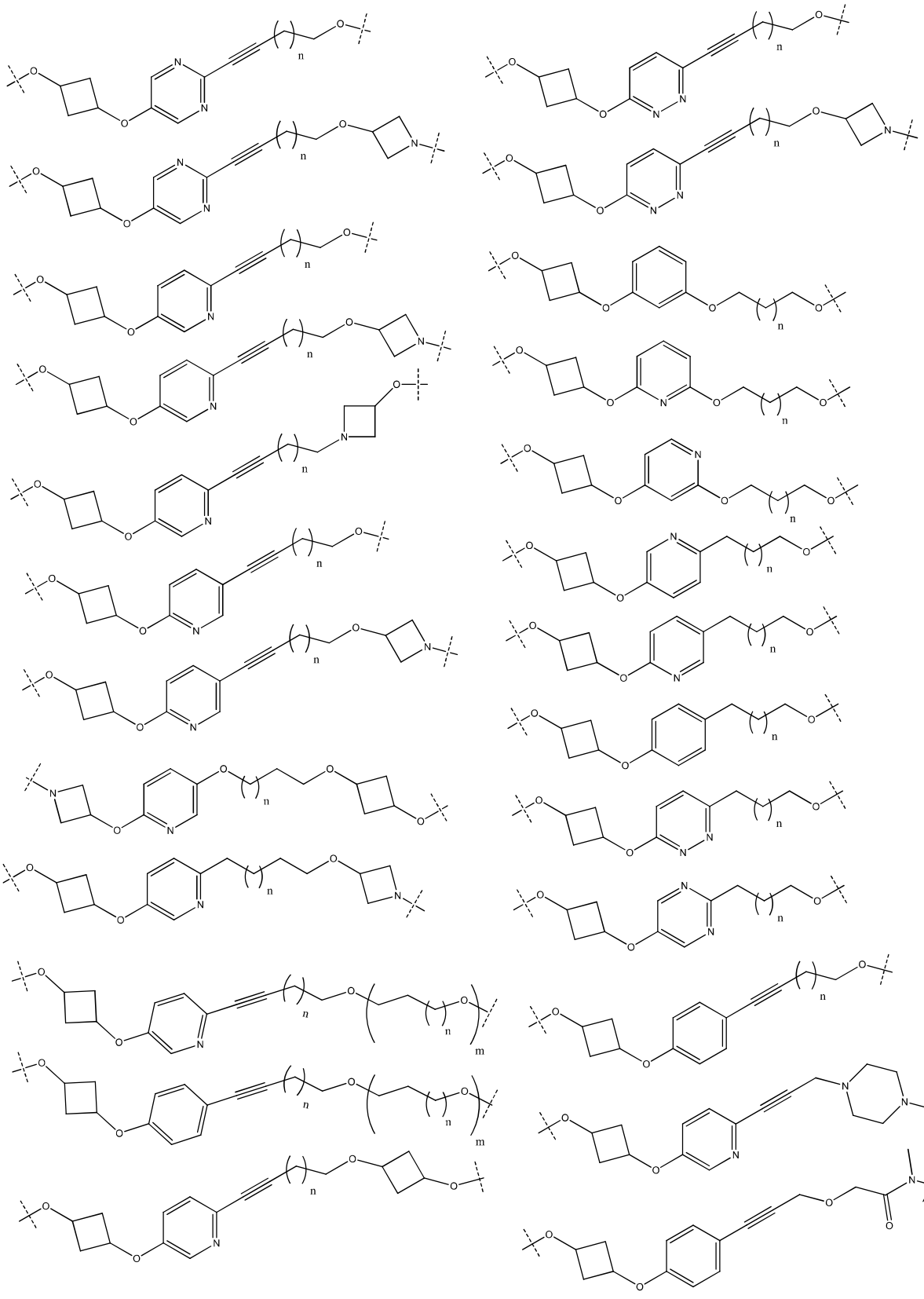


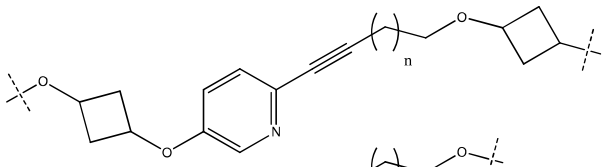


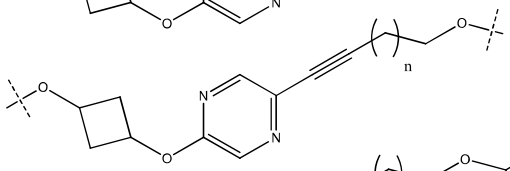


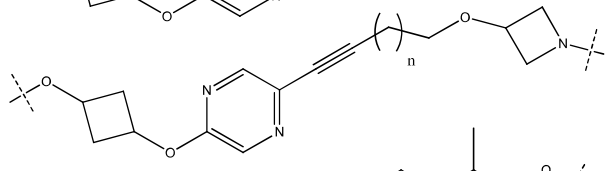


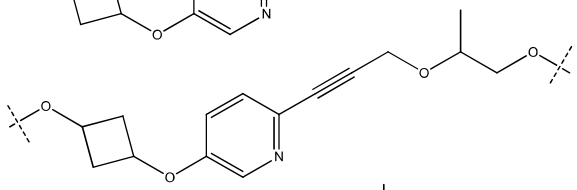


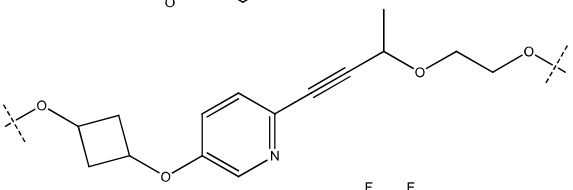


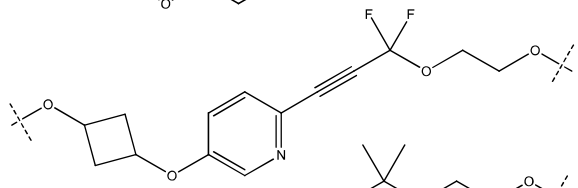


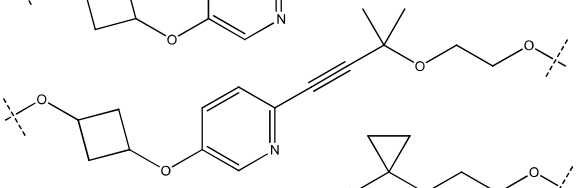


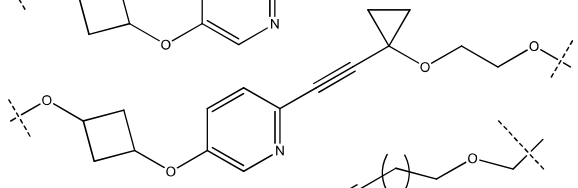


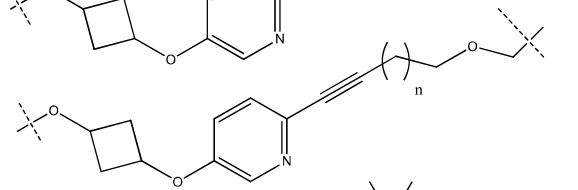


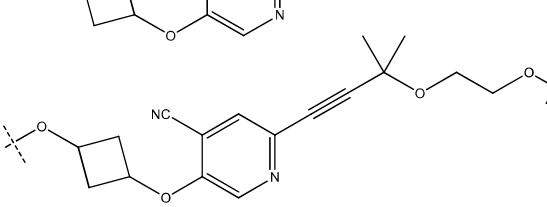


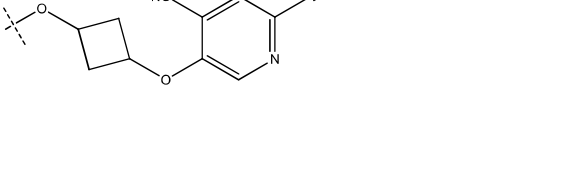


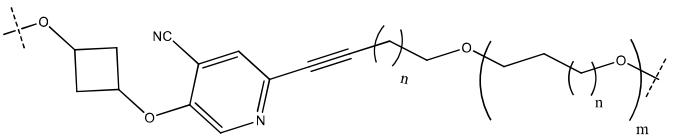


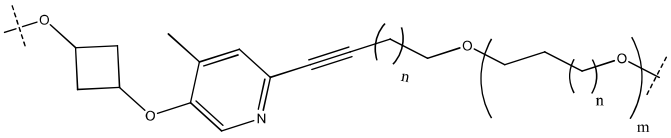


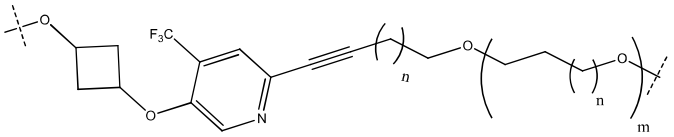


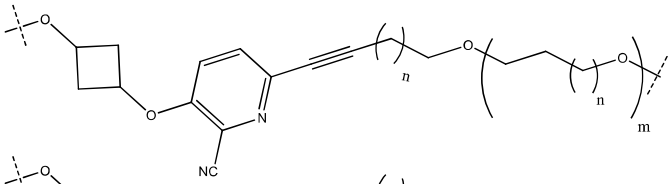


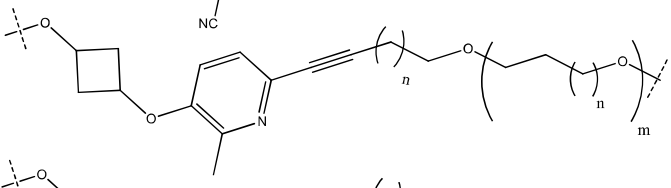


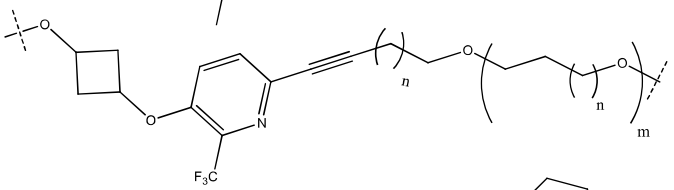


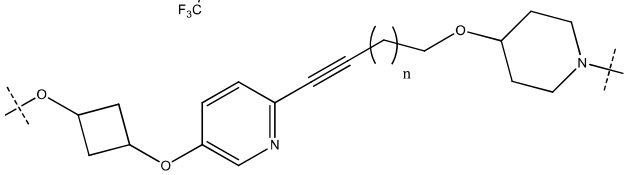


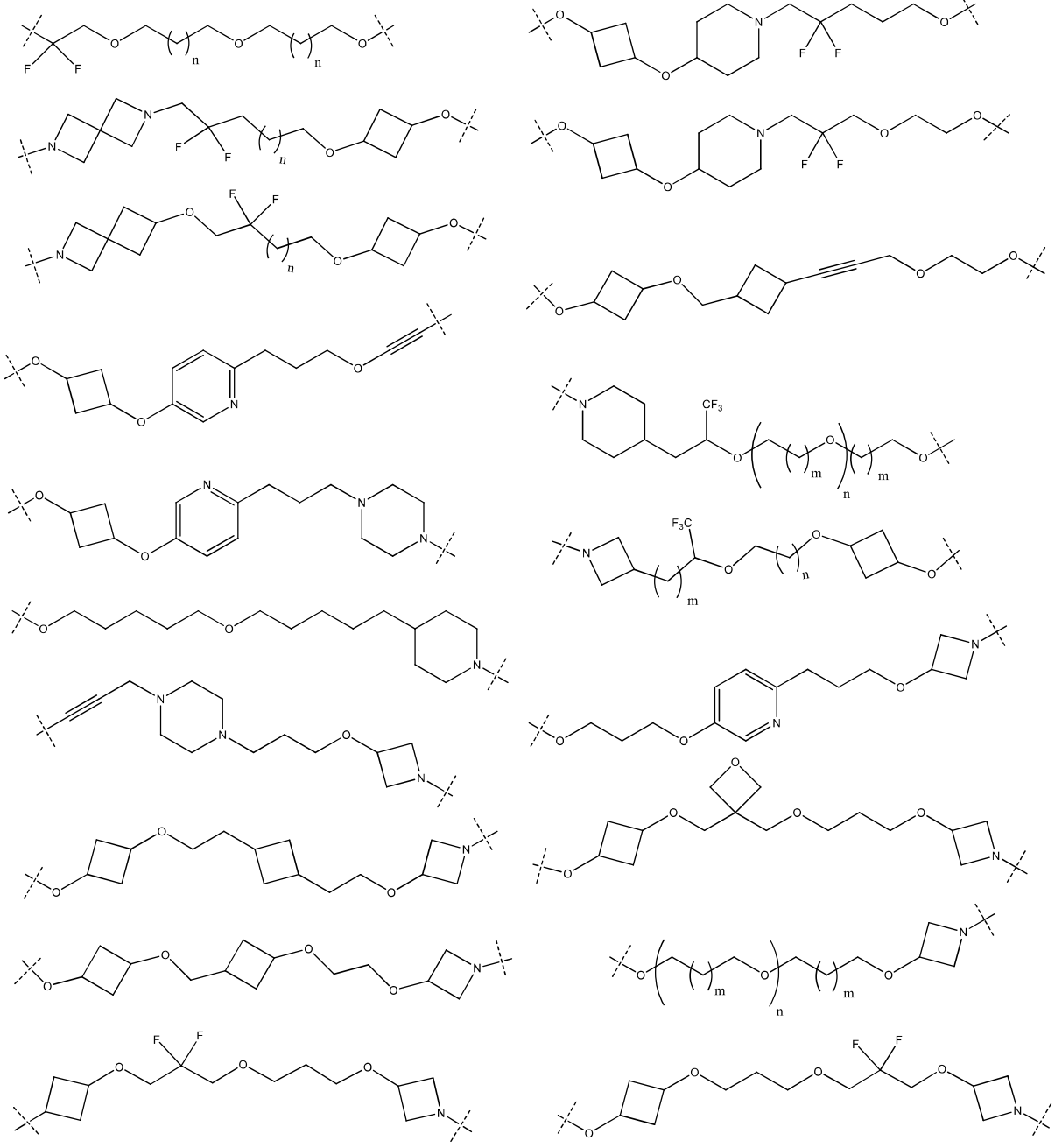


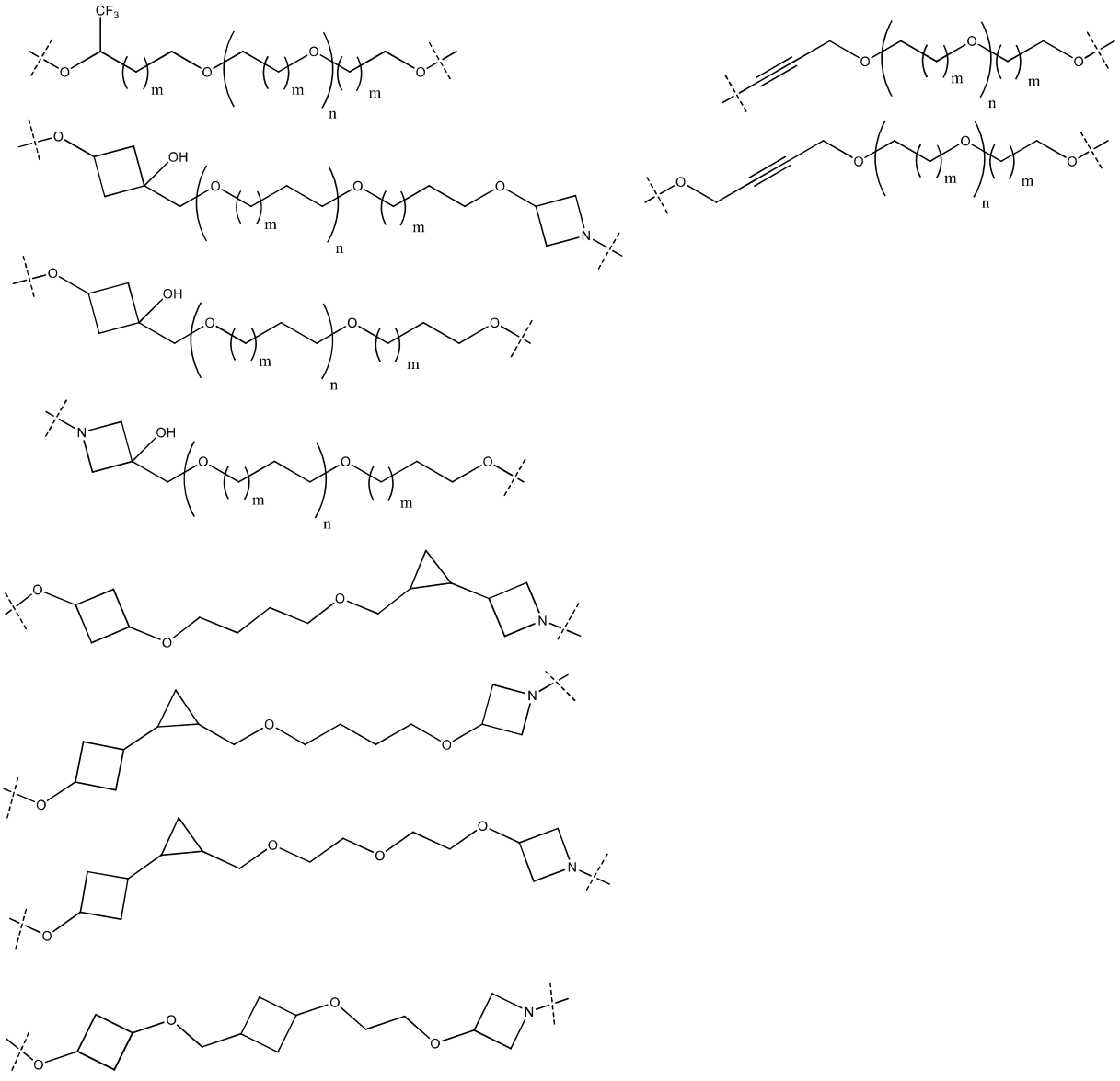


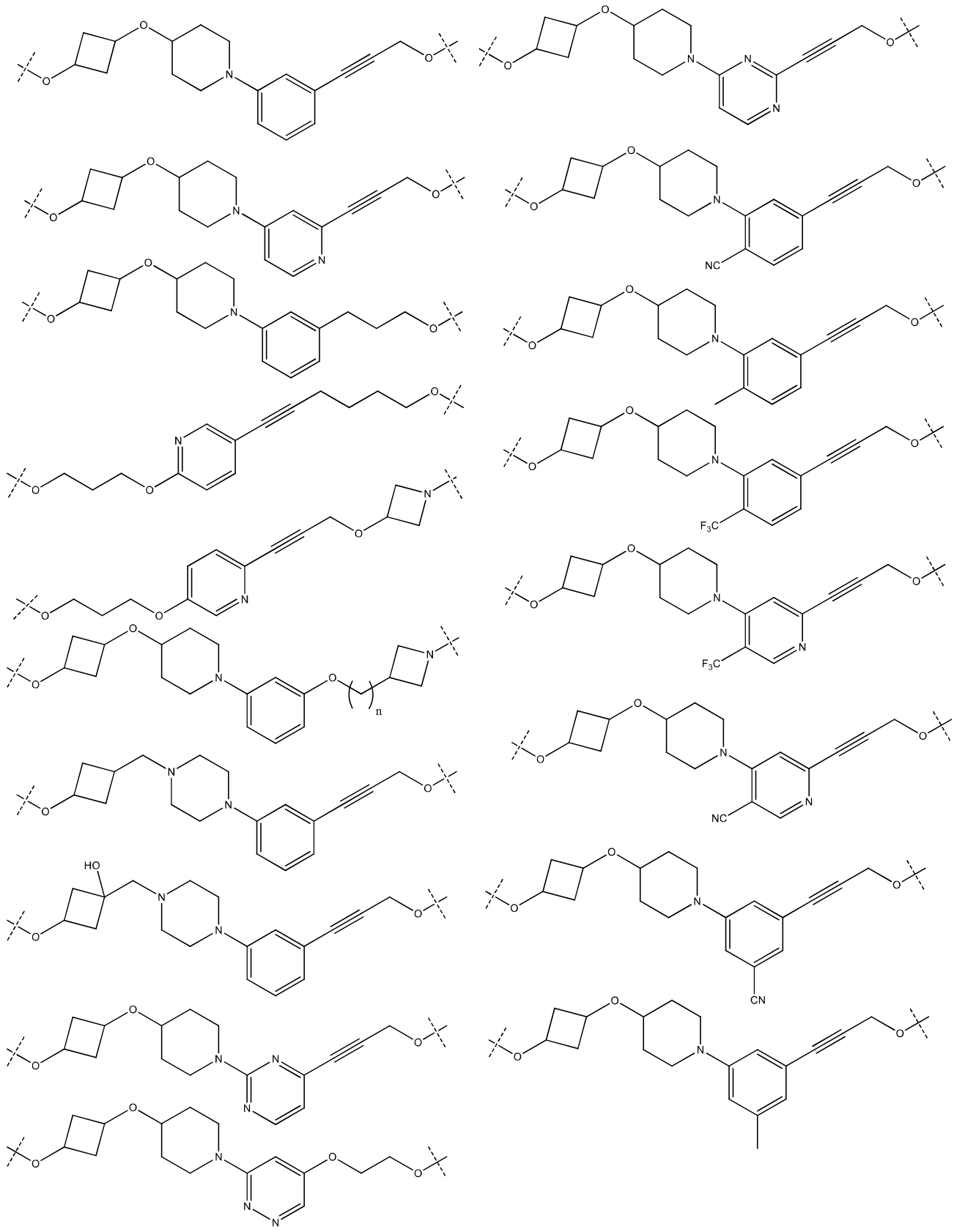


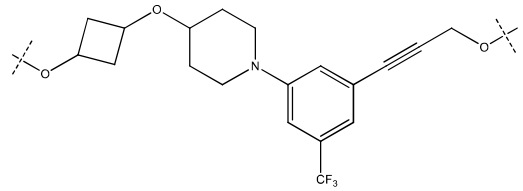


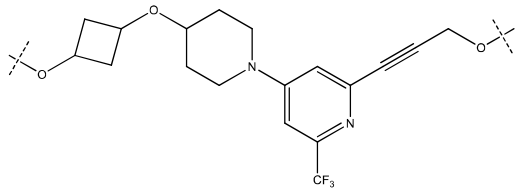


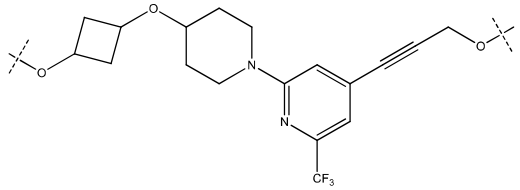


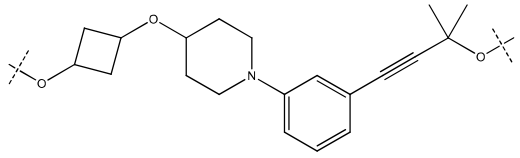


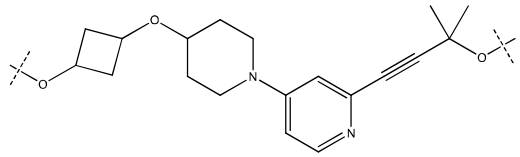


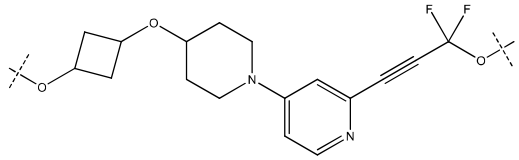


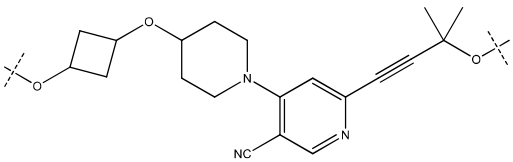


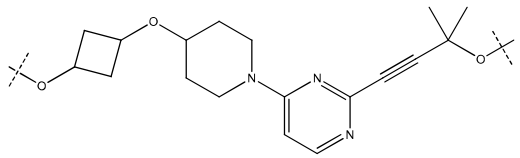


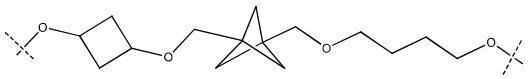


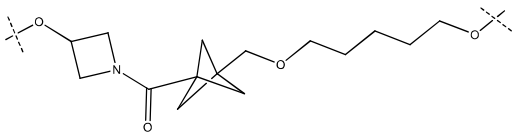




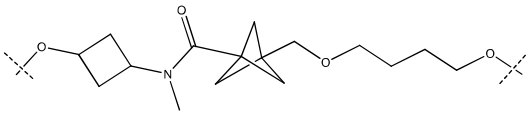


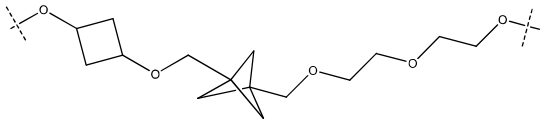




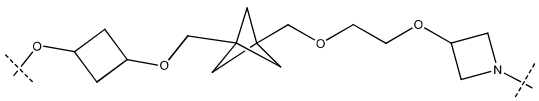


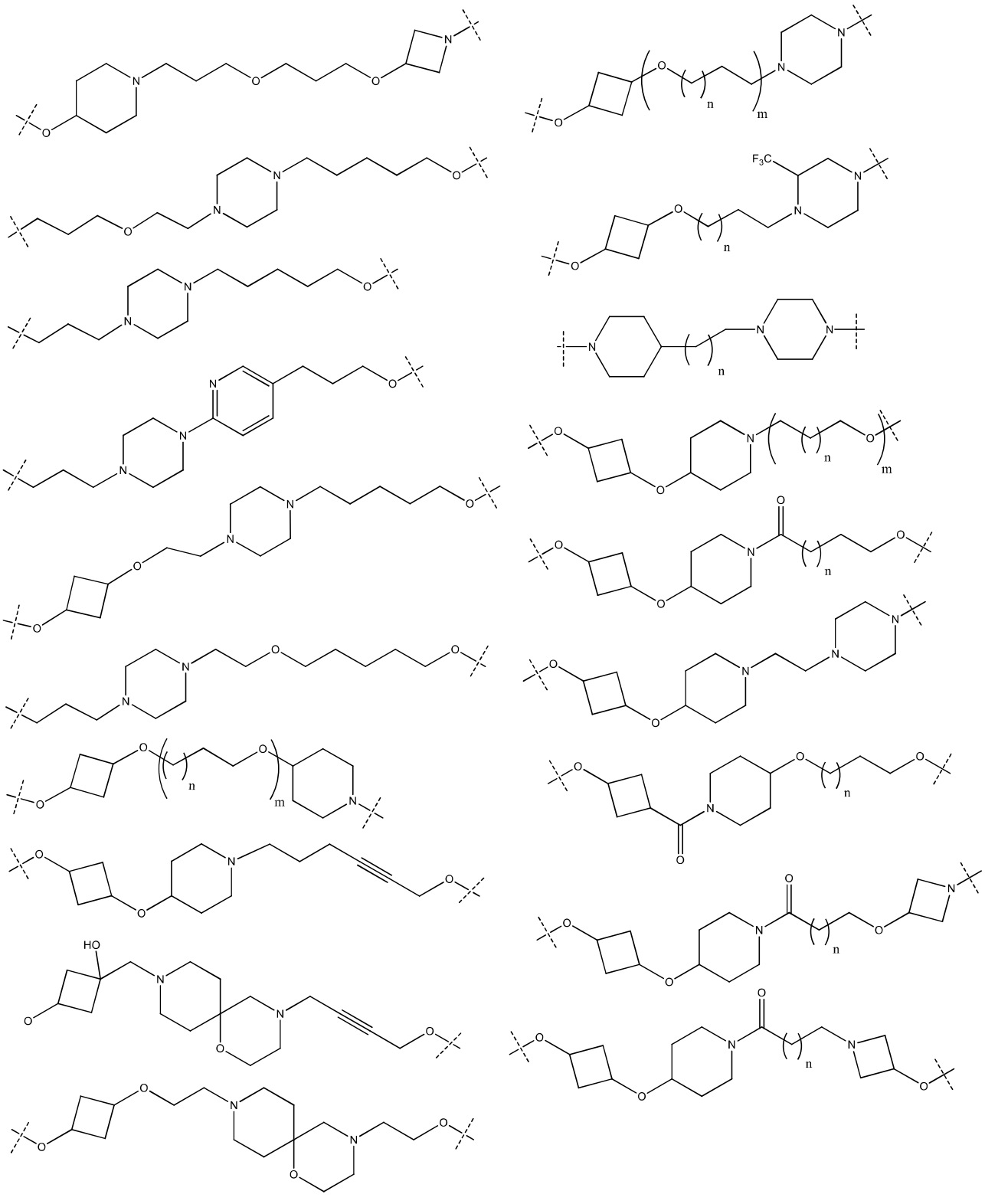


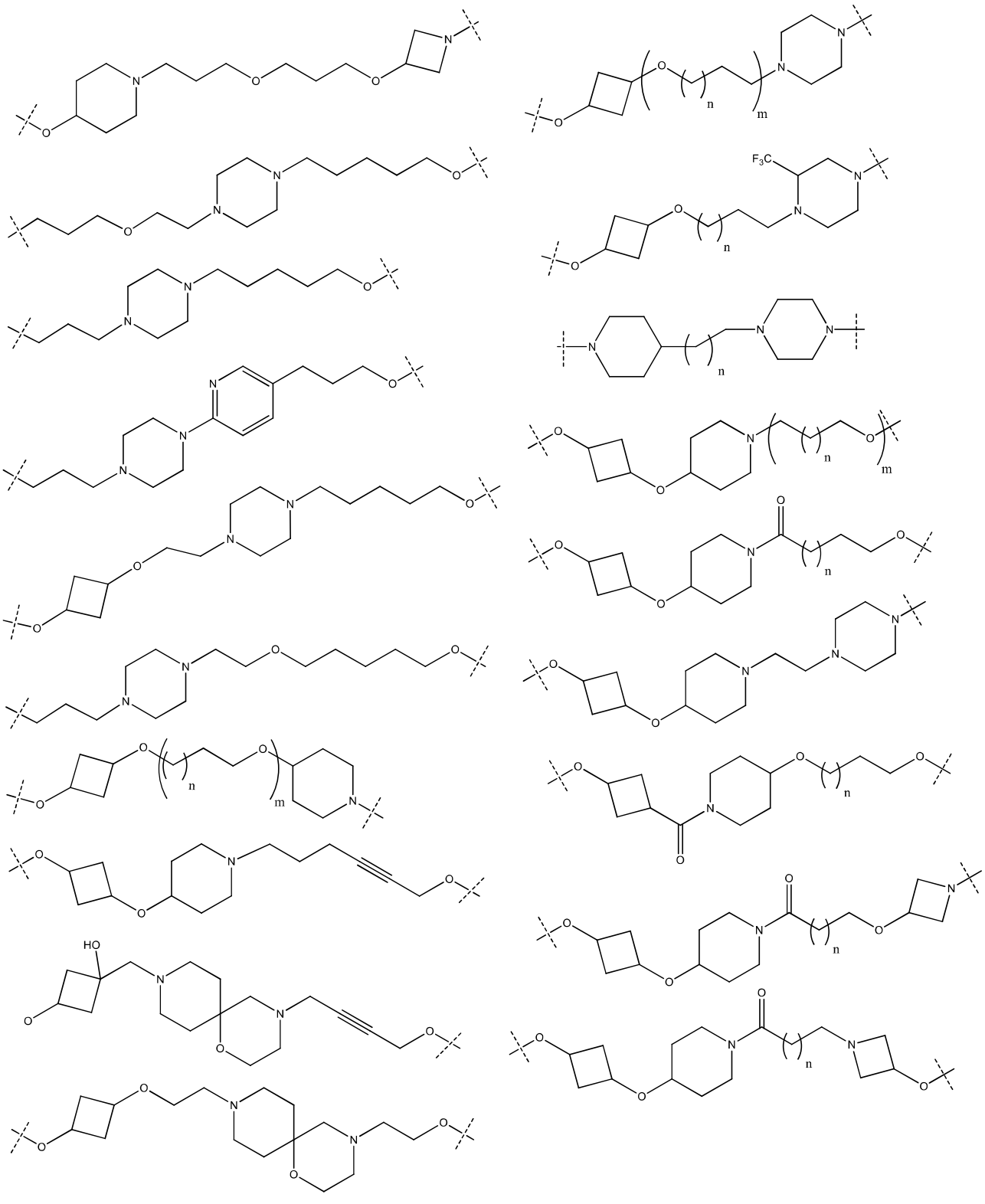


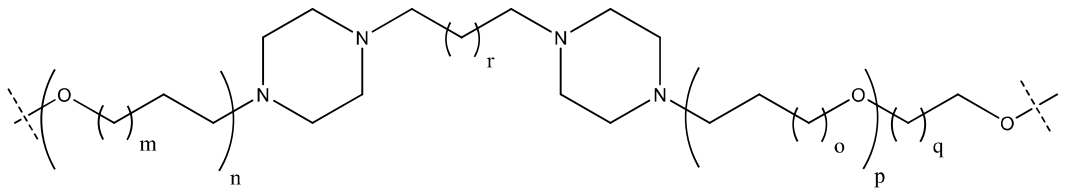


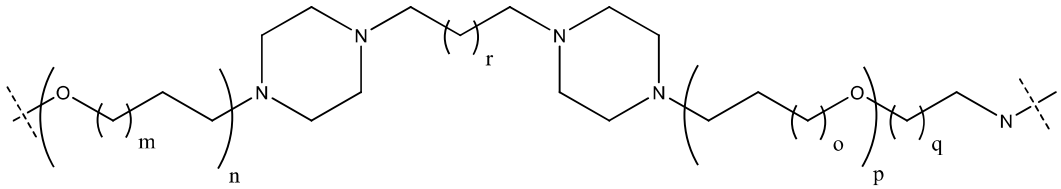


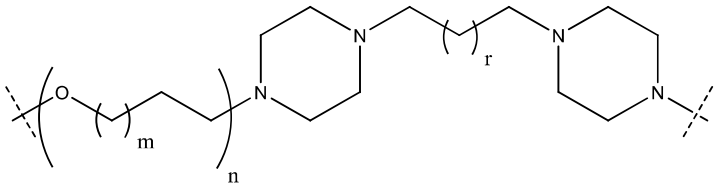


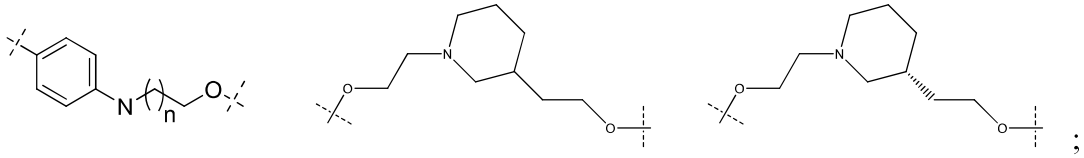


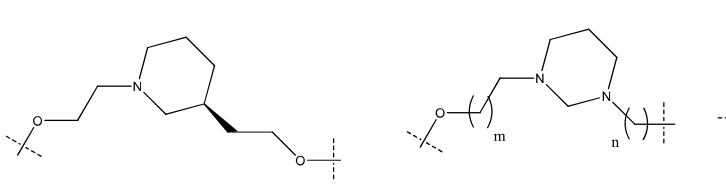


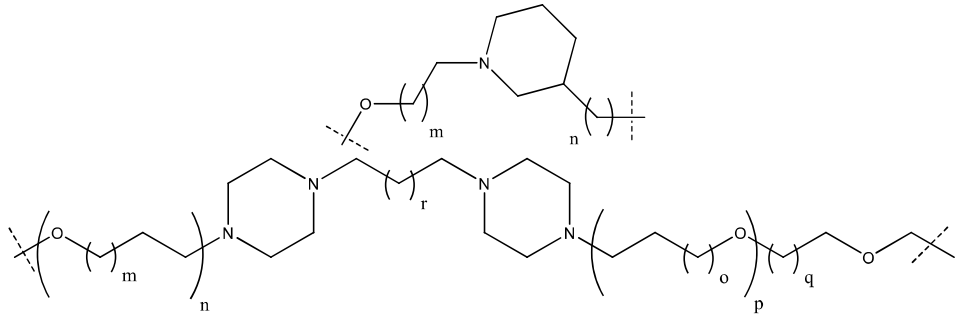


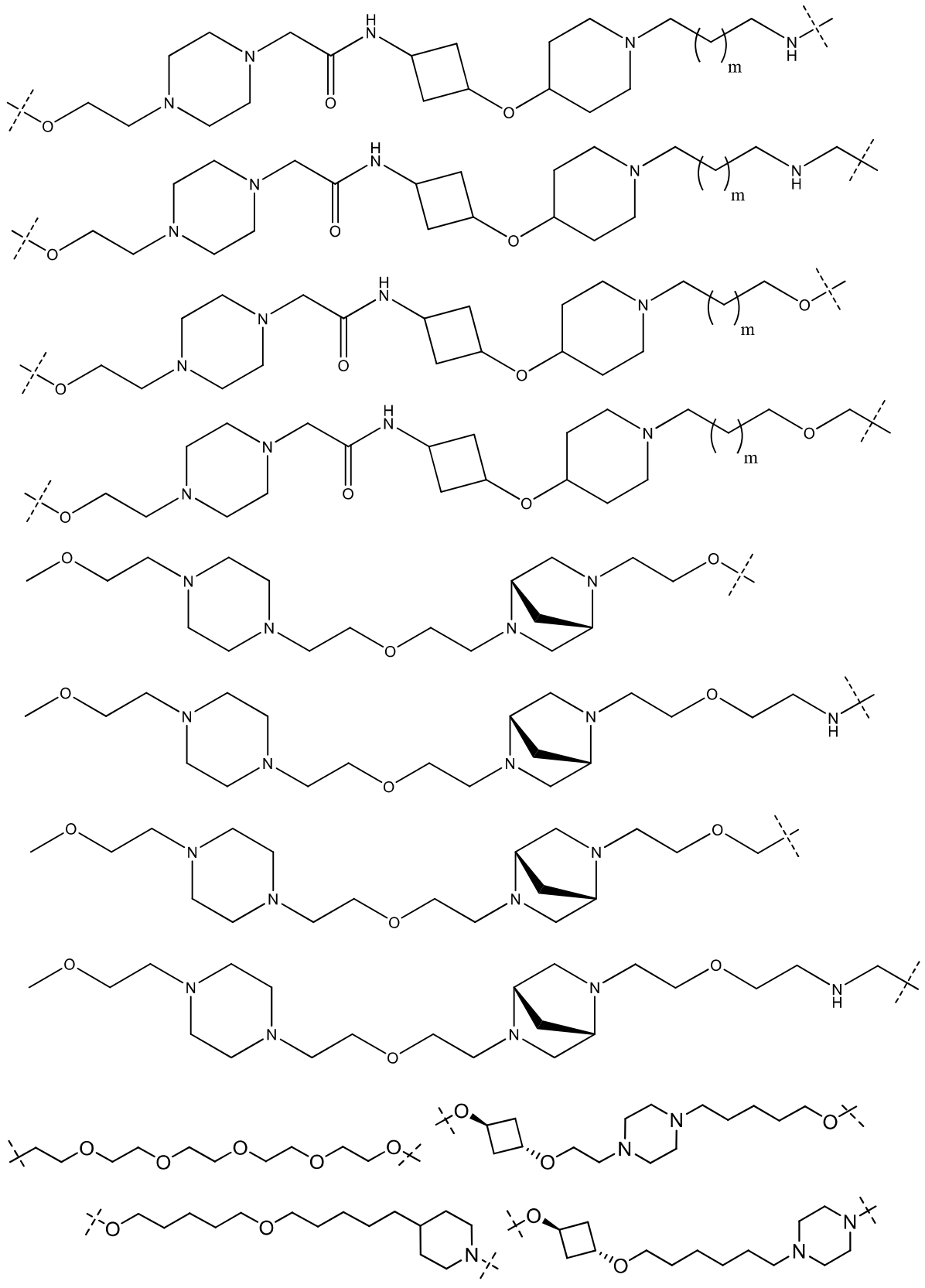


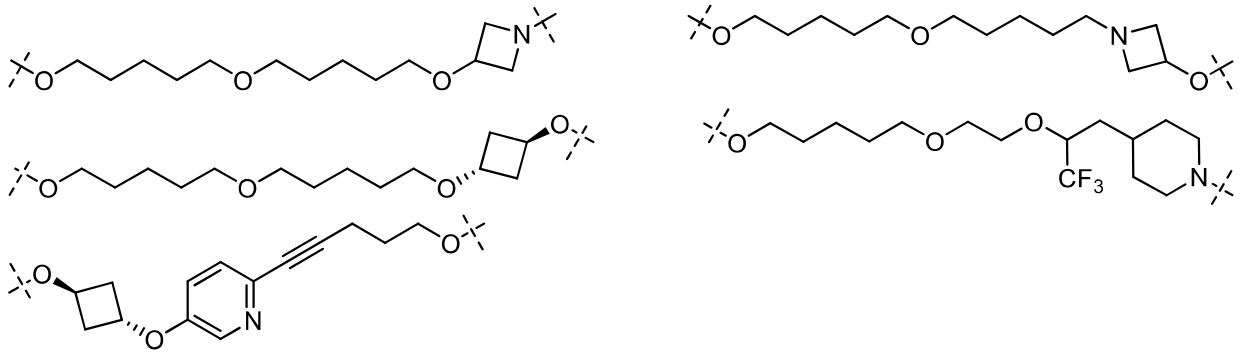






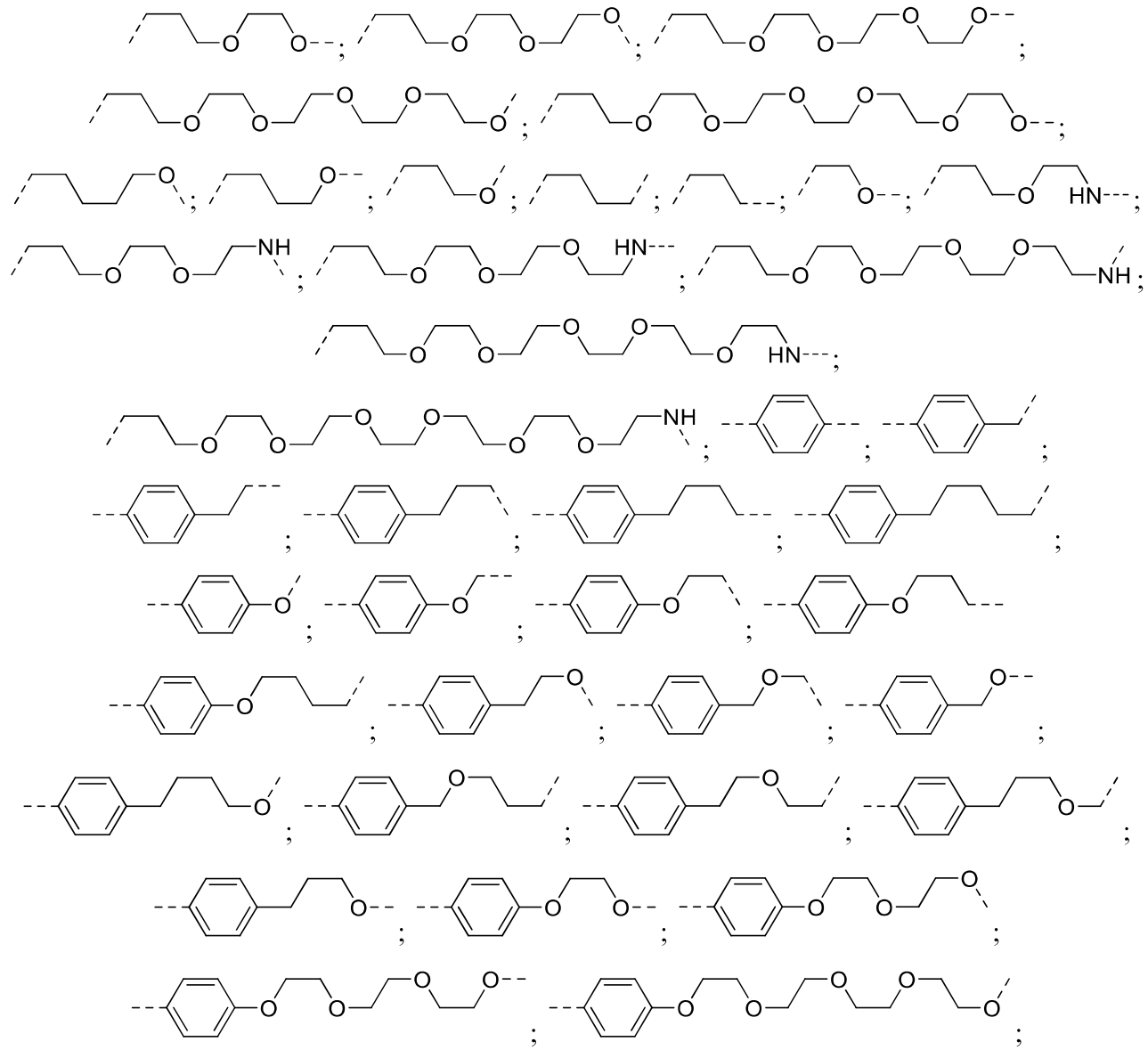


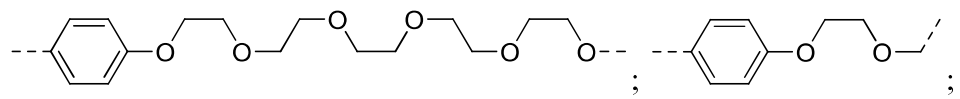
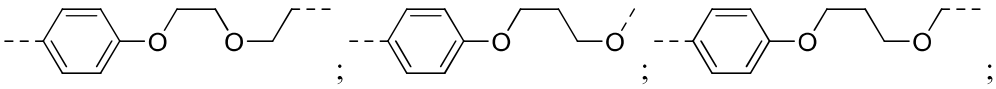
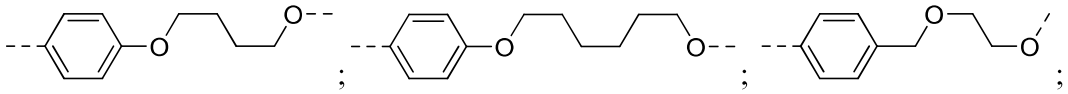
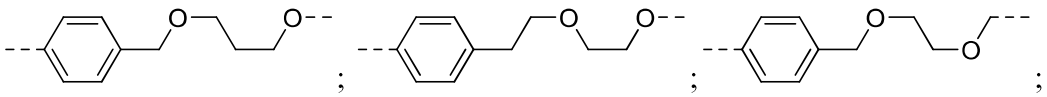
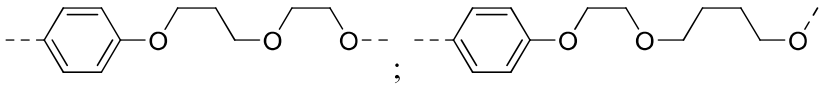
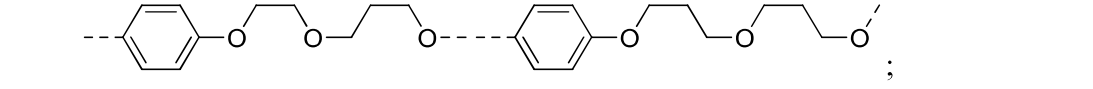
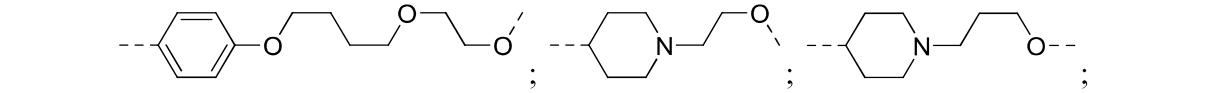
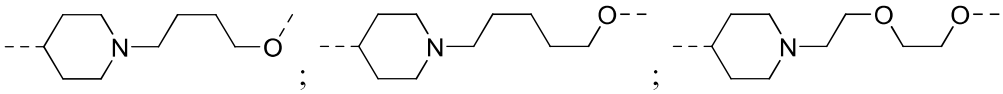
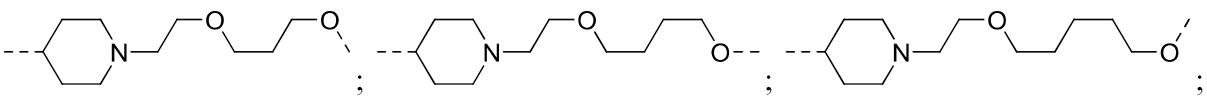
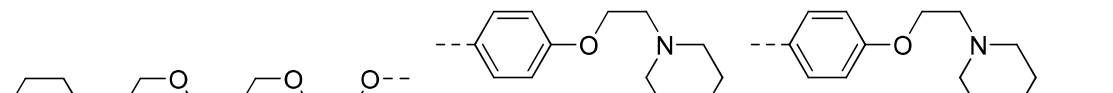
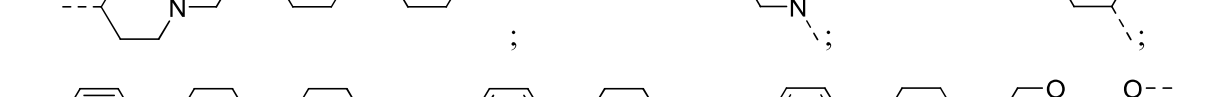
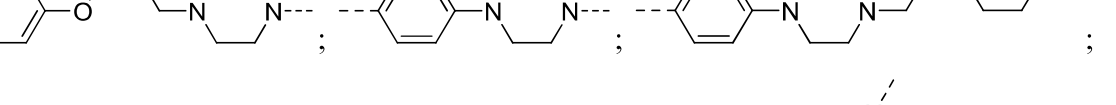
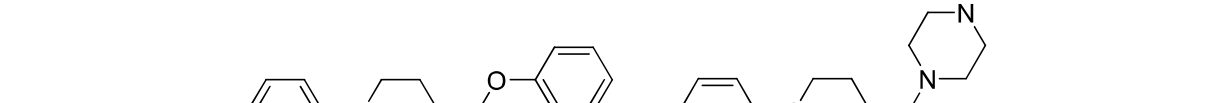


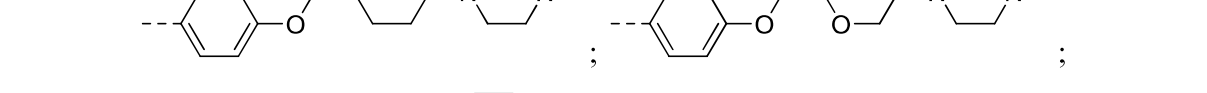
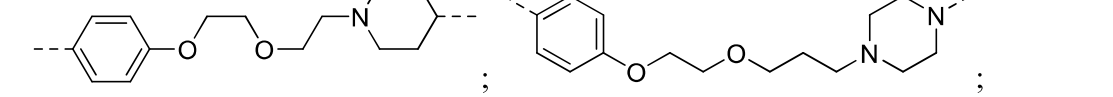


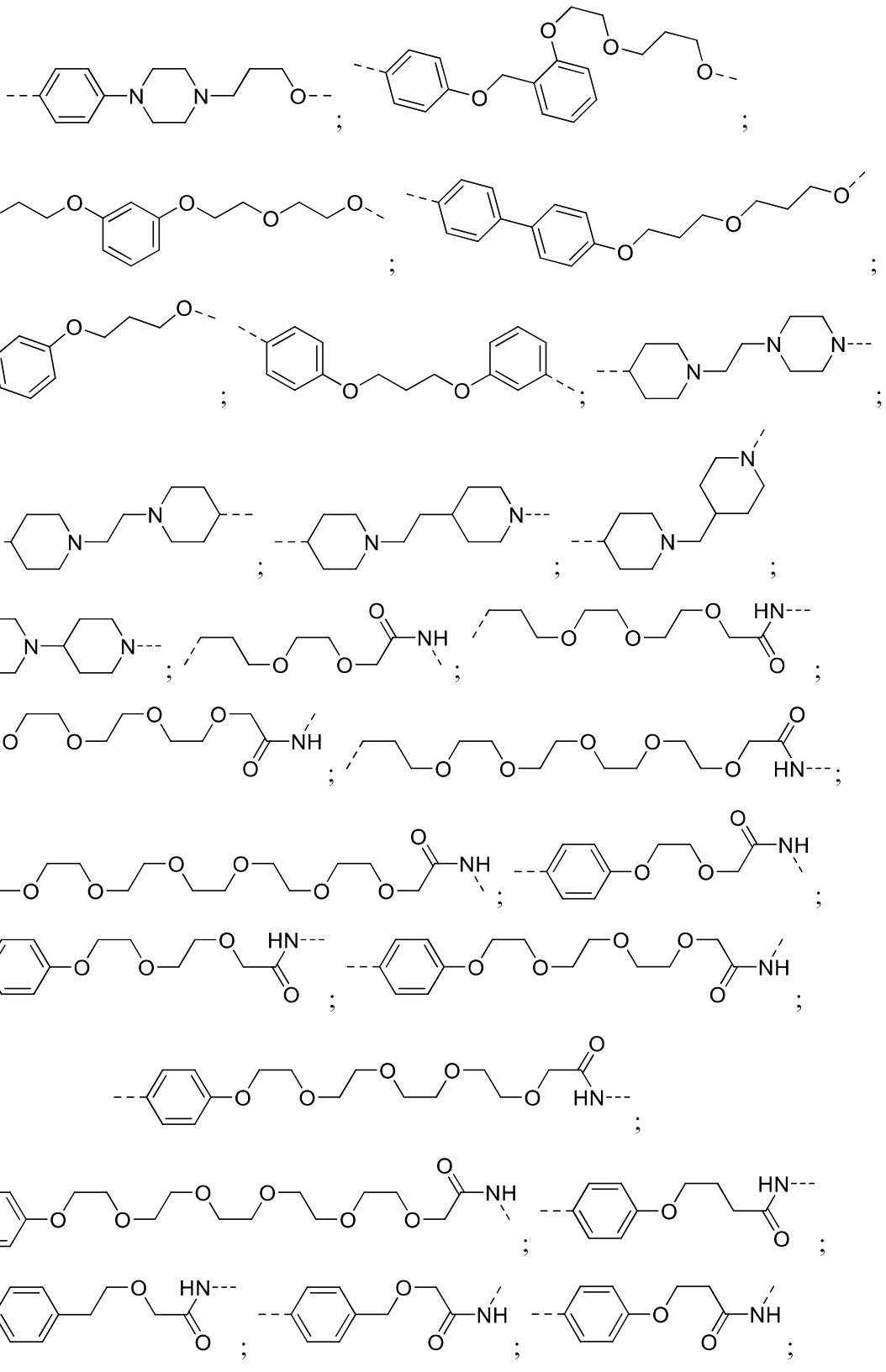
en donde cada m, n, o, p, q, o r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

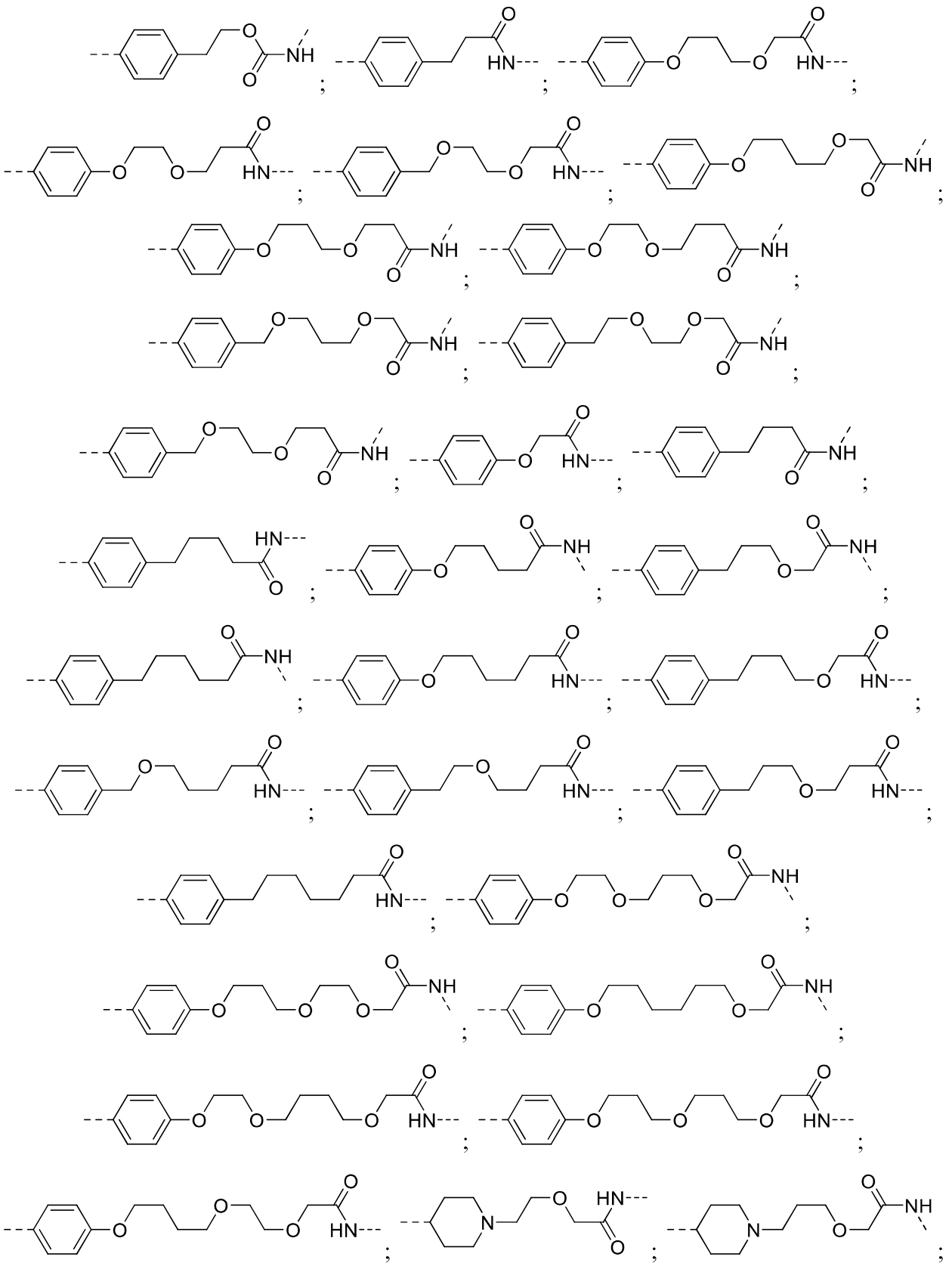
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, L se selecciona de:

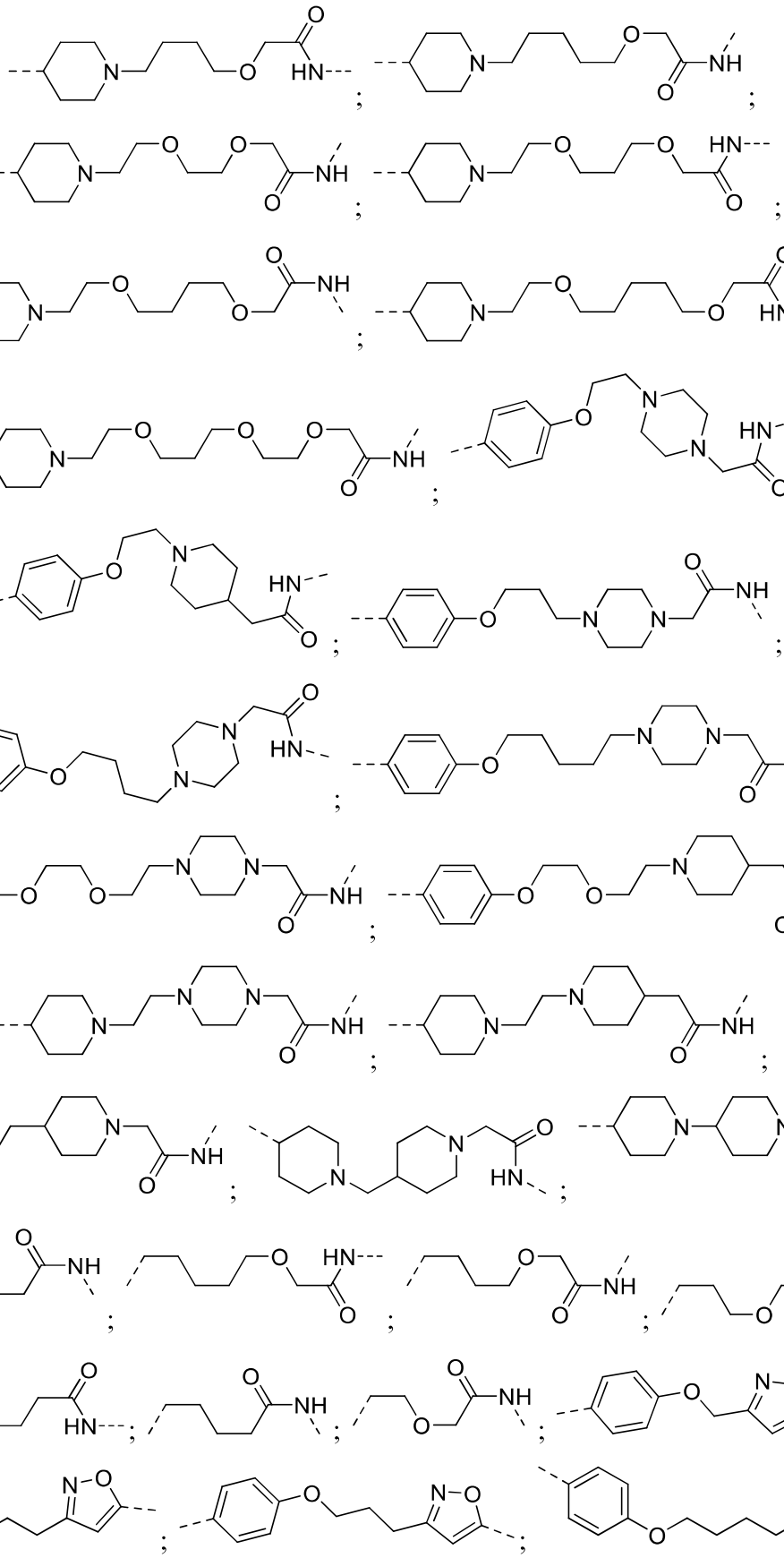


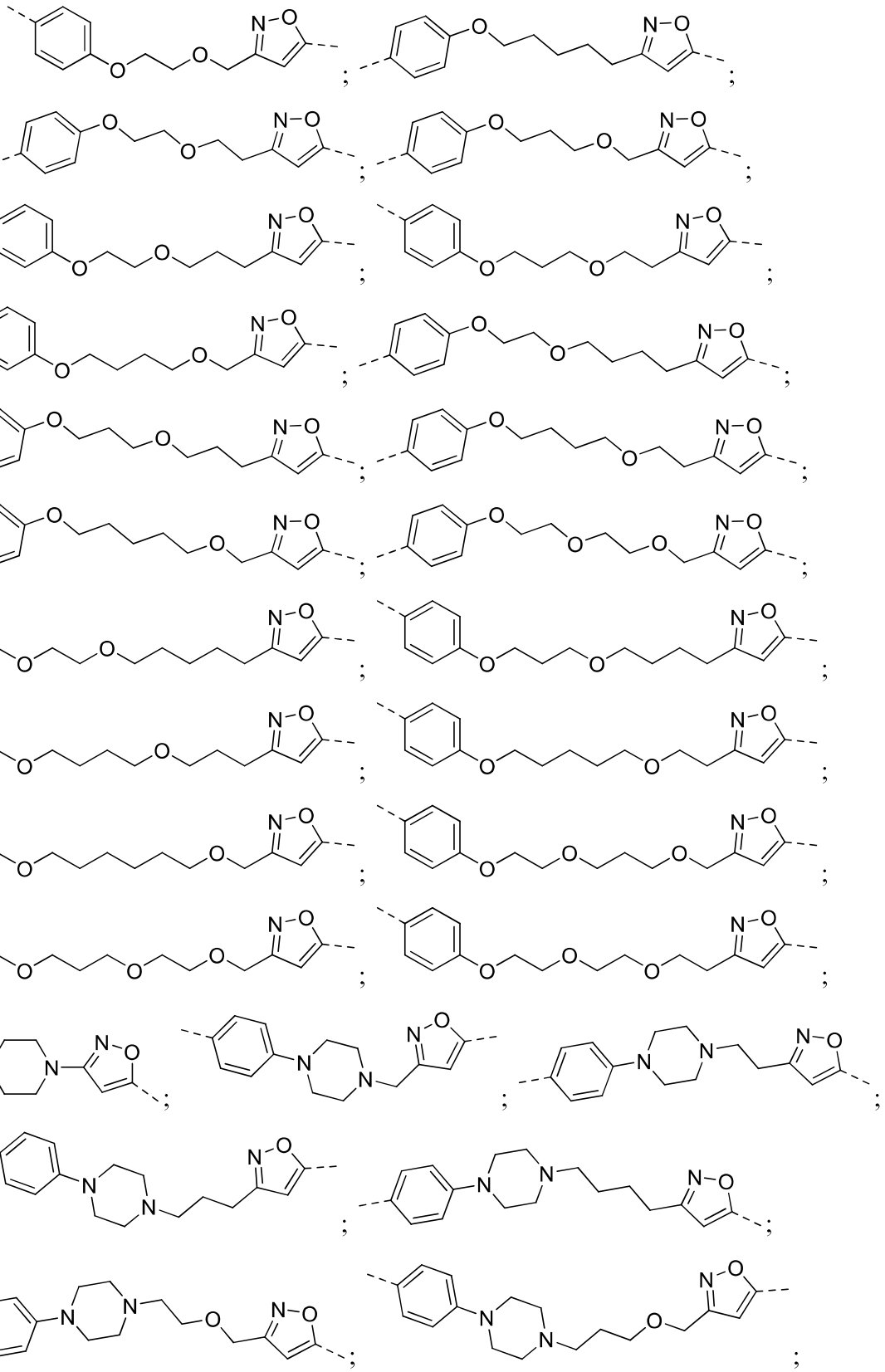














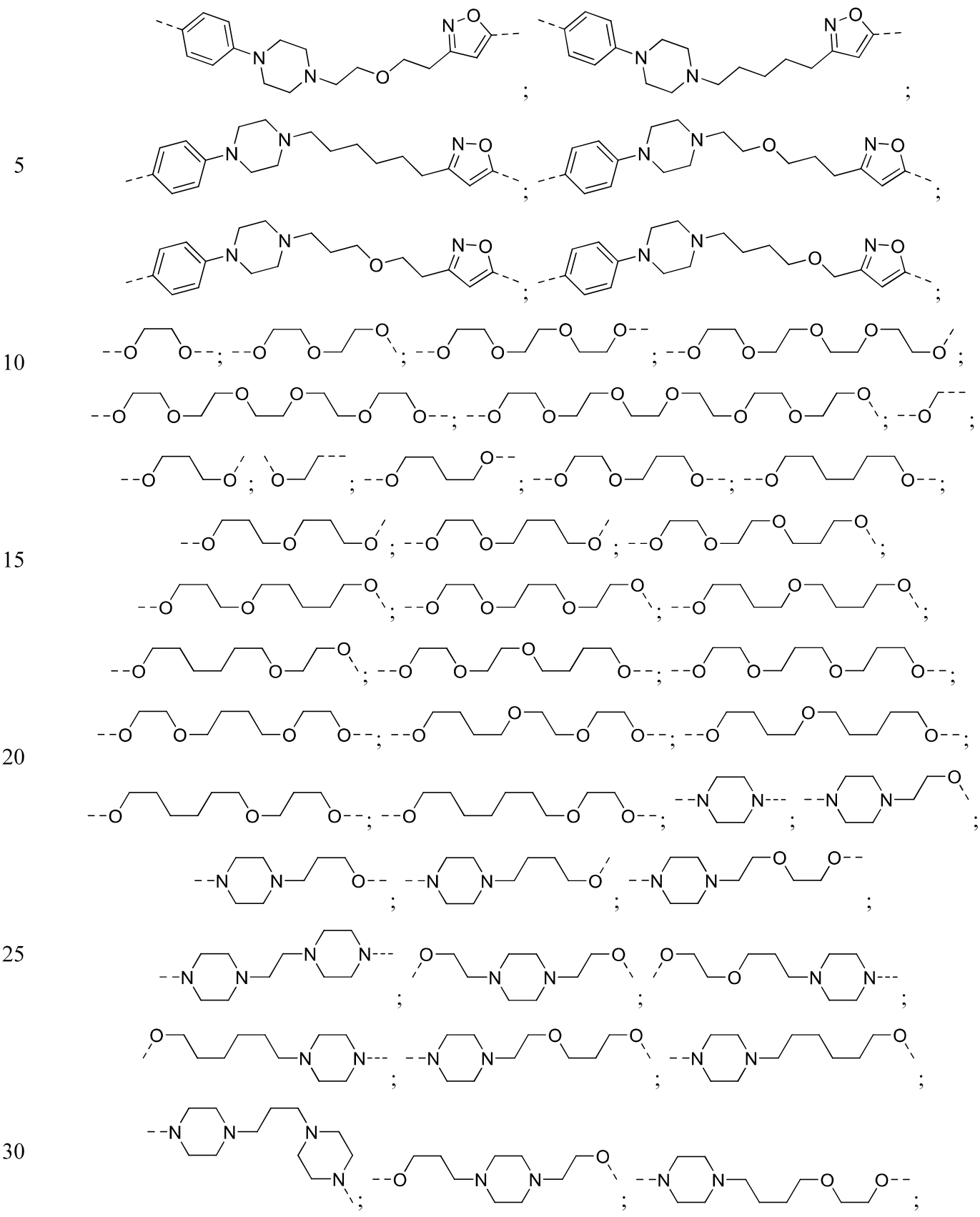



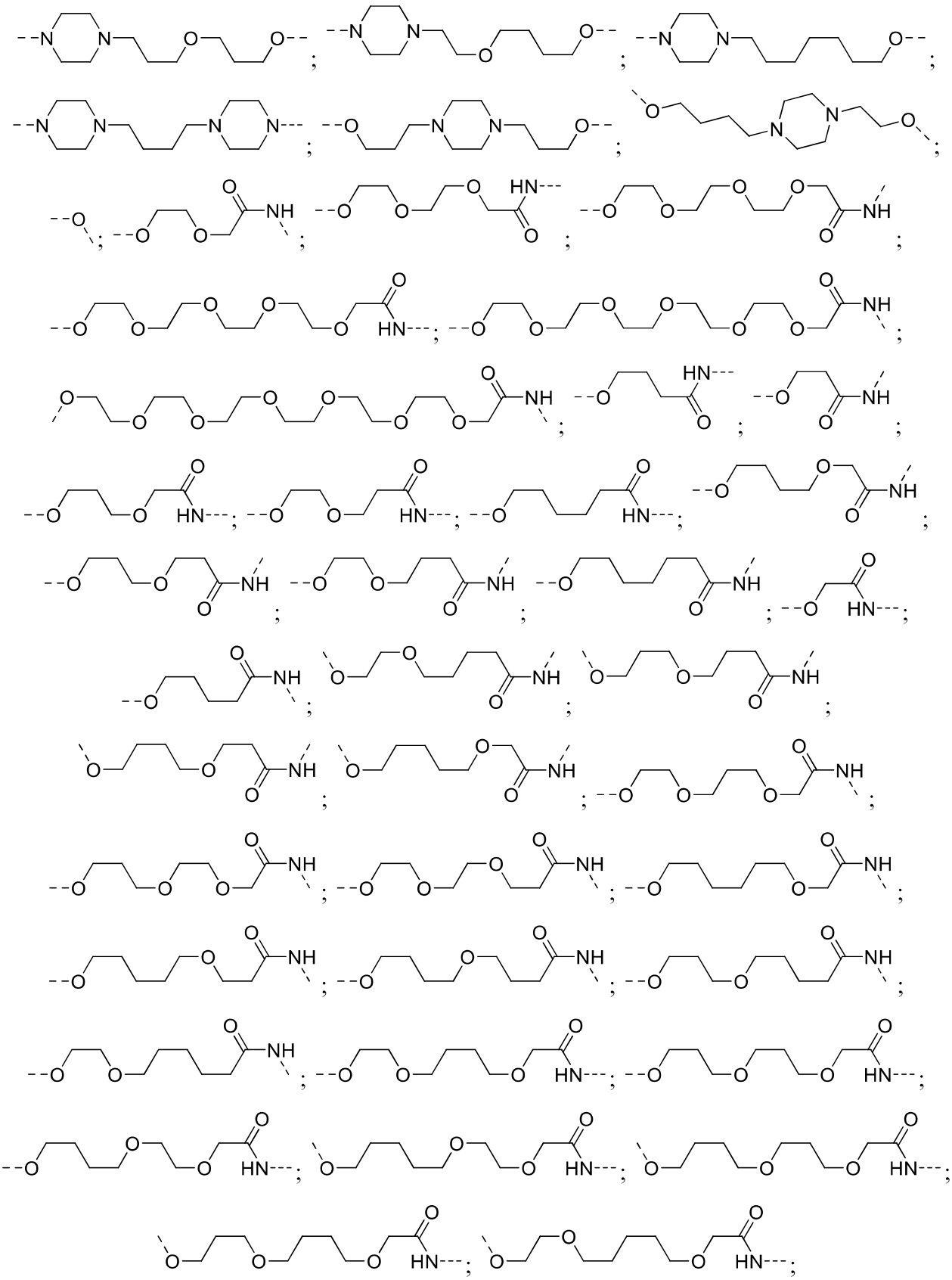



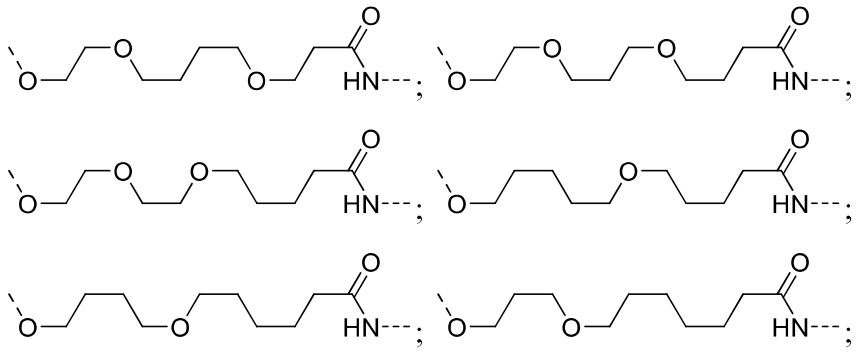


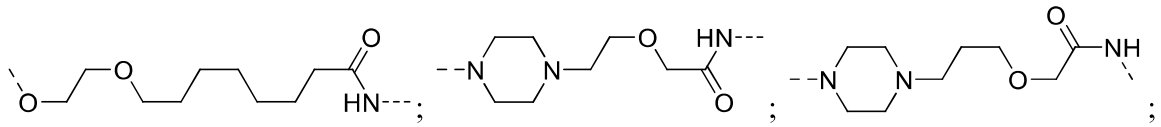


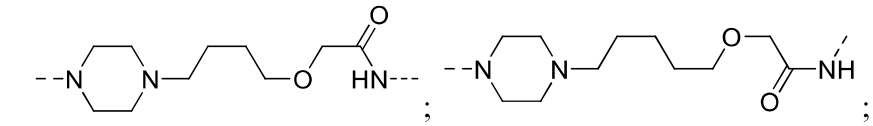


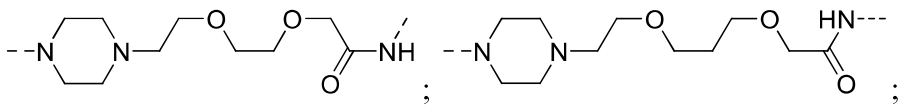


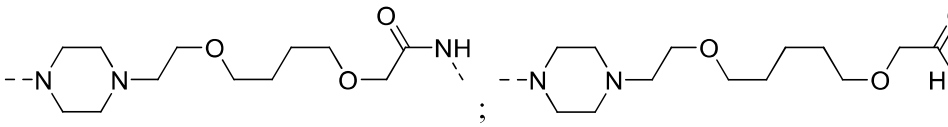


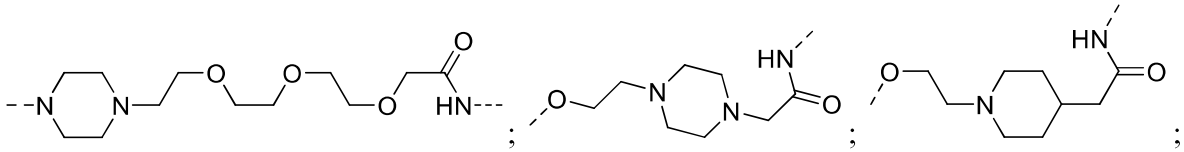


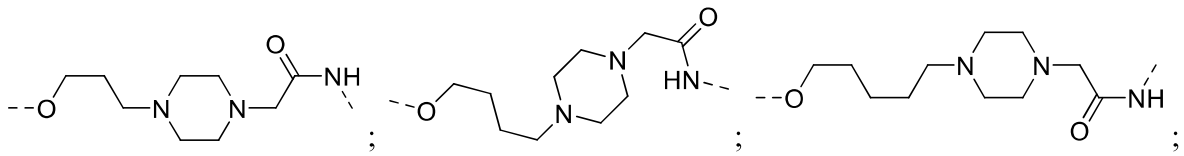


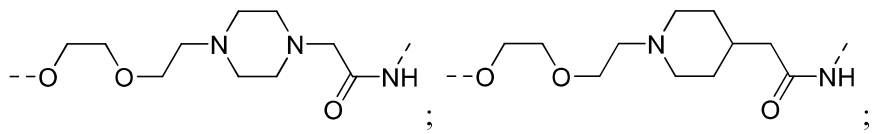


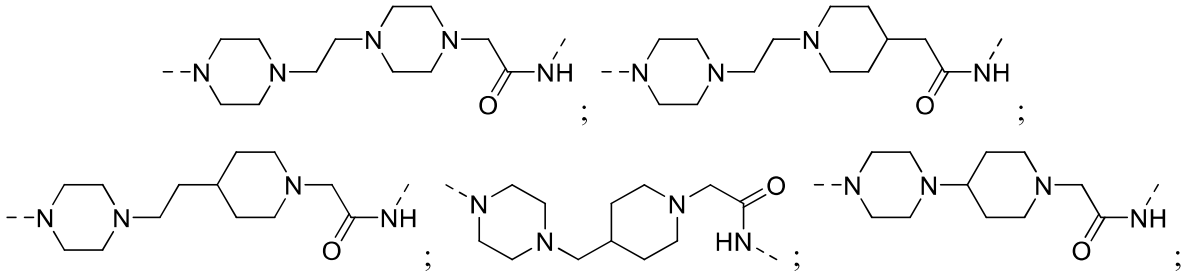


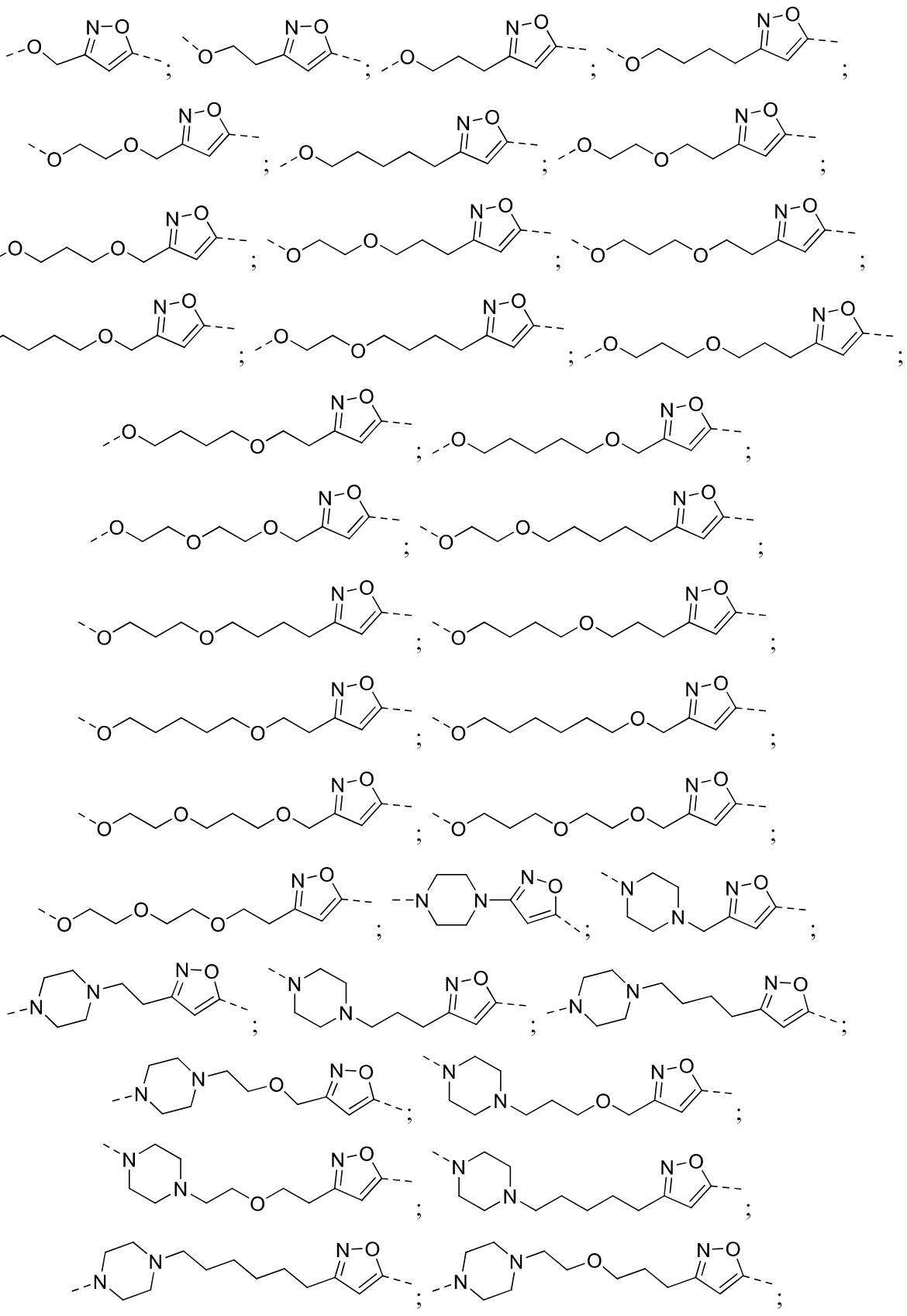


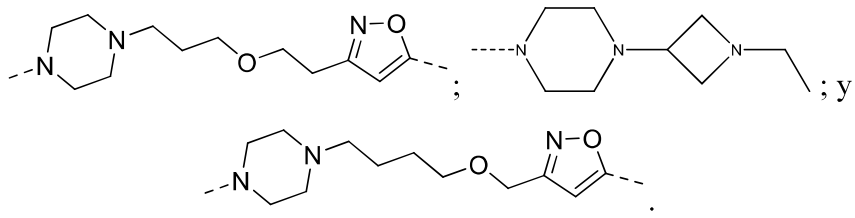






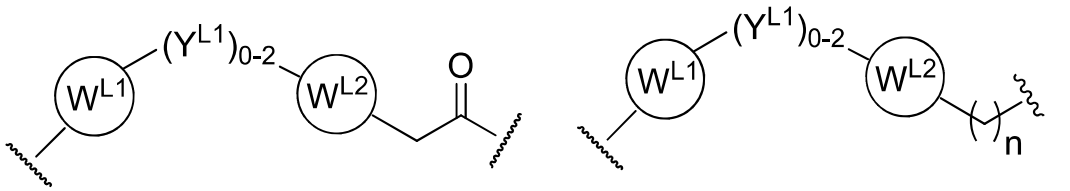






En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) es un grupo polietilenoxi opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol.

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



en donde:

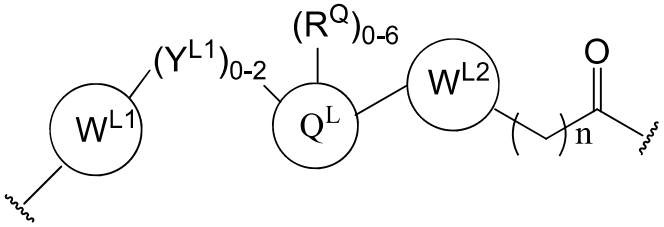
W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con RQ, cada RQ es independientemente un H, halo, OH, CN, CF3, C1-C6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), C1-C6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), 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, C1-C6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; o C1-C6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

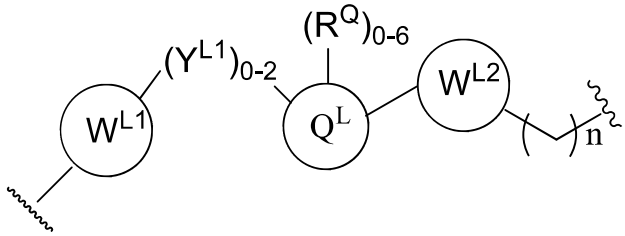
n es 0-10; y

una línea discontinua indica el punto de unión 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, C_{1-6} alquilo, 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, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_1-C_6 alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), C_1-C_6 alcoxi (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 sustituyen con O; C_1-C_6 alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

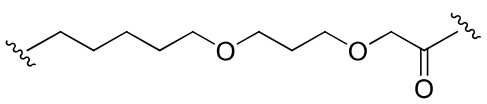
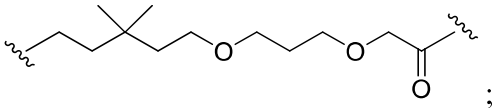
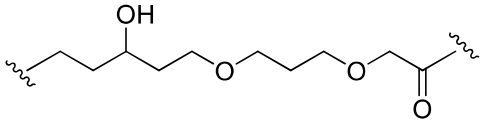
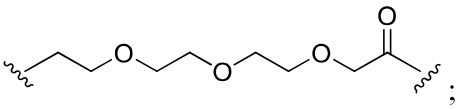
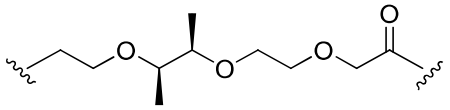
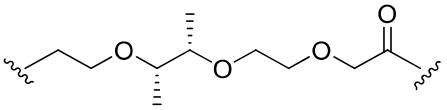
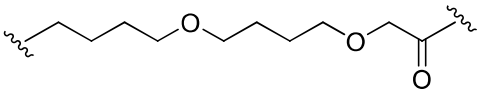
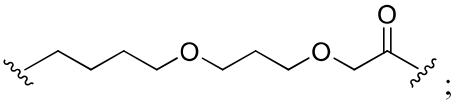
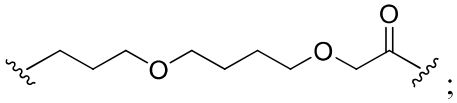
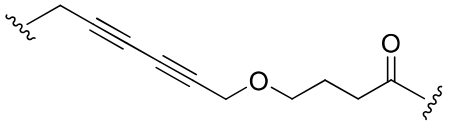
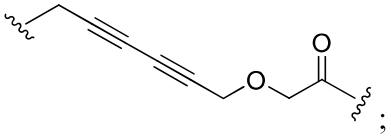
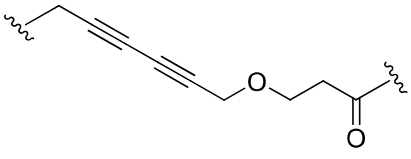
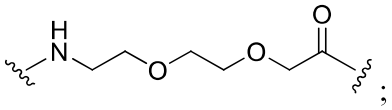
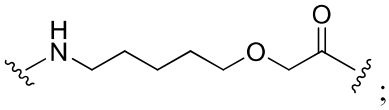
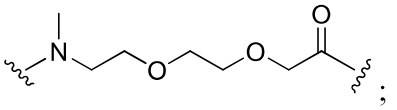
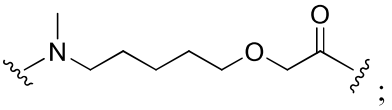
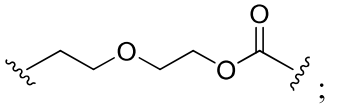
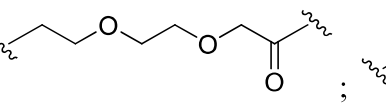
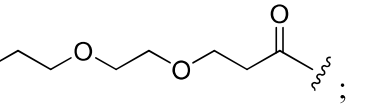
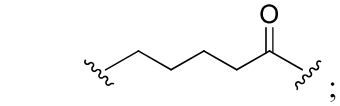
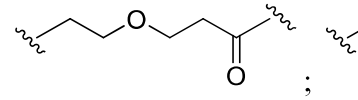
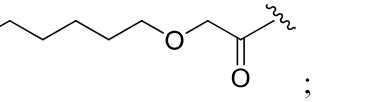
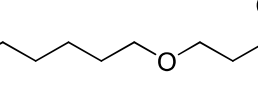
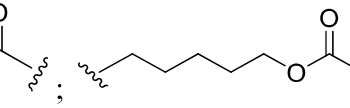
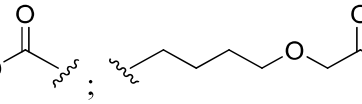
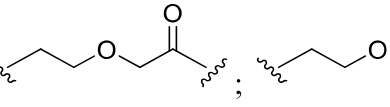
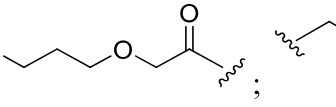
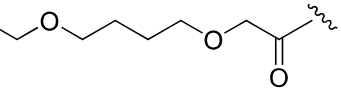
Q^L es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, que opcionalmente establecen puentes, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6}) alcoxi, o 2 grupos R^Q tomados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

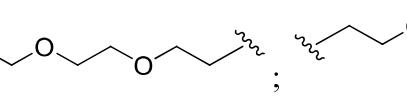
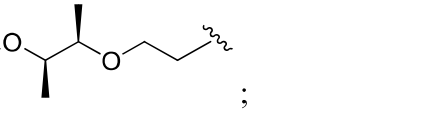
R^{YL1}, R^{YL2} son cada uno independientemente H, OH, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), o R^1, R^2 junto con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

n es 0-10; y

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

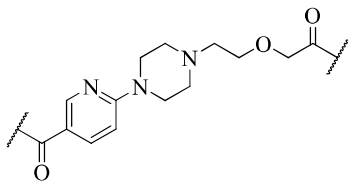
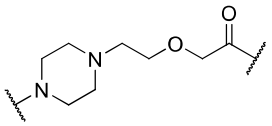
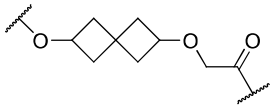
En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

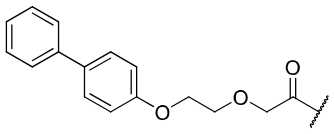
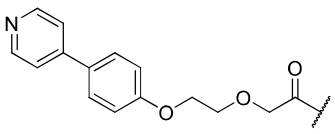
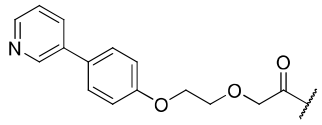

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

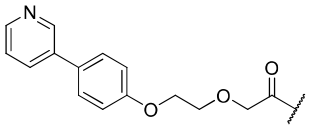
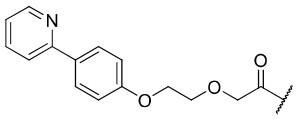
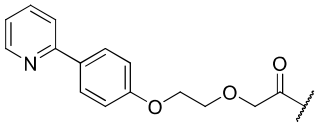
;

;

;

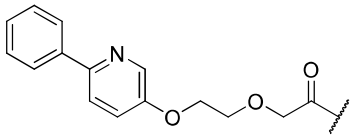
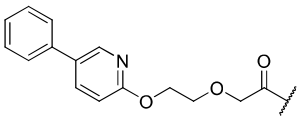
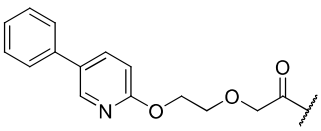
;

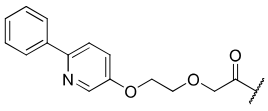
;

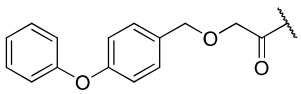
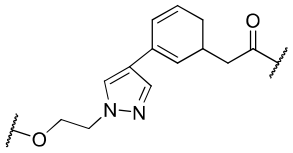
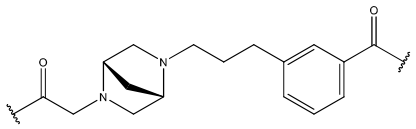
 ;  ;  ;

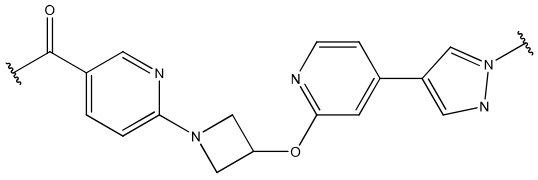
 ;  ;  ;

 ;  ;  ;

 ;  ;  ;

 ;

 ;  ;  ; y

 .

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, en donde el compuesto comprende múltiples ULM, múltiples PTM, múltiples enlazadores o cualquiera de sus combinaciones.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos de las Tablas 1, 2, 3, 4 o 5 (por ejemplo, se selecciona de los Compuestos 1-245).

Un aspecto adicional de la presente 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 un agente bioactivo adicional u otro compuesto bifuncional de la presente descripción.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el agente bioactivo adicional es un agente anticanceroso.

Otro aspecto de la presente 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 del receptor de estrógeno.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es un cáncer asociado con la acumulación y agregación del receptor de estrógeno.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es al menos uno de cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, endometriosis, o una combinación de estos.

En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, la enfermedad o trastorno es el cáncer de mama.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona los siguientes ejemplos de moléculas ER PROTAC (compuestos 1-245 de la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4 y Tabla 5), que incluyen sales, profármacos, polimorfos, análogos, derivados, y formas deuteradas de estos. En cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción, el compuesto de la presente descripción se selecciona de las Tablas 1, 2, 3, 4 y 5. Por ejemplo, el compuesto puede seleccionarse de los compuestos 1-245 en cualquier aspecto o modalidad descritos en la presente descripción.

Se describe una molécula bifuncional novedosa, que contiene una porción de reclutamiento del ER y una porción de reclutamiento de la Ligase E3 Cereblon, a través de la tecnología PROTAC. Las moléculas bifuncionales de la presente descripción degradan activamente el ER. La degradación de proteínas mediada por PROTAC proporciona una estrategia promisoria dirigida a las proteínas patológicas "no modificadas por fármacos" mediante enfoques tradicionales.

El contenido de todas las referencias, patentes, solicitudes de patentes pendientes y patentes publicadas, citadas en esta solicitud, se incorporan expresamente por este medio como referencia.

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar mediante el uso de no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las modalidades específicas de la descripción descrita en la presente descripción. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por las siguientes reivindicaciones. Se entiende que los ejemplos detallados y las modalidades descritas en la presente descripción se dan a manera de ejemplo únicamente con fines ilustrativos, y de ninguna manera se consideran limitantes de la descripción. Se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de estos a los expertos en la técnica y se incluyen dentro del espíritu y el alcance de esta solicitud y se consideran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, las cantidades relativas de los ingredientes pueden variarse para optimizar los efectos deseados, pueden añadirse ingredientes adicionales y/o pueden sustituirse ingredientes similares por uno o más de los ingredientes descritos. Las características y funcionalidades ventajosas adicionales asociadas con los sistemas, métodos y procesos de la presente descripción serán evidentes a partir de las reivindicaciones adjuntas. Además, los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar mediante el uso de no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las modalidades específicas de la descripción descrita en la presente descripción. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por las siguientes reivindicaciones.